



Universidad Nacional de Rosario
Facultad de Ciencias Médicas
IDICER-CONICET

Tesis de Doctorado

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE ENFERMEDAD COLELITIÁSICA (EC) Y SU RELACIÓN CON LA ALIMENTACIÓN

Doctorando
Lic. Agustina Bertola Compagnucci

Directora
Dra. Stella Maris Pezzotto

2017

Agradecimientos

A la Dra. Batallés por la colaboración en la realización de las ecografías y por la paciencia en esperar a cada uno de los participantes.

Al Dr. Perroud por su colaboración en este proyecto y por su afecto.

A la Estadística Guillermina Isern, con quien trabajamos en conjunto cada uno de los análisis de este estudio. Una colaboración incalculable.

A la Dra. Pezzotto por ser quien me incentivó a pensar que este podía ser mi proyecto de Doctorado. Y por acompañarme y ayudarme durante todos estos años.

A mi familia por el apoyo.

A Pablo por el acompañamiento de todos los días.

Índice

Agradecimientos	2
Abreviaturas	5
Resumen	6
<u>Introducción</u>	7
¿Qué es la enfermedad colelitiásica?	7
Etiología	7
Epidemiología	9
La alimentación y la enfermedad colelitiásica	12
Antecedentes del estudio de Casos y Controles	19
Planteamiento del problema	22
Objetivos	22
Objetivo general	22
Objetivos específicos	22
Hipótesis	22
<u>Desarrollo</u>	23
Material y métodos	23
Tipo de estudio	23
Grupos de estudio	24
Variables	25
Técnicas e instrumentos de recolección de los datos	27
Análisis estadístico	30
Consideraciones éticas	32
Resultados	33
Descripción de la muestra estudiada	33
Determinación de patrones de consumos	35
Diferencias de consumo de nutrientes	37
Diferencias de consumo de los grupos de alimentos	41
Comparación de los consumos de los macro y micronutrientes con las recomendaciones	46
Análisis de riesgos	51
<u>Discusión de resultados y conclusiones</u>	55

Discusión	55
Conclusiones	70
<u>Bibliografía</u>	72
<u>Anexos</u>	84
Modelo de consentimiento informado	
Encuesta de frecuencia de consumo	
Construcción del estrato social	
Producción científica	

Abreviaturas

EC: Enfermedad colelitiásica.

LV: Litiasis vesicular.

ICR: Instituto Cardiovascular Rosario.

IMC: Índice de Masa Corporal.

FFQ: Cuestionario de frecuencia de consumo.

RDA: Raciones Dietéticas Recomendadas.

Kcal: Kilocalorías.

OR: Odds Ratios.

IC: Intervalo de confianza.

g: gramos.

mg: miligramos.

µg: microgramos.

CA: Caso.

CO: Control.

Resumen

Con el objetivo de determinar el riesgo de Enfermedad Colelitiásica (EC) en relación con los distintos factores alimentarios y con los tradicionales factores de riesgo, se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado a uno de prevalencia llevado a cabo en la ciudad de Rosario entre los años 1989 y 1993. Los casos son los participantes a quienes se les detectó la enfermedad en el estudio de prevalencia. Los controles fueron participantes del estudio de prevalencia a quienes se les realizó una ecografía de abdomen, para descartar la presencia de cálculos asintomáticos. A todos los participantes se les realizó una encuesta utilizando un cuestionario de frecuencia de consumo para recolectar información sobre su alimentación habitual cinco años antes del diagnóstico para los casos y habitual para los controles. Aplicando modelos lineales generales se calcularon las diferencias de consumo de los diferentes grupos de alimentos y nutrientes, a través de análisis de componentes principales se determinaron patrones de consumo y mediante análisis de regresión logística múltiple se realizaron las estimaciones de riesgos. Los casos consumieron más energía, lípidos, ácidos grasos monoinsaturados, grasas totales, pollo con piel y fiambres y embutidos que los controles. Por el contrario, la ingesta de proteínas, fibra insoluble, calcio, fósforo, vitamina A y K, otros vegetales, vegetales rojos y amarillos, vegetales totales, otras frutas, frutas frescas totales, frutas secas, pollo sin piel, lácteos descremados, lácteos totales y café fueron mayores en los controles. Al realizar los análisis de riesgo, los consumos de lípidos, carne de cerdo, carne vacuna grasa, pollo con piel, el valor calórico total y ser mujer, se comportaron como factores de riesgo. En cambio, las ingestas de vegetales rojos y amarillos, frutas secas, fósforo y el hecho de realizar cinco o más comidas al día se comportaron como factores de protección. Pudieron determinarse dos patrones de consumo, uno "Poco saludable" y otro "Saludable". En el análisis de riesgo, el primero resultó promotor de la enfermedad y segundo, protector.

Introducción

¿Qué es la enfermedad colelitiasica?

La colelitiasis o litiasis vesicular (LV) es la presencia de cálculos en la vesícula biliar. Se considera que una persona padece enfermedad colelitiasica (EC), si se le detectan cálculos en la vesícula biliar o posee el antecedente de intervención quirúrgica por cálculos biliares.

La EC es una causa muy importante de morbilidad en todo el mundo y es la enfermedad gastrointestinal más prevalente y de tratamiento más costoso en la población occidental (1,2). Es por esto que se la considera uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados (3).

Etiología

La etiología de la EC es multifactorial e intervienen factores genéticos y medioambientales (4).

Un cálculo biliar es una masa sólida que se forma en la vesícula a partir de colesterol, bilirrubina y sales de calcio que precipitan de la bilis (4). En general es el resultado de anomalías en el metabolismo del colesterol.

Hay varias condiciones fisiopatológicas que predisponen a la formación de cálculos:

- Formación de bilis litogénica, es decir bilis super saturada de colesterol.
- Corto tiempo de cristalización de colesterol o aceleración en la nucleación del colesterol en la vesícula.
- Estasis o dismotilidad de la vesícula biliar (1-5).

Además se ha encontrado que los pacientes con EC presentan niveles más altos de colesterol en relación con los ácidos biliares y los fosfolípidos, que las personas sanas (2).

Numerosos trabajos y revisiones sobre la etiología de la EC no sólo han confirmado la asociación con las variables clásicas conocidas, sino que han dirigido la atención hacia la probable influencia de otros factores en el proceso de litogénesis, cuya complejidad debe aún ser totalmente entendida.

Los factores de riesgo ya determinados de la enfermedad pueden clasificarse en modificables y no modificables (3,6).

Modificables	No modificables
Obesidad	Edad
Rápidos descensos de peso	Ser mujer
Hipertrigliceridemia	Paridad
Tránsito intestinal lento	Historia familiar
Sedentarismo	Etnia

La EC predomina en las mujeres, lo cual probablemente pueda deberse a factores hormonales. Se ha encontrado una asociación positiva con la edad, la obesidad y la multiparidad. Sin embargo, permanece aún una importante controversia acerca de los factores metabólicos (diabetes, dislipidemias) siendo los resultados obtenidos muy diferentes en los distintos estudios, quizás como consecuencia de la utilización de distintas metodologías de investigación (6).

A principios del siglo XX, cuando poco se conocía sobre la historia natural de la LV, se recomendaba que los individuos con cálculos vesiculares debían ser sometidos a colecistectomía (7). Esta recomendación se basaba en la creencia de que la LV asintomática se tornaría eventualmente en sintomática en algún momento de su evolución y que, por lo tanto, la colecistectomía electiva reduciría la morbilidad y prevendría el cáncer de vesícula (8). En la actualidad, mientras que la LV sintomática es una indicación aceptada para realizar colecistectomía electiva, estudios recientes han encontrado que sólo entre el 10% y el 33% de los pacientes asintomáticos desarrollan síntomas (6,9, 10). Cuando los síntomas aparecen, usualmente comienzan dentro de los 5 años de realizado el diagnóstico original, como un cólico biliar que no representa una amenaza para la vida (11). Por lo tanto, en la actualidad, la colecistectomía electiva no está recomendada en los pacientes asintomáticos y el tratamiento quirúrgico queda limitado a los casos sintomáticos (12).

Respecto del tamaño de los cálculos, está comprobado que cuando son pequeños existe riesgo de que sean secretados junto con la bilis, obstruyan el colédoco y pudieran generar una pancreatitis. Si en cambio, son grandes, el cálculo genera daños en la mucosa de la vesícula, pudiendo desarrollarse cáncer. Esto fue confirmado en un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos, donde a mayor tamaño de los cálculos aumentaba el riesgo de desarrollar cáncer de vesícula (13).

Chile es un país que presenta una de las mortalidades más altas por cáncer de vesícula del mundo y el principal factor de riesgo es la EC. La prevalencia de coledocitis es muy alta y está relacionada con la carga étnica. La salud pública de Chile decidió implementar estrategias preventivas para detectar potenciales enfermos de EC, realizar las colecistectomías a tiempo y así evitar la complicación del cáncer de vesícula. Los estudios de costo efectividad sugirieron que esta estrategia permitiría reducir la mortalidad por cáncer de vesícula en Chile a un costo relativamente bajo (14).

Epidemiología

Hasta la aparición del método ecográfico, la prevalencia se determinaba a través de estudio de series de pacientes, autopsias o colecistectomías, pero los mismos no representaban a la población en general, ya que quedaban sin detectar todos aquellos casos asintomáticos (3).

La ecografía de abdomen es el método más específico y sensible, permite la detección de cálculos asintomáticos, es no invasivo y seguro. Por esto se lo considera el estándar de oro para el diagnóstico de LV (5,12,15). Además ha permitido obtener la real frecuencia de la enfermedad en diversas poblaciones, ya que permite detectar los casos asintomáticos, que en muchos casos suelen ser más de la mitad de los individuos con LV.

Los investigadores europeos fueron pioneros en la utilización de la ecografía para la detección de LV en estudios epidemiológicos. En las décadas del 80 y 90 se han realizado estudios de prevalencia de EC en varios países del mundo (3).

La prevalencia de EC varía notoriamente de un área geográfica a otra y es más importante aún la diferencia entre oriente y occidente (16).

Teniendo en cuenta estudios ecográficos, las tasas de prevalencia más altas de EC las presentan los Nativos de Estados Unidos y mexicanos, le siguen las mujeres descendientes de Mapuches chilenas. Continúan con valores inferiores los países del norte de Europa; los del sur presentan prevalencias aún menores. Las tasas más bajas de prevalencia de cálculos biliares en el mundo se encontraron en países asiáticos y más bajas aún en africanos (3,16).

En Latinoamérica, son escasos los trabajos llevados a cabo. Los más importantes son los realizados en Chile, debido a las altas prevalencias de la enfermedad (17). En Uruguay un estudio realizado en Montevideo arrojó una tasa de prevalencia del 10,4% (18). En la Argentina en hay 2 trabajos llevados a cabo, uno por nuestro grupo de investigación en la ciudad de Rosario y otro en Buenos Aires publicado más recientemente, con el hallazgo de tasas de prevalencias del 20,5% y 21,9% respectivamente (19,20).

