



FUNDACIÓN H. A.  
**BARCELÓ**  
FACULTAD DE MEDICINA



# TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN A DISTANCIA

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

Dra. Norma I. Guezikaraian

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

María Luz Roch , Lila Hermet

TÍTULO DEL TRABAJO:

Revisión bibliográfica. Aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos desencadenantes del Cáncer colorrectal.

SEDE:

Buenos Aires, Larrea.

DIRECTOR/A DE TIF:

Dr. Gustavo M. Bertot

ASESOR/ES:

Lic. Eduardo Navarrete

AÑO DE REALIZACIÓN:

2021

Sede Buenos Aires  
Av. Las Heras 1907  
Tel./Fax: (011) 4800 0200  
☎ (011) 1565193479

Sede La Rioja  
Benjamin Matienzo 3177  
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698  
☎ (0380) 154811437

Sede Santo Tomé  
Centeno 710  
Tel./Fax: (03756) 421622  
☎ (03756) 15401364

**Revisión: Aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos desencadenantes del cáncer colorrectal.**

Código de trabajo : 2021-27

## ÍNDICE:

<b>Resumen</b>	4
<b>Summary</b>	5
<b>Síntese</b>	6
<b>1. Introducción</b>	7
<b>2. Marco teórico y científico</b>	8
2.1 <i>Genoma Humano</i>	8
2.1.1 Regulación génica: activación y desactivación de genes	8
2.1.2 Epigenética	9
2.2 <i>Cáncer</i>	11
2.2.1 Crecimiento y diseminación del cáncer	11
2.2.2 Causas del cáncer	12
2.2.3 Carcinogénesis	12
2.2.4 Cáncer de colon	14
2.2.5 Órgano diana del cáncer de colon: Intestino grueso	14
2.3 <i>La nutrición como factor causal del cáncer</i>	16
<b>3. Justificación del trabajo</b>	19
<b>4. Objetivos</b>	20
4.1 <i>Objetivos específicos:</i>	20
<b>5. Metodología y fuentes de información</b>	21
<b>6. Resultados</b>	22
6.1 <i>Efecto de la temperatura de cocción y la liberación de sustancias químicas</i>	22
6.2 <i>Análisis de los efectos a nivel celular de las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos generados durante la cocción de carnes a altas temperaturas.</i>	23
6.3 <i>Análisis en la relación entre la frecuencia de consumo de carnes y la predisposición al cáncer de colon.</i>	24
<b>7. Conclusiones</b>	26
<b>8. Bibliografía</b>	28

## **Resumen**

**Introducción:** El cáncer del intestino grueso, llamado también cáncer de colon y de recto o colorrectal, es una enfermedad que afecta con frecuencia a hombres y mujeres en el mundo occidental. En el presente trabajo se relaciona el desarrollo del Cáncer colorrectal con el consumo elevado de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos provenientes de la cocción de las carnes a temperaturas elevadas durante un tiempo prolongado.

**Objetivos:** Relacionar el consumo de carnes y su método de cocción con la formación de sustancias cancerígenas que predisponen al desarrollo de cáncer de colon a largo plazo, así como también conocer aquellos factores como las temperaturas de cocción de las carnes y la liberación de sustancias químicas, identificando los cambios a nivel celular originados por las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos y estableciendo la relación sobre la frecuencia de consumo de carnes y la predisposición al cáncer de colon.

**Metodología:** Se recopilaron artículos científicos principalmente de Scielo, PubMed, NCBI, LILACS y IARC.

**Resultados:** Las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos se asocian a diversas modificaciones en la replicación celular generando alteraciones genéticas las que podrían dar lugar a procesos carcinógenos.

**Conclusión:** El consumo en exceso de carnes rojas relacionado con el método de cocción y la formación de costra tostada y dorada aumenta la concentración de sustancias tóxicas y la predisposición a desarrollar CCR, por lo que es importante llevar adelante un plan alimentario equilibrado.

**Palabras clave:** aminas heterocíclicas - hidrocarburos aromáticos policíclicos - incidencia de cáncer de colon - incidencia de los métodos de cocción sobre carnes - carcinogénesis.

## Summary

**Introduction:** Cancer of the large intestine, also called colon and rectal or colorectal cancer, is a disease that frequently affects men and women in the western world. This study relates the development of colorectal cancer with the high consumption of heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons from cooking meats at high temperatures for a long time.

**Objectives:** To relate meat consumption and its cooking method with the formation of carcinogenic substances that predispose to the development of colon cancer in the long term, as well as to know those factors such as meat cooking temperatures and the release of chemical substances, identifying the changes at cellular level originated by heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons and establishing the relationship on the frequency of meat consumption and the predisposition to colon cancer.

**Methodology:** Scientific articles were collected mainly from Scielo, PubMed, NCBI, LILACS and IARC.

**Results:** Heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons are associated with various modifications in cell replication generating genetic alterations which could lead to carcinogenic processes.

**Conclusion:** Excess consumption of red meat related to the cooking method and the formation of toasted and golden crust increases the concentration of toxic substances and the predisposition to develop CRC, so it is important to carry out a balanced dietary plan.

**Key words:** heterocyclic amines - polycyclic aromatic hydrocarbons - incidence of colon cancer - incidence of cooking methods on meats - carcinogenesis.

## Síntese

**Introdução:** O cancro do intestino grosso, também chamado cancro do cólon e cancro rectal ou colorrectal, é uma doença que afecta frequentemente homens e mulheres no mundo ocidental. Este estudo relaciona o desenvolvimento do cancro colorrectal com o elevado consumo de aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos provenientes da cozedura de carne a altas temperaturas durante um período de tempo prolongado.

**Objectivos:** Relacionar o consumo de carne e o seu método de cozedura com a formação de substâncias cancerígenas que predispõem para o desenvolvimento do cancro do cólon a longo prazo, bem como conhecer esses factores como as temperaturas de cozedura da carne e a libertação de substâncias químicas, identificar as alterações a nível celular causadas pelas aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e estabelecer a relação entre a frequência do consumo de carne e a predisposição para o cancro do cólon.

**Metodologia:** Os artigos científicos foram recolhidos principalmente da Scielo, PubMed, NCBI, LILACS e IARC.

**Resultados:** Aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos estão associados a várias modificações na replicação celular, gerando alterações genéticas que podem levar a processos cancerígenos.

**Conclusão:** O consumo excessivo de carne vermelha relacionado com o método de cozedura e a formação de crosta tostada e acastanhada aumenta a concentração de substâncias tóxicas e a predisposição para desenvolver CRC, pelo que é importante realizar um plano dietético equilibrado.

**Palavras-chave:** aminas heterocíclicas - hidrocarbonetos aromáticos policíclicos - incidência de cancro do cólon - incidência de métodos de cozedura em carnes - carcinogénese.

## **1. Introducción**

El cáncer del intestino grueso, llamado también cáncer de colon y de recto o colorrectal, es una enfermedad que afecta con frecuencia a hombres y mujeres en el mundo occidental.

