



**Centro de Investigación en Alimentación
y Desarrollo, A.C.**

**ASOCIACIÓN DE VITAMINAS ANTIOXIDANTES CON
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES EN
MUJERES ADULTAS: ESTUDIO PILOTO DE CASOS Y
CONTROLES**

Por:

Sue Helen Montes Tirado

TESIS APROBADA POR LA

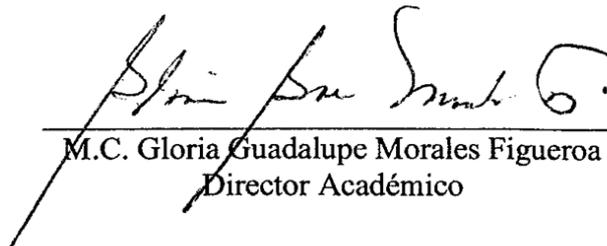
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

APROBACIÓN

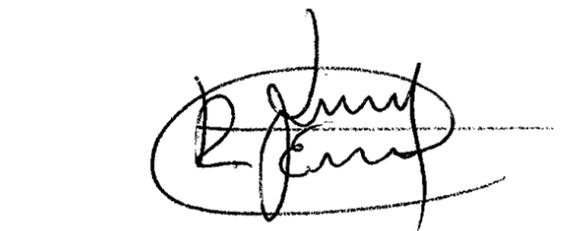
Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de **Sue Helen Montes Tirado** la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



M.C. Gloria Guadalupe Morales Figueroa
Director Académico



Dr. Luis Quihui Cota
Asesor



Dr. Julián Esparza Romero
Asesor

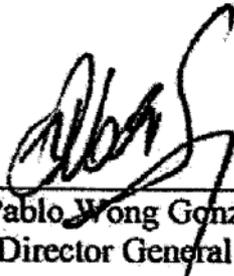


Dra. Verónica López Teros
Asesor

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se de crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el financiamiento del presente estudio y por permitirme continuar mi formación profesional.

Al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., por la oportunidad otorgada para realizar mi estudio de posgrado y permitirme superarme tanto en el ámbito profesional como personal.

A la M.C. Gloria Guadalupe Morales Figueroa, por recibirme en su equipo de trabajo, y confiar en mí para su realización. Gracias por su infinita paciencia, confianza y motivación para la culminación de este proyecto con éxito. Gracias por cada consejo, por escucharme siempre y por hacer de mi estancia en CIAD un tiempo agradable y llevadero. Muchas gracias.

A los miembros de mi comité de tesis. Al Dr. Luis Quihui Cota, por recibirme en su laboratorio y por sus conocimientos compartidos, así como su accesibilidad y disponibilidad para la mejora de este trabajo. Al Dr. Julián Esparza Romero, por su apoyo y tiempo dedicado en la metodología y análisis estadísticos de este proyecto; así como para hacerme sentir parte de su equipo, gracias. A la Dra. Verónica López Teros por recibirme en su laboratorio para el análisis de las muestras sanguíneas de este proyecto, así como por sus observaciones para el enriquecimiento de este trabajo, y su gran accesibilidad siempre.

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESON) por permitirme trabajar con ellos en este proyecto, principalmente al Dr. Manuel Valenzuela Zamorano, Dr. Oscar Manuel Olivas López y Dr. Edmundo Cano Salazar, quienes fueron esenciales para este proyecto.

A la Universidad de Sonora, por la facilitar sus instalaciones de laboratorio, para el pertinente análisis de muestra sanguínea de este trabajo.

A todas las mujeres que participaron voluntariamente en el estudio, por su tiempo y confianza.

Al M.C Orlando Tortoledo Ortiz por sus conocimientos compartidos en la estandarización de la técnica de laboratorio, para la realización del trabajo de campo de este trabajo. Gracias por su amabilidad y paciencia. A la LCN. Jessica Ávila Prado, por su colaboración en el trabajo de campo, en el laboratorio de la Universidad de Sonora, por toda su ayuda, amabilidad, tiempo y accesibilidad. A la M.C. Karla Olivas Matas, por toda su ayuda en el trabajo de campo. Muchas gracias por su tiempo, dedicación y apoyo.

A cada uno de mis maestros en mis dos años de posgrado, por compartir sus conocimientos y ser parte fundamental de mi crecimiento profesional.

De manera especial me gustaría agradecer a mis compañeras y sobre todo amigas, Mónica García y Ana Cristina García, por su gran apoyo, comprensión, consejos y por recordarme constantemente que con amigos el camino es más fácil. Gracias por hacer de mi estancia en la maestría, la mejor de las experiencias, por cada risa, por cada palabra de ánimo, y su gran amistad.

Finalmente, agradezco a mi familia y amigos por apoyarme, y creer en mí. A mi prima Cynthia, mis amigos Manola, Sandra, Diana, Raúl, Denisse y Anahy, por ser las personas que siempre están en los momentos de dificultad para apoyarme y en los momentos de felicidad para celebrar conmigo. Gracias.

DEDICATORIA

A Dios, por guiar cada uno de mis pasos y ser mi fortaleza en los momentos de dificultad.

A mi mamá, mi mayor ejemplo, y quien me motiva a ser una mejor persona cada día. Por su amor infinito, y su apoyo incondicional en cada uno de mis pasos; por motivarme a cumplir cada una de mis metas y enseñarme con su ejemplo a ser una persona de bien. Gracias siempre mamá.

A mi papá, por motivarme a cumplir mis metas, y recordarme siempre que cada una de ellas debe conducirme hacia un crecimiento profesional y personal, y sobre todo impulsarme a siempre ser feliz.

A mi hermana Carito, por ser mi compañera en las buenas y en las malas, por siempre estar al pendiente de mí, por sus consejos, su apoyo, y recordarme que nunca estoy sola. Gracias por ser la mejor hermana, confidente y amiga en este camino llamado vida.

CONTENIDO

APROBACIÓN	2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	3
AGRADECIMIENTOS	4
DEDICATORIA	6
CONTENIDO	7
LISTA DE TABLAS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES	14
2.1 Neoplasias Intraepiteliales en Cérvix	14
2.2 Diagnóstico de las NIC.....	14
2.2.1 Histopatología.....	15
2.2.2 Colposcopia	15
2.2.3 Citología	15
2.2.4 Método Molecular para Detección del VPH Asociado a la Presencia de NIC	15
2.3 Tratamiento para las NIC	16
2.4 Neoplasias Intraepiteliales de Cérvix: Factores de Riesgo para su Desarrollo	17
2.4.1 Virus del Papiloma Humano (VPH).....	17
2.4.2 Conducta Sexual	18
2.4.3 Tabaquismo.....	18
2.4.4 Factores Hormonales	19
2.4.5 Nivel Socioeconómico.....	19
2.4.6 Dieta.....	19
2.5 Antioxidantes.....	20
2.5.1 Función Antioxidante de la Vitamina A, E y Carotenoides.	20
2.5.2 Definición de Carotenoides	21
2.5.2.1 β -caroteno.....	23
2.5.2.2 Licopeno.....	24
2.5.2.3 Luteína y zeaxantina.....	24
2.5.2.4 β -criptoxantina.....	24
2.5.3 Mecanismos Propuestos de Prevención del Cáncer por Medio de Carotenoides.....	24
2.5.4 Aporte de Antioxidantes en la Dieta.....	25
2.5.5 Concentración de Antioxidantes en Sangre.....	25
2.5.6 Asociación entre Antioxidantes y Neoplasias Intraepiteliales en Cérvix	25
3. HIPÓTESIS	28
4. OBJETIVOS	29
4.1 Objetivo General	29

CONTENIDO (Continuación)

4.2. Objetivos Particulares.....	29
5. MATERIALES Y MÉTODOS	30
5.1 Diseño de Estudio.....	30
5.2 Selección de Participantes	30
5.3 Extracción, Almacenado, Procesamiento y Análisis de la Muestra de Sangre	31
5.4 Variables.....	32
5.4.1 Definición de Casos y Controles como Variable de Respuesta (Variable Dependiente)	32
5.4.2 Antioxidantes Séricos como Variable de Hipótesis (Variable Independiente).....	33
5.4.3 Posibles Variables Confusoras	33
5.4.3.1 Variables antropométricas.....	34
5.4.3.2 Nivel socioeconómico.....	35
5.4.3.3 Colección de datos ginecológicos, de conducta sexual y de hábito de fumar.....	35
5.4.3.3.1 Edad de la menarquia.....	35
5.4.3.3.2 Edad de inicio de vida sexual.....	35
5.4.3.3.3 Número de parejas sexuales.....	35
5.4.3.3.4 Uso de anticonceptivos orales.....	36
5.4.3.3.5 Enfermedades de transmisión sexual (ETS).....	36
5.4.3.3.6 Hábito de fumar.....	36
5.5 Análisis Estadístico	35
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
6.1 Descripción de la Población	37
6.2 Consumo Habitual Promedio de las Vitaminas Antioxidantes	38
6.3 Nivel de Antioxidantes en Suero.....	39
6.4 Factores de Riesgo Asociados al Desarrollo de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales	40
6.5 Análisis Univariado de los Factores de Riesgo Asociados a la Presencia de NIC	42
6.6 Análisis de Regresión Logística Múltiple Condicionada de los Factores de Riesgo Asociados al Presencia de NIC.....	45
7. CONCLUSIONES.....	48
8. REFERENCIAS	49
ANEXO 1	55
ANEXO 2	69
ANEXO 3	71

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Características descriptivas de la población reclutada en el hospital ISSSTESON.....	38
2	Consumo habitual promedio de vitaminas antioxidantes de la población participante en este estudio.....	39
3	Concentración promedio de vitaminas antioxidantes séricas de la población participante en este estudio.....	40
4	Variables de ajuste de la población de casos y controles reclutados en el hospital ISSSTESON.....	41
5	Análisis univariado entre NIC y las variables de hipótesis y posibles variables de ajuste continuas.....	44
6	Análisis Univariado entre NIC y las posibles variables de ajuste categóricas.....	45
7	Análisis multivariado de regresión logística condicionada de la presencia de NIC y concentraciones séricas de retinol.....	47

RESUMEN

Las neoplasias intraepiteliales en cérvix (NIC), son consideradas las precursoras del cáncer cervicouterino, que actualmente es el segundo tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial en la mujer. En México, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer; anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. Múltiples factores, como nivel socioeconómico bajo, hábito de fumar, conductas sexuales, bajos niveles de antioxidantes dietarios y séricos se mencionan constantemente. El presente estudio piloto de casos y controles busca evaluar la asociación de las concentraciones promedio de antioxidantes séricos con las NIC en mujeres adultas. Cincuenta y cuatro mujeres adultas (25-64 años) con y sin NIC, pareadas por edad, se reclutaron de la clínica ISSSTESON. Empleando la técnica HPLC, se analizaron las concentraciones séricas de vitaminas antioxidantes: alfa y beta caroteno, licopeno, tocoferol, criptoxantina, zeaxantina, luteína y retinol; además se realizaron encuestas de dieta habitual, socioeconómicas, de conducta sexual, tabaquismo e historial clínico como variables de ajuste. Los resultados se analizaron mediante regresión logística múltiple condicionada, a un nivel de significancia de $p < 0.05$. nuestro estudio encontró una reducción en el riesgo de la presencia de NIC de 93.3% al mantener una concentración sérica promedio normal de retinol. No se encontró una asociación entre la presencia de NIC con bajas concentraciones de vitaminas antioxidantes séricas (alfa y beta caroteno, tocoferol, licopeno, zeaxantina, luteína, criptoxantina y retinol).

Palabras clave: *neoplasias intraepiteliales cervicales, antioxidantes séricos, cáncer cervicouterino, mujer adulta.*

ABSTRACT

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN), are consider the forerunner of cervical cancer; nowadays is the second type of cancer most common in women worldwide. In México, cervical cancer is the second cause of death by cancer in women; annually 13,960 cases are estimated in women, with an incidence of 23.3 per case of 100,000 women. Multiple factors, such as low socioeconomic status, smoking habit, sexual behaviors, low levels of dietary and serum antioxidants are constantly mentioned. The present case-control pilot study seeks to evaluate the association of average concentrations of serum antioxidants with CIN in adult women. Fifty-four adult women (25-64 years old) with and without NIC, matched by age, were recruits from the ISSSTESON clinic. Using the HPLC technique, blood sera were analyzed to determine the following antioxidant vitamins: alpha and beta carotene, lycopene, tocopherol, cryptoxanthin, zeaxanthin, lutein and retinol; In addition, regular diet, socioeconomic, sexual behavior, smoking and clinical history surveys were conducted as adjustment variables. The results were analyzed by conditioned multiple logistic regression, at a level of significance of $p < 0.05$. our study found a reduction in the risk of the presence of CIN of 93.3% by maintaining a normal average serum retinol concentration. No association was found between the presence of CIN with low concentrations of serum antioxidant vitamins (alpha and beta carotene, tocopherol, lycopene, zeaxanthin, lutein, cryptoxanthin and retinol).