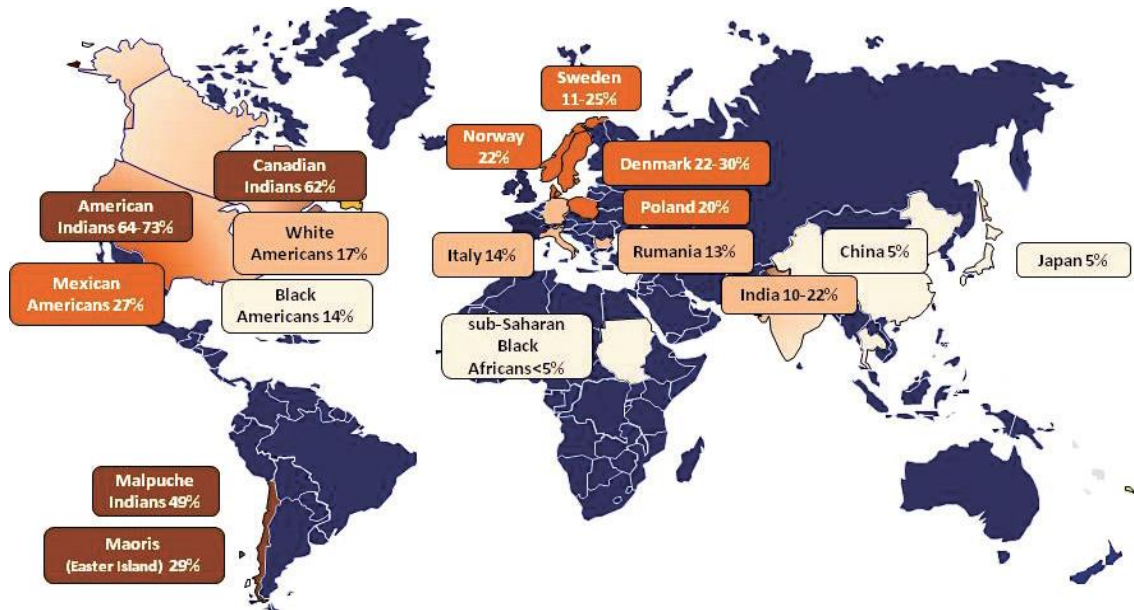
En Estados Unidos la padecen más de 20 millones de personas y las tasas de prevalencia varían de acuerdo al grupo étnico de la población, es mayor en estadounidenses- mexicanos, que en los blancos no hispanos, y los valores más bajos están representados por las personas de raza negras no hispanos(21). Un reciente trabajo retrospectivo hospitalario realizado en dicho país, encontró que del total de pacientes colecistectomizados el mayor número estaba representado por personas de origen latino y sin cobertura médica en relación con sujetos de otras ascendencias y con cobertura médica tanto pública como privada (22).

En el Reino Unido cerca del 8% de la población mayor de 40 años padece EC, y se aumenta en más del 20% en personas mayores de 60 años (12).

La etnicidad influye en la prevalencia de la EC, pero también lo hace en el tipo de cálculo que se desarrolla, los cálculos de colesterol son los que predominan en países de occidente, mientras que los cálculos de pigmentos son habituales en Asia, donde están asociados con las parasitosis (16).

Hasta la década del 70, la prevalencia de EC se adjudicaba a factores étnicos y genéticos. Sin embargo hay algunos sucesos que han despertado ciertos interrogantes, en primer lugar el aumento en la prevalencia y en segundo lugar el cambio en la composición de los cálculos en países Asiáticos en las últimas décadas, disminuyeron los de pigmentos y aumentaron los de colesterol. Esto último se debe a

una importante disminución en las infecciones parasitarias crónicas, aunque también es evidente un cambio en la alimentación con la adquisición de hábitos occidentales, lo que llevo a hipotetizar que los cambios en los estilos de vida y los factores alimentarios podrían influir en el riesgo de desarrollar EC (16,23).



16. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer Laura M. Stinton and Eldon A. Shaffer. Gut and Liver, Vol. 6, No. 2, April 2012, pp. 172-187

Además del cambio en el punto de vista sobre los factores de riesgo, el interés de los investigadores sobre esta enfermedad también se debe a que con el aumento de la prevalencia se detectó un incremento en la mortalidad en general y por cáncer en los indios Pima de Estados Unidos (24). Más recientemente con los datos de la Tercer Encuesta de Nutrición y Salud de ese país, se concluyó que en la población con EC aumentó la mortalidad en general, y la mortalidad por enfermedad cardiovascular y cáncer, y esta relación se encontró tanto en las personas con cálculos biliares diagnosticados con ecografía, como en las personas colecistectomizadas (25).

La alimentación y la enfermedad colelitíásica

La exposición nutricional se considera la principal exposición ambiental que contribuye a la formación de cálculos biliares. Estas evidencias surgen de estudios de prevalencia sucesivos, como por ejemplo el realizado en Japón, donde luego de la Segunda Guerra Mundial la occidentalización de la sociedad ha generado cambios en la alimentación aumentando la ingesta de grasa y descendiendo el consumo de fibra, aumentó a lo largo de las décadas la prevalencia de EC, específicamente de cálculos de colesterol y en mujeres (3). En Arabia Saudita las colecistectomías aumentaron un 97% desde 1977 a 1986, y este incremento no puede ser explicado por el crecimiento demográfico, si no que se ha correspondido con un aumento de la ingesta energética de un 81%, de grasas del 197% y de azúcares del 164%, con la consecuente reducción del consumo de granos integrales del 75% (26).

La occidentalización de la nutrición en las sociedades modernas postguerra se caracteriza por dietas hipercalóricas, ingesta de alimentos de baja densidad nutricional, consumo de carbohidratos y grasas refinadas, mucha energía, poca fibra y baja ingesta de micronutrientes. Esto ha conllevado a una sobrealimentación crónica que conjuntamente con estilos de vida sedentarios, han derivado en un aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes no insulino dependiente. Estos aspectos dietéticos se han asociado con la capacidad de provocar bilis litogénica; y el sobrepeso y la obesidad son litogénicos en sí mismos porque aumentan la síntesis de colesterol y su secreción, todo esto sumado a la baja ingesta de fibra que se asocia a la hipomotilidad intestinal, han producido aumentos considerables en los riesgos de desarrollar de EC (27).

Desde mediados de los 90 se han ido desarrollando trabajos en algunos países del mundo en lo que se ha analizado la influencia de los diversos factores alimentarios sobre el riesgo de desarrollar EC.

Los estudios han demostrado que en países como Arabia Saudita, tal como se describió anteriormente, hace 50 años no existía la EC, pero con la adquisición de una dieta de tipo Occidental, esta enfermedad se ha vuelto tan común como en los países Occidentales (12,26).

Un gran número de factores alimentarios han sido asociados al riesgo de desarrollar EC. Sin embargo, aún no está claramente determinado cuáles son los

alimentos o nutrientes que podrían estar implicados en el riesgo de promover esta patología y cuales podrían tener efectos protectores.

A pesar de que se han llevado a cabo muchas investigaciones en las que se ha evaluado la asociación entre la EC y la ingesta de alimentos o nutrientes, debe destacarse que no todos analizaron el riesgo de desarrollar EC. Esto es debido a que algunos trabajos, principalmente de cohortes y con cuestionarios auto-administrados, evaluaron el riesgo de colecistectomías, ya que los participantes declaraban si habían sido intervenidos quirúrgicamente por la presencia de cálculos; no considerando a todas aquellas personas participantes que pudieran haber tenido cálculos asintomáticos. Este aspecto debe ser considerado al momento de analizar los resultados y compararlos con los alcanzados en el presente trabajo.

La prevalencia de LV en personas vegetarianas es baja (28). En un estudio de prevalencia realizado por Kratzer (29) en 1116 personas, se encontró que ninguno de los 48 participantes vegetarianos presentaba EC. Además la ingesta de frutas y verduras, se comportó como factor protector, tanto en estudios de seguimiento (30) como en diseños de casos y controles (31,32).

En un estudio de casos y controles realizado en España, la alimentación de los casos se caracterizó por una ingesta menor de pescado y frutas, y mayor de cereales, aceites y azúcar al compararla con la correspondiente a los controles. Además consumían más energía y hacían menos ingestas por día (32). Un estudio con el mismo diseño, realizado en Grecia, también encontró menores ingestas de vegetales y mayores ingestas de cereales y papas en los casos respecto de los controles (31).

Algunos alimentos han sido particularmente asociados al riesgo de LV y/o colecistectomía en estudios epidemiológicos. El consumo de nueces se asoció con menos riesgo de colecistectomías en mujeres que consumían esta fruta seca en mayor cantidad respecto de las que nunca lo hacían (33). En hombres el riesgo de desarrollar EC fue menor en aquellos que consumían nueces cinco veces o más por semana, en relación a los que rara vez lo hacían (34).

Respecto del consumo de café, los resultados son contradictorios. En un estudio de prevalencia, se encontró que la misma aumentaba en los grandes tomadores de café (29). En trabajos más recientes, un mismo grupo de investigación asoció las grandes ingestas, más de 2 a 3 tazas diarias, con un efecto protector ante el

riesgo de colecistectomías, tanto en hombres como en mujeres. La misma asociación se halló para la ingesta de cafeína. No se encontraron los mismos resultados para el consumo de café descafeinado (35,36). Otro estudio asoció al café con una reducción del riesgo de presentar cálculos sintomáticos en mujeres. Todo esto sugiere que sería la cafeína quien, entre otras cosas, produciría la relajación del conducto cístico y así evitaría los síntomas (37). El último estudio publicado que analizó esta relación, aplicó un diseño de cohortes, y en mujeres premenopáusicas las altas ingestas de café actuaron como factor de protección. (38).

En relación a la ingesta de alcohol un trabajo reportó que en cantidades moderadas reduciría el riesgo de desarrollar EC (39), otros dos estudios, asociaron el consumo a menores riesgos de desarrollar esta enfermedad (40, 41) y en un trabajo de casos y controles se encontró que los casos consumían cantidades significativamente menores de alcohol que los controles (31).

Los factores alimentarios fuertemente asociados a un mayor riesgo de desarrollar esta patología son los azúcares refinados y las grasas animales. En general, las personas con gran consumo de los mismos, tienden a ingerir menos alimentos y nutrientes, como la fibra, las proteínas vegetales, las frutas y las verduras, que ejercerían un rol protector (20,31, 32).

En India, un estudio en mujeres con EC, halló que las ingestas de azúcares refinados superaban significativamente los consumos de los controles (42) y en un estudio más reciente, el consumo de azúcar se asoció a mayores riesgos de desarrollar EC (43). Un trabajo realizado en Italia, también encontró mayores riesgos de desarrollar EC en las personas con mayores ingestas de azúcar refinada (44). Similares resultados se hallaron en un trabajo realizado en una ciudad de los Países Bajos en hombres (45).

Respecto de la ingesta calórica total, los resultados no son concluyentes, aunque en general los resultados tienden a asociar mayores ingestas energéticas con mayor riesgo. La mayoría de los estudios sugieren una asociación positiva (32,39, 42) sin embargo un trabajo realizado en Italia encontró que en hombres, a medida que aumentaba la ingesta energética se reducía el riesgo de EC, mientras que los resultados en las mujeres no fueron significativos (46).

Las grasas han sido uno de los factores alimentarios más estudiados en relación a sus efectos sobre el desarrollo de EC, dado que los diferentes ácidos grasos fueron sugeridos como factores de riesgo, aunque el mecanismo no estuviera dilucidado.

Uno de los primeros trabajos que asoció el efecto de los nutrientes con el desarrollo de desarrollar EC fue el realizado en Japón. En la muestra estudiada, la incidencia de la enfermedad subió un 25% en 10 años, mientras que el consumo de grasas aumentó un 120% (47).

Algunos estudios más recientes han detectado asociación positiva entre la ingesta total de grasas y el riesgo de desarrollar la enfermedad (32,39). Los resultados más importantes de asociación, con mayores riesgos de EC, se hallaron para las grasas saturadas (32,39, 44 ,48). Respecto de las grasas monoinsaturadas los resultados no son concluyentes, algunos investigadores las asociaron a mayores riesgos (32), otros a menores (44) y varios no hallaron asociación (39). Otros trabajos encontraron que el consumo de largo plazo de grasas cis insaturadas (tanto mono como poliinsaturadas) se asociaba a un menor riesgo de desarrollar EC en hombre (49) y el mismo grupo de trabajo sugirió que el consumo de grasas trans aumentaría los riesgo de desarrollar esta patología (50).

Se ha hipotetizado que el colesterol sería un factor de riesgo de LV. Un trabajo de casos y controles encontró mayores ingestas de colesterol alimentario en los casos en relación con los controles (32). Un trabajo realizado en Italia, al realizar el análisis de riesgo, encontró que el colesterol se comportaba como factor protector, en un modelo ajustado por el consumo de todos los otros nutrientes (44).