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales 5 causas de muerte en el mundo. En Sudamérica, evidencian que el cáncer de colon (CC) está en significativo aumento. Un panorama de aumento de la mortalidad e incidencia se ha estimado para centro y Sudamérica.

En su génesis existen factores genéticos y medioambientales, siendo estos últimos considerados como importantes, principalmente los factores asociados a la occidentalización de la población. Esto último implica respecto de la dieta que esta sea rica en carnes rojas y alimentos con uso de conservantes; bajo consumo de frutas y verduras. Respecto de la vida diaria, un aumento del sedentarismo, obesidad y tabaquismo.

Con esto se busca relacionar la prevalencia de dicha enfermedad con el alto consumo de carnes rojas ligado a sus métodos de cocción y conservación.

## 2. Marco teórico y científico

Los factores dietéticos en relación con el desarrollo del cáncer se pueden dividir en dos grupos:

1. Los que favorecen la proliferación anormal de las células
2. Los que ayudan a prevenir o que tienen un efecto positivo sobre el desarrollo celular normal.

Aquellos nutrientes considerados perjudiciales son los que contienen factores carcinógenos. Según la definición de la Sociedad Americana contra el Cáncer<sup>1</sup> “un carcinógeno es una sustancia que produce cáncer”. Los carcinógenos actúan a nivel genético y epigenético a través de mecanismos complejos y variados.

### 2.1 Genoma Humano

Todas las células somáticas de los individuos de una misma especie tienen igual contenido de ADN. Las gametas femeninas y masculinas poseen la mitad de la carga genética, es decir, son haploides. Estas cantidades permanecen constantes y no se modifican con la edad ni por factores ambientales o nutricionales.<sup>2</sup>

En los organismos diploides con reproducción sexual, las células somáticas contienen el doble del existente en células somáticas haploides. La totalidad del ADN en cada célula es denominado genoma; que representa el capital genético característico del individuo.<sup>2</sup>

El tamaño del genoma guarda relación con la complejidad del organismo. El contenido total de ADN en una célula haploide humana (espermatozoides y óvulo) está distribuido en 23 cromosomas, 22 autosómicos y 1 sexual (x o y) y comprende 3,9 mil millones de pares de bases. Las células diploides tienen un total de 46 cromosomas; Cada uno de los 23 cromosomas autosómicos tienen un homólogo. La molécula de ADN de los cromosomas homólogos es similar, pero no necesariamente idéntica. Un cromosoma de cada par procede del padre y otro de la madre. Cada célula diploide tiene además dos cromosomas sexuales XX en la mujer y XY en el hombre.<sup>2</sup>

### 2.1.1 Regulación génica: activación y desactivación de genes

*“El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos (National Human Genome Research Institute) define la regulación génica como el proceso de activación y desactivación de los genes. Estos se encuentran en los cromosomas en una región denominada loci o locus, espacio específico para cada gen. “*

Según lo expuesto por (David M. Bodine, Ph.D.)<sup>3</sup> “En las etapas tempranas del desarrollo, las células comienzan a asumir funciones específicas. La regulación génica asegura que los genes apropiados se expresan en los momentos adecuados. Se lleva a cabo por una variedad de mecanismos, entre ellos la modificación química de los genes y la activación o desactivación de los mismos mediante su asociación con proteínas reguladoras. De esta manera dicha regulación es la que permite que genes están activos y cuáles no.”

El mecanismo de regulación génica es un proceso esencial en el mantenimiento de las diferencias estructurales y funcionales de las células. El desarrollo y mantenimiento de la especialización celular es producto de un sofisticado control génico cuyos mecanismos se están empezando a conocer y cuya comprensión será fundamental para el esclarecimiento de la base molecular de numerosas enfermedades.<sup>9</sup>

La regulación de los genes es aquello que da paso a que una célula se pueda diferenciar en un glóbulo rojo, en una neurona, en un hepatocito en el hígado, o en una célula muscular. Dado esto, diferencias en la regulación génica darán lugar a diferentes programas genéticos donde se expresarán distintos genes.<sup>9</sup>

Cuando por diferentes factores, algunos de los mecanismos de la regulación génica se ven alterados, se generan cambios en la expresión de los genes que regulan distintas funciones celulares, dentro de las cuales se encuentra la duplicación celular. Cuando esto ocurre en muchos de los casos se pierde el control de la reproducción celular.<sup>9</sup>

Las alteraciones en la regulación genética relacionados con la aparición de cáncer se pueden deber a: mutaciones génicas, radiación y por virus oncogénicos. Además, se relaciona con factores epidemiológicos tales como, la alimentación, consumo de tabaco, alcohol y factores que generan estrés físico y psíquico.<sup>9</sup>

### 2.1.2 Epigenética

De acuerdo con la definición extraída de Oxford Languages<sup>4</sup> “el fenotipo es el conjunto de caracteres visibles que un individuo presenta como resultado de la interacción entre su genotipo y el medio.”

En 1942 Conrad Waddington definió el término “Epigenética” como “la rama de la biología que estudia la interacción causal entre los genes y sus productos, de los cuales emerge el fenotipo final”.<sup>5</sup>

Este término ha ido evolucionando con el pasar de la ciencia, de acuerdo con los autores Dr. Pedro Sanchez Freire, Dra. C. Manuela. Martinez, MsC. Dra. Migdalia Rodriguez Rivas, por ejemplo, haciendo referencia, en un sentido amplio, al estudio de todos aquellos factores no genéticos que intervienen en la determinación de la ontogenia. Es uno de los principales métodos para controlar y modificar el código genético y así el desarrollo y diferenciación de las distintas líneas celulares.<sup>6</sup>

En 2006, según Crews y McLachlan<sup>7</sup> *“la epigenética se encarga de estudiar las alteraciones en la expresión de los genes durante el desarrollo y proliferación celular por medio de procesos que no cambian la información contenida en el material genético, pero a su vez modulan la expresión génica por medio de cambios específicos relacionados con la remodelación de la cromatina mediada por modificaciones químicas de las histonas y del ADN. Estos cambios pueden ser heredables.”*

Las modificaciones químicas del ADN y de sus proteínas asociadas determinan la expresión selectiva de genes y su influencia en el comportamiento de las células.

En cambio, las modificaciones epigenéticas del genoma regulan numerosos procesos celulares, tales como el desarrollo embrionario, la inactivación del cromosoma X, la impronta genómica y, la estabilidad de los cromosomas.

Los mecanismos más influyentes como fenómenos epigenéticos son: la metilación del ADN, la metilación de las histonas y la intervención de secuencias de pequeños ARN no codificantes.

Las histonas son proteínas estructurales unidas al ADN que participan en la regulación génica del material hereditario. La metilación de las mismas provoca la activación o represión de los genes, de modo que alteraciones en la regulación epigenética pueden provocar cambios en la expresión de genes, dando lugar a células malignas.

La metilación del ADN se produce principalmente en las islas CpG, que son regiones del ADN formadas por dinucleótidos de citosina y guanina, que se encuentran en la región promotora de los genes.