Keywords: *cervical intraepithelial neoplasia, serum antioxidants, cervical cancer, adult woman.*

1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el segundo tipo de cáncer más frecuente en la mujer, responsable de 266,000 muertes al año (García et al., 2015; OMS, 2018). En México, desde 2006 el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer; anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por cada 100,000 mujeres. En el grupo específico de mujeres mayores de 25 años y más, se registraron 3,771 defunciones en mujeres, con una tasa cruda de 11.3 defunciones por 100,000 mujeres (Secretaría de Salud, 2015). Por su parte, el Estado de Sonora registro una tasa cruda en 2015 de 13.2 defunciones por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años y más (Secretaría de Salud, 2017). Los datos anteriores se atribuyen a múltiples factores como: inicio precoz de la actividad sexual, y con ello el probable contagio con el virus del papiloma humano (VPH), así como a una baja efectividad en las estrategias de prevención primaria contra enfermedades de transmisión sexual. No obstante, solamente de 5 a 10% de las mujeres con el VPH, desarrollarán cáncer de cuello uterino, por lo que deben explorarse cofactores endógenos y exógenos asociados (Ho et al., 1995).

En los últimos años, se ha establecido una clara asociación entre la persistencia de la infección por el VPH y la progresión a neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) y posteriormente a cáncer cervicouterino, pero se ha prestado poca atención a los cofactores relacionados con el estilo de vida, que promueven tal persistencia. Dentro de dichos cofactores, se incluye a la dieta. A pesar de que los estudios existentes no son concluyentes, se ha asociado una dieta baja en antioxidantes en mujeres con diagnóstico de cáncer cervicouterino y/o presencia de NIC (Vizcaíno et al., 2000; Martínez et al., 2014).

Los resultados de estudios sobre factores de riesgo para una infección persistente y el desarrollo de lesiones, y que analizan el factor nutricional, son aún controversiales. Se cree, que el consumo o niveles óptimos en sangre de antioxidantes, pueden prevenir en parte el desarrollo de lesiones precancerosas (López y Lizano, 2006). En algunos estudios realizados, de casos y controles, reportan que los niveles altos o medios de

carotenos y tocoferoles en suero tienen un papel protector en el desarrollo de NIC de alto grado o cáncer (Tomita et al., 2010; Fujii et al., 2013).

Por ello, es de suma importancia realizar estudios que tengan como objetivo evaluar dichas asociaciones en nuestra población, ya que estudios previos, en diversas poblaciones sonorenses, reportan bajos consumos de frutas y vegetales (González, 2008). En un trabajo de tesis realizado en CIAD, A.C., en 94 mujeres adultas se observó que el consumo de una unidad de licopeno al día reduce en 1.0% el riesgo de tener infección con el VPH ($p=0.007$); sin embargo, los datos mostraron que el consumo de frutas y verduras (fuente importante de antioxidantes), no era suficiente para aportar los valores sugeridos por los organismos internacionales (Bravo, 2017). En un estudio similar de tipo casos (con neoplasia) y controles (sin neoplasia), se encontró una deficiencia del 10 al 13% en el consumo de vitamina A y de 70 a 73% en el consumo de vitamina E (Olivas, 2017). Lo anterior sugiere, que bajas concentraciones de antioxidantes séricos pudieran tener un papel negativo en el desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales, por lo cual, el objetivo del presente estudio es evaluar la asociación de las concentraciones séricas de alfa y beta caroteno, retinol, licopeno, retinol, zeaxantina, luteína, criptoxantina y tocoferol, con las NIC en mujeres adultas.

2. ANTECEDENTES

2.1 Neoplasias Intraepiteliales en Cérvix

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es considerada precursora del cáncer de cuello uterino, y su clasificación se denomina de acuerdo al grado de la displasia: leve, moderada y severa, a las cuales se les asigna escala numérica. La clasificación más utilizada actualmente es la de Bathesda que divide a los NIC en: neoplasias escamosas de bajo grado (NIC I) y neoplasias intraepiteliales de grado alto (NIC II y NIC III). Aquellas anomalías que no corresponden a ninguna de esas dos categorías, se clasifican como atipia de células escamosas de significado incierto (Barbisan, 2014).

El proceso de carcinogénesis cervical, dado por la evolución de las neoplasias intraepiteliales que presentan una prolongación mayor a dos años, lleva a cabo su desarrollo en la zona de transformación, situada entre el cérvix y el cuello uterino (Dillner et al., 2008). El VPH juega un papel importante en el desarrollo de las neoplasias intraepiteliales, pero solo un pequeño porcentaje de mujeres (10%) con la infección desarrolla algún grado de neoplasia o cáncer, indicando que existen otros cofactores involucrados en la carcinogénesis (Gariglio et al., 2009; Martínez, 2014).

2.2 Diagnóstico de las NIC

En la actualidad los principales métodos utilizados para la detección de las NIC son: la histopatología, colposcopia y citología (test del Papnicolaou), pero recientemente también se cuenta con técnicas moleculares para la detección del VPH asociado a la presencia, desarrollo, progresión y persistencia de las NIC (López y Lizano, 2006).

2.2.1 Histopatología

En este método se lleva a cabo una conización (incisión en forma de cono) cuando se tiene certeza de que la persona padece una displasia o carcinoma dadas las alteraciones que presenta. Se le considera la prueba definitiva cuando existe sospecha colposcópica o citológica (Martínez et al., 2014).

2.2.2 Colposcopia

Permite evaluar la extensión de la lesión, fundamental para el diagnóstico de la infección del VPH, y es de gran utilidad para decidir el sitio exacto en el cual se realiza la biopsia. Consiste en una observación microscópica del epitelio del cuello uterino, que permite identificar con precisión si existen lesiones precancerosas (Martínez et al., 2014).

2.2.3 Citología

Busca cambios en las células de la zona de transformación que puedan sugerir una displasia. Es la prueba más frecuente de detección del cáncer cervicouterino, y consiste en obtener una muestra de células del cuello uterino, que posteriormente se analiza por un patólogo quien identificará células anormales (López y Lizano, 2006).

2.2.4 Método Molecular para Detección del VPH Asociado a la Presencia de NIC

Se basa en la detección específica de secuencias de ADN del VPH en la visualización de señales químicas amplificadas (Cortés, 2014). Entre los métodos desarrollados

destacan tres. En primer lugar, el ensayo en base a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que identifica 30 genotipos, incluyendo 13 oncogénicos. El segundo método, es PCR y ADN/ARN viral mediante la prueba de captura de híbridos 2, el cual detecta 13 genotipos oncogénicos. Finalmente, el programa para la Tecnología Apropiaada para la Salud, que se encuentra desarrollando una prueba para la detección de la proteína E6 en los tipos oncogénicos de VPH (Concha, 2007).

2.3 Tratamiento para las NIC

La crioterapia cervical, es el tratamiento sugerido en mujeres que ya han desarrollado NIC de alto grado, debido a que la mayoría de los casos de bajo grado o que únicamente tienen el VPH, no progresan o se normalizan sin requerir ser tratadas. Por dicha razón, más que un tratamiento, la clave es la prevención y detección oportuna (Secretaría de Salud, 2014).

Entre los principales métodos preventivos contra la infección por VPH se encuentra, el uso de preservativos de látex, y la vacuna preventiva. Los preservativos son efectivos cuando la transmisión se presenta por medio de fluidos, mientras que la vacuna, sólo es efectiva si es utilizada antes de la exposición al virus, y tienen especificidad para cada tipo de virus. Hoy en día la vacuna contra el VPH constituye la mejor esperanza para su tratamiento (Villa et al., 2005).

Las vacunas que ayudan a prevenir la infección por ciertos tipos de VPH más utilizadas en la actualidad son: Gardasil, Gardasil 8 y Cervarix. Ayudan a prevenir la infección por el VPH-6, 11, 16 y 18, que causan la mayoría de todos los tipos de precáncer y cáncer de cuello uterino, y la mayoría de las verrugas genitales. La vacuna produce mejor respuesta inmunitaria en los preadolescentes, por lo cual para aumentar su eficacia se debe administrar al cumplir los 11 o 12 años (CDC, 2016).

2.4 Neoplasias Intraepiteliales de Cérvix: Factores de Riesgo para su Desarrollo

Es sabido, que las lesiones ocurren con la presencia del VPH, sin embargo, se requiere además del virus, de un huésped en condiciones permisivas (las cuales se encuentran poco definidas) (Eleuterio et al., 2012). A lo largo de su vida, las mujeres se infectan por algún tipo de virus del papiloma humano, de los cuales alrededor del 90 % de las infecciones son benignas, transitorias y se resuelven espontáneamente. Existen casos en los que pueden pasar a un estado de latencia por un largo período, dicho grupo presenta mayor riesgo de desarrollar lesiones. Son pocos casos en que la infección progresa produciendo tumores visibles, por lo que el cáncer es una consecuencia muy poco frecuente de la infección por VPH. Lo anterior, hace pensar que existen otros cofactores, tanto exógenos como endógenos, que sumados a una infección con el VPH del tipo alto riesgo oncogénico, aumentan el riesgo de la presencia y progresión de una neoplasia en cérvix a cáncer (Cortés, 2014).

Los principales factores de riesgo asociados y reportados en la literatura son aquellos derivados del estilo de vida, como las conductas sexuales, tabaquismo, factores hormonales y hábitos ligados a la alimentación. La dieta, se ha estudiado recientemente como factor de riesgo en la persistencia de la infección con el VPH, y se ha propuesto un mecanismo que involucra la inflamación crónica, los antioxidantes endógenos y exógenos, y los radicales libres en la célula, y su influencia en el proceso de patogenicidad en la infección con VPH de alto riesgo oncogénico (Jiang et al., 2003).

2.4.1 Virus del Papiloma Humano (VPH)

El VPH es considerado como un fuerte biomarcador del riesgo de cáncer cervical. El ciclo de vida del VPH que da lugar al desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado se constituye de tres pasos fundamentales. El primero es el establecimiento de la infección en la capa basal, seguido por la inducción de proliferación en la capa suprabasal y la liberación de partículas virales en la capa

granular del epitelio. Al inicio, el virus invade las células basales para replicar el ADN viral que se mantiene en el núcleo de esta. Posteriormente, induce una proliferación masiva de la capa suprabasal que da lugar a la amplificación de un gran número de copias del genoma viral. Cuando las células del epitelio se encuentran complemente diferenciadas, el ADN del VPH ingresa en la cápside viral y las partículas virales son liberadas a medida que se descaman del epitelio (Sanabria, 2009).

2.4.2 Conducta Sexual

Se ha observado la presencia de VPH cervical o vulvar en 17-21% de mujeres con una pareja sexual, mientras que en las que tienen 5 o más parejas se encontró de 69-83%. Lo anterior, en virtud de que una mayor exposición a diferentes tipos de virus, aumenta la probabilidad de adquirir la infección por un virus de alto riesgo o bien por varios tipos a la vez. Además, la edad de inicio de las relaciones sexuales (antes de los 18 años), se atribuye a la inmadurez de la zona de transformación cervical, y deficiencias en el flujo cervical que lo hacen más susceptible a la infección. Las conductas sexuales de riesgo en las personas que integran la pareja, se consideran factores importantes en la aparición de las NIC, las cuales pueden evolucionar hacia un cáncer (ACOG, 2010).

2.4.3 Tabaquismo

Existe evidencia de una asociación entre las mujeres fumadoras y un mayor riesgo de cáncer cervicouterino. Dicha asociación es atribuible a sustancias provenientes del humo del tabaco, encontradas en el moco cervical, que por acción irritativa local y disminución de la inmunología celular, favorecen cambios celulares locales (Kahn, 2009; León et al., 2011; Sarduy, 2009). Se ha reportado que las mujeres fumadoras tienen un riesgo 3 veces mayor a presentar alguna NIC, que aquellas no fumadoras; de igual forma existe una relación entre la cantidad de cigarrillos diarios, así como de la duración del hábito de fumar con la presencia y persistencia de las lesiones (Ortiz et al., 2004; Sarduy, 2009).

2.4.4 Factores Hormonales

El uso de anticonceptivos orales por un período mayor a cinco años, se ha asociado con el riesgo a desarrollar lesiones intraepiteliales y cáncer cervical, sin embargo los mecanismos químicos que pudiesen explicar dicho acontecimiento no son claros y no se encuentran bien definidos (Kahn, 2009; Vizcaíno et al., 2000).