El consumo dietario de proteínas totales fue asociado tanto positiva como negativamente al riesgo de desarrollar EC. Sin embargo, según los resultados obtenidos, sería el origen de las mismas el que determinaría el efecto. En un trabajo de cohortes realizado con mujeres en los Estados Unidos, se encontró una asociación positiva con el consumo proteico total; al clasificar las proteínas en animales y vegetales, la asociación fue negativa para el consumo de proteínas de origen vegetal, y positiva para las de origen animal, en ambos casos con resultados resultaron estadísticamente significativos (51). Sin embargo, en otro trabajo de seguimiento realizado en hombres en los Países Bajos, se encontró que los mayores niveles de

consumo de proteínas animales actuaban como factores de protección ante el riesgo de EC (45). En Italia, también en hombres, se encontró asociación positiva, para el consumo de proteínas totales (46). Un trabajo recientemente publicado, también acompañó los hallazgos del estudio realizado en Estados Unidos; las proteínas vegetales se comportaron como un factor de protección ante el desarrollo de EC en mujeres sin antecedentes de diabetes, ni con pérdidas de peso recientes (52).

En relación al rol que pudieran ejercer los carbohidratos, se ha estudiado el efecto de los carbohidratos totales y la calidad de los mismos. En trabajos realizados tanto en Italia como en España, la ingesta de carbohidratos totales se comportó como factor de riesgo en participantes masculinos y femeninos (39,46). En un trabajo reciente se analizó el efecto de la carga glucémica y el índice glucémico de la alimentación sobre el riesgo de desarrollar EC, encontrándose una asociación positiva en hombres, lo que sugiere que no sólo influye la cantidad de hidratos de carbono de la dieta, sino también la calidad de los mismos (53).

En varios estudios se encontró que la ingesta de fibra alimentaria se ha asociado negativamente al riesgo de desarrollar EC. Uno de los primeros trabajos realizados en Japón para analizar factores de riesgo alimentarios, se encontró que la ingesta de fibra cruda era menor en las casos que en los controles y que en los 10 años que abarcó el estudio había decrecido la ingesta en un 14% (47). En hombres, la ingesta de fibra total se comportó como factor protector, en un estudio de seguimiento en Zutphen (45); y en España, los casos consumían menos fibra que los controles, en mujeres esta diferencia era mayor (32). También en mujeres, en uno de los estudios realizados en Italia, encontraron a la ingesta de fibra como factor de protección (46). En un trabajo más reciente, además, se halló que la asociación es más fuerte ante el consumo de fibra insoluble (54).

En relación al efecto de los micronutrientes, son escasos los resultados publicados.

El calcio se comportó como factor de protección en hombres, al comparar las ingestas más altas respecto de las más bajas (45). También en las mujeres fue menos consumido por los casos que por los controles (32). En el mismo trabajo se encontró que el magnesio y los folatos fueron menos ingeridos por los casos de EC que por los controles.

El déficit de magnesio se ha asociado como causante de dislipemias e hipersecreción de insulina, lo que podría favorecer a la formación de cálculos biliares. El consumo de magnesio se estudió en hombres y tanto el uso de suplementos como la ingesta alimentaria total de magnesio se comportaron como factores protectores (55). Estos resultados se contraponen con lo hallados en un trabajo de casos y controles anidado a una cohorte, en el que se halló que en las mujeres las mayores concentraciones sanguíneas de magnesio se asociaron con mayores riesgos (56).

En Alemania se encontró una tasa de prevalencia de EC del 7,8% en la población en general, mientras que en el grupo de personas que consumían suplementos de Vitamina C, la prevalencia fue del 4,7 %. Al realizar el análisis de riesgo, la suplementación con Vitamina C se comportó como un factor protector (57). También la vitamina C fue menos consumida por las mujeres casos que por las controles en el estudio realizado en España (32).

Se ha puesto énfasis en el efecto de los antioxidantes sobre la acción de las enzimas involucradas en el metabolismo del colesterol y de la bilirrubina (58). En un estudio de casos y controles, se realizó un seguimiento de registros alimentarios y se encontró que los pacientes consumían menos de 10 de los 16 antioxidantes estudiados, dentro de los cuales se encontraban el alfa tocoferol, el manganeso, la vitamina D, los Beta carotenos, la vitamina C, el selenio, el zinc y el fósforo (59). El mismo grupo de trabajo comparó los valores sanguíneos de 24 casos de EC y 54 controles; la relación vitamina E/colesterol fue menor en los casos, al igual que las concentraciones de Beta carotenos y vitamina C (60).

Hemos encontrado dos trabajos publicados hasta el momento en los cuales a través de análisis de componentes principales se determinaron patrones de consumo alimentario y el riesgo de desarrollar EC. En uno de ellos, donde ese estudio parte de la población Mexico-Americana, se determinaron 4 patrones en las mujeres y 3 en los hombres. En este último grupo el patrón de consumo tradicional (con alta ingesta de legumbres, lácteos, granos y panes integrales) actuó como factor protector en los niveles más altos de consumo (61). El otro trabajo, realizado en Irán, fue publicado recientemente. Es un estudio de casos y controles, en mujeres y se determinaron dos patrones de consumo, "Saludable" y "No saludable". Al realizar el análisis de riesgo, el

patrón saludable se comportó como protector ante el riesgo de desarrollar EC y el patrón no saludable como promotor (62).

El Índice de Masa Corporal (IMC) ha sido asociado positivamente en la mayoría de los trabajos en los que se estudiaron factores de riesgo de EC. Esto se evidencia en múltiples estudios realizados en Europa (28, 41, 44,63-65) y también en los pocos trabajos llevados a cabo en Latinoamérica, uno en Uruguay (18) y dos en Argentina (19,20). La diferencia, la muestran los trabajos realizados en países asiáticos, donde la prevalencia es más baja, y donde al realizar los análisis multivariados, no se encontró asociación positiva entre el IMC y el riesgo de desarrollar EC (66- 68).

Además del IMC, la insulinoresistencia, las dislipemias y el síndrome metabólico también se asociaron positivamente al riesgo de desarrollar EC. Uno de los trabajos más importantes sobre factores de riesgo de EC realizado en Italia, encontró asociación positiva para los valores sanguíneos de triglicéridos y negativa para el colesterol (64). En un estudio de casos y controles se concluyó que los casos de EC tenían más edad (hombres y mujeres), mayor índice de masa corporal y mayores niveles de insulina, y triglicéridos en sangre en ayunas las mujeres respecto de los controles. Además la diabetes fue significativamente más frecuente en los casos que en los controles hombres (69). Otro trabajo de asociación encontró que la prevalencia de cálculos biliares fue mayor en las mujeres que tenían mayores niveles de insulinemia y péptido C en ayunas (70). El impacto de la alimentación sobre la sensibilidad a la insulina estaría relacionado con la composición de la dieta y la energía consumida. Un trabajo publicado en el año 2008 encontró que los diferentes tipos de ácidos grasos, independientemente del consumo total de grasas alimentarias, afectan de forma diferente a la sensibilidad a la insulina (71). Una revisión de trabajos más reciente confirma que la hipertrigliceridemia se asocia con mayores pesos corporales e insulinoresistencia, lo que promueve la supersaturación de colesterol en la bilis y disminuye la motilidad de la vesícula biliar, ambos factores contribuyentes de la formación de cálculos biliares (72).

En un estudio de cohortes se observó que la actividad física se asoció inversamente con el riesgo de colecistectomía en mujeres. Cuanto más actividad física realizaban, consumían más carbohidratos, fibra, alcohol y café y fumaban menos (73). El mismo grupo de trabajo, estudiando a una cohorte de hombres, arribó a resultados

similares, encontrando que la actividad física se asoció inversamente al riesgo de desarrollar EC sintomática (74). El estudio de casos y controles realizado en Italia, referenciado anteriormente, encontró que los casos de colelitiasis realizaban menos actividad física que los controles y al realizar el análisis de riesgo la actividad física intervenía como factor protector (44).

La Epidemiología ha contribuido considerablemente al estudio de los factores determinantes y a la distribución de las frecuencias de las enfermedades. Además ha sido, y es, un instrumento de aplicación al campo de la Salud Pública -sobre todo a la hora de evaluar y planificar programas de salud-; se ha empleado en la toma de decisiones, así como en la evaluación y control de la calidad de la asistencia sanitaria. La Epidemiología Nutricional se diferencia de la Epidemiología en general por el manejo de variables de tipo nutricional, de mayor complejidad y dificultad de medida, y de métodos específicos para su abordaje; siendo esta disciplina la que ha estudiado no sólo enfermedades carenciales, sino también aspectos sociales de la nutrición y las relaciones entre patrones alimentarios y determinadas patologías. Aunque es un área de investigación relativamente nueva, los investigadores han utilizado métodos epidemiológicos básicos desde hace más de 200 años para identificar numerosos nutrientes esenciales y su intervención en el desarrollo de las enfermedades. Las realidades de las sociedades modernas han desviado los objetivos de la epidemiología nutricional y han pasado del estudio de las enfermedades carenciales al de las enfermedades propias de la civilización occidental. La complejidad de la alimentación y los múltiples factores asociados a ella implican un importante desafío para la disciplina (75).

Antecedentes del estudio de Casos y Controles

En la década del '90 en la Argentina no existían estudios epidemiológicos que mostraran la real prevalencia de LV, ni sus posibles factores de riesgo. Con el objetivo de determinar la prevalencia de EC en nuestro medio y su asociación con posibles factores de riesgo, así como de comparar las tasas de prevalencia de EC en los descendientes de europeos que habitaban en Rosario con las halladas en la población de sus respectivos países de origen, se realizó un estudio sobre una muestra representativa de la población adulta de ambos sexos de la ciudad de Rosario (19). En

este trabajo se aplicó un diseño de muestreo por conglomerados en dos etapas. Primero se seleccionaron al azar áreas censales, siendo la probabilidad de selección proporcional al número esperado de viviendas. Luego, dentro de dichas áreas se seleccionaron al azar diez viviendas adyacentes. Una vez realizada la selección se hizo el primer contacto con las viviendas a través de una carta. A continuación, una Asistente Social visitó a las familias a fin de recoger información socio-demográfica e invitar a todos los adultos mayores de 20 años a concurrir en fecha y horarios programados a un Centro Médico. Se invitó a participar a 1700 personas de ambos sexos. La respuesta fue del 69% asistiendo 1173 personas. A todos se les realizó, en ayunas, una ecografía de abdomen superior. Además a cada uno se le realizó un cuestionario estandarizado y un análisis de sangre. Se les midió altura y peso para calcular el IMC, en kilogramos por metro cuadrado. La EC se definió como la presencia de LV o de colecistectomía previa. Se diagnosticó EC en el 20.5% de los 1173 participantes. Fue más frecuente en las mujeres (23.8%) que en el masculino (15.5%) ($p=0.0005$), asociándose positivamente con la edad y el IMC en ambos sexos y al número de embarazos y a la presencia de hipertrigliceridemia en mujeres. Se estudiaron los diferentes grupos étnicos, encontrando tasas de prevalencia elevadas de EC en todos los individuos mayores de 60 años independientemente de su país originario. Los descendientes de italianos y españoles presentaron cifras de prevalencia superiores a las descritas en los trabajos de Italia y España en todos los rangos etarios. Una de las conclusiones a las que se arribó con dicho estudio fue que estas diferencias podrían ser atribuidas a factores medioambientales, ya que el origen genético de los descendientes de italianos y españoles es el mismo que el de aquellos que permanecieron en sus países de origen. Para conocer si las características de quienes no participaron diferían de los individuos que intervinieron en el estudio, a una submuestra del 78% de los no participantes se les realizó una nueva visita domiciliaria. Se estudió el sexo, la edad, el nivel socioeconómico y las razones de su no-concurrencia. Además se indagó si tenían dolor de origen biliar, si se les había diagnosticado LV y si habían sido colecistectomizados. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de colecistectomías ni en la presencia de síntomas entre los individuos participantes y los no participantes. Los resultados hallados

indicaron que la decisión de participar no se debería a factores que podrían introducir un sesgo.