Se ha asociado la hipermetilación del ADN con el silenciamiento de genes supresores de tumores, así como de otros genes implicados en la diferenciación de las células madre.<sup>9</sup>

Asimismo, se ha demostrado que estas modificaciones epigenéticas no sólo pueden causar la malignización de las células, sino que también predisponen a éstas a adquirir más mutaciones y a la inestabilidad genómica.<sup>9</sup>

La alteración de las modificaciones epigenéticas, pueden causar enfermedades como el cáncer y contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes.<sup>9</sup>

## 2.2 Cáncer

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) *“El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo. Muchos tipos de cáncer se podrían prevenir evitando la exposición a factores de riesgo comunes como el humo de tabaco. Además, un porcentaje importante de cánceres pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana.”*<sup>8</sup>

Los tumores pueden ser cancerosos y a menudo fatales, o pueden ser benignos. La neoplasia cancerosa se denomina tumor maligno. Una propiedad de la mayoría de los tumores malignos es su capacidad de producir metástasis, o sea la diseminación de las células cancerosas a otras partes del cuerpo. Un tumor benigno es una neoplasia que no se metastatiza. La mayoría de los tumores benignos pueden extirparse en forma quirúrgica si interfiere con las funciones normales del organismo o si se asocia con implicancias estéticas. Algunos tumores benignos son inoperables y algunas veces fatales.<sup>9</sup>

### *2.2.1 Crecimiento y diseminación del cáncer*

Las células de los tumores malignos se duplican con rapidez y en forma continua. A medida que las células malignas invaden los tejidos que las rodean, en muchas ocasiones estimulan la angiogénesis, es decir, el desarrollo de nuevas redes de vasos sanguíneos. Las proteínas que estimulan la angiogénesis en los tumores se denominan factores angiogénicos tumorales (FAT). La formación de nuevos vasos sanguíneos puede ser secundaria a la producción excesiva de FAT o a la ausencia de inhibidores naturales de la angiogénesis. El cáncer en vías de crecimiento comienza a competir con los tejidos normales por el espacio y los nutrientes. Por último, el tejido normal disminuye de tamaño y muere. <sup>9</sup>

Algunas células malignas se pueden desprender del tumor inicial (primario) e invadir otras cavidades corporales o bien ingresar en la circulación sanguínea o linfática, circular e invadir otros tejidos del organismo, donde se establecen tumores secundarios. Las células malignas resisten las defensas antitumorales que el organismo les presenta. El dolor asociado con el cáncer aparece cuando el tumor comprime los nervios, obstruye el drenaje de las secreciones de un órgano con aumento de la presión o bien como resultado de la muerte de los tejidos y los órganos.

### *2.2.2 Causas del cáncer*

Si bien la predisposición genética del cáncer es variable, los factores ambientales son claves en el desarrollo del mismo, estos factores en muchas ocasiones se relacionan con las costumbres culturales y personales del individuo, actuando sobre la constitución genética y los cambios adquiridos a lo largo del tiempo. <sup>10</sup>

Los factores que pueden desencadenar el cáncer pueden ser ambientales: aire y agua contaminada, alimentos que se consumen, exposición a agentes radiactivos, radiación UV entre otros.

### *2.2.3 Carcinogénesis*

Para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica se requiere de una o varias mutaciones en diferentes genes prolongando en el tiempo, a veces de años, de estar expuesto a un agente carcinogénico.

El cáncer comienza en una célula, es decir que es de origen monoclonal, se vuelve "anárquica", iniciando una generación de más "células anárquicas" que a su vez pueden inducir a cambios similares en las células vecinas.<sup>11,12,13</sup>

Por otro lado, no solo afectan a la célula las mutaciones inducidas por los carcinógenos, sino que a lo largo de cada división celular se producen errores espontáneos<sup>14</sup> en cada duplicación y los mismos se van acumulando constituyendo un factor intrínseco de riesgo. Además, se puede mencionar el efecto de las especies reactivas del oxígeno y nitrógeno y sus efectos genotóxicos conocidos<sup>15</sup>.

Una mutación genética puede conducir a la modificación de los productos que codificaría el gen normal y en la vía de la carcinogénesis podrían dar origen a:

- a) Los cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales.
- b) Los cánceres esporádicos, donde las alteraciones genéticas dependen de los mutágenos ambientales (virus, radiaciones o sustancias químicas).<sup>16-17</sup>

En la predisposición no heredable, la mutación de algunos genes conduce a consecuencias metabólicas que podría significar una ruta hacia la carcinogénesis.<sup>18</sup>

El 80% de los cánceres esporádicos se deben a exposición ambiental<sup>19</sup>, esto sustentado por la gran cantidad de carcinógenos químicos y físicos existentes y los distintos tipos de cánceres que promueven.

Los carcinógenos químicos pueden actuar como inhibidores o activadores de enzimas que a su vez podrían facilitar la acción de esos carcinógenos en el daño genómico y activación de oncogenes.<sup>19</sup> En la dieta diaria se ingieren diferentes tóxicos y mutágenos y los organismos han desarrollado un sistema de adaptación relacionado a su capacidad individual de detoxificación.

Existen dos mecanismos por los cuales los genes se pueden alterar:

- a) Genético, donde se producen alteraciones estructurales del genoma por cambios en la disposición de los propios genes o de sus bases, como ser las mutaciones, translocaciones o deleciones.

b) Epigenético, en acciones moleculares por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de las mismas, tal el caso de la metilación de las bases<sup>19</sup>. Este mecanismo generalmente compromete simultáneamente los dos alelos y la hipometilación conduce a la mayor expresión de los genes, por lo tanto, una mayor cantidad de la enzima metiltransferasa que inhibe la metilación puede conducir a la mayor expresión de oncogenes. Esta enzima se encuentra elevada en los tejidos tumorales.

#### *2.2.4 Cáncer de colon*

Se define al cáncer de colon de acuerdo con la *American Society of Colon and Rectal Surgeons* (ASCRS) “El cáncer rectal surge del revestimiento del recto. El recto es la parte inferior 6 pulgadas de su colon (intestino grueso). Al igual que el cáncer de colon, el cáncer rectal es altamente curable si se detecta en etapas tempranas. En comparación, el cáncer colorrectal se refiere a cualquier cáncer que pueda ocurrir en el colon o el recto.<sup>20</sup>

El tumor de este cáncer comienza en un área con mayor proliferación celular asociada con una mutación. Este crecimiento conduce a la formación de proliferaciones anormales, aunque no cancerosas, denominadas adenomas. Después de varias mutaciones adicionales se desarrolla un carcinoma. El hecho de que se necesiten varias mutaciones para que aparezca el cáncer indica que en condiciones normales el crecimiento celular está sujeto al control de varias pruebas y tiende a mantenerse en equilibrio. Este equilibrio puede verse alterado por diferentes factores en los que se pueden encontrar diferentes aspectos de la dieta diaria de los individuos.