2.4.5 Nivel Socioeconómico

El nivel socioeconómico bajo se asocia con la infección y persistencia del VPH, y con ello el desarrollo de lesiones intraepiteliales en cérvix y posteriormente cáncer cervicouterino. Desafortunadamente, el 80% de los casos se presenta en países en desarrollo, donde los sistemas de salud presentan múltiples deficiencias. Dichas poblaciones de recursos económicos escasos tienen menor acceso a la atención médica, por tanto, son vulnerables a adquirir el VPH ante la falta de información sobre métodos anticonceptivos que previenen dicho contagio (López y Lizano, 2006; Ortiz et al., 2004). De igual forma, más del 90% de las muertes causadas por cáncer cervicouterino se encuentran en países de ingresos bajos, donde el acceso a los servicios de detección y tratamiento oportuno es limitado (OMS, 2018).

2.4.6 Dieta

A pesar de que los estudios existentes sobre la participación de la dieta en las NIC no son concluyentes, una dieta baja en antioxidantes da pie a múltiples problemas de salud a largo plazo, como cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, y envejecimiento prematuro. Entre dichos problemas de salud, la evidencia epidemiológica sugiere que el estado nutricional parece ser un importante cofactor que altera la historia natural del VPH y modula la progresión de la infección hacia NIC y cáncer cervicouterino (Martínez et al., 2014; Cho et al., 2009; Vizcaíno et al., 2000).

2.5 Antioxidantes

En las células del cuerpo podemos encontrar dos grupos principales de antioxidantes: enzimáticos y no enzimáticos. Los enzimáticos son aquellos que cumplen con una función de defensa, previniendo la formación y neutralización de radicales libres. En una primera línea de defensa (o defensa primaria) encontramos a la enzima glutatión peroxidasa, que dona electrones para reducir los peróxidos; la catalasa a su vez, convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular, y en tercer lugar la superóxido dismutasa, que convierte aniones superóxido en peróxido de hidrógeno como sustrato para la posterior acción de la catalasa, actuando en conjunto (Shebis et al., 2013; Carocho y Ferreira, 2013).

Por su parte, los antioxidantes no enzimáticos contienen varios subgrupos, entre los cuales encontramos: vitaminas (A, E y C), cofactores enzimáticos, minerales, péptidos, ácidos fenólicos y compuestos de nitrógeno. Es de suma importancia, mantener un equilibrio entre los antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, ya que perturbar dicho balance, en humanos, causa problemas a largo plazo en la salud, como cáncer, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, y envejecimiento prematuro. La reducción del riesgo de dichas enfermedades se asocia al consumo regular de verduras y frutas (Carocho y Ferreira, 2013).

2.5.1 Función Antioxidante de la Vitamina A, E y Carotenoides.

Los antioxidantes exógenos, son aquellos que nuestro organismo no es capaz de producir y debemos obtenerlos a través de la dieta. Su función principal es el mantenimiento y desarrollo de epitelio y mucosa (Castle y Giuliano, 2003). Si su consumo es deficiente, se inhibe la reparación celular ocasionando estrés oxidativo. Dicho proceso, favorece la formación de radicales libres, repercutiendo en la prevención de enfermedades como el cáncer (Zamora, 2007; Venereo, 2002). Normalmente los podemos obtener de frutas y vegetales, en forma de vitamina C, carotenos y polifenoles (González et al., 2000).

La vitamina E y A, son antioxidantes liposolubles, por lo que se almacenan entre los fosfolípidos que forman las membranas celulares. Al igual que los carotenos, evitan la reacción en cadena y la producción de radicales libres peróxido, que podrían ocasionar daño celular.

La vitamina E, debido a la presencia del grupo hidroxilo de cromanol, es químicamente capaz de captar oxidantes de radicales libres. Estudios *in vitro* han mostrado que el α -tocoferol podría proteger contra la peroxidación de lípidos catalizada por radicales libres (Wu y Croft, 2007). Dada dicha capacidad, actúa en conjunto con otros antioxidantes para regenerarse y poder recuperar su capacidad antioxidante (Rodríguez y Trujillo, 2001).

La obtención de vitamina A en humanos, es a través de la dieta, ya sea como vitamina preformada (alimentos de origen animal) o como un carotenoide provitamina como el α, β -caroteno (alimentos de origen vegetal). Las principales formas dietéticas de dicha vitamina son los ésteres de ácido graso de cadena larga de retinol, los cuales para poder ser absorbidos en el intestino, requieren ser hidrolizados (Harrison, 2005).

Seguido de la hidrólisis de los ésteres de retinol, las células de la mucosa absorben el retinol libre restante, el cual se reesterifica con ácidos grasos en su mayoría saturados, mediante la enzima lecitina: retinol aciltransferasa (LRAT), que está unida a la membrana. Los ésteres de retinol resultantes se absorben a través de los vasos linfáticos en forma de quilomicrones (Harrison, 2005; Huang y Goodman, 1965).

Cuando se tienen niveles óptimos de vitamina A, el hígado es el principal reservorio de dicha vitamina, con más del 95% del retinoide neutral presente en forma de éster de retinol (Harrison, 2005).

2.5.2 Definición de carotenoides

Se define como carotenoides, aquellos pigmentos solubles en lípidos que se pueden categorizar de la siguiente forma: (a) precursores de vitamina A que no se pigmentan

como β -caroteno; (b) pigmentos con actividad parcial de vitamina A como β -criptoxantina; (c) pigmentos que no son precursores de vitamina A como luteína y zeaxantina; (d) aquellos que no tienen actividad de vitamina A como el licopeno (Kiefer et al., 2001; Tanaka et al., 2012).

Debido a los numerosos enlaces dobles conjugados y grupos terminales cíclicos, los carotenoides presentan una variedad de esteroisómeros con diferentes propiedades físicas y químicas. Los isómeros difieren no solo en sus puntos de fusión, solubilidad y estabilidad, sino también, con respecto a la afinidad de absorción, el color y la intensidad del color. El humano, no puede sintetizar carotenoides por lo que su presencia en el cuerpo se debe a la ingesta de alimentos (Holick et al., 2002).

Los carotenoides siguen la misma ruta de absorción intestinal que los lípidos de la dieta. Se liberan de la matriz alimentaria y se solubilizan en el intestino, en presencia de ácidos biliares grasos y conjugados. Para su absorción, basta con 3 a 5 gramos de grasa en cada comida. Al igual que en el metabolismo de lípidos, las enfermedades del intestino delgado y páncreas, así como ausencia de bilis, pueden interferir en su absorción. En cuanto a su transporte, los quilomicrones se encargan de llevarlos desde la mucosa intestinal hacia el torrente sanguíneo. Una vez en plasma, son transportados exclusivamente por las lipoproteínas (Holick et al., 2002; Tanaka et al., 2012).

A pesar de que en la dieta contiene no menos de 40 carotenoides, en tejido humano solo se han encontrado 6, lo que sugiere selectividad de absorción intestinal. Esto puede deberse a la captación del epitelio intestinal por difusión facilitada, y un mecanismo desconocido de excreción en la luz intestinal (Holick et al., 2002).

2.5.2.1 β -caroteno. Principal fuente de vitamina A como carotenoide pro vitamina A. Para su conversión en vitamina A, existen dos rutas metabólicas: vía de escisión central y vía de escisión excéntrica. La coexistencia de ambas vías, revela una mayor complejidad del metabolismo del β -caroteno en los organismos y plantea un posible vínculo entre los efectos de dicho carotenoide y sus metabolitos, y la carcinogénesis (Ferrucci et al., 2009; Tanaka et al., 2012).

El β -caroteno, en su paso por la mucosa intestinal, es transformado mediante procesos enzimáticos en retinol. La hidrólisis de los ésteres, es catalizada por enzimas

secretadas en páncreas en la luz intestinal, así como por aquellas asociadas directamente con las células intestinales (Harrison, 2005).

2.5.2.2 Licopeno. No cuenta con actividad pro vitamina A, pero es precursor en la biosíntesis de β -caroteno. Aún no se le conoce alguna función fisiológica en el hombre, sin embargo, se han identificado algunos objetivos moleculares potenciales en las células para el licopeno, como: moléculas que participan en la actividad antioxidante, elementos de respuesta antioxidante, inducción de la apoptosis, detención del ciclo celular, factores de crecimiento y vías de señalización, invasión y metástasis (Cho et al., 2009; Tanaka et al., 2012).

2.5.2.3 Luteína y zeaxantina. Son los principales componentes de los pigmentos maculares de la retina. Dichos carotenoides, son los únicos que se encuentran en la macula y la lente del ojo humano, y tienen funciones duales en ambos tejidos para actuar como poderosos antioxidantes, y para la filtración de luz. Funcionan como antioxidantes para proteger los ojos del estrés oxidativo, que pueden conducir a una degeneración macular relacionada a la edad y a las cataratas. La zeaxantina no tiene actividad pro vitamina A, pero es isomérica con la luteína, ambas solo difieren en términos del desplazamiento de un doble enlace simple, de modo que en la zeaxantina todos los dobles enlaces están conjugados. Sus principales fuentes alimenticias son espinacas, col, maíz y yema de huevo (Landrum y Bone, 2001; Wang et al., 2007; Tanaka et al., 2012).

2.5.2.4. β -criptoxantina. Es encontrado en sangre junto con alfa y beta caroteno, licopeno, luteína y zeaxantina. Su metabolismo no se ha examinado ha detalle y es aún desconocido. Recientemente, se sugiere una correlación negativa entre las concentraciones séricas de β -criptoxantina y algunas comorbilidades como trastornos hepáticos, cáncer y mutagénesis. Las principales fuentes donde se encuentra son: pimientos, mandarinas y púrpuras (Rauscher et al., 1998; Takayanagi, 2011; Tanaka et al., 2012).

2.5.3 Mecanismos Propuestos de Prevención del Cáncer por Medio de Carotenoides

Los mecanismos subyacentes a las actividades preventivas contra el cáncer de los carotenoides, pueden implicar cambios en las vías que conducen al crecimiento celular o la muerte celular. Dichos cambios incluyen, modulación inmune, señalización de la hormona y el factor de crecimiento, mecanismos reguladores de la progresión del ciclo celular, diferenciación celular y apoptosis (Tanaka et al., 2012).

El principal mecanismo propuesto, sugiere que cambios en los niveles de proteínas implica un efecto inicial en la modulación de la transcripción, esto puede ocurrir a nivel de receptores nucleares activados por ligandos u otros factores de transcripción. Los carotenoides, aumentan la comunicación intracelular de unión gap (GJIC) e inducen la síntesis de conexin43 (componente de la estructura de unión gap). La pérdida de GJIC puede ser importante para la transformación maligna y su restauración puede revertir el proceso maligno (Sporn y Suh, 2000; Tanaka et al., 2012; Tanaka et al., 2012).

Un mecanismo hipotético por el cual tanto la luteína como la zeaxantina parecen reducir la incidencia de cáncer, es a través de su papel como antioxidante liposoluble. Los antioxidantes previenen el daño debido al estrés oxidativo causado por las moléculas de radicales libres que producen una disminución en la función inmune, daño en el ADN y un aumento en la replicación viral. Las especies reactivas al oxígeno inician una cascada biológica que resulta en la fosforilación de factores transcripcionales que incluyen AP1 (factor transcripcional que se cree responsable en la expresión de numerosos genes que pueden modificar el crecimiento celular y la apoptosis) (Gariglio et al., 2009).

2.5.4 Aporte de Antioxidantes en la Dieta

En la actualidad, no existe una recomendación dietaria para cada uno de los antioxidantes que son obtenidos por la ingesta alimenticia. Para el caso de las vitaminas A, C y E, la ingesta diaria recomendada es de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$, 60 $\text{mg}/\text{día}$ y 12 $\text{mg}/\text{día}$ respectivamente (IOM,2003).

El consumo adecuado de los antioxidantes dietarios, ayudará a mantener controlados los niveles de radicales libres, evitando así el daño celular y el estrés oxidativo del organismo (Jiang et al., 2003).

2.5.5 Concentración de Antioxidantes en Sangre

La Organización Mundial de la Salud (2011), establece niveles óptimos de antioxidantes sanguíneos en adultos, teniendo entre ellos el de las vitaminas A (20-100 $\mu\text{g}/\text{dL}$) y E (5-18 $\mu\text{g}/\text{dL}$), así como de beta-caroteno (4-77 $\mu\text{g}/\text{dL}$). A pesar de que existen muchos otros antioxidantes, no se tiene definido cuál es el nivel óptimo en sangre que debe tener un individuo sano.