En una nueva etapa del proyecto se estudiaron también las características morfológicas de las vesículas y de los cálculos para determinar su posible asociación con la presencia de síntomas (76).

En nuestro país, no existían estudios sobre la historia natural de la LV realizados en una muestra aleatoria de la población general. Por este motivo, se decidió estudiar, en una tercera etapa del proyecto, los cambios en la morfología de la vesícula y de los cálculos, la evolución de estos últimos en tamaño y número, la aparición de síntomas y los cambios de los mismos, el número de colecistectomías realizadas en el período estudiado y la incidencia de pancreatitis aguda, de cáncer vesicular y de síndrome coledociano en los individuos diagnosticados con LV en el trabajo previo de prevalencia. Se conformó una cohorte de 149 individuos de ambos sexos. Se encontraron dificultades para ubicar algunos de los participantes del proyecto anterior, ya sea porque habían cambiado de domicilio, o porque habían abandonado la ciudad. Se localizaron y encuestaron 101 personas (67,8%). El tiempo promedio entre la primer y segunda ecografía fue de $11,3 \pm 2,3$ años. De las personas incorporadas, 38 (38%) habían sido colecistectomizadas, 21 (21%) habían fallecido por causas no vinculadas a la LV y 42 (42%) no se habían sometido a cirugía. De estas últimas 29 (69%) fueron re-estudiadas mediante ecografía. En 13 (31%) de las mismas no se pudo realizar seguimiento ecográfico por diversas razones (personas postradas, falta de interés o residencia actual fuera de Rosario). El 29% de las colecistectomías se realizaron por prevención y el 71% después de episodios sintomáticos. El 5% de los pacientes continuó con síntomas luego de haber sido operados. El 85% de las intervenciones quirúrgicas fueron programadas y sólo el 15% de las mismas fueron cirugías de urgencia. De los pacientes evaluados ecográficamente, el 38% mantenía el mismo número de cálculos pero con aumento de tamaño, el 38% no registraba modificaciones, el 17% presentaba un mayor número de cálculos pero sin cambios en el tamaño y el 7% presentaba igual número de cálculos pero con aumento en el tamaño (19,76).

Planteamiento del problema

¿Influyen los factores alimentarios en el riesgo de desarrollar Enfermedad Colelitiásica en la población adulta de la ciudad de Rosario?

Objetivos

Objetivo General:

Determinar por primera vez en nuestro medio el riesgo de EC en relación con los distintos factores alimentarios, así como con los tradicionales factores de riesgo ya estudiados (sexo, edad, obesidad).

Objetivos Específicos:

- Caracterizar al grupo de casos y controles según factores socioeconómicos, ambientales y de comportamiento.
- Determinar el patrón de consumo alimentario de los casos y de los controles.
- Comparar las cantidades de macro y micro nutrientes consumidos en promedio por los casos y los controles.
- Comparar las cantidades consumidas de los diversos grupos de alimentos por los casos y por los controles.
- Comparar la ingesta de macro y micro nutrientes de los casos y de los controles con las Raciones Dietéticas Recomendadas (RDA)
- Estimar el riesgo de desarrollo de EC en relación con los distintos componentes alimentarios, así como con los factores de riesgo tradicionalmente estudiados (sexo, edad, obesidad).

Hipótesis

Los distintos factores alimentarios (grupos de alimentos, macro y micronutrientes y número de comidas diarias) modifican el riesgo de desarrollar EC.

Desarrollo

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio analítico retrospectivo transversal de casos y controles, anidado a un estudio de prevalencia realizado en la ciudad de Rosario entre los años 1989 y 1996.

Los diseños de casos y controles han sido, a lo largo de la historia, muy útiles para modificar políticas de salud y avanzar en el conocimiento de los factores de riesgo de las enfermedades. En general, se consideran una alternativa óptima en relación al costo-efectividad para la identificación de factores de riesgo, ya que permiten, con menos recursos tanto económicos como temporales estudiar muestras poblacionales. Aunque se recomienda no generalizar los resultados obtenidos en este tipo de estudios, los hallazgos permiten apoyar relaciones de causa-efecto (77).

En particular, los diseños de casos y controles anidados, se aplican cuando es imposible por cuestiones operativas, abordar a la totalidad de los participantes de la cohorte inicial, además el uso de este diseño reduce el sesgo de selección porque los casos y los controles provienen de la muestra poblacional seleccionada para el estudio inicial. A esto se suma que son operativamente más simples de llevar a cabo, sobre todo cuando se utilizan instrumentos que requieren un tiempo importante de contacto con los participantes, como ocurrió en este estudio, en el que cada entrevista demandó entre 45 y 60 minutos, sumado al tiempo de la realización de la ecografía, para los controles, estos tiempos superaron los 90 minutos por participante. Además se considera que la pérdida en la eficiencia estadística es relativamente menor que en los diseños tradicionales de casos y controles, en comparación con los diseños de cohortes (78).

Existe un antecedente de estudio de casos y controles de EC anidado a un estudio de cohortes, realizado en Copenhague, Dinamarca. Se reclutó el 4 % de la cohorte inicial entre los casos y los controles (56).

Específicamente en la epidemiología nutricional, los estudios de casos y controles pueden proporcionar información de forma más eficiente y rápida que los estudios de cohortes, ya que se trabaja con muestras más pequeñas y no es necesario realizar seguimientos (75).

Grupos de estudio

Se definieron como pacientes con EC a aquellos individuos que presentaron LV o que habían sido colecistectomizados por LV. En este estudio los casos fueron las personas con EC que participaron del estudio de prevalencia previo y que fueron nuevamente contactadas y entrevistadas, y aquellos individuos que no habiendo presentado EC en el estudio inicial fueron contactados nuevamente y a través de la ecografía se detectó que habían desarrollado la enfermedad en el transcurso de los años.

Los siguientes hallazgos ecográficos fueron considerados como indicadores de la presencia de LV: 1) una o más estructuras ecogénicas móviles con sombra acústica posterior; 2) una o más estructuras ecogénicas móviles, sin sombra acústica posterior, y 3) estructuras ecogénicas en proyección de la vesícula con sombra acústica posterior. Se definió como colecistectomizados a aquellos individuos con historia positiva de colecistectomía, ausencia de vesícula en la ecografía y presencia de cicatriz quirúrgica.

Los controles se conformaron con una sub-muestra aleatoria de los individuos que al participar del primer proyecto habían presentado un estudio ecográfico normal, a los que se les realizó una nueva ecografía de abdomen superior, en ayunas, en decúbito dorsal, ventral e izquierdo y de pie, con un equipo de alta resolución, para descartar la presencia de LV asintomática que pudieran haber desarrollado a lo largo de los años transcurridos desde el primer proyecto.

Al igual que lo sucedido en el estudio de prevalencia, para el proyecto actual se contó con el aval de la Fundación Villavicencio para poder realizar las ecografías. Las mismas se llevaron a cabo en el Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR).

En una primera etapa se contactaron telefónicamente a las personas que presentaron la enfermedad en el estudio anterior, y la entrevista se realizó en sus hogares tras acordar una visita con día y horario.

Posteriormente se contactaron telefónicamente a aquellas personas que en el estudio de prevalencia no presentaban la enfermedad y se las citó al ICR para la realización de la nueva ecografía y de la entrevista.

Variables

Variable dependiente o respuesta

- ✓ Presencia/ausencia de EC.

Confirmado por diagnóstico de ecografía de abdomen en ayunas.

Covariables o variables intervinientes

Factores biológicos

- ✓ Edad.

Tiempo en años de vida de los participantes hasta el momento del diagnóstico.

- ✓ Sexo.

Hombre-Mujer.

- ✓ Peso/Talla. IMC.

Con el peso en Kilogramos y la talla en metros se calculó el IMC. Se establecieron cuatro categorías:

Bajo peso, menos de 18 kg/m²

Normopeso, entre 18 y 25 kg/ m²

Sobrepeso, entre 25 y 30 kg/ m²

Obesidad, más de 30 m²

- ✓ Origen de los abuelos

Se consideró la homogeneidad en las etnias originarias, estableciéndose cuatro grupos:

Dos abuelos italianos y dos españoles

Cuatro abuelos españoles

Cuatro abuelos italianos

Cuatro abuelos de diferentes orígenes

Factores socioeconómicos

- ✓ Estrato social

Se estableció a través de la Situación ocupacional y Nivel de instrucción. Quedaron conformadas cinco categorías:

Alto

Medio alto

Medio

Bajo

Carenciado

Factores socio ambientales y de la conducta

- ✓ Hábito de fumar.

No Fumador, aquel que nunca consumió cigarrillos.

Fumador Leve, aquel que fumó menos de 10 años, menos de 10 cigarrillos por día.

Fumador Moderado, aquel que fumó menos de 10 años, más de 10 cigarrillos por día.

O más de 10 años, menos de 10 cigarrillos por día.

Fumador Severo, aquel que fumó más de 10 años, más de 10 cigarrillos por día.

- ✓ Consumo de líquidos.

Considerando el volumen en centímetros cúbicos por día.

- ✓ Número de comidas diarias.

Cantidad de ingestas que realizaba habitualmente el encuestado a lo largo del día.

- ✓ Consumo de suplementos vitamínicos y minerales, y edulcorantes artificiales.

Consumió o no consumió.

- ✓ Consumo de laxantes, antiácidos, analgésicos y antipiréticos.

Consumió o no consumió.

Variables independientes

- ✓ Consumo energético (kcal).

- ✓ Consumo de alimentos en gramos (g) (210 ítems + formas de cocción).

- ✓ Ingesta de macronutrientes en g, micronutrientes en miligramos (mg) o microgramos (μ g), fibra en g y alcohol en g, calculados a partir de la ingesta alimentaria declarada en el FFQ (Cuestionario de frecuencia de consumo).

Técnicas e instrumentos de recolección de los datos

A todos los participantes se les realizó una entrevista personal para consignar edad, sexo, talla, peso, estrato social, hábito de fumar, presencia de enfermedades, consumo de líquidos, número de comidas, consumo de suplementos vitamínicos y minerales y consumo de antiácidos y laxantes. Se indagó además el país de origen de los padres y abuelos.

Con el peso y la talla se *IMC*, definiéndose como sobrepeso un *IMC* entre 25 y 30 y como obesidad un *IMC* mayor de 30 (79).

El consumo en cantidad y calidad de alimentos, y otros factores asociados a la alimentación, fueron recolectados a través de un cuestionario semi-cuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (FFQ) con 210 items que ha sido validado por un grupo de investigadores argentinos (80).

Para determinar el tamaño de las porciones de los alimentos se empleó un Atlas fotográfico de porciones estandarizadas, desarrollado por el mismo grupo de trabajo (81), que permitió definir entre pequeña, mediana o grande a las mismas.

El FFQ es el método más apropiado para la obtención de datos sobre alimentación en estudios epidemiológicos y es considerada una herramienta metodológica clave de la epidemiología nutricional (75). Con los datos obtenidos a través de un FFQ se puede estimar la real ingesta de alimentos, ya que permite obtener información válida y representativa sobre el consumo habitual de los mismos. De esta manera se pueden categorizar a los individuos en función del nivel de consumo de alimentos, por ende tiene un gran potencial para discriminar aquellas personas que consumen mucho un alimento o grupo de ellos, en relación a las que lo consumen poco o no lo hacen nunca. En particular en los estudios de casos y controles, es muy útil para comparar las ingestas habituales de ambos grupos. Además, es práctico, económico y no altera los patrones de consumo habitual de los participantes (82). Los FFQ han sido utilizados en múltiples estudios epidemiológicos y se han encontrado asociaciones coherentes y claras al estudiar diversas patologías, y una buena correlación con biomarcadores (83).