#### *2.2.5 Órgano diana del cáncer de colon: Intestino grueso*

El intestino grueso, llamado también colon, se inicia a partir de la válvula ileocecal en un fondo de saco llamado ciego, punto de unión con el intestino delgado, y de donde sale el apéndice vermiforme. Desde el ciego describe una serie de curvas, formando un marco, para terminar en el recto y el ano. Es la última parte del tubo digestivo y realiza la fase terminal de la digestión.

Sus funciones generales son la absorción final, la producción de algunas vitaminas, la formación de las heces y su expulsión del organismo. Se encuentra colonizado por millones de células bacterianas.<sup>9</sup>

Este órgano se extiende desde el íleon hasta el ano y está unido con la pared abdominal posterior a través de su mesenterio. El intestino grueso tiene cuatro regiones principales: el ciego, el colon, el recto y el conducto anal.

El extremo abierto del ciego se fusiona con la porción más larga del intestino grueso, que se conoce como colon. El colon se divide en ascendente, transverso, descendente y sigmoideo.

Tanto el colon como el recto están constituidos por varias capas de tejido, la más interna es la mucosa, que se encuentra rodeada por la submucosa, más externamente se sitúa la capa muscular (su contracción logra el avance del contenido del tubo digestivo) que a su vez está recubierta por la serosa (capa más externa).

El pasaje del quimo desde el íleon hacia el ciego depende del esfínter ileocecal. En condiciones normales este esfínter permanece un poco contraído, por lo que el pasaje del quimo suele ser un proceso lento. Inmediatamente después de una comida, un reflejo intensifica el peristaltismo e impulsa el pasaje del quimo al íleon hacia el ciego. La peristalsis tiene lugar en el intestino grueso con menor velocidad que en otras porciones del tubo digestivo. La peristalsis intensa comienza en la porción media del colon y conduce los contenidos de este hacia el recto. La presencia de alimentos en el estómago inicia la peristalsis, que suele producirse tres o cuatro veces por día durante o inmediatamente después de la comida.

El estadio final de la digestión ocurre en el colon gracias a la actividad de las bacterias que en condiciones normales viven en la luz. Las glándulas del intestino grueso secretan moco pero no enzimas. Las bacterias fermentan los hidratos de carbono remanentes y liberan hidrógeno, dióxido de carbono y gases de metano. Las bacterias también degradan las proteínas remanentes en aminoácidos y descompone la bilirrubina en pigmentos más simples, como estercobilina que le da a las heces su color marrón. Las bacterias producen varias vitaminas necesarias para el metabolismo normal, como algunas vitaminas B y la vitamina K que luego se absorben en el colon. El intestino grueso también absorbe una cantidad significativa

de agua, además de incorporar iones, como sodio y cloruro y algunas vitaminas de la dieta.

Un buen estado nutricional que favorezca un saludable desarrollo de la microbiota intestinal es un factor preventivo contra numerosas carencias y enfermedades. La microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado<sup>21</sup>. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas.

En los últimos años, numerosas evidencias han apuntado hacia el papel central de las bacterias comensales, que cuando colonizan las superficies del cuerpo son determinantes clave para la salud y para afecciones patológicas, incluido el cáncer<sup>22</sup>. La microbiota intestinal está compuesta por numerosas bacterias. La colonización del tracto intestinal del neonato inicia desde el nacimiento en el momento del parto y luego a través de la leche materna, creando finalmente un microambiente rico y diverso. Esta cumple con numerosas funciones vitales, incluyendo producción de vitaminas, metabolización de compuestos de la dieta, protección contra la infiltración y expansión sistémica de patógenos intestinales<sup>23</sup>. La alteración de la microbiota y la respuesta adversa del hospedero se le ha denominado “disbiosis”<sup>24</sup>. Esta se asocia con afecciones como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, obesidad<sup>25,26</sup> esteatosis hepática no alcohólica<sup>27</sup>, (diabetes *mellitus*)<sup>28</sup> enfermedades cardiovasculares<sup>29</sup> y cáncer<sup>30</sup>. Allí radica precisamente la importancia de cuidar de la microbiota con la finalidad de prevenir estas enfermedades crónicas que afectan a gran parte de la población mundial.

En el CCR, la barrera mucosa subyacente se rompe, sea por defecto genético o por la rápida expansión de células tumorales, exponiendo el tejido del colon y las células inmunes residentes a grandes cantidades de antígenos y productos microbianos<sup>31</sup>.

La microbiota intestinal tiene un papel importante sobre el desarrollo CCR; por lo que la dieta tiene un gran impacto en la composición de esta. Las intervenciones en la alimentación diaria como aumentar el consumo de fibra tal como verduras, frutas, legumbres, cereales a corto plazo podrían remodelar la microbiota, y una vez regresada a la dieta original a largo plazo, la microbiota intestinal vuelve nuevamente. La estructura se encuentra alterada en pacientes con CCR.

En la mucosa las glándulas productoras de moco se producen con mayor frecuencia los tumores malignos. A nivel colorrectal pueden originarse en cada una de las tres capas: mucosa, muscular y serosa. El adenocarcinoma se origina en las glándulas, siendo el más frecuente dentro de los cánceres colorrectales. Otros tipos de tumores (linfomas, melanomas, etc) son infrecuentes en esta localización.

### *2.3 La nutrición como factor causal del cáncer*

Si bien los mecanismos precisos aún no han sido clarificados, los ensayos epidemiológicos muestran numerosos factores relacionados con la dieta y/o estilo de vida que producen un impacto sustancial en la incidencia de cáncer.<sup>32</sup>

Cerca del 30% de los cánceres tienen un componente dietético o nutricional. Los componentes nutritivos de la dieta pueden promover o retrasar el desarrollo del cáncer y enfermedades crónicas relacionadas.

Se han obtenido datos consistentes que relacionan el alto consumo de carnes rojas y el exceso de alcohol en combinación probablemente con el bajo consumo de hortalizas, frutas y granos enteros (folato y metionina) con el riesgo para esta neoplasia.

#### FACTORES ALIMENTARIOS QUE ACTÚAN EN LA PREDISPOSICIÓN DEL CÁNCER:

- El exceso de calorías y la obesidad
- El exceso de grasas
- El alcohol
- Los nitritos y nitratos sintéticos usados para la conservación de alimentos.
- Las formas de preparación de alimentos donde se produce combustión del carbón y tostación de proteínas, liberando productos carcinogénicos.