2.5.6 Asociación entre Antioxidantes y Neoplasias Intraepiteliales en Cérvix

Numerosos estudios, se han dedicado a investigar en los últimos años, cómo se da la progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado hacia las de alto grado y cáncer. Dichas lesiones son consideradas precursoras del cáncer cervicouterino, pero sólo un 5 a 10% de las mujeres infectadas por el virus presentan dicha progresión (Rodríguez et al., 2014). Por lo anterior, y como ya se ha mencionado en otros apartados, múltiples factores se han asociado con la persistencia y progresión de las NIC, como son, la persistencia del VPH, edad de inicio de la actividad sexual, tabaquismo, número de parejas sexuales y la dieta. En cuanto a esta última, se hace

referencia al rol que tiene el consumo de antioxidantes, en la persistencia de las lesiones y si pueden prevenir la progresión de dichas lesiones a cáncer cuando la ingesta es elevada.

Por ejemplo, en 2013, se midieron concentraciones séricas de α -tocoferol, retinol, luteína, criptoxantina, licopeno y α - β -caroteno en 391 mujeres japonesas con NIC de grado I y II. Los datos obtenidos se ajustaron por cofactores como la cantidad de cigarrillos fumados al día y el genotipo viral. El estudio encontró un efecto protector frente a la progresión a NIC de grado III en las mujeres que mantenían un nivel medio de beta-caroteno sérico (Fujii et al., 2013).

Goodman et al. (2007), en un estudio en mujeres con el VPH encontraron que tener niveles circulantes altos de *trans*-zeaxantina, *trans*-luteína/zeaxantina total, criptoxantina (total y beta), *trans-cis*-licopeno total, caroteno (alfa, beta y total) y carotenoides totales se asocia con una disminución en el tiempo de eliminación de la infección. Además, dicho tiempo, es más corto en mujeres con niveles séricos más altos de alfa tocoferol y tocoferol total, en comparación con las que tienen niveles bajos.

Tomita et al. (2010), realizaron un estudio de casos y controles con 1058 mujeres brasileñas, donde evaluaron la asociación entre carotenos y tocoferoles en suero con la incidencia de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino. Los resultados obtenidos indicaron que, el incremento de licopeno en suero se asocia negativamente con NIC de grado I y II y cáncer. Así mismo, observaron que el incremento en las concentraciones de tocoferol y una ingesta alta de verduras de color verde y amarillo, se asocian con una disminución del 50% del riesgo de desarrollar NIC III.

Lee et al. (2005), realizaron un estudio de casos y controles en mujeres con y sin NIC I, obteniendo que el nivel de vitamina C plasmática era menor en el grupo de los casos respecto al control. Dos estudios similares de casos y controles, encontraron niveles más bajos de vitamina A, C y E en mujeres con cáncer, comparadas con aquellas que no lo padecían (Srivastava et al., 2009; Manju et al., 2002).

Cho et al. (2009), en un estudio de casos y controles, en mujeres con NIC de grado I, II y III, y pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino (casos), encontraron

que, las concentraciones de β -caroteno y licopeno en los casos fueron significativamente más bajas respecto a los controles ($p < 0.001$). Por su parte, en un estudio similar de casos y controles, Zhang et al. (2015), obtuvieron como resultado que las mujeres con cáncer cervical o NIC de grado III, tuvieron menor concentración sérica de carotenoides (alfa y beta caroteno, luteína/zeaxantina) y tocoferoles totales en comparación con el grupo de controles ($p < 0.05$).

Algunas revisiones han reportado posibles asociaciones entre mayor riesgo de neoplasia cervical con altos niveles de homocisteína en sangre, y niveles disminuidos de vitamina E y C. También, reportaron asociaciones inversas entre beta-caroteno sérico y vitamina E con carcinogénesis cervical (Castle y Giuliano, 2003; García et al., 2005; Jiang, 2003).

Lo descrito anteriormente, sugiere que una dieta rica en vitaminas antioxidantes podría tener un papel protector en la presencia y progresión de lesiones precancerosas de bajo grado, hacia un alto grado o cáncer. Por ello, es conveniente realizar estudios adicionales en los cuales se pueda evaluar un perfil de antioxidantes séricos y su asociación con el desarrollo de las NIC. Esto daría pie, a una nueva estrategia de prevención, enfocada en aumentar el consumo de vitaminas y minerales antioxidantes para disminuir la persistencia y progresión de las NIC de bajo grado hacia grado alto o cáncer

3. HIPÓTESIS

Concentraciones bajas de antioxidantes séricos (alfa y beta caroteno, tocoferol, licopeno, zeaxantina, luteína, criptoxantina y retinol) se asocian negativamente con neoplasias intraepiteliales cervicales en mujeres.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar la asociación de las concentraciones de antioxidantes séricos con neoplasias intraepiteliales cervicales en mujeres adultas.

4.2. Objetivos Particulares

1. Determinar las concentraciones séricas de alfa y beta caroteno, retinol, zeaxantina, luteína, tocoferol, criptoxantina y licopeno en mujeres con y sin neoplasias intraepiteliales cervicales.
2. Analizar la asociación entre los antioxidantes séricos con la presencia de neoplasias intraepiteliales cervicales.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño de Estudio

El presente estudio es un piloto de tipo casos y controles pareado por edad. Para su realización, se llevó a cabo un muestreo intencional no probabilístico para reclutar a las participantes. El presente protocolo fue aprobado por el comité de ética del Centro de Investigación en Alimentos y Desarrollo, A.C. (CIAD) y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado de Sonora (ISSSTESON).

5.2 Selección de Participantes

Se invitaron a participar a mujeres con y sin diagnóstico de NIC atendidas en la clínica ISSSTESON. Se incluyeron 54 mujeres en el estudio de forma voluntaria, las cuales firmaron un consentimiento informado residentes en la ciudad de Hermosillo, Sonora; además se les explicó tanto el objetivo como la metodología del protocolo del estudio. Los criterios de inclusión considerados fueron: edad entre 25 a 64 años, que contaron con el examen de citología exfoliativa cervical (papanicolaou) normal, no estar embarazadas o en período de lactación, para el grupo control y para el grupo de casos, y presentar algún grado de lesión intraepitelial diagnosticada por un médico especializado. Las participantes tenían la libertad de desertar del estudio en cualquier momento, y la información recabada fue de carácter confidencial y con acceso limitado al personal colaborador del estudio. A cada participante, se le tomó muestra sanguínea, medidas antropométricas de peso y talla, y completaron cuestionarios que proporcionan información sobre dieta, tabaquismo, comportamiento sexual e historial ginecológico (Anexo 1, 2 y 3, respectivamente).

Además del consentimiento informado, a cada participante se le explicó los beneficios de su participación en el estudio, que incluían:

1. Conocer su estado nutricional, dado por evaluación antropométrica, bioquímica y dietaria.
2. Conocer el estado de sus antioxidantes dietarios y niveles sanguíneos de los mismos.

5.3 Extracción, Almacenado, Procesamiento y Análisis de la Muestra de Sangre

La toma de muestra de sangre se realizó en condiciones de ayuno previo (8 horas), por parte de personal capacitado de CIAD. La muestra sanguínea de 10 mL se recolectó directamente en un tubo Vacutainer estéril BD (Becton Dickson de 21G x 38 mm) con heparina de sodio como anticoagulante, cubiertos de papel aluminio para evitar fotólisis de los antioxidantes (Andriolo et al., 2010). Los tubos fueron colocados en hielo aproximadamente 2 horas hasta su transporte al laboratorio de CIAD. Posteriormente, se centrifugaron a 2500 revoluciones por minuto por un periodo de 10 minutos a una temperatura de 4°C, en una habitación con luz roja tenue. Las muestras se etiquetaron y almacenaron en crioviales con una capacidad de 1.5 mL a -70° C hasta su posterior análisis.

El análisis de los antioxidantes séricos se realizó mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El análisis consta de la preparación de una fase móvil y una fase estacionaria, así como de la muestra. A una muestra de suero (200 µL) se le adicionó solución salina al 0.85%. El retinol, alfa tocoferol y los carotenoides (luteína, zeaxantina, criptoxantina, alfa y beta caroteno, y licopeno) se extrajeron con una mezcla de cloroformo:metanol (2:1 vol/vol) y posteriormente con hexano, ambos extractos se integraron y evaporaron bajo una corriente suave de nitrógeno. Posteriormente, se reconstituyó en 100 µL de etanol y se sonicó para finalmente realizar el análisis por HPLC (Yeum et al., 1996). Para verificar la eficiencia en la extracción se utilizaron acetato de retinilo (para retinol y alfa tocoferol) y equinona (para carotenoides) como estándares internos. Todos los solventes empleados en el proceso fueron grado HPLC.

El sistema de análisis consistió en una bomba Agilent (1220), una columna C30 YMC-Carotenoid S-3 (3 μm , 150 x 4-6 mm; Milford, MA) y un detector con arreglo de diodos (Agilent 1260), el cual se programó a 290, 325 y 450 (para tocoferol, retinol, y por último todos los carotenoides a 450) los cromatogramas se analizaron con el software EasyChrome. Para calcular la concentración de cada antioxidante sérico, se empleó una curva de calibración externa con un estándar puro de retinol (Sigma-Aldrich). Como control de calidad se verificó que el coeficiente de variación (CV) para los estándares internos y para el pool de suero control fuera menor al 10%. Los resultados se expresaron en micromoles por litro ($\mu\text{mol/L}$), considerando como valores normales en suero los siguientes intervalos: carotenoides 0.5-1 $\mu\text{mol/L}$, retinol 1-3 $\mu\text{mol/L}$ y alfa tocoferol 10-40 $\mu\text{mol/L}$ (Sowell et al., 1994; El-Sohemy et al., 2002).

5.4 Variables

5.4.1 Definición de Casos y Controles como Variable de Respuesta (Variable Dependiente)

Casos. El grupo de casos estuvo constituido por mujeres con diagnóstico positivo previo de NIC por prueba de Papanicolaou y con prueba confirmatoria de biopsia cervical (colposcopia), atendidas en la Clínica de Displasia de ISSSTESON.

Controles. Estuvo constituido por mujeres que asistían a consulta al área de ginecología de ISSSTESON, con diagnóstico negativo a NIC por Papanicolaou con vigencia menor de 1 año y pareado por edad con el grupo de casos (± 5 años). Para el análisis estadístico, dichas variables se incluyeron como variables cualitativas dicotómicas.

5.4.2 Antioxidantes Séricos como Variable de Hipótesis (Variable Independiente)

Los resultados obtenidos por el análisis de HPLC de los antioxidantes séricos: α - β -caroteno, α -tocoferol, licopeno, criptoxantina, zeaxantina, luteína y retinol, se tomaron como variable de hipótesis para poder hacer la asociación correspondiente con la presencia o ausencia de NIC en las mujeres participantes. Los valores de los antioxidantes séricos se incluyeron como una variable numérica continua para el análisis estadístico.

5.4.3 Posibles Variables Confusoras

El presente estudio evaluó la asociación entre valores elevados de antioxidantes séricos como una variable determinante en la presencia de NIC. Sin embargo, existen otros factores que pudiesen estar afectando dicha asociación y se consideran como variables confusoras, las que se enlistan a continuación.

5.4.3.1 Variables antropométricas. Se realizaron mediciones de peso y talla, y con ello se determinó el índice de masa corporal (IMC). El peso se midió con una báscula electrónica AND modelo FG-150KBM con capacidad de 150kg, y las participantes fueron pesadas bajo la metodología adecuada (Hauspie et al., 2004). Por su parte la talla se midió con un estadiómetro Seca portátil 213 colocando a las participantes en plano de Frankfort, con talones juntos y puntas ligeramente abiertas, glúteos y escápula en contacto con la pared (Hauspie et al., 2004). Finalmente se realizó el cálculo de IMC (kg/m^2) y se ubicó a cada participante en su categoría de acuerdo a los puntos de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010): normal (IMC >18.5 - 24.9), sobrepeso (IMC ≥ 25 - 29.9) y obesidad (IMC ≥ 30). Para el análisis estadístico se incluyeron como variables cuantitativas continuas.

5.4.3.2 Nivel socioeconómico. El nivel socioeconómico de las participantes se determinó mediante un cuestionario AMAI, el cual clasifica a los hogares de acuerdo con su capacidad de satisfacer las necesidades de vivienda, salud, energía, tecnología,

prevención y desarrollo intelectual (AMAI, 2008). Se evaluó como una variable categórica ordinal para el análisis estadístico.