A través de un software desarrollado por el mismo grupo de investigadores argentinos, asociado al FFQ, se calculó la cantidad promedio de cada alimento consumido y la cantidad de cada uno de los macronutrientes -carbohidratos,

proteínas, grasas- y micronutrientes- vitaminas; A, B1, B2, B5, B6, C, E y K –minerales; hierro, calcio, fósforo, selenio y zinc- contenidos en los mismos. Además se calcularon los diferentes ácidos grasos, para luego poder agruparlos según fueran saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. El mismo programa permitió obtener el consumo energético en Kilocorías (kcal), la ingesta de fibra soluble e insoluble, de colesterol y de alcohol (84).

Cabe destacar que dicho programa calcula el consumo alimentario según la estacionalidad de los alimentos vegetales, hortalizas y frutas.

Los alimentos fueron agrupados según origen para poder calcular el consumo promedio diario de cada grupo alimentario y poder caracterizar la ingesta de los casos y de los controles. De esta manera se generaron 31 grupos de alimentos:

Grasas animales	Crema de leche, grasa vaca, grasa de cerdo, manteca y mayonesa.
Grasas vegetales	Aceite de girasol, maíz, oliva, uva, soja y mezcla.
Grasas totales	Sumatoria de grasa animales y vegetales.
Lácteos enteros	Queso rallado, queso de rallar, queso mantecoso, queso semiduro, ricota, leche entera y yogur entero.
Lácteos descremados	Leche descremada y yogur descremado
Lácteos totales	Sumatoria de lácteos enteros y descremados
Pollo con piel	Todos las presas de pollo con piel.
Pollo sin piel	Todas las presas de pollo sin piel.
Pollo total	Sumatoria de pollo con piel y sin piel.
Carne vacuna grasa	Todos los cortes de carne vacuna grasos, con diferentes métodos de cocción.
Carne vacuna magra	Todos los cortes de carne vacuna magros, con diferentes métodos de cocción.
Carne vacuna total	Sumatoria de carnes vacunas magras y grasas.
Pescado	Todos los pescados con diferentes métodos de cocción, más pescados enlatados como sardina y atún.
Cerdo	Todos los cortes de carne de cerdo con diferentes

	métodos de cocción
Legumbres	Arvejas, garbanzos, porotos, lentejas y soja.
Vísceras	Chinchulines, lengua, mollejas y seso.
Fiambres y embutidos	Bondiola, chorizo, jamón cocido, jamón crudo, morcilla, mortadela, panceta, queso de cerdo, salame de Milán, salamín, salchicha parrillera, salchicha de Viena y salchichón.
Huevos	Huevos, clara y yema.
Cereales, pastas y granos	Bizcochos, facturas, galletitas dulces, galletitas saladas, galletitas integrales, granos integrales y no integrales, pan con grasa, pan francés, pan negro, pastas.
Frutas secas	Almendras, maní y nuez.
Golosinas, azúcares, dulces y postres	Azúcar, cacao, caramelos, dulce de leche, golosinas, mantecol, mermelada, miel, helados, tortas fritas y tortas o postres.
Bebidas azucaradas	Gaseosas y jugos artificiales.
Bebidas alcohólicas	Aperitivos, bebidas espirituosas, cerveza, ginebra, grapa, vino y wiski.
Infusiones	Mate cocido, mate de bombilla, té, café.
Hojas verdes	Acelga, achicoria, espinaca, lechuga y berro.
Vegetales rojos y amarillos	Pimiento, tomate, zanahoria, zapallo, batata y calabaza.
Coles	Brócoli, coliflor, repollo.
Otros vegetales	Arvejas, ajo, alcaucil, apio, berenjena, cebolla, chauchas, choclo, espárragos, pepino, rabanito, remolacha y zapallito.
Papa	Papa en diferentes formas de cocción.
Hortalizas	Sumatoria de hojas verdes, vegetales rojos y amarillos, coles y otros vegetales.
Frutas ricas en vitamina A y C	Frutilla, limón, mandarina, naranja, pomelo.

Otras frutas	Ananá, banana, ciruela, damasco, durazno, kiwi, manzana, melón, pera, sandía y uva.
Total de frutas	Sumatoria de frutas ricas en vitamina A y C y otras frutas.

Además algunos alimentos se analizaron individualmente en vista de los efectos sobre el desarrollo de la EC encontrados en otros estudios:

Azúcar

Café

Las frutas y los vegetales se clasificaron según subtipos, considerando principios nutricionales principales de cada uno. Esta clasificación, ya se ha utilizado en otros estudios epidemiológicos y es una selección que se adecuó a las necesidades en la realización de este trabajo (85).

Los consumos promedios de nutrientes se compararon con las recomendaciones para personas mayores de 50 años, en vista de la edad promedio de los participantes de la muestra (86).

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas correspondientes a las características generales de los casos y los controles se resumieron como promedios \pm desvíos estándar, y para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (porcentaje)

Las comparaciones de las características generales entre casos y controles se realizaron aplicando pruebas T de student (para las variables continuas) y pruebas de Chi cuadrado (para las variables categóricas).

Se calcularon los promedios de consumo diario y los desvíos estándar del consumo energético, del consumo de macro y micro nutrientes y de cada grupo de alimentos. Se obtuvieron, además, los promedios y los errores estándar del consumo de macro y micro nutrientes y de cada grupo de alimentos ajustados por el consumo energético. La significación estadística de las diferencias entre casos y controles se evaluó aplicando modelos lineales generales.

Para determinar los patrones de consumo alimentario se realizó un análisis de componentes principales. Para el mismo se emplearon las variables que representaban el consumo de los diferentes grupos de alimentos. Para la

identificación de las direcciones de máxima variabilidad de los datos se buscaron los autovalores y autovectores de una matriz de correlaciones. A partir de los mismos quedaron determinados los componentes, por la combinación lineal de las variables originales, siendo los pesos las componentes de los autovectores asociados a cada autovalor. Para la interpretación de las componentes, se utilizaron las correlaciones entre las variables originales y cada componente principal (es decir, las cargas). De esta manera se quita el efecto de la variabilidad de cada una de las variables en la lectura de cada componente.

También se realizaron análisis adicionales basados en modelos de regresión logística múltiple para evaluar si existe tendencia de un menor o mayor riesgo de EC a medida que aumentaba el consumo de cada alimento o nutriente. Las medidas de la asociación entre los factores alimentarios y la EC están dadas por los riesgos relativos estimados a través de los odds ratios (OR), y su significación estadística se evaluó por medio de pruebas basadas en intervalos de confianza del 95% (IC). Los OR estiman la relación entre el número de veces que el evento se presenta o no, y es una aproximación del Riesgo relativo. Un resultado mayor a 1, implica que la exposición al factor aumenta las chances de que ocurra el fenómeno que se está estudiando, por ende es de riesgo. En cambio si el resultado es menor a 1, el factor se estaría comportando como protector. Para que estos resultados sean significativos, el intervalo de confianza no debe incluir a la unidad (87).

Para el cálculo de los OR la muestra estudiada se dividió en terciles de consumo. Los datos se ordenaron de menor a mayor para establecer como "bajo consumo" el primer tercil, "consumo intermedio" el segundo y "alto consumo" el tercero. Para cada tercil de consumo se calcularon los OR correspondientes, utilizando al grupo de bajo consumo como categoría de referencia. Para evitar el efecto confundidor de las variables descriptivas cuyas diferencias entre casos y controles resultaron significativas, las mismas fueron incluidas en el modelo de regresión logística múltiple. Se realizó, también, el ajuste por la energía total consumida, debido a que la ingesta de nutrientes se correlaciona con la misma; y de esta manera se evita que actúe como variable confundidora permitiendo detectar realmente el efecto de las intervenciones dietéticas. El análisis de riesgos de las enfermedades debe basarse en principios isoenergéticos (88).

Para la realización de los cálculos estadísticos se utilizaron programas del paquete estadístico STATA (89).

Consideraciones éticas

Este proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Resolución CD N° 1123/2011. La investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas establecidas en 1964 en la Declaración de Helsinki y sus modificaciones posteriores.

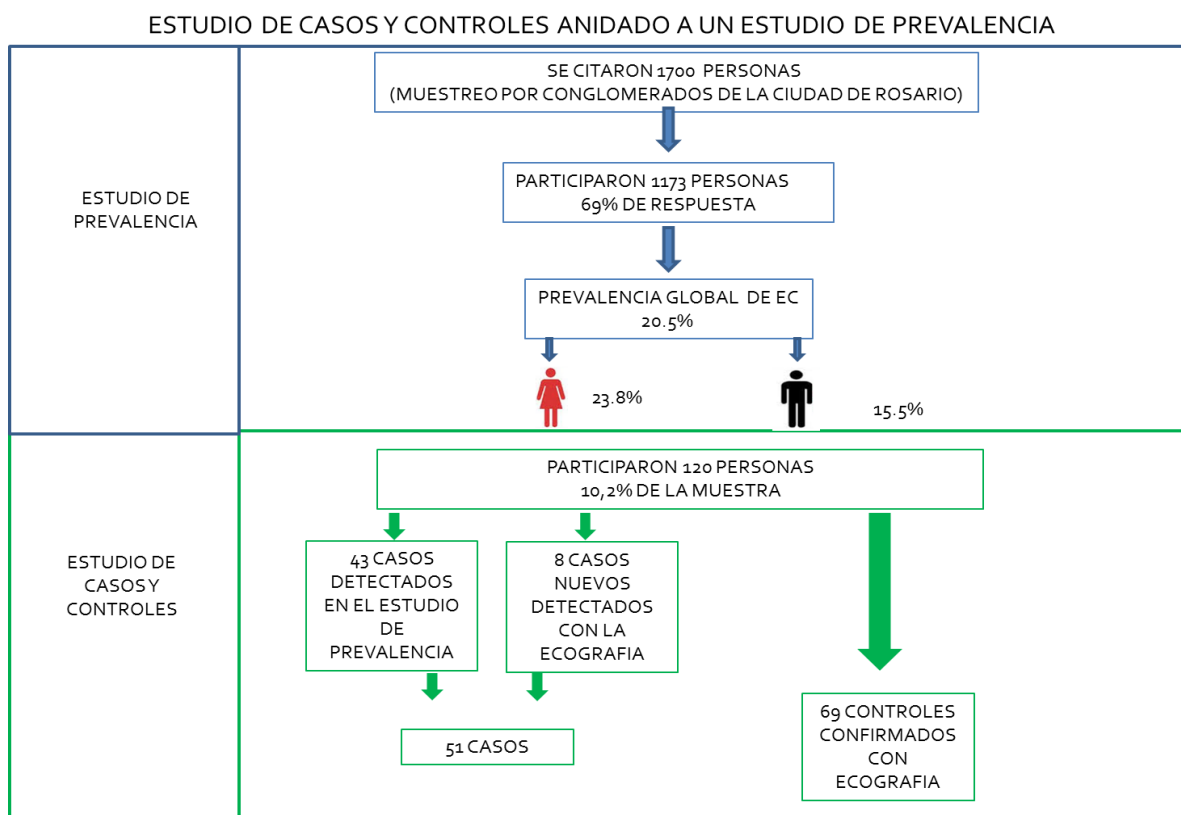
Todos los participantes dieron la aprobación a participar en la investigación a través de la firma de un consentimiento escrito informado.

Resultados

Descripción de la muestra estudiada

La muestra de este trabajo, quedó conformada por 51 casos y 69 controles, representando al 10 % de la muestra del estudio de prevalencia con el que está anidado este estudio de casos y controles. Se contactaron 43 personas que habían presentado la enfermedad en el estudio de prevalencia y 77 personas que en aquel momento estaban sanas, sin embargo al realizarles la ecografía se detectaron 8 nuevos casos, y estas personas pasaron a formar parte del grupo casos (Figura 1).