Unos de los posibles factores desencadenantes del cáncer colorrectal, son las aminas heterocíclicas (AHC) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP). Estas son sustancias químicas consideradas carcinogénicas que se forman al cocinar carne, ya sea carne de res, de cerdo, de pescado o de aves, y al usar métodos de cocción a altas temperaturas, como freír en sartén o asar a la parrilla a fuego directo. <sup>33</sup>

En experimentos de laboratorio, se ha descubierto que las AHC y los HAP son mutagénicos, es decir, causan cambios en el ADN que pueden aumentar el riesgo de cáncer.<sup>33</sup>

Las AHC se forman cuando los aminoácidos (las unidades que forman las proteínas), los azúcares y sustancias que se encuentran en la carne reaccionan a altas temperaturas. Los HAP se forman cuando la grasa y los jugos de la carne que se asa directamente en una superficie caliente o al fuego gotean en la superficie o en el fuego y producen llamas y humo. El humo contiene HAP que se adhiere luego a la superficie de la carne. Los HAP se pueden formar también durante otros procesos de preparación de alimentos, como al ahumar la carne.<sup>33</sup>

Las AHC no se encuentran en cantidades considerables en otros alimentos que no sean las carnes cocinadas a altas temperaturas mientras que los HAP se pueden encontrar en otros alimentos ahumados.<sup>33</sup>

Las AHC y los HAP pueden producir daño en el ADN solo después de ser metabolizados por enzimas específicas del cuerpo, un proceso que se llama "bioactivación". La actividad de estas enzimas, la cual varía de persona a persona, puede ser importante para los riesgos de cáncer asociados con la exposición a estos compuestos químicos.<sup>33</sup>

### **3. Justificación del trabajo**

Este trabajo nace como disparador para ampliar los conocimientos sobre la relación entre el cáncer de colon y las carnes rojas con el método de cocción. ¿Afectan realmente la integridad del colon la forma y el método de cocción de las carnes? ¿Cuáles son los factores de riesgo del CCR? ¿Cómo afectan los compuestos tóxicos originados durante la cocción en el CCR? Algunos de estos interrogantes son los que llevan a la revisión de este tema. Actualmente este tipo de cáncer es uno de los más prevalentes en Argentina; por lo que se plantea la hipótesis de que no solo tiene origen con el consumo excesivo de carnes rojas sometidas a altas temperaturas sino en otras patologías como sobrepeso u obesidad, sedentarismo, el tipo de alimentación y tabaquismo, los cuales son factores modificables, y la nutrición podría beneficiar el estilo de vida previniendo estas patologías y el desarrollo de cáncer.

Desde la nutrición es importante el abordaje dado que es el apoyo clave para prevenir y tratar el cáncer. Dicho de otro modo, el enfoque nutritivo beneficia a disminuir la probabilidad de que se produzca y en caso de que se haya manifestado, ayudar al paciente mediante un buen plan nutricional para proporcionarle una mejor calidad de vida.

En este sentido, con esta revisión bibliográfica se busca ampliar las bases del conocimiento del CCR asociado al tipo de cocción de carnes.

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo general:

Relacionar el consumo de carnes y su método de cocción con la formación de sustancias cancerígenas que predisponen al desarrollo de cáncer de colon a largo plazo.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Conocer las temperaturas de cocción de las carnes y la liberación de sustancias químicas.
2. Identificar los cambios a nivel celular originados por las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos generados durante la cocción a altas temperaturas de carnes.
3. Establecer la relación sobre la frecuencia de consumo de carnes y la predisposición al cáncer de colon.

## 5. Metodología y fuentes de información

Se seleccionaron artículos científicos obtenidos de la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), la Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. LILACS (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud) es una base de datos cooperativa del Sistema BIREME, comprende la literatura relativa a las Ciencias de Salud publicada en los países de la Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. PubMed Central® (PMC) es un archivo libre de textos completos de publicaciones de revistas biomédicas y de ciencias de la vida de la *U.S. National Institutes of Health's/National Library of Medicine* (NIH/NLM). También se incluyeron artículos de Scielo (*Scientific Electronic Library Online* -Biblioteca Científica Electrónica en Línea-), como también de *International Agency for Research on Cancer* (IARC). El período de búsqueda abarca en general desde el año 1970 hasta la actualidad.

El método de búsqueda se basó en la selección de palabras y frases claves como aminas heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, incidencia de cáncer de colon, incidencia de los métodos de cocción sobre carnes, carcinogénesis, sustancias liberadas durante la cocción a altas temperaturas, microbiota intestinal y CCR, métodos de cocción más frecuentes para carnes.

Al realizar la búsqueda de los documentos, en cada una de las bases de datos, se preseleccionaron 80 artículos, de los cuales se escogieron sesenta (60), de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Publicaciones entre 1950 y 2021.
- Artículos científicos
- Artículos en inglés, español y portugués.
- Artículos de diferentes países.
- Estudios teóricos y observacionales.

Criterios exclusión:

- Artículos cuyo sustento no se basa en la evidencia científica.
- Noticias, entrevistas no formales.
- Artículos en idiomas diferentes a los mencionados.

## 6. Resultados

### *6.1 Efecto de la temperatura de cocción y la liberación de sustancias químicas.*

La función de someter los alimentos a fuentes de calor es hacerlos comestibles, digeribles, sanitariamente seguros y apetecibles. Por otra parte, el calor altera los componentes responsables de las diferentes características organolépticas de los alimentos. Muchos de estos cambios en las características de los alimentos son beneficiosas y otras no. En este sentido, diferentes fuentes bibliográficas destacan la aparición de distintas sustancias nocivas para la salud cuando se emplean métodos de cocción por calor seco, como por ejemplo la parrilla, la fritura y el asador, que se utilizan especialmente, en el cocinado de las carnes<sup>34,35,36</sup>. Estos procedimientos de cocción emplean, como medio de transferencia, el calor por convección, radiación o conducción desde la fuente de energía a la superficie del alimento. Debido al calor específico y otras propiedades físicas que presentan tanto el aire, como las aceites o las grasas, estos procedimientos implican trabajar con temperaturas elevadas por encima de 150°C, durante prolongados períodos de tiempo<sup>35,36,37,38</sup>.

Varios estudios muestran una asociación positiva muy significativa entre las variables como la temperatura, el tiempo, y el método de cocción, y el desencadenamiento de la reacción química de Maillard, que produce cambios en las características organolépticas de diferentes alimentos, a partir de la formación de costra tostada que le da palatabilidad, como así también la liberación de sustancias químicas potencialmente tóxicas<sup>36,39,40,41</sup>. En cambio, los métodos de cocción por calor húmedo, como al vapor y hervido que utilizan temperaturas de ebullición de 100°C, no liberan aminas heterocíclicas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos<sup>38,41</sup>.

Por otro lado, hay estudios que avalan que las carnes rojas, las de ave y las de cerdo procesadas, a las que se le han añadido conservantes y son sometidas a altas temperaturas, inducen en la formación de una costra tostada originando la liberación de aminas heterocíclicas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Es decir, el aumento de estas sustancias está relacionado con los métodos de cocción, siendo los más determinantes, la cocción a la parrilla y con

sartén, donde la temperatura es más elevada<sup>39</sup>. De modo que los procedimientos de cocción pueden modificar la composición de los alimentos, o aumentar la concentración de sustancias químicas como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos<sup>35,38,39,42</sup>.

### *6.2 Análisis de los efectos a nivel celular de las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos generados durante la cocción de carnes a altas temperaturas.*

En los diferentes alimentos, incluidas las carnes sometidas a altas temperaturas durante tiempo prolongado, y cocinadas con determinadas técnicas culinarias, se desencadenan una serie de reacciones químicas que aumentan la concentración de diferentes compuestos, entre los que se pueden destacar a las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Existe evidencia que demuestran que estos compuestos derivan en diferentes estructuras, dando lugar a distintas variedades de sustancias en ambos grupos<sup>44,45</sup>.