5.4.3.3 Colección de datos ginecológicos, de conducta sexual y de hábito de fumar. Se empleó un cuestionario diseñado para coleccionar información sobre factores de riesgo asociados a la presencia de NIC, de acuerdo a lo reportado en la literatura (Folch et al., 2015). Para su análisis estadístico se incluyeron como variables cualitativas dicotómicas.

5.4.3.3.1 Edad de menarquia. Las respuestas a esta pregunta fueron categorizadas en los siguientes rangos: 0 a 11 años y 12 a 19 años. Para su codificación, se hicieron dos categorías, menores o igual a 11 años y mayores de 12 años (0 y 1 respectivamente), ya que se ha reportado que las mujeres con edad de menarquia temprana presentan mayor riesgo de presentar una NIC (Dávila et al., 2014). Esta variable se incluyó en el análisis como cualitativa dicotómica.

5.4.3.3.2 Edad de inicio de vida sexual. Las respuestas fueron clasificadas en tres categorías: ≤ 15 , 16 a 17 y ≥ 18 años. A partir de dichas respuestas, la variable se hizo dicotómica, codificando las respuestas de la siguiente forma: ≤ 15 a 17 años=0, y ≥ 18 =1 (Ortiz et al., 2004). Para el análisis estadístico se incluyó como una variable cualitativa dicotómica.

5.4.3.3.3 Número de parejas sexuales. Las respuestas fueron codificadas en dos categorías: ≤ 1 pareja=0, y ≥ 2 parejas=1 (López et al., 2009). Esta variable fue incluida en el análisis como cualitativa dicotómica.

5.4.3.3.4 Uso de anticonceptivos orales. Las respuestas fueron codificadas en tres categorías para su análisis: nunca o < 6 años=0 y ≥ 6 años=1. Ya que se ha reportado que el uso prolongado (mayor a 6 años) de anticonceptivos orales, expone a las mujeres a un mayor riesgo de presentar una NIC (Kahn, 2009). Esta variable se incluyó en el análisis como cualitativa dicotómica.

5.4.3.3.5 Enfermedades de transmisión sexual (ETS). Debido a que se ha reportado que las ETS aumentan el riesgo de padecer NIC (Bosch et al., 2002; Sarduy, 2008), se

preguntó a las participantes si habían padecido alguna de las siguientes enfermedades: trichomoniasis, herpes simple, condilomas acuminados, sífilis, gonorrea, hepatitis B o infección con Chlamydia, o bien, ninguna de ellas. Las respuestas fueron agrupadas y codificadas en dos categorías: ninguna=0 y alguna infección=1. Esta variable se incluyó en el análisis estadístico como cualitativa dicotómica.

5.4.3.3.6 Hábito de fumar. Se incluyeron preguntas sobre el hábito de fumar. La categoría “no” incluyó mujeres que reportaron nunca haber fumado y fue codificada como = 0; la categoría “si, incluyó a las mujeres que reportaron haber fumado y se codificó como = 1. En caso de que su respuesta era si, se preguntaba la frecuencia con la que lo hacían de la siguiente forma: ocasionalmente, frecuentemente o diario. A partir de dicha respuesta, fue creada la variable llamada “exposición al humo de cigarro”, en la cual se codificó: mujeres que no fumaban ni estaban expuestas al humo de cigarro=0, y mujeres que estuvieron expuestas al humo de cigarro y fumaban=1 (Ortiz et al., 2004; Sarduy, 2008). Esta variable se incluyó en el análisis estadístico como cualitativa dicotómica.

5.5 Análisis Estadístico

Para explicar la asociación entre los antioxidantes séricos con la presencia de NIC, se realizó un análisis de regresión logística múltiple condicionado (pareada por edad), donde se utilizó como variable respuesta la presencia o ausencia de NIC, y teniendo como variables de hipótesis cada uno de los antioxidantes determinados. Al inicio se llevó a cabo la limpieza de la base de datos, en busca de errores de captura. Después se realizó un análisis exploratorio de todas las variables obtenidas.

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de las variables continuas (edad, peso, talla, IMC y concentración de antioxidantes séricos) para lo cual se calcularon: media, desviación estándar, y prueba de t-pareada. Para las variables categóricas se calculó la prueba de McNemer. Cuando una variable policotómica presentó un porcentaje de frecuencia muy bajo en alguno de sus niveles, éstos se unieron con otros

niveles de la misma variable para obtener porcentajes de frecuencia similares en cada nivel.

Para seleccionar las variables que se incluirían en el modelo, se realizó un análisis univariado utilizando regresión logística condicionada simple. La variable de respuesta (NIC) se codificó como presencia de NIC=1 y ausencia de NIC=0. Las variables de hipótesis fueron continuas, y el criterio de selección de las variables en este análisis fue un valor de $p \leq 0.2$ y que dicha asociación tuviera plausibilidad biológica. Las variables que hubiesen aprobado dicho criterio, se seleccionaron para el análisis de regresión múltiple utilizando stepwise (selección paso a paso con la opción de inicio forward), con un criterio de aceptación de $p \leq 0.05$. El modelo preliminar generado en el paso anterior se evaluó por la presencia de interacción ($p \leq 0.1$), colinealidad ($r < 0.7$) y linealidad, para obtener el modelo de ajuste final. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 12

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Descripción de la Población

De las 54 participantes reclutadas que cumplen con los criterios de inclusión, 27 son casos y 27 controles. Las características antropométricas y edad de las participantes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características descriptivas de la población reclutada en el hospital ISSSTESON.

Característica	Casos (n=27)	Controles (n=27)	<i>p</i>
Edad (años)	43.93 ± 10.61	44.11 ± 11.08	0.701
Peso (kg)	72.20 ± 14.50	67.17 ± 9.60	0.129
Talla (metros)	1.61 ± 0.06	1.59 ± 0.06	0.285
IMC (kg/m ²)	28.01 ± 5.50	26.64 ± 3.78	0.336

Los datos se presentan como medias ± desviación estándar. *p* = valor de probabilidad significativa <0.05; para el análisis se empleó una prueba de T pareada.

El peso promedio general de nuestras participantes fue de 69.68 ± 12.44 kg y el promedio de IMC fue de 27.33 ± 4.72 kg/m² (n=54). Los datos de IMC se agruparon en tres categorías de acuerdo con los puntos de corte establecidos por la Organización Mundial de la Salud. El 35.2% de las participantes tuvo un IMC de categoría normal, el 40.7% un IMC en sobrepeso, y el 24% restante en la categoría de obesidad. Lo anterior indica que dos tercios de la población de estudio tienen sobrepeso u obesidad, resultado congruente con la última edición de la ENSANUT en 2012, donde el 76% de las mujeres sonorenses tienen sobrepeso u obesidad (ENSANUT, 2012). Dicho dato adquiere relevancia en nuestro estudio, ya que el tener un alto peso en las mujeres, es considerado un factor de riesgo para tener la presencia de una lesión precancerosa en cérvix (Navarro et al., 2011). Así mismo, la obesidad tiene un vínculo importante con

los tumores malignos, al encontrarse presente en aproximadamente 20% de las mujeres diagnosticadas con cáncer, entre ellos el cervicouterino (Willyard, 2011).

6.2 Consumo Habitual Promedio de las Vitaminas Antioxidantes

Los consumos habituales promedios estimados de energía, retinol, alfa y beta caroteno, luteína/zeaxantina, beta criptoxantina, alfa tocoferol y licopeno en nuestras 54 participantes se pueden observar en la Tabla 2.

Actualmente las vitaminas antioxidantes reportadas en nuestro estudio de manera individual no cuentan con una recomendación de consumo preestablecida; sin embargo, los consumos promedios obtenidos en nuestras participantes concordaron con dos estudios previos realizados en población sonoreense, con características similares (Bravo, 2017; Olivas, 2017).

Tabla 2. Consumo habitual promedio de vitaminas antioxidantes de la población participante en este estudio.

Variable	Casos (n=27)	Controles (n=27)	p
Vitaminas	Media ± DE	Media ± DE	
Energía (kcal/d)	1796.3 ± 529.1	1951.8 ± 793.5	0.384
α-tocoferol (mg/d)	5.77 ± 1.71	6.20 ± 2.91	0.524
Retinol (μ/d)	233.7 ± 113.4	248.5 ± 156.5	0.562
Zeaxantina/luteína (μ/d)	2081.5 ± 1936.9	1947.9 ± 1696.4	0.794
β-Criptoxantina (μ/d)	424.2 ± 223.5	341.4 ± 183.5	0.148
α-caroteno (μ/d)	852.8 ± 379.3	988.5 ± 756.4	0.409
β-caroteno (μ/d)	3957.4 ± 1741.6	3886.0 ± 2277.0	0.897
Licopeno (μ/d)	2847.5 ± 1563.5	2663.9 ± 1398.8	0.606

Los datos se presentan como medias ± desviación estándar. p = valor de probabilidad significativa <0.05; para el análisis se empleó una prueba de T pareada.

6.3 Nivel de Antioxidantes en Suero

El nivel promedio obtenido para las vitaminas antioxidantes: alfa tocoferol, retinol, luteína, zeaxantina, criptoxantina, alfa y beta caroteno, y licopeno, de las 54 participantes del estudio aparecen en la Tabla 3.

Tabla 3. Concentración promedio de vitaminas antioxidantes séricas de la población participante en este estudio.

Variable	Casos (n=27)	Controles (n=27)	<i>p</i>
Vitaminas			
antioxidantes en suero (µmol/L)	Media ± DE	Media ± DE	
α-tocoferol	5.805 ± 1.925	5.084 ± 1.076	0.099
Retinol	1.864 ± 0.366	1.702 ± 0.374	0.029
Luteína	0.052 ± 0.092	0.008 ± 0.034	0.018
Zeaxantina	0.085 ± 0.039	0.059 ± 0.031	0.041
β-Criptoxantina	0.039 ± 0.025	0.027 ± 0.014	0.045
α-caroteno	0.184 ± 0.146	0.148 ± 0.076	0.253
β-caroteno	0.456 ± 0.358	0.343 ± 0.176	0.112
Licopeno	0.038 ± 0.027	0.028 ± 0.015	0.112

DE= Desviación Estándar. *p*= valor de probabilidad a una significancia <0.05, se empleó la prueba de T-pareada.

Se observó que los valores promedios de nuestras participantes, a excepción del retinol, se encontraban por debajo de dichos intervalos en ambos grupos, lo cual coincidió con lo reportado por Zhang y colaboradores (2015), en un estudio de casos y controles donde se encontró una asociación entre bajas concentraciones de vitaminas

antioxidantes séricas con mayor riesgo de cáncer cervicouterino, sin embargo en el caso del retinol dicha asociación fue nula ($p=0.425$).

6.4 Factores de Riesgo Asociados al Desarrollo de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales

Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de NIC se encuentran el nivel socioeconómico, conducta sexual y hábito de fumar. En nuestras participantes, esta información será considerada como posibles variables de ajuste y aparecen en la Tabla 4.

Tabla 4. Variables de ajuste de la población de casos y controles reclutados en el hospital ISSSTESON.

Característica	Casos % (n)	Controles % (n)	<i>p</i>
Nivel Socioeconómico			
Alto	66.7 (18)	55.6 (15)	1.00
Medio-Bajo	33.3 (9)	44.4 (12)	
Edad de inicio de la vida sexual			
≤15	3.7 (1)	3.7 (1)	1.00
16-17	14.8 (4)	7.4 (2)	
≥ 18	81.5 (22)	88.9 (24)	
Edad de la menarquia			
0-11	14.8 (4)	29.7 (8)	0.34
12-19	85.2 (23)	70.3 (19)	

Número de parejas sexuales totales a lo largo de la vida			
0-1	63.0 (17)	48.1 (13)	0.34
2-3	37.0 (10)	48.1 (13)	
≥ 4	0 (0)	3.7 (1)	
Uso de anticonceptivos orales			
Nunca	51.9 (14)	51.9 (14)	1.00
≤ 6 años	11.1 (3)	25.9 (7)	
> 6 años	37.0 (10)	22.2 (6)	
Hábito de fumar			
Sí	11.1 (3)	7.4 (2)	1.00
No	88.9 (24)	92.6 (25)	
ETS			
Ninguna	88.9 (24)	100 (27)	0.25
Alguna	11.1 (3)	0 (0)	

%= prevalencia en por ciento. p= valor de probabilidad a un nivel de significancia <0.05, se empleó la prueba de McNemar.