Figura 1



Se destaca que la totalidad de las ecografías fueron realizadas por la misma médica, especialista en diagnóstico por imágenes y en la misma institución, ICR; disminuyendo de esta manera el sesgo en el diagnóstico.

En relación a las características generales de la muestra, no se hallaron diferencias de sexo entre casos y controles ($p=0,74$). La edad promedio de los casos fue 50,65 y la de los controles 53,28 sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,34$). Ambos resultados mejoran la representatividad de los grupos, ya que en

relación al sexo son las mujeres quienes tienen prevalencias más altas de la enfermedad debido a factores hormonales y a la paridad; y la edad también es un factor de riesgo determinado.

El IMC promedio de los casos fue de 28,1 kg/m² y en los controles fue de 26,7 kg/m², sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,22$). Al distribuir los casos y los controles según el IMC categorizado, tampoco de esta manera se hallaron diferencias significativas ($p=0,72$). Sin embargo, al agrupar las categorías Bajo peso y Normal, contra las que indican sobrepeso (Sobrepeso y Obesidad), sí se hallaron diferencias significativas ($p=0,015$). Tal como se observa en la Figura 2, los controles se distribuyeron más hacia el primer grupo en relación con los casos.

Tampoco se encontraron diferencias en la distribución del estrato social entre casos y controles ($p=0,2$), ni en el origen étnico de los abuelos ($p=0,58$). Estos dos aspectos también muestran homogeneidad de la muestra, ya que el estrato social puede marcar una tendencia en la capacidad de compra de los alimentos y la igualdad en el origen étnico reduce parte de los efectos de la carga genética.

No hubo diferencias entre los casos y los controles según el hábito de fumar, clasificando a los participantes en No fumadores, Fumadores leves, Moderados y Severos ($p=0,752$).

Al analizar el consumo del volumen de líquidos consumidos por día, no se hallaron diferencias entre los casos y los controles ($p=0,28$).

El número de comidas diarias sí arrojó diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles ($p=0,025$). Tal como lo muestra la Figura 3, el número de ingestas diarias que realizan los casos es menor que el de los controles.

Respecto de las enfermedades reportadas por los participantes, sólo se encontró diferencia entre los casos y los controles para la hipertensión arterial, que fue más reportada por los casos que por los controles ($p=0,001$). No sucedió lo mismo con la diabetes ($p=0,133$) ni con el colesterol y los triglicéridos en sangre ($p=0,57$).

Los laxantes ($p=0,023$) y los analgésicos ($p=0,046$) fueron más consumidos por los casos que por los controles, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las ingestas de suplementos vitamínicos y minerales ($p=0,26$), ni de edulcorantes ($p=0,13$).

Figura 2

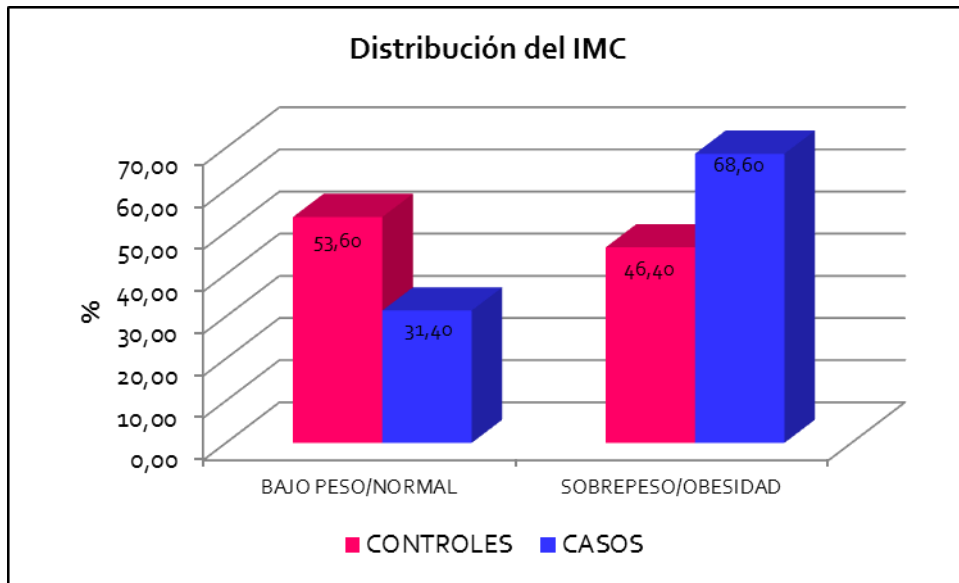
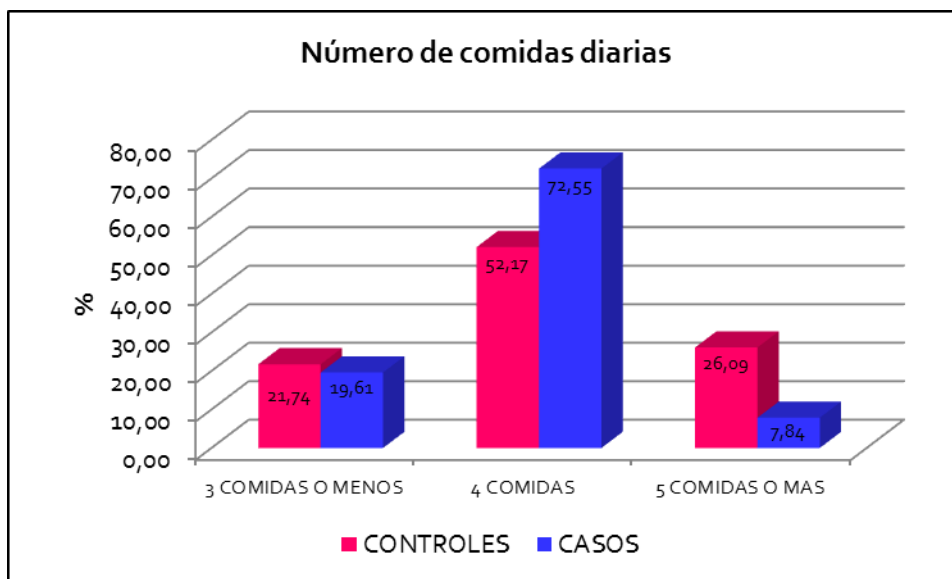


Figura 3



Determinación de patrones de consumos

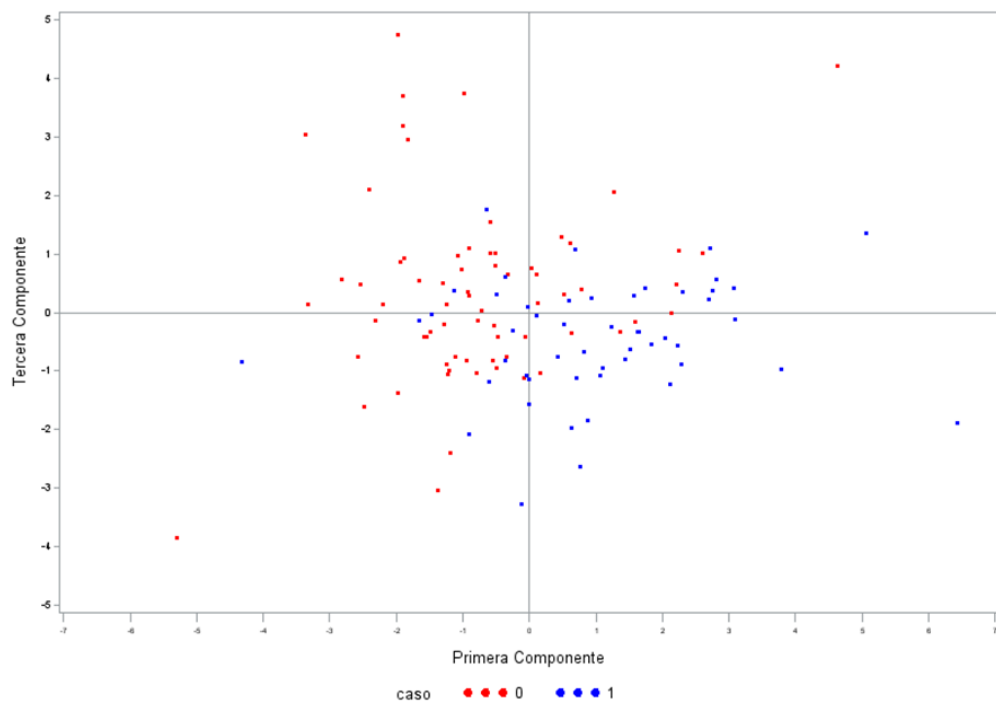
Al realizar el análisis de componentes principales, de las tres primeras componentes principales obtenidas, se determinaron dos que permiten diferenciar a los casos de los controles: la primera y la tercera. De esta manera quedaron conformados 2 patrones de consumo alimentario.

La primera componente se caracterizó por tomar valores altos cuando se tienen altos consumos de grasas animales, vísceras, bebidas azucaradas, azúcar, papas, cereales, pastas y granos, fiambres y embutidos, pollo con piel y carne vacuna grasa y bajos consumos de vegetales rojos y amarillos, coles, otras frutas y pescado, quedando así conformado el Patrón 1, que decidimos llamar "Poco saludable". La tercera componente adoptó valores altos cuando se tienen altos consumos de pollo sin piel, frutas secas, carne vacuna magra, otras frutas, lácteos enteros y frutas ricas en vitamina A y C y bajos consumos de pollo con piel, hojas verdes y coles, definiéndose de esta manera el Patrón 2, al que nombramos como "Saludable".

Al comparar los casos de los controles; los casos presentaron altos valores en la primera componente, mientras que los controles tienen en mayor medida valores bajos o negativos. Los controles tomaron con mayor frecuencia valores altos de la tercera componente en comparación con los casos. Esto se observa en la Figura 4, donde los puntos azules, que son los casos predominan en los cuadrantes inferior y superior derecho, mientras que los controles, representados por puntos rojos, se ubicaron en los cuadrantes izquierdos.

De esta manera, los casos se caracterizan mayoritariamente por un consumo determinado por el Patrón Poco saludable y los controles por el Patrón Saludable.

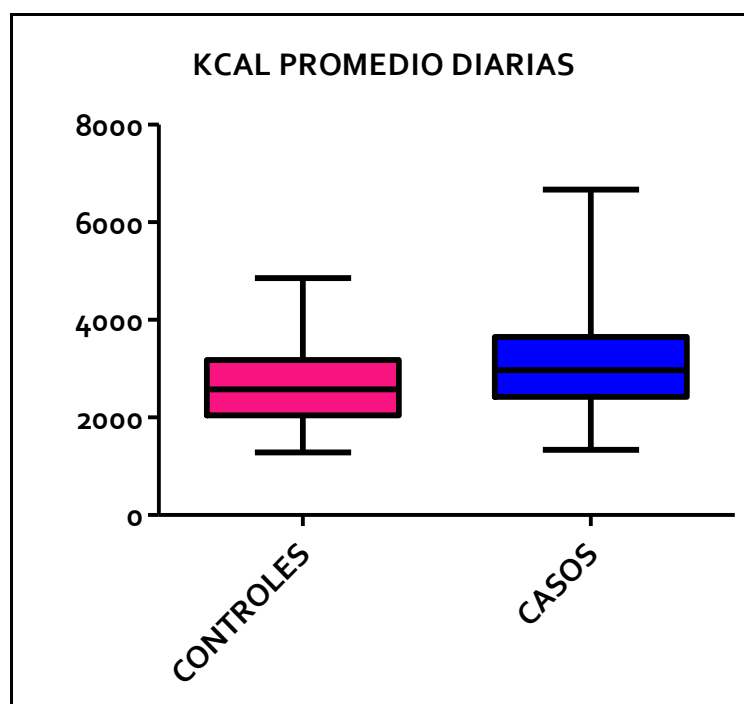
Figura 4



Diferencias de consumo de nutrientes

Respecto de la ingesta de energía promedio diaria, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles ($p=0,002$); el promedio de consumo para los casos fue de 3218,2 Kcal/día y para los controles 2659,8 Kcal/día, tal como se observa en la Figura 5.