En el caso de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el benzo(a)pireno es uno de los compuestos que se origina a partir de los alimentos sometidos a tratamientos como el tostado, el ahumado y el asado<sup>46,47</sup>. En mamíferos, el benzo(a)pireno que ingresa a la luz intestinal es absorbido por los enterocitos mediante un sistema de transporte activo. Su captación se incrementa con la inducción del citocromo P450 (isoformas: 1A1, 1B1). Estas isoformas han sido localizadas en la membrana apical del enterocito, y aumentan la velocidad de absorción del compuesto favoreciendo su paso hasta la membrana basolateral. Debido a su carácter lipofílico, el benzo(a)pireno se hidroxila en los enterocitos en corto tiempo, lo que genera mayor afinidad con el epitelio intestinal<sup>45,48</sup>; y además, fomenta la producción de metabolitos carcinogénicos causando mutaciones que radican en la activación metabólica en las células, formando enlaces de tipo covalente con las macromoléculas celulares, como el ADN y ARN, generando errores durante la replicación o codificación entre las bases púricas y pirimídicas iniciando así el proceso de mutación<sup>44,49,50</sup>.

Si bien parte del benzo(a)pireno se modifica en el intestino, su vía metabólica es hepática, y desde allí se distribuye a diferentes tejidos, especialmente a los que

tienen mayor contenido de grasas. La formación de benzo(a)pireno en alimentos, es una de las rutas de mayor exposición, exponiendo a estos a diferentes cambios a nivel celular<sup>46,47</sup>.

Para las aminas heterocíclicas se propone una vía de activación que consiste en la hidroxilación por CYP1A2 (enzima citocromo P4501A2) y posterior esterificación por las enzimas acetiltransferasa y sulfotransferasa<sup>45,48</sup>. La última forma activa produce aductos con la guanina en su posición C5, lo que genera cambios en el ADN. A continuación, el metabolito se transporta a otro tejido como el colon o las mamas, donde se esterifica con sulfato o acetato. Posteriormente, la molécula esterificada se hidroliza dando origen a una molécula altamente electrófila, que interacciona con el material genético<sup>45,48</sup>. Este aducto puede luego ser reparado o ignorado, pero también puede dar lugar a errores durante la replicación del ADN, originando una mutación. Si esta alteración genética se produce en genes críticos para el ciclo celular, se podría originar un proceso cancerígeno.

### *6.3 Análisis en la relación entre la frecuencia de consumo de carnes y la predisposición al cáncer de colon.*

La asociación entre el cáncer y la dieta ha sido estudiada en diferentes trabajos, y se ha encontrado una relación causal entre esta patología y la alimentación<sup>52</sup>.

Uno de los cánceres más comunes a nivel mundial es el colorrectal. Entre los factores de riesgo en la aparición de este tipo de cáncer, se encuentran la dieta, la edad, la herencia y los estilos de vida (obesidad, consumo de alcohol, inactividad física)<sup>56</sup>. Con respecto a la dieta, existe evidencia que el consumo excesivo de carnes rojas y carnes procesadas aumenta el riesgo de cáncer colorrectal<sup>54,57,58,59</sup>. La dieta se relaciona con la patología a partir de la frecuencia de consumo y el tipo de cocción al que son sometidas las carnes, sumado a esto puede coexistir una alimentación baja en fibras, exceso de tabaco, alcohol y drogas, entre otros<sup>51</sup>.

Diferentes estudios destacan que un consumo de carne total superior a 100 gr al día, aumenta el riesgo de padecer cáncer colorrectal (CCR).<sup>54,55,56,60</sup> El consumo de carnes rojas y de carnes procesadas también aumentan la incidencia de este tipo de

cáncer. Por otra parte, no se evidencia relación entre el consumo de carne de ave como factor desencadenante de CCR<sup>53,54,56</sup>.

El EPICN (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) realizó un estudio para vincular la frecuencia de consumo de carnes con la aparición de CCR. El estudio consistió en un seguimiento durante cinco años, a hombres y mujeres de entre 35 a 70 años, en diferentes países, los cuales se encontraban libres de cáncer de colon y recto. En el estudio se detectaron casos de CCR en aquellas personas que habían seguido una alimentación a base de carne roja, con un consumo de aproximadamente superior a 160 g diarios<sup>60</sup>.

## 7. Conclusiones

En este trabajo se propuso indagar sobre el vínculo entre los métodos de cocción a elevadas temperaturas prolongadas en el tiempo y el aumento en la concentración de sustancias cancerígenas como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, y su asociación con el desarrollo de CCR.

La relación entre alimentación y salud se ha estudiado a lo largo del tiempo, y continúa siendo aún un tema de actualidad e interés. Dentro de los alimentos esenciales de origen animal, las carnes, se destacan por su contenido proteico, su aporte vitamínico y mineral, por lo que es importante incluirlas dentro de un plan de alimentación teniendo en cuenta su nivel de consumo y recomendaciones diarias.

La transición nutricional de los distintos países, ha llevado a un cambio en los patrones alimenticios y métodos de cocción, siendo estos últimos, los desencadenantes de los cambios en las características organolépticas de los alimentos, como las carnes. El objetivo de someter los alimentos a fuentes de calor es hacerlos comestibles, digeribles, sanitariamente seguros y por supuesto, apetecibles. No todos los métodos de cocción empleados se vinculan con la dualidad apetecible-saludable, dado que en diferentes situaciones como ocurre en asados y frituras, los alimentos tienen buena palatabilidad, pero su calidad nutricional depleciona, dando lugar al aumento en la concentración y liberación de sustancias como aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos potencialmente carcinogénicas. Las sustancias que se liberan por determinadas reacciones, como por ejemplo, la reacción de Maillard, produce cambios en las características organolépticas en los diferentes cortes de carne, formando una costra tostada que le da palatabilidad; pero por otro lado, aumenta la concentración y liberación de las sustancias químicas mencionadas anteriormente, generando cambios a nivel celular, que a partir de distintos mecanismos, producen mutaciones, lo que podría ser un desencadenante de diversas patologías, entre ellas, la que compete a esta revisión, el CCR.

La relación entre el consumo de carnes rojas y procesadas y la presencia de CCR a lo largo del tiempo, se **acentúa** aún más cuando en el año 2015, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y organismos pertenecientes a la Organización Mundial de la Salud (OMS), declararon a la carne procesada y a la carne roja como potencialmente cancerígenas.

Del análisis de los trabajos seleccionados no se puede poner en evidencia que el consumo de carne modificada por cocción por calor seco o procesada de forma esporádica se relacione con la predisposición de CCR. De modo que para establecer si el consumo es nocivo o no, dependerá de los métodos de cocción utilizados de manera frecuente, el plan de alimentación, como así también, los factores de riesgo asociados al individuo.