Entre las participantes de nuestro estudio, el 11.1% y 7.4% de los casos y controles respectivamente, reportó ser fumadora, y tal como se ha reportado en la literatura, las mujeres fumadoras tienen 3 veces más riesgo a una lesión intraepitelial en cérvix y de la persistencia de las mismas (Ortiz et al., 2004; Sarduy, 2009).

En cuanto a las conductas sexuales reportadas (edad de inicio de la actividad sexual y número de parejas sexuales), el 18.5% y el 11.1% de los casos y controles respectivamente, iniciaron su vida sexual antes de los 18 años. Se ha observado que aquellas mujeres con un inicio de relaciones sexuales precoz (antes de los 18 años) son más susceptibles a infecciones como la del virus del papiloma humano, y a la aparición de lesiones intraepiteliales. En cuanto al número de parejas sexuales, el 37% y 48.1% de los casos y controles respectivamente, reportó haber tenido entre 2 y 3 parejas sexuales. Se reconoce que a un mayor número de parejas sexuales aumenta el riesgo de exposición a diferentes tipos de virus del papiloma humano (VPH), por ejemplo se ha observado la presencia de VPH cervical en el 17-21% de mujeres con una sola pareja,

mientras que en aquellas que reportan tener 3 o más parejas se encontró desde un 69 a 83%. A su vez, estar expuesto a este tipo de virus, aumenta el riesgo de la presencia de alguna lesión en mujeres adultas (ACOG, 2010).

Por otra parte, el 37% y 22% de los casos y controles respectivamente reportó el uso de anticonceptivos orales por más de 6 años. En algunos estudios se ha encontrado una asociación entre el uso de anticonceptivos orales por más de cinco años, con el riesgo de desarrollar neoplasias intraepiteliales y cáncer cervical (Kahn, 2009; Vizcaíno et al., 2000).

Además, el 39% del total (n=54) de nuestras participantes se encontró en una categoría de nivel socioeconómico medio-bajo. El nivel socioeconómico bajo se le ha asociado con la persistencia del VPH y con ello al desarrollo de lesiones intraepiteliales en cérvix, principalmente en países en vías de desarrollo que carecen de sistemas de salud apropiados (López y Lizano, 2006).

6.5 Análisis Univariado de los Factores de Riesgo Asociados a la Presencia de NIC

En la Tabla 5 se muestra el análisis univariado de las NIC y las variables cuantitativas que se consideraron en el presente estudio. Para el análisis de regresión logística múltiple condicionado, se seleccionaron las variables que aprobaron el criterio de aceptación (razón de momios menor a 1 como plausibilidad biológicamente y valor de $p \leq 0.2$).

La concentración promedio de retinol mostró una razón de momios (RM) de 0.74 y una p de 0.112. Lo anterior indica que al tener una concentración sérica de retinol normal, reduce el riesgo de la presencia de una NIC en 26%, pero no fue significativa. En cuanto al beta caroteno, mostró una RM de 0.70 y un valor de p de 0.150, lo cual indica que al tener una concentración sérica normal de beta caroteno, reduce un 30% el riesgo de la presencia de una NIC, pero no fue significativa. En cuanto a la zeaxantina, luteína y alfa tocoferol, mostraron RM menores a 1, y valores de p menores a 0.2, lo cual indica que

reducen el riesgo de la presencia de una NIC (RM, 0.03, 0.11 y 0.92; valor de p, 0.035, 0.025 y 0.096 respectivamente) de manera significativa; siendo la zeaxantina y luteína quienes muestran mayor efecto protector frente a la presencia de una NIC con 97 y 89% de reducción de riesgo respectivamente.

En cuanto al alfa caroteno, beta criptoxantina, licopeno, talla y energía, no cumplieron con el criterio de selección utilizado durante el análisis univariado.

Tabla 5. Análisis univariado entre NIC y las variables de hipótesis y posibles variables de ajuste continuas.

Variables	RM	<i>p</i>
Concentración promedio de vitaminas antioxidantes séricas (µmol/L)		
Retinol	0.74	0.112
Alfa caroteno	0.51	0.261
Beta caroteno	0.70	0.150
Beta criptoxantina	1.00	0.011
Zeaxantina	0.03	0.035
Luteína	0.11	0.025
Licopeno	1.00	0.115
Alfa tocoferol	0.92	0.096
Posibles variables de ajuste continuas		
Peso (kg)	0.99	0.139
Talla (m)	0.25	0.272
Energía (kcal)	1.00	0.401

RM= razón de momios, p= valor de probabilidad ≤ 0.2 . Se presentan en negritas los valores de p y RM de las variables seleccionadas para el modelo de regresión logística múltiple condicionada.

Después del análisis univariado, el retinol, zeaxantina, luteína y beta caroteno, se consideraron como variables de hipótesis que cumplieron con el requisito para el análisis multivariado (stepwise). Se pensó que era posible la presencia de estas

variables combinadas con las variables de ajuste (peso, enfermedad de transmisión sexual y edad de la menarquia que cumplieron con los criterios de factibilidad biológica y valor de p) pudiera mejorar su asociación con la variable dependiente (tabla 6).

Tabla 6. Análisis Univariado entre NIC y las posibles variables de ajuste categóricas

Característica	RM	<i>p</i>
Nivel socioeconómico		
Alto	1	
Medio-Bajo	1.12	0.412
Hábito de fumar		
Si	1	
No	0.89	0.646
Edad de inicio de vida sexual		
≤15	1	
16-17	0.84	0.691
≥ 18	1.02	0.953
Edad de la menarquia		
0-11	1	
12-19	0.80	0.197
Número de parejas sexuales totales		
0-1	1	
2-3	1.76	0.275
≥ 4	0.88	0.431
Uso de anticonceptivos orales		
Nunca	1	
≤ 6 años	1.22	0.431
> 6 años		

RM= razón de momios, p= valor de probabilidad ≤0.2. Se presentan en negritas los valores de p y RM de las variables seleccionadas para el modelo de regresión logística múltiple condicionada.

La edad de inicio de la menarquia tuvo un RM de 0.80 y un valor de $p=0.197$, lo cual indica que las mujeres que tuvieron un inicio de la menarquia a partir de los 12 a 19 años, tuvieron un riesgo de la presencia de NIC 20% menor, que aquellas con un inicio antes o a los 11 años, pero no significativa, resultado similar a lo reportado en un estudio en mujeres hermosillenses con características similares a las de nuestro estudio (Olivas, 2017).

6.6 Análisis de Regresión Logística Múltiple Condicionada de los Factores de Riesgo Asociados al Presencia de NIC.

Las variables que resultaron preliminarmente asociadas ($p \leq 0.2$) y tuvieron plausibilidad biológica en el análisis univariado fueron la concentración promedio de retinol, beta caroteno y zeaxantina (variables de hipótesis), dentro de las posibles variables de ajuste se encontraron: peso y edad de la menarquia. Dichas variables se sometieron al análisis multivariado por stepwise. El modelo de ajuste preliminar que resultó significativo de acuerdo con el criterio de aceptación ($p \leq 0.05$), fue el conformado por la concentración sérica promedio de retinol y peso. No se encontró interacción ni colinealidad ($p > 0.1$ y coeficiente de correlación <0.7 , respectivamente). En la Tabla 7 se muestra el modelo de ajuste final, donde se encontró que mantener una concentración sérica promedio de retinol normal, reduce el riesgo de tener la presencia de una NIC en 93.3% ($p=0.031$), ajustado por peso.

Tabla 7. Análisis multivariado de regresión logística condicionada de la presencia de NIC y concentraciones séricas de retinol.

Variable	RM	<i>p</i>
Retinol	0.06	0.031
Peso	0.91	0.035

RM=razón de momios, $p=$ valor de $p \leq 0.05$.

Contrario a lo reportado en 2015 por Zhang y colaboradores, en el cual encontraron una asociación nula entre la concentración sérica de retinol y la presencia de NIC, nuestro estudio encontró una asociación significativa entre la concentración sérica promedio de retinol y la presencia de NIC en mujeres hermosillenses (RM=0.06, p=0.031) ajustado por peso. Lo anterior, podría ser explicado por el mecanismo antioxidante de la vitamina A (retinol); dicha vitamina, evita la reacción en cadena y la producción de radicales libres peroxilo, que podrían ocasionar daño celular. Cuando se tienen niveles óptimos de vitamina A, es posible el mantenimiento y desarrollo de epitelio y mucosa evitando que se lleve a cabo un proceso de estrés oxidativo y con ello la prevención de la presencia de una NIC y su posible progresión hacia cáncer.

Por otra parte, un estudio realizado en mujeres coreanas con la presencia de NIC y con cáncer cervicouterino (casos) comparadas con población sin dichos padecimientos (n=862), los resultados sugieren que mayores niveles circulantes de retinol (comparados con niveles bajos), son asociados a una reducción en el riesgo de NIC de bajo y alto grado, lo cual es coherente con los resultados de nuestro estudio, que sugieren una reducción en el riesgo de la presencia de NIC cuando las concentraciones séricas de retinol se mantienen en niveles normales (Cho et al., 2009).

En cuanto al hecho de que no se haya encontrado una asociación entre las variables de hipótesis (bajas concentraciones de antioxidantes séricos), y la variable dependiente (presencia de NIC), uno de los factores que posiblemente haya influido, es el tamaño de muestra (pequeño) con el que se trabajó en este estudio, además de las características de la población elegida como casos (tener la presencia de una NIC), ya que en la literatura reportada, los casos eran aquellas mujeres con NIC de grado alto (grado II y III) combinada con mujeres diagnósticas con cáncer cervicouterino. Dicha diferencia, implica que nuestra población no ha estado expuesta a la lesión largo tiempo (son recién diagnosticadas), y el metabolismo de las vitaminas antioxidantes no se ha visto comprometido a cambios que pudiesen afectar su concentración sérica, como lo es en el caso de las mujeres con un diagnóstico de cáncer o con la persistencia de las neoplasias.

Como se ha observado en otros estudios mostrados a continuación, existe la posibilidad de encontrar una asociación aumentando el tamaño de muestra.

En 2013, se midieron concentraciones séricas de alfa-tocoferol, retinol, luteína, criptoxantina, licopeno y alfa- beta-caroteno en 391 mujeres japonesas con NIC de grado I y II. Los datos obtenidos se ajustaron por la cantidad de cigarrillos fumados al día y el genotipo viral. El estudio encontró un efecto protector frente a la progresión a NIC de grado III en las mujeres que mantenían un nivel medio de beta-caroteno sérico (HR 0.28, $p=0.007$) (Fujii et al., 2013).

Tomita et al. (2010), realizaron un estudio de casos y controles con 1058 mujeres brasileñas, donde evaluaron la asociación entre carotenos y tocoferoles en suero con la incidencia de lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino. Los resultados obtenidos indicaron que, el incremento de licopeno en suero se asocia negativamente con NIC de grado I y II y cáncer (OR 0.53, $p<0.05$). Así mismo, observaron que el incremento en las concentraciones de tocoferol, se asocia con una disminución del 50% del riesgo de desarrollar NIC III.

Cho et al. (2009), en un estudio de casos y controles, en 862 mujeres coreanas con NIC de grado I, II y III y pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino (casos), encontraron que, las concentraciones de beta caroteno y licopeno en los casos fueron significativamente más bajas respecto a los controles ($p<0.001$). Por su parte, en un estudio similar de casos y controles ($n=358$), Zhang et al. (2015), en un estudio de casos y controles en mujeres chinas ($n=334$), obtuvieron como resultado que las mujeres con cáncer cervical o NIC de grado 3, tuvieron menor concentración sérica de carotenoides (alfa y beta caroteno, luteína/zeaxantina) y tocoferoles totales en comparación con el grupo de controles ($p<0.05$).

7. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, se encontró una reducción en el riesgo de la presencia de NIC de 93.3%, al mantener una concentración sérica promedio normal de retinol. No se encontró una asociación entre la presencia de NIC con bajas concentraciones de vitaminas antioxidantes séricas (alfa y beta caroteno, tocoferol, licopeno, zeaxantina, luteína, criptoxantina y retinol).

A manera de recomendación, incrementar el tamaño de muestra podría tener un efecto en la asociación de las vitaminas antioxidantes séricas y la presencia de NIC, como se ha reportado en estudios anteriores.