Figura 5



En la Tabla 1 se observan las diferencias de consumo de macronutrientes, ácidos grasos y colesterol, crudas y ajustadas por el valor calórico total. Luego del ajuste por la energía total consumida resultaron con diferencias significativas las proteínas, que fueron más consumidas por los controles y los lípidos totales y los ácidos grasos monoinsaturados, que fueron más consumidos por los casos.

Tabla 1. Diferencias de consumo promedio diario de macronutrientes y colesterol entre los casos y los controles.

Macronutrientes y colesterol	CA/CO	Media Cruda	Desvío estándar	p- asoc	Media Ajustada por VET	Error estándar	p- asoc
Hidratos de Carbono (g)	Controles	297,62	91,59	0,013	319,96	6,92	0,702
	Casos	346,03	119,66		315,80	8,10	
Proteínas (g)	Controles	116,83	38,56	0,358	124,70	2,63	0,004
	Casos	123,25	36,40		112,60	3,08	
Lípidos(g)	Controles	104,26	47,53	0,000	116,44	2,49	0,028
	Casos	141,64	57,67		125,17	2,92	
Ácidos grasos Monoinsaturados (g)	Controles	39,92	21,30	0,000	44,94	1,32	0,037
	Casos	56,10	24,01		49,30	1,54	
Ácidos grasos Polinsaturados (g)	Controles	15,50	8,60	0,001	17,07	0,78	0,092
	Casos	21,27	9,12		19,15	0,91	
Ácidos grasos Saturados(g)	Controles	42,59	21,51	0,000	47,85	1,39	0,054
	Casos	59,21	26,13		52,10	1,63	
Colesterol(mg)	Controles	409,74	192,48	0,008	448,24	17,15	0,662
	Casos	512,14	222,89		460,06	20,08	

De la ingesta de minerales no hubo diferencias al calcular los promedios de consumo crudos; al ajustar por la energía total consumida el calcio y el fósforo resultaron ser más consumidos por los controles en relación con la ingesta de los casos, con resultados estadísticamente significativos, tal como se observa en la Tabla 2.

Tabla 2. Diferencias de consumo promedio diario de minerales entre los casos y los controles.

Minerales	CA/CO	Media Cruda	Desvío estándar	p- asoc	Media Ajustada por VET	Error estándar	p- asoc
Hierro (mg)	Controles	20,65	6,48	0,087	22	0,56	0,288
	Casos	22,87	7,59		21,06	0,66	
Calcio (mg)	Controles	1088,06	488,81	0,122	1139,16	54,21	0,003
	Casos	948,78	477,37		879,64	63,45	
Fósforo (mg)	Controles	1666,97	466,88	0,941	1765,22	37,30	<0,001
	Casos	1673,68	523,09		1540,75	43,67	
Selenio (µg)	Controles	114,32	40,69	0,473	119,49	4,92	0,424
	Casos	120,28	49,89		113,29	5,76	
Zinc(µg)	Controles	11113,78	4677,33	0,793	11717,45	546,83	0,174
	Casos	11358,22	5488,23		10541,49	640,11	

En la Tabla 3 se observan las diferencias de consumo de las vitaminas. Ajustando por la energía total consumida la vitamina A y la vitamina K resultaron ser más ingeridas por los controles en relación a los casos.

Tabla 3. Diferencias de consumo promedio diario de vitaminas entre los casos y los controles.

Vitaminas	CA/CO	Media Cruda	Desvío estándar	p- asoc	Media Ajustada por VET	Error estándar	p- asoc
Vitamina A (µg)	Controles	3373,79	2645,34	0,064	3492,36	280,65	0,016
	Casos	2570,32	1803,62		2409,9	328,52	
Vitamina B1 (mg)	Controles	1,31	0,45	0,266	1,40	0,04	0,067
	Casos	1,40	0,51		1,29	0,05	
Vitamina B2 (mg)	Controles	2,29	0,87	0,283	2,46	0,10	0,300
	Casos	2,51	1,31		2,29	0,12	
Vitamina B5 (mg)	Controles	22,92	8,53	0,026	24,51	0,81	0,972
	Casos	26,69	9,75		24,55	0,95	
Vitamina B6 (mg)	Controles	1,60	0,56	0,147	1,68	0,07	0,983
	Casos	1,77	0,68		1,67	0,08	
Vitamina C (mg)	Controles	234,09	142,95	0,260	253,04	18,16	0,725
	Casos	268,63	191,49		242,99	21,26	
Vitamina E (mg)	Controles	8,67	4,31	0,739	9,15	0,51	0,280
	Casos	8,95	4,79		8,29	0,59	
Vitamina K (mg)	Controles	979,44	461,09	0,887	1046,31	40,72	0,024
	Casos	990,56	364,17		900,09	47,67	

Respecto del consumo de alcohol, no se hallaron diferencias entre el grupo de casos y el de controles. La fibra total e insoluble fueron más ingeridas por los controles y la soluble por los casos. Al ajustar por la energía total consumida los resultados no fueron estadísticamente significativos, excepto para la fibra insoluble, tal como puede observarse en la Tabla 4.

Tabla 4. Diferencias de consumo promedio diario de alcohol, fibra soluble, insoluble y total entre los casos y los controles.

Minerales	CA/CO	Media Cruda	Desvío estándar	p- asoc	Media Ajustada por VET	Error estándar	p- asoc
Fibras Solubles (g)	Controles	5,73	2,32	0,408	6,09	0,23	0,182
	Casos	6,09	2,36		5,61	0,27	
Fibras Insolubles (g)	Controles	16,51	7,06	0,453	17,18	0,78	0,041
	Casos	15,55	6,63		14,64	0,92	
Alcohol (g)	Controles	10,81	15,66	0,684	11,70	1,64	0,225
	Casos	9,77	10,74		8,56	1,92	
Fibra Total (g)	Controles	22,23	9,12	0,718	23,26	0,99	0,053
	Casos	21,64	8,75		20,25	1,15	

Diferencias de consumo de los grupos de alimentos

Como puede observarse en la Tabla 5, al calcular las diferencias de consumo de los grupos de alimentos, entre casos y controles crudas, fueron varios donde las mismas fueron estadísticamente significativas. Al ajustar por el valor energético total, algunas se mantuvieron (Grasas totales, Vegetales rojos y amarillos, Frutas secas, Otras frutas, Pollo con piel, Pollo sin piel, Lácteos descremados, Lácteos totales, Fiambres y embutidos) otras se perdieron (Cereales, pastas y granos, Azúcar, Grasas animales, Grasas vegetales, Carne vacuna magra, Vísceras) y aparecieron nuevas diferencias significativas (Otros vegetales, Vegetales totales, Frutas frescas totales, Café).

Tabla 5. Diferencias de consumo promedio diario de los grupos de alimentos entre los casos y los controles.

Grupos de alimentos (g)	CA/CO	Media Cruda	Desvío estándar	p-asoc	Media Ajustada por VET	Error estándar	p-asoc
Cereales, pastas y granos	Controles	216,22	102,96	0,001	232,43	10,54	0,108
	Casos	281,22	111,84		259,29	12,34	
Bebidas azucaradas	Controles	116,43	223,44	0,077	143,58	35,34	0,413
	Casos	225,87	391,73		189,15	41,37	
Azúcar	Controles	11,66	16,30	0,042	13,35	2,30	0,268
	Casos	19,68	23,86		17,38	2,70	
Golosinas, azúcares, dulces y postres	Controles	66,72	46,30	0,131	73,17	6,26	0,859
	Casos	83,65	68,57		74,92	7,33	
Grasas vegetales	Controles	11,08	6,93	0,03	12,03	1,22	0,19
	Casos	15,83	14,06		14,55	1,42	
Grasas animales	Controles	12,45	19,01	0,007	15,13	2,31	0,166
	Casos	23,79	24,44		20,17	2,70	
Grasas totales	Controles	23,53	19,43	<0,001	27,15	2,39	0,046
	Casos	39,61	29,23		34,72	2,80	
Otros vegetales	Controles	62,63	54,11	0,103	65,68	5,57	0,021
	Casos	49,29	34,48		45,16	6,52	
Hojas verdes	Controles	85,38	78,60	0,886	87,65	8,73	0,599
	Casos	83,49	60,38		80,42	10,22	
Papas	Controles	49,83	46,95	0,181	55,89	8,98	0,735
	Casos	68,89	104,34		60,68	10,51	
Coles	Controles	22,44	44,93	0,421	22,31	4,90	0,467
	Casos	16,50	31,57		16,68	5,74	
Vegetales rojos y amarillos	Controles	224,77	143,63	0,001	230,84	15,22	<0,001
	Casos	150,47	96,63		142,26	17,82	
Vegetales totales	Controles	445,05	249,19	0,069	462,37	26,43	0,006
	Casos	368,63	187,70		345,20	30,94	
Otras frutas	Controles	166,45	187,11	0,05	172,90	18,99	0,025
	Casos	113,87	100,07		105,13	22,23	
Frutas ricas en vitamina A y C	Controles	105,99	141,24	0,334	115,69	14,54	0,058
	Casos	84,99	95,98		71,87	17,02	
Frutas frescas totales	Controles	272,44	280,15	0,105	288,60	29,01	0,016
	Casos	198,86	183,72		177,00	33,96	
Frutas secas	Controles	2,18	3,54	<0,001	2,16	0,35	0,002
	Casos	0,41	1,29		0,43	0,41	
Carne vacuna grasa	Controles	51,98	72,39	0,006	65,48	6,54	0,478
	Casos	91,07	78,81		72,80	7,66	

Grupos de alimentos (g)	CA/CO	Media Cruda	Desvío estándar	p-asoc	Media Ajustada por VET	Error estándar	p-asoc
Carne vacuna magra	Controles	52,56	61,46	0,117	54,24	6,41	0,058
	Casos	37,27	36,77		34,99	7,50	
Carne vacuna	Controles	104,54	91,12	0,141	119,72	7,77	0,33
	Casos	128,33	80,96		107,79	9,10	
Carne cerdo	Controles	10,16	24,44	0,745	10,71	2,63	0,529
	Casos	8,87	16,57		8,11	3,08	
Pescado	Controles	22,54	25,98	0,215	21,98	2,83	0,369
	Casos	17,21	18,51		17,97	3,32	
Pollo con piel	Controles	26,22	52,19	<0,001	29,08	8,44	<0,001
	Casos	90,97	87,67		87,11	9,88	
Pollo sin piel	Controles	106,28	107,57	<0,001	111,80	10,57	<0,001
	Casos	39,09	52,70		31,63	12,38	
Pollo total	Controles	132,50	104,50	0,889	140,88	10,86	0,197
	Casos	130,06	77,91		118,74	12,71	
Lácteos enteros	Controles	110,75	147,10	0,477	119,80	15,55	0,117
	Casos	93,48	105,70		81,24	18,20	
Lácteos descremados	Controles	235,49	215,01	0,012	240,59	25,69	0,007
	Casos	136,41	202,01		129,51	30,08	
Lácteos totales	Controles	346,24	219,39	0,004	360,39	25,21	<0,001
	Casos	229,90	201,83		210,75	29,51	
Bebidas alcohólicas	Controles	108,27	141,29	0,624	115,67	15,19	0,228
	Casos	96,78	103,75		86,77	17,78	
Legumbres	Controles	7,92	10,10	0,518	7,74	1,23	0,687
	Casos	6,72	9,95		6,96	1,44	
Huevos	Controles	14,88	13,12	0,232	16,02	1,97	0,691
	Casos	18,81	20,42		17,26	2,30	
Embutidos y fiambres	Controles	34,50	30,42	0,007	37,13	5,38	0,027
	Casos	59,63	59,11		56,07	6,30	
Café	Controles	97,41	101,53	0,111	102,23	12,43	0,035
	Casos	66,95	104,35		60,43	14,56	
Infusiones	Controles	377,35	313,27	0,434	389,89	32,68	0,184
	Casos	338,24	196,22		321,28	38,26	
Vísceras	Controles	3,10	10,43	0,05	3,86	1,23	0,295
	Casos	6,91410	10,41		5,89	1,44	

De esta manera resultó que los casos se caracterizaron por mayores ingestas de Grasas totales, Pollo con piel y Fiambres y embutidos. Mientras que los controles, presentaron mayores consumos estadísticamente significativos de Otros vegetales, Vegetales rojos y amarillos, Vegetales totales, Otras frutas, Frutas frescas totales, Frutas secas, Pollo sin piel, Lácteos descremados, Lácteos totales y Café.