Las pruebas disponibles acerca de esta afirmación son suficientes para aseverar que **el consumo en exceso de carnes sometidas a altas temperaturas durante un tiempo prolongado es** desencadenantes de sustancias tóxicas como aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos los cuales llevan a largo plazo al desarrollo de CCR.

Consideramos de gran importancia teniendo en cuenta los resultados obtenidos luego de esta revisión, la **promoción** de hábitos alimentarios saludables brindando herramientas a los individuos, para promover dentro de sus posibilidades cambios de hábitos, elecciones, y comportamientos que lo lleven a una mejor calidad de vida.

## 8. Bibliografía

1. American Cancer Society. [Internet]. Glossary: Definitions & phonetic pronunciations.[Consultado 5 Mayo 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/glossary.html>
2. Antonio Blanco. Química Biológica. [Libro] Editorial El Ateneo. 8 Edición, 2008.
3. Regulación génica [Internet]. Genome.gov. [citado el 27 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Regulacion-genica>
4. Oxford Languages and Google - Spanish [Internet]. Oup.com. 2020 [citado el 20 de mayo de 2021]. [ Consultado 16 Mayo 2021 ]. Disponible en: <https://languages.oup.com/google-dictionary-es/>
5. Pedro Sánchez Freire, Dra. C. Manuela. Martínez, MSc. Dra. Migdalia Rodríguez Rivas. Sld.cu. [Internet]. [citado el 16 de mayo de 2021]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432013000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432013000100008)
6. Freire, P. S., Martínez, M. H., & Rivas, M. R. (2013). ¿SABES QUÉ ES LA EPIGENÉTICA? *Medicentro (Villa Clara)*, 17(1), 40–42. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1520>
7. Pellegrini, M. L., Argibay, P., & Gómez, D. E. (2011). Genética y epigenética del cáncer colorrectal. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*, 41(3), 247–261. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199322440017>
8. OMS | Cáncer. 2017 [citado el 27 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
9. Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología. [Libro]. Editorial Panamericana, 13 Edición, 2010.

10. Antonio Antón Torres, Javier Martínez Trufero , Abigail Ruíz De Lobera. [Internet]. [Dieta y carcinogenesis, Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General Universitario. Valencia] [Consultado 31 de mayo de 2021]. Disponible en:  
<https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/anorexiaCaquexia/capitulo02.pdf>
11. Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. *Sci Am* 1995;272(3):72-79.
12. Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51(24):6493-6505.
13. Radman, Wagner R. Fidelidad de la duplicación del ADN. *Investig Cienc* 1988;145:20-30.
14. Romero MP. Cáncer y Metástasis, relación con radicales libres. *Oncología* 1993;3(3):79-94.
15. Gallo R. Virus oncogénicos ARN. *Seminarios de Oncología* 126-148. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1977.
16. Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer* 1996;77(11):2275-2279.
17. Wolf CR. Metabolic factors in cancer susceptibility. *Cancer Surv* 1990;9(3):437-474.
18. León J, Guerrero I, Pellicer A. Activación de los oncogenes por radiación y agentes químicos. *Investig Cienc* 1988;143:20-34.
19. Laird PW. Oncogenic mechanisms mediated by DNA methylation. *Mol Med Today* 1997;3(5):223-229.

20. Cáncer de Recto. (s/f). Recuperado el 27 de mayo de 2021, de Fascrs.org Disponible en: <https://fascrs.org/patients/diseases-and-conditions/a-z/cancer-de-recto>
21. Brandi, G., & Frega, G. Microbiota: Overview and Implication in Immunotherapy-Based Cancer Treatments. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2699. [Internet] Consultado el 26 de junio 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20112699>
22. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(4):7493-519. doi: 10.3390/ijms16047493. Consultado el 26 de junio de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25849657/>
23. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev. Gastroenterol.Méx*. 2013;78(4):240-8. doi: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004. Consultado el 26 de junio de 2021. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-microbiota-intestinal-salud-enfermedad-articulo-S0375090613001468>
24. Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(52):20858-63. doi:10.1073/pnas.0808723105. Consultado el 26 de junio de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19075245/>
25. Pereira ICMS, Ferreira RK, Midori CP, Caldas FLF, Darrieux M, Manzano PT. Childhood obesity and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the gut microbiota: a systematic review. *Child Obes*. 2018;14(8):501-9. doi: 10.1089/chi.2018.0040
26. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, Savastano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):10-9. doi:10.1038/s41367-019-0011-7

27. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Roy RR, Bircher JS, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science*. 2008;320(5883):1647-51. doi: 10.1126/science.1155725
28. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015;26:26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191
29. Carabotti M, Scirocco A, Maselli M, Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
30. Goodman B, Gardner H. The microbiome and cancer. *J Pathol*. 2018;244(5):667-76. doi:10.1002/path.5047
31. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
32. Torresani María Elena. Lineamientos para el cuidado nutricional [Libro] [Editorial Eudeba] [4 edición 2 reimpresión] [Consultado el 26 de junio 2021]
33. Sustancias químicas en la carne cocinada a altas temperaturas y el riesgo de cáncer. (2018, abril 27). [Consultado el 1 de julio de 2021], de Cancer.gov Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-carne-cocinada>
- 34 . Lupano, Cecilia Elena. Modificaciones de componentes de los alimentos: cambios químicos y bioquímicos por procesamiento y almacenamiento . - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata, 2013. Disponible en : <https://libros.unlp.edu.ar › catalog › download>

35 . Jägerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res.* 2005 Jul 1;574(1-2):156-72. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2005.01.030. Epub 2005 Apr 1. PMID: 15914214. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15914214/>

36 . Marchiori GN, Perovic NR. Una mirada global sobre la influencia de los patrones alimentarios en las enfermedades cardiovasculares. *Perspect Nutr Humana.* 2017; 19: 79–92. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/58210>

37 . Demarchi Maria Florencia, Figueroa Maite, Lescano Yamila Jenifer,(2016, Argentina) [ “Alimentación, hábito de fumar y sedentarismo: aportes al conocimiento de la red causal del cáncer colorrectal en Córdoba”] UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS ESCUELA DE NUTRICIÓN [Internet]. [Consultado el 10 septiembre de 2021]. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/4617/Demarchi%20Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

38. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen.* 2004;44(1):44-55. doi: 10.1002/em.20030. PMID: 15199546. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199546/>

39 . Sinha R, Peters U, Cross AJ, Kulldorff M, Weissfeld JL, Pinsky PF, Rothman N, Hayes RB. Meat, meat cooking methods and preservation, and risk for colorectal adenoma. *Cancer Res.* 2005 Sep 1;65(17):8034-41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3429. PMID: 16140978. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16140978/>

40. Reartes, Gabriela Angelina; Di Paola Naranjo, Romina Daniela; Eynard, Aldo Renato; Muñoz, Sonia Edith; Cooking methods and the formation of PhIP (2-Amino, 1-methyl, 6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine) in the crust of the habitually consumed meat in Argentina; Pergamon-Elsevier Science Ltd; *Food And Chemical Toxicology*; 92; 6-2016; 88-93. Disponible en : <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/58038>