8. REFERENCIAS

- ACOG, The American College of Obstetricians and Gynecologists (2010). Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion. Washington, D.C. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/Human-Papillomavirus-Vaccination>
- AMAI (2008). Nivel socioeconómico AMAI. Disponible en: <http://inegi.org.mx/rne/docs/Pdfs/Mesa4/20/HeribertoLópez.pdf>
- Andriolo A.A., Rodrigues M.A., Franco B.C.A., Barbosa V., Luisane M., Falci V.M.E., Sumita M.N., Romano P. (2010). Recomendaciones de la Sociedad Brasileña de la Patología Clínica Medicina Laboratorial para la Extracción de Sangre Venosa. Disponible en:
- Barbisan G. (2014). Análisis de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en genes asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la progresión neoplásica: un modelo poligénico de susceptibilidad al cáncer cervical. Tesis Doctoral, Universidad Nacional de La Plata, Argentina., La Plata, Argentina.
- Bosch F.X., Muñoz N., Meijer C.J., Shan K.V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 54(4): 244-265.
- Bravo M. (2017). Antioxidantes dietarios y plasmáticos y prevalencia de infección con el virus del papiloma humano en mujeres hermosillenses que cursan un proceso inflamatorio cervical. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- Carocho M., Ferreira I.C. (2013). Prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds. *Food and Chemical Toxicology*, 51:15-25.
- Castle P.E., Giuliano A.R. (2003). Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients—assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Cancer Inst Monogr.*, (31):29-34.
- CDC, Center for Disease Control and Prevention (2016). HPV vaccine information for Clinicians. Disponible en: www.cdc.gov/hpv/hpc/need-to-know.pdf
- Cho H., Kim M.K., Lee J.K., Son S.K., Lee K.B., Lee J.M, Lee J.P., Hur S.Y., Kim J.H. (2009). Relationship of serum antioxidant micronutrients and sociodemographic factor to cervical neoplasia: a case-control study. *Clin Chem Lab Med*, 47: 1005-1012.
- Concha M. (2007). Diagnóstico y terapia del virus del papiloma humano. *Rev Chil Infect*, 24(3):209-214.
- Cortés C. (2014). Genotipado del VPH como herramienta pronóstica en las lesiones CIN I. Tesis Doctoral, Universidad de Castilla-la Mancha, España. Castilla-la Mancha, España.

- Dávila G. H., Alvarado C.F., Peña M.L., García A., Matos R.Z. (2014). Lesiones epiteliales asociadas al virus del papiloma humano. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia*, 40(4):388-398.
- Dillner J., Rebolj M., Birembaut P., Petry K.U., Szarewski A., Munk C. (2008). Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*, 337: a1754.
- El-Sohemy A., Baylin A., Kabagambe E., Ascherio A., Spiegelman D., Campos H. (2002). Individual carotenoid concentrations in adipose tissue and plasma as biomarkers of dietary intake. *Am J Clin Nutr*, 76(1): 172-179.
- Eleuterio J., Giraldo P.C., Goncalves A.K., Nunes R.M., Carvalho R.C., Magno D.I. (2012). The risk of high-grade squamous intraepithelial lesions in women with low serum levels of vitamin A. *Gynecol Obstet Invest*, 78:235-238. DOI:10.1159/00363741.
- ENSANUT (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. I.N. d. S. Pública. México.
- Ferrucci L., Perry J.R., Matteini A., Perola M., Tanaka T., Silander K., Rice N., Melzer D., Murray A., Cluett C. (2009). Common variation in the β -carotene 15,15'-monooxygenase 1 gene affects circulating levels of carotenoids: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet*, 84:123-133.
- Folch C., Álvarez J.L., Casabona J., Brotons M., Castellsagué X. (2015). Determinantes de las conductas sexuales de riesgo en jóvenes de Cataluña. *Revista Española de Salud Pública*, 89(5): 471-485.
- Fujii T., Nagata C., Takatsuka N., Matsumoto L., Oki A., Furuta R., Maeda H., Yasugi T., Kawana K., Mitsunashi A., Hirai Y., Iwasaka T., Yaegashi N., Watanabe Y., Nagai Y., Kitagawa T., Yoshikawa H. (2013). Association between carotenoids and outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Int J Clin Oncol*, 18:1091-1101.
- García K., Moreno J., Ávalos H. (2015). Relación de la respuesta inmune en la infección por VPH para el desarrollo de cáncer cervicouterino. *Revista Médica Científica*, 28(2): 14-20.
- García R., Castellsagué X., Bosch C., González C.A. (2005). The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*, 117(4):449-459.
- Gariglio P., Gutiérrez J., Cortés E., Vázquez J. (2009). The role of retinoid deficiency and estrogens as cofactors in cervical cancer. *Archives of Medical Research*, 40: 449-465.
- González M.C., Betancourt M., Ortiz R. (2000). Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*, 25(1):3-9.
- Goodman M.T., Shvetsov Y.B., McDuffie K., Wilkens L.R., Zhu X., Franke A.A., Cramer C., Kessel B., Bernice M., Sunoo C., Ning L., Easa D., Killen J., Kamemoto L., Hernandez B.Y. (2007). Hawaii cohort study of serum micronutrient concentrations and clearance of incident oncogenic human papillomavirus infection of the cervix. *Cancer Res*, 113(6):991-997.
- Harrison E. (2005). Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. *Annu. Rev. Nutr*, 25:87-103.

- Hauspie R.C., Cameron N., Molinari L. (2004). *Methods in human growth research*. Estados Unidos Cambridge University Press.
- Ho G.Y., Burk R.D., Klein S., Kadish A.S., Chang C.J., Palan P., Basu J., Tachezy R., Lewis R., Romney S. (1995). Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical displasia. *J Natl Cancer Inst.*, 87(18):1365-1371.
- Holick C.N., Michaud D.S., Stolzenberg-Solomon R., Mayne S.T., Pietinen P., Taylor P.R., Virtano J., Albanes D. (2002). Dietary carotenoids, serum β -carotene, and retinol and risk of lung cancer in the tocopherol, β -carotene cohort study. *Am J Epidemiol*, 156: 536-547.
<http://www.sbcp.org.br/upload/conteudo/320100928153008.pdf>
- Huang H.S., Goodman D.S. (1965). Vitamin A and carotenoids. Intestinal absorption and metabolism of C-labeled vitamin A alcohol and B-carotene in the rat. *J. Biol. Chem.* 240:2839-2844.
- IOM, Institute of Medicine. (2003). *Dietary Reference Intakes. Applications in Dietary Planning*. Washington, D.C.
- Jiang B., Xiao S., Khan M.A., Xue M. (2003). Defective antioxidant systems in cervical cancer. *Tumor Biology*, 34(4):2003-2009.
- Kahn J.A. (2009). HPV Vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*, 361(3): 271-278.
- Kiefer C., Hessel S., Lampert J.M., Vogt K., Lederer M.O., Breithaupt D.E. von Lintig J. (2001). Identification and characterization of a mammalian enzyme catalyzing the asymmetric oxidative cleavage of provitamin A. *J Biol Chem*, 276: 14110-14116.
- Landrum J.T., Bone R.A. (2001). Lutein, zeaxanthin and the macular pigment. *Arch Biochem Biophys*, 385: 28-40.
- Lee G.J., Chung H.W., Lee K.H., Ahn H.S. (2005). Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *J Korean Med Sci*, 20(2):267-272.
- León G., Arango M.C., Faxas M.E., Soto P., de Jesús O., Beltrán C. (2011). Respuesta inmune celular en pacientes con lesiones benignas y malignas del cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 37(4):524-532.
- López A., Lizano M. (2006). Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. *Cancerología*, 1: 31-55.
- Manju V., Kalaivani J., Nalini N. (2002). Lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Clinical Biochemistry*, 35:621-625.
- Martínez Y.M., Sarduy M.R., Rodríguez L. (2014). Lesiones intraepiteliales cervicales en la adolescencia. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior*, 11.
- Navarro M., Martínez R., Santoyo T., Pita L. (2011). Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino. *Revista Ginecología y Obstetricia de México*, 79(12):771-778.

- Olivas K.M. (2017). Antioxidantes dietarios y plasmáticos en mujeres con lesiones intraepiteliales escamosas. Estudio piloto de casos y controles. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. Hermosillo, Sonora.
- OMS, Organización Mundial de la Salud (2010). 10 Datos sobre la obesidad. Disponible en: www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/
- OMS, Organización Mundial de la Salud (2018). Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. Datos y cifras. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- OMS, Organización Mundial de la Salud (2011). Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias. Disponible en:
- Ortiz S.R., Uribe P.C.J., Díaz M.L.A., Dangond R.Y.R. (2004). Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 55(2): 146-160.
- Purnima B., Stephen R., Mattarollo C., Ian H. (2011). Regulation of immune responses to HPV infection and during HPV directed. Immunotherapy Immunological Reviews, 239:85-98.
- Rauscher R., Edenharder R., Platt K.L. (1998). *In vitro* antimutagenic and *in vivo* anticlastogenic effects of carotenoids and solvent extracts from fruits and vegetables rich in carotenoids. Mutat Res, 413: 129-142.
- Rodríguez D., Pérez J., Sarduy M. (2014). Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. Rev Cubana de Ginecología y Obstetricia, 40(2):218-232.
- Rodríguez E.R., Quiñónez J.M. (2005). Prevalencia del VPH en sexoservidoras de Durango, México. Salud Pública de México, 47(5):393.
- Rodríguez J.R., Trujillo Y. (2001). Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med, 30, 36-44.
- Sanabria J.G. (2009). Virus del papiloma humano. Rev Ciencias Médicas, 13(4).
- Sarduy M.R. (2009). Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Regresión, persistencia y progresión a los dos años de evolución. Rev Cubana Obstet Ginecol, 35(3).
- Secretaría de Salud (2015). Cáncer de Cuello Uterino. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino>
- Secretaría de Salud (2017). Centro Nacional de equidad de género y salud reproductiva. Información estadística. Disponible en: http://cnegrs.salud.gob.mx/contenidos/Programas_de_Accion/CancerdeLaMujer/InfEstad.html. Fecha de consulta: 16 de noviembre de 2017.
- Secretaría de Salud. (2014). Comité Nacional de Cáncer en la mujer. Vacunas contra la infección por Virus del Papiloma Humano en el sector privado. México.
- Shebis Y., Iluz D., Kinel Y., Dubinsky Z., Yehoshua Y. (2013). Natural Antioxidants: function and sources. Food and Nutrition Sciences, 4:643-649.

- Sowell A., Huff D., Yeager P., Caudill S., Gunter E. (1994). Retinol, alpha-tocopherol, lutein/zeaxanthin, beta-carotene, and four retinyl esters in serum determined simultaneously by reversed-phase HPLC with multiwavelength detection. *Clin Chem*, 40(3): 411-416.
- Srivastava S., Natu S.M., Gupta A., Pal K.A., Singh U., Agarwal G.G., Singh U., Goel M.M., Srivastava A.N. (2009). Lipid peroxidation and antioxidants in different stages of cervical cancer: prognostic significance. *Indian Journal of Cancer*, 46(4):297-302.
- Takayanagi K. Prevention of adiposity by oral administration of β -criptoxanthin. *Front Neurol*, 2: 67.
- Tanaka T., Shnimizu M., Moriwaki H. (2012). Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules*, 17: 3202-3242.
- Tanaka T., Tanaka M., Tanaka T., Kuno T. (2012). Cancer chemoprevention by citrus pulp and juices containing high amounts of β -criptoxanthin and hesperidin. *J Biomed Biotechnol*, doi:10.1155/2012/516981.
- Tomita L.Y., Filho A., Costa M.C., Andreoli M.A., Villa L.L., Franco E.L., Augusto M. (2010). Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer*, 126(3):703-714.
- Venereo J.R. (2002). Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit.*, 31(2):126-133.
- Villa L.L., Costa R., Petta C.A., Andrade R.P., Ault K.A., Giuliano A.R., Wheeler C.M., Koutsky L.A., Malm C., Lehtinen M., Skjeldestad F., Olsson S., Steinwall M., Brown D., Kumman R.J., Ronnett B.M., Stoler M.H., Ferenczy A., Harper D.M., Tamms G.M., Yu J., Lupinacci L., Railkar R., Taddeo F.J., Jansen K.U., Esser M.T., Sings H.L., Saah A.J., Barr E. (2005). Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in Young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 6:271-278.
- Vizcaíno M.J., Herruzo R., Bilbao R., de Armas A., García A. (2000). Factores de riesgo asociados a neoplasia intraepitelial cervical mediante un estudio de casos y controles. *Clin Invest Ginecol Obstet.*, 27:324-328.
- Wang W., Connor S.L., Johnson E.J., Klein M.L., Hughes S., Connor W.E. (2007). Effect of dietary lutein and zeaxanthin on plasma carotenoids and their transport in lipoproteins in age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 85: 762-769.
- Willyard C. (2011). Lifestyle: Breaking the cancer habit. *Nature*, 471(7339):S16-7.
- Wu J.H., Croft K.D. (2007). Vitamin E metabolism. *Molecular Aspects of Medicine*, 28: 437-452.
- www.fao.org/input/download/report/759/REP11_FAs.pdf
- Yeum K.J., Booth S.L., Sadowski J.A., Liu C., Tang G., Krinsky N.I., Russell R.M. (1996). Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr*, 64:594-602.
- Zamora J.D. (2007). Antioxidantes: micronutrientes en la lucha por la salud. *Rev Chil Nutr.*, 34(1).