41. Molognoni L, Daguer H, Motta GE, Merlo TC, Lindner JD. Interactions of preservatives in meat processing: Formation of carcinogenic compounds, analytical methods, and inhibitory agents. *Food Res Int.* 2019 Nov;125:108608. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108608. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31554117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31554117/>
- 42 . Niesl, Cynthia Yanina Rocío. 2016. Argentina. Influencia del grado de información sobre los patrones de consumo alimentario y estilo de vida en pacientes con cáncer de colon. Universidad Fasta, Facultad de Ciencias Médicas. [Consultado el 19 de septiembre de 2021]. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewj7vqmr4zzAhXNpZUCHZnzDWcQFnoECAMQAQ&url=http%3A%2F%2Fredi.ufasta.edu.ar%3A8080%2Fxmlu%2Fbitstream%2Fhandle%2F123456789%2F1152%2F2016\\_N\\_006.pdf%3Fsequence%3D1&usg=AOvVaw0Z3EepN87rNZDyOuTRY1Hy](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewj7vqmr4zzAhXNpZUCHZnzDWcQFnoECAMQAQ&url=http%3A%2F%2Fredi.ufasta.edu.ar%3A8080%2Fxmlu%2Fbitstream%2Fhandle%2F123456789%2F1152%2F2016_N_006.pdf%3Fsequence%3D1&usg=AOvVaw0Z3EepN87rNZDyOuTRY1Hy)
- 43 . American Institute for Cancer Research. Consultado el 5 septiembre de 2021. Disponible en : <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf>
44. Alexander et al., 1995; Snyderwine et al. 1.1. *LAS AMINAS HETEROCÍCLICAS*. 1997. Consultado el 18 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://docplayer.es/13801638-1-1-las-aminas-heterociclicas.html>
45. Gloria Estefany Marin Muñoz. “PRESENCIA DE AMINAS HETEROCÍCLICAS EN CARNES Y DERIVADOS” .Consultado el 17 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24938/TFG-M-N-987.pdf;jsessionid=5C9C93A4B33FC48EB06ED216A9F2C18C?sequence=1>
46. Ministerio de producción y trabajo. 14.4 BENZO(a)PIRENO. Consultado el 10 de septiembre de 2021, Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/14.4\\_benzoapireno.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/14.4_benzoapireno.pdf)
47. Franco Tobón Yully Natali, Ramírez Botero CM. El benzo(a)pireno en los alimentos y su relación con el cáncer. *Perspect Nutr Humana.* 2013;15: 99-112.

Consultado el 17 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/nutricion/article/view/17909/15376>

48 . Carlos Camps Herrero, Cristina Caballero Díaz, María José Safont Aguilera, Ana Blasco Cordellat. Servicio de oncología médica. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. Consultado el 19 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/anorexiaCaquexia/capitulo02.pdf>

49 . Marta González López. Amines, H., & hydrocarbons”, P. A. (s/f). *“Determinación de marcadores biológicos de la ingesta de nitratos, nitritos, nitrosaminas, aminos heterocíclicos e hidrocarburos aromáticos policíclicos”*. Uniovi.es. Consultado el 20 de septiembre de 2021, de Disponible en. [https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/43743/TFM\\_MartaGonzalezLopez.pdf?sequence=6&isAllowed=y](https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/43743/TFM_MartaGonzalezLopez.pdf?sequence=6&isAllowed=y)

50. Tirado A. L. G., González A. O. J., García G. R. S., Durán D. de B. C. UNAM, Facultad de Química, Laboratorios. HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS: UNA AMENAZA POTENCIAL PARA LA SALUD. Consultado el 20 de septiembre de 2021. Disponible en : [http://cmas.siu.buap.mx/portal\\_pprd/work/sites/red\\_ambiental/resources/PDFContent/27/HIDROCARBUROSAROMATICOSPOLICICLICOS.pdf](http://cmas.siu.buap.mx/portal_pprd/work/sites/red_ambiental/resources/PDFContent/27/HIDROCARBUROSAROMATICOSPOLICICLICOS.pdf)

51. Amines H, hydrocarbons” PA. “Determinación de marcadores biológicos de la ingesta de nitratos, nitritos, nitrosaminas, aminos heterocíclicos e hidrocarburos aromáticos policíclicos” [Internet]. Uniovi.es. Consultado 3 de octubre de 2021]. Disponible en: [https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/43743/TFM\\_MartaGonzalezLopez.pdf?sequence=6&isAllowed=y](https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/43743/TFM_MartaGonzalezLopez.pdf?sequence=6&isAllowed=y)

52. Solera Albero J, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, Carbayo Herencia JA, López Cara MA, 2012, España. Consultado el 3 de octubre de 2021. Disponible en: [http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas\\_antes/V1N5/V1N5\\_210\\_215.pdf](http://mgyf.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/V1N5/V1N5_210_215.pdf)

53. Gunter MJ, Probst-Hensch NM, Cortessis VK, Kulldorff M, Haile RW, Sinha R. Meat intake, cooking-related mutagens and risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study. *Carcinogenesis*. 2005;26(3):637–42. Consultado el 3 de octubre de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15579480/>
54. Franco A, Sikalidis AK, Solís Herruzo JA. Cáncer de colon: influencia de la dieta y el estilo de vida. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97(6):432–48. Consultado el 3 de octubre de 2021. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082005000600006](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082005000600006)
55. Julia Becaria Coquet, Sabrina Mariné Juárez Mariel Alejandra Floressonia Alejandra Poulaura Rosana Aballa y María del pilar Díaz, 2014, Argentina. *Uchile.cl*. Consultado el 3 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://adnz.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/31978/33772>
56. Alaejos MS, González V, Afonso AM. Exposure to heterocyclic aromatic amines from the consumption of cooked red meat and its effect on human cancer risk: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2008;25(1):2–24. Consultado el 3 de octubre de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17952757/>
57. OMS | El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer evalúa el consumo de la carne roja y de la carne procesada. 2015. Consultado el 3 de octubre de 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2015/cancer-red-meat/es/index.html>
58. Martínez-Sanguinetti MA, Parra-Soto S, Leiva-Ordoñez AM, Petermann-Rocha F, Celis-Morales C. Un mayor consumo de carnes rojas y procesadas aumentarían el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. *Rev Med Chil*. 2020;148(11):1697–9. Consultado el 3 de octubre de 2021. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872020001101697&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001101697&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
59. Tanco A.:, Carrazana D.: L. Consumo de Carnes Naturales, Procesadas y Ultraprocesadas, como Factor de Riesgo de Cáncer Colorrectal; en adultos de 50 a

75 años de edad [Internet]. Edu.ar. Consultado 3 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.isalud.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/1/288/TFN641.33%20T155.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

60. Sinha R, Kulldorff M, Chow WH, Denobile J, Rothman N. Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(5):559–62. Consultado 3 de octubre de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352869/>

|

|