Zhang Y., Lu L., Abliz G., Mijit F. (2015). Serum Carotenoid, Retinol and Tocopherol concentrations and risk of Cervical Cancer among chinese women. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (7), 2981-2986.

ANEXO1

Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos Semicuantitativo

--	--	--

Número de folio

Hora de inicio de la entrevista: _____

Fecha: _____

Nombre de la participante:

Edad: _____

Dirección: _____

Tel/cel: _____

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS RICOS EN ANTIOXIDANTES Y RETINOL

PRODUCTOS LÁCTEOS

Durante el último año, ¿qué tan frecuentemente ha consumido los siguientes productos lácteos?

1. Leche entera

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

2. Una rebanada de queso fresco

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

3. Una cucharada de queso para nachos

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

4. Una cucharada de queso mozzarella

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

5. Una cucharada de queso crema

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

6. Una cucharada de media crema

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

7. Una taza de yogurt

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

8. Una cucharada de mantequilla

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

9. Una cucharada de margarina

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

10. Una cucharada de nieve

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

FRUTAS

Durante el último año, ¿qué tan seguido ha consumido las siguientes frutas?

11. Una plátano

Nunca

Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

12. Una naranja

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

13. Un vaso de jugo de naranja natural

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

14. Una rebanada de melón

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

15. Una manzana

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

16. Una rebanada de sandía

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

17. Una rebanada de piña

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

18. Una rebanada de papaya

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

19. Una pera (en temporada)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

20. Un mango (en temporada)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

21. Una mandarina

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

22. 10 fresas

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

23. Un durazno o nectarina (en temporada)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

24. ½ taza de uvas (en temporada)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

25. Una tuna

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

26. 9 Ciruelas (en temporada)

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

27. Toronja
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

28. Tamarindo
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

CARNE Y HUEVO

Durante el último año, ¿qué tan seguido consumió?

29. Un huevo de gallina
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

30. Mayonesa
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

31. Una pieza de pollo
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

32. Una rebanada de jamón
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

33. Bolonia (sándwich)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

34. Un platillo de carne de res

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

35. Carne asada

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

36. Un platillo de puerco (carne blanca) incluyendo carnitas

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

37. Un platillo de atún

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

38. Una pieza de chicharrón de cerdo

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

39. Una salchicha de hot-dog sin pan

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

40. Una rebanada de tocino

Nunca

Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

41. Una rebanada de hígado de res

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

42. Una platillo con chorizo

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

43. Un plato de pescado fresco

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

44. Un plato de sardinas

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

45. Un plato de borrego cocinado

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

VEGETALES O VERDURAS

Durante el último año, ¿qué tan seguido consumió los siguientes vegetales?

46. Un tomate cocinado

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

47. Un tomate fresco
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

48. Un plato de frijoles cocinados
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

49. Un plato de lentejas
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

50. Una papa (cocida o frita)
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

51. ½ taza de zanahorias (fresca o cocida)
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

52. Una hoja de lechuga
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

53. Un elote entero
 Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

54. ½ taza de nopales
 Nunca

Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

55. ½ taza de espinacas

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

56. ½ taza de calabacitas

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

57. ½ aguacate

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

58. ½ taza de calabaza grande (temporada)

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

59. ½ taza de coliflor

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

60. ½ taza de ejotes

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

61. ½ taza de chícharos

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

62. Un plato de habas cocidas

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

63. Una cucharadita de salsa picante (botella)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

64. Una cucharadita de salsa picante verde enlatada

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

65. Un platillo con chile colorado

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

66. Mole

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

67. Chile verde

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

68. Chile serrano

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

69. Chile jalapeño

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

70. Repollo crudo o cocido

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

71. Jícama

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

72. Pepino

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

PAN, PASTA Y CEREALES

Durante el último año, ¿qué tan seguido ha consumido pan, pasta y cereales?

73. Una tortilla de maíz

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

74. Una rebanada de pan blanco

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

75. Una rebanada de pan integral

Nunca
 Veces/año
 Veces/mes 1-3
 Veces/semana 1 2-4 5-6
 Veces/día 1 2-3 4-5 6
 Observaciones:

76. Un pan pequeño tipo hot-dog

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

77. Una pieza pan dulce

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

78. Un plato de arroz cocinado

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

79. Un plato de pasta (seco y caldo)

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

80. Un plato de CornFlakes

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

81. Una rebanada de pastel

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

82. Una cucharadita de mermelada

Nunca

Veces/año

Veces/mes 1-3

Veces/semana 1 2-4 5-6

Veces/día 1 2-3 4-5 6

Observaciones:

83. Una cucharadita de cocoa en polvo o una barra de chocolate

Nunca

Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

84. Una bolsa pequeña de sabritas

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

BEBIDAS

Durante el último año, ¿qué tan seguido ha tomado las siguientes bebidas?

85. Una lata de soda

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

86. Una taza de café regular (tostado)

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

87. Una taza de café instantáneo

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

88. Una taza de atole de maicena

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

89. ¿Consume usted bebidas alcohólicas? Específicamente cuáles:

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

90. Por favor, enliste cualquier otro alimento que no esté incluido en este cuestionario, y que lo haya consumido al menos una vez por semana durante el último año hasta el día de esta entrevista.

Nunca
Veces/año
Veces/mes 1-3
Veces/semana 1 2-4 5-6
Veces/día 1 2-3 4-5 6
Observaciones:

91. ¿Cuántas cucharaditas de azúcar le agrega a sus alimentos o bebidas ya sea comida o bebida (incluyendo aquellas que le agrega al café o malteadas, licuados, etc.)?

92. ¿Cuál tipo de grasa utiliza usted para cocinar?

Marca: _____
Aceite de maíz _____
Aceite de soya _____
Aceite de semilla de girasol _____
Aceite de cártamo _____
Margarina _____
Mantequilla _____
Manteca de cerdo _____
Otras: _____

93. Usualmente come la piel del pollo

SI NO

94. ¿Usualmente come la grasa de las carnes (res, cerdo, etc.)?

SI NO

95. ¿Qué tipo de cereal consume? (nombre o marca): _____

96. ¿Ha tomado suplementos vitamínicos?

Si, en el pasado _____ ¿Cuándo? _____

Si, actualmente _____ ¿Por cuánto tiempo? _____

No _____

97. ¿Cuál suplemento vitamínico toma?

98. ¿Padece alguna enfermedad crónica?

SI NO

¿Cuál?: _____

99. ¿Toma algún medicamento?

SI NO

¿Cuál? _____

100. ¿Sus hábitos alimenticios han cambiado en el último año?

SI _____ ¿Por qué? _____

NO _____

Tiempo en que la entrevista fue terminada: _____

ANEXO 2

Cuestionario para Determinar Nivel Socioeconómico

1. Pensando en el jefe de familia de su hogar, ¿cuál fue el último año de estudios de completó? (espere una respuesta, y pregunte) ¿Realizó otros estudios? (Reclasificar en caso necesario).

1. No estudió
2. Primaria incompleta
3. Primaria completa
4. Secundaria incompleta
5. Secundaria completa
6. Carrera comercial
7. Carrera técnica
8. Preparatoria incompleta
9. Preparatoria completa
10. Licenciatura incompleta
11. Licenciatura completa
12. Diplomado o Maestría
13. Doctorado
14. NS/NC

2. ¿Cuál es el total de piezas y/o habitaciones con que cuenta su hogar?, por favor no incluya baños, medios baños, pasillos, patios y zotehuelas. (Si el entrevistado pregunta específicamente si cierto tipo de pieza pueda incluirla o no, debe consultarse la referencia anexa)

- | | | |
|---------|-----------|----------------|
| 1. Uno | 4. Cuatro | 7. Siete o más |
| 2. Dos | 5. Cinco | |
| 3. Tres | 6. Seis | |

Sí cuentan: recámaras, sala, cocina, comedor, cuarto de lavado, cuarto de TV, biblioteca, cuarto de servicio si está dentro de su vivienda, tapancos, sótano y el garaje o cochera solo si está techado y rodeado de paredes que impidan mirar al interior del mismo.

No cuentan: covachas, tienditas que estén dentro de la vivienda, garajes o cocheras que no tengan techo ni tres paredes y una puerta que impida ver al interior de ellos.

3. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay para uso exclusivo de los integrantes de su hogar?

- | | | | | |
|---------|--------|--------|---------|-----------------|
| 0. Cero | 1. Uno | 2. Dos | 3. Tres | 4. Cuatro o más |
|---------|--------|--------|---------|-----------------|

4. En su hogar ¿cuenta con calentador de agua o boiler?

0. No
1. Sí

5. Contando todos los focos que utiliza para iluminar su hogar, incluyendo los de techos, paredes y lámparas de buró o piso, dígame ¿cuántos focos tiene su vivienda?

- 1. Cinco o menos
- 2. Entre seis y diez
- 3. Entre once y quince
- 4. Entre dieciséis y veinte
- 5. Veintiuno o más

6. ¿El piso de su casa es predominantemente de tierra, o de cemento, o de algún otro tipo de acabado?

- 1. Tierra
- 2. Cemento firme
- 3. Otro tipo de material o acabado

7. ¿Cuántos automóviles propios, excluyendo taxis, tienen en su hogar?

- 0. Ninguno
- 1. Uno
- 2. Dos
- 3. Tres y más

8. ¿Cuenta su hogar con aspiradora que funcione?

- 0. No
- 1. Sí

9. ¿Cuenta su hogar con lavadora de ropa que lave y enjuague automáticamente que funcione?

- 0. No
- 1. Sí

10. ¿Cuenta su hogar con horno de microondas que funcione?

- 0. No
- 1. Sí

11. ¿Cuenta su hogar con tostador eléctrico de pan que funcione?

- 0. No
- 1. Sí

12. ¿Cuenta su hogar con videocasetera o DVD que funcione?

- 0. No
- 1. Sí

13. ¿Cuenta su hogar con computadora personal propia que funcione?

- 0. No
- 1. Sí

ANEXO 3

Cuestionario de Datos Ginecológicos, Conducta Sexual y Uso de Tabaco

--	--	--

Número de folio

Cuestionario de comportamiento sexual y uso de tabaco

1. Edad de la menarquia

0 – 11

12 – 19

2. Número de embarazos

0 – 1

2 – 3

4 – 6

≥ 7

3. Edad de inicio de vida sexual

≤ 15

16 – 17

≥ 18

4. Número de parejas sexuales (total o a lo largo de la vida)

0 – 1

2 – 3

≥ 4

5. Total de parejas sexuales en el último año

0 – 1

≥ 2

6. ¿Usted y/o su pareja utilizan algún método para prevenir embarazos?

Ninguno _____ tabletas _____ inyectables _____ DIU _____ ritmo _____
condón _____

Otro: _____

Vasectomía (esposo): _____

Observaciones:

7. ¿Toma anticonceptivos orales?

Nunca

< 6 años

≥ 6 años

8. ¿Ha sufrido alguna enfermedad de transmisión sexual?

Ninguna _____

Trichomoniasis _____
Herpes simple _____
Condilomas acuminados _____
Sífilis _____
Gonorrea _____
Hepatitis B _____
Chlamydias _____

9. ¿Fuma tabaco o convive con fumadores?

Si _____ No _____

Observaciones:

10. En caso de que fume, ¿Qué tan seguido es y cuántos cigarrillos consume?

En ocasiones _____

Frecuentemente _____

Diariamente _____

11. ¿Para qué va a realizarse el Papanicolaou (PAP)?

12. ¿Cada cuánto tiempo se realiza la prueba de PAP?

13. ¿Quién le solicita la prueba de PAP?

14. ¿Cuándo tiene su próxima cita con el médico y qué especialidad tiene?

15. ¿Sabe cuál ha sido el último resultado de la prueba?

16. ¿Qué le ha prescrito su médico como resultado de sus últimos estudios de PAP?

17. ¿En su familia ha habido casos de cáncer? ¿De qué tipo? ¿Quién?

18. ¿A qué edad empezó a realizarse el PAP?

19. ¿Cuándo se lo realizó, fue por sus resultados?

20. ¿El médico le explicó los resultados o usted solicitó una explicación y quedó conforme con ésta?

21. ¿Tiene los resultados del PAP y captura de híbridos anteriores?

22. ¿Conoce la vacuna contra el VPH?