Analizando descriptivamente la ingesta real de los casos y los controles, y comparándolo con las recomendaciones de las Guías Alimentarias para la República Argentina (90), obtuvimos las siguientes apreciaciones:

Los casos consumieron en promedio 3 huevos y los controles 2 huevos por semana, respetando así, la indicación de consumir hasta 3 unidades semanales por las Guías.

Las carnes grasas fueron consumidas por los casos 3 a 4 veces por semana mientras que en los controles esta ingesta fue de 2 veces semanales. La carne magra, los casos la consumieron 2 a 3 veces por semana y los controles entre 3 y 4 por semana. El pollo con piel y sin piel fue consumido en forma opuesta entre los casos y los controles. Los casos consumieron 10 porciones de pollo con piel y 5 de pollo sin piel al mes; y los controles 3 porciones de pollo con piel y 14 sin piel mensualmente. El consumo de cerdo fue similar en los 2 grupos, de 1 a 2 porciones mensuales. La ingesta de pescado fue de 4 porciones por mes en los casos y 5 en los controles. De esta manera se observa que el consumo de carne vacuna es superior al recomendado, 3 veces por semana, tanto por los casos como por los controles, aunque los controles respetaron la recomendación de seleccionar cortes magros. El pollo, se recomienda que sea consumido 2 veces por semana, estos valores se alcanzaron, sin embargo los casos fueron los que menos respetaron la recomendación de sacarle la piel. La carne de pescado, que se sugiere sea consumida 1 vez por semana, tanto los casos como los controles la cumplieron en promedio. Las vísceras fueron consumidas por los casos 2 veces al mes y por los controles 1 vez por mes.

Los fiambres y embutidos fueron consumidos 5 porciones por semana por los casos y la mitad, 2 y media, por los controles. Estas ingestas se recomienda que sean limitadas a situaciones esporádicas.

En relación al consumo de grasas, las vegetales fueron consumidas por los casos casi en 2 porciones diarias, mientras que los controles tuvieron un consumo de 1 porción por día. Las de origen animal fueron ingeridas por los casos en 6 porciones semanales y por los controles en la mitad, 3 porciones por semana. Las Guías recomiendan predominio de las grasas vegetales (aceites) por sobre las animales, y aunque esto se cumple, se observan consumos altamente superiores en los casos en relación con los controles.

Los casos tuvieron consumos de 22 porciones semanales de cereales pastas y granos y los controles de 17 semanales. Las legumbres fueron consumidas tanto por los casos como por los controles en 3 porciones mensuales. En este sentido, en general no se siguió la indicación de seleccionar opciones integrales o con salvado y la ingesta de legumbres es muy baja, las Guías sugieren incorporarlas a la alimentación habitual.

Los casos tuvieron una ingesta de 9 porciones de azúcar por semana y los controles de 5 porciones semanales. De golosinas, postres y dulces, los casos presentaron consumos de 12 porciones semanales y los controles de 9 semanalmente. De bebidas azucaradas, gaseosas y jugos, los casos presentaron un consumo promedio de 8 vasos semanales, mientras que en los controles fue de la mitad, 4 vasos semanales. Todos estos productos según las recomendaciones de las Guías, deben ser ingeridos esporádicamente y por lo resultados, tanto casos como controles los consumen prácticamente a diario. Aunque las ingestas de los controles fueron considerablemente menores que las de los casos para todos los grupos de alimentos.

De bebidas alcohólicas, el consumo promedio de los casos fue de 3 vasos y de 4 para los controles semanalmente. Esta ingesta podría decirse que se encuentra dentro de lo recomendado.

Los casos presentaron consumo de vegetales (sin considerar la papa) de 1 a 2 porciones diarias, mientras que los controles consumieron en promedio de 2 a 3 porciones por días. La papa fue ingerida por los casos 3 veces por semana, y por los controles 2. La ingesta de frutas, fue de 1 unidad en promedio para los casos diariamente y para los controles de 2 por día. De esta manera, se observa que los casos no alcanzan la recomendación de las 5 porciones al día que sugieren las Guías, si fue alcanzado el consumo recomendado por los controles.

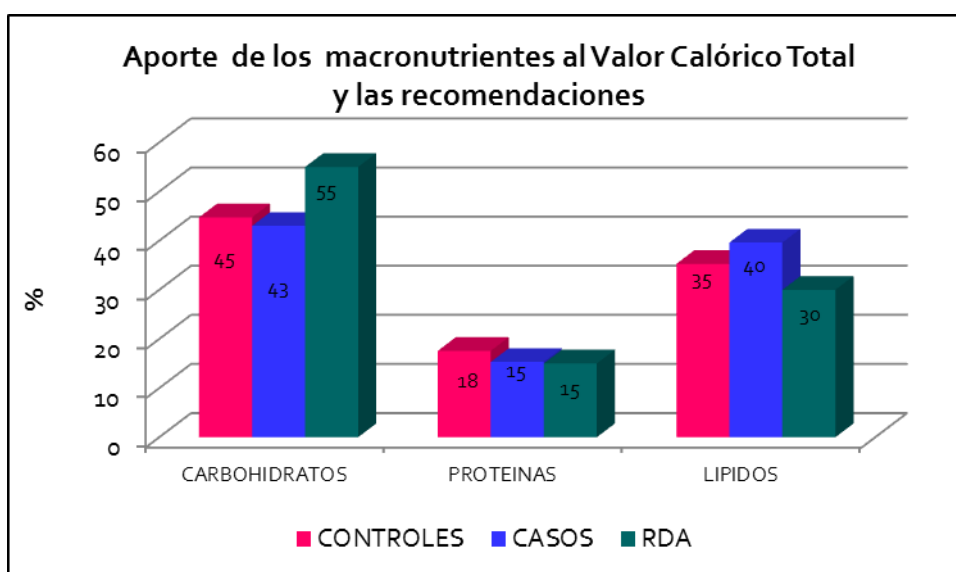
Las ingesta de frutas secas en los casos fue el equivalente a 1 porción por semana de almendras o 1 porción por mensual de maníes o 1 porción cada 20 días de nueces. Los controles tuvieron una ingesta representada por 1 porción mediana de almendras por día o 1 porción mediana de maní por semana o 1 porción mediana cada 5 días de nueces. Las Guías recomiendan incorporar estos alimentos a la alimentación al menos 1 vez por semana, cumpliéndose principalmente en los controles.

Los lácteos enteros tuvieron una ingesta de los casos equivalente a 3 tazas de leche por semana o 13 porciones de queso o ricota, mientras que los controles tuvieron un consumo equivalente a 4 tazas de leche o yogur o 15 porciones de queso o ricota semanalmente. Los lácteos descremados, también fueron menos consumidos por los casos, el equivalente a 5 tazas de leche o yogur o 19 porciones de queso o ricota por semana, en comparación con los controles cuya ingesta fue de 8 tazas de leche o yogur por semana o 33 porciones de queso o ricota semanalmente. Como puede observarse, ambos grupos al menos tuvieron una ingesta diaria de 1 porción de leche o yogur que es lo que recomiendan las Guías, además se seleccionaron más lácteos descremados, también como estas sugieren.

Comparación de los consumos de macro y micronutrientes con las recomendaciones (86)

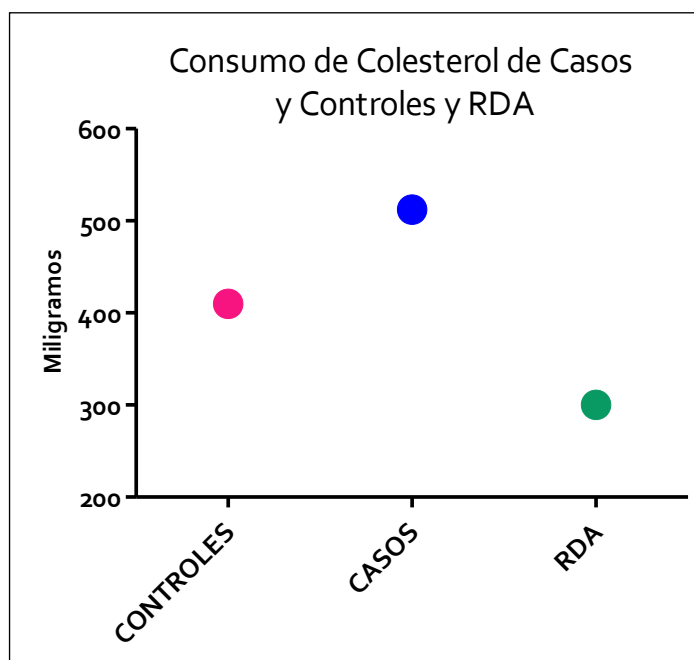
En la relación a la ingesta de macronutrientes, podemos observar en la Figura 6 las diferencias de consumo de los casos y de los controles en relación con las recomendaciones. Fueron superadas las recomendaciones del aporte de lípidos, no se alcanzó con el aporte recomendado de carbohidratos y las proteínas fueron los macronutrientes cubiertos en más del 3% solo por los controles. Cabe aclarar que en el valor calórico total también están considerados los aportes del alcohol que fueron del 2,4% para los controles y 2% para los casos.

Figura 6



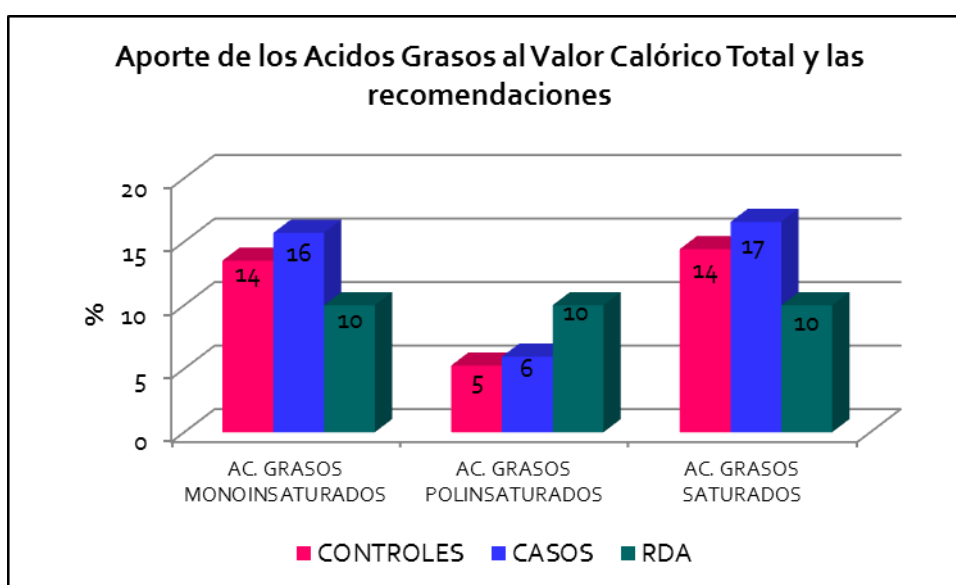
El consumo de colesterol, tanto para los casos como para los controles superó ampliamente las recomendaciones, tal como puede observarse en la Figura 7.

Figura 7



En la Figura 8 se encuentra graficado el porcentaje de aporte de los diferentes ácidos grasos al valor calórico total, observándose que se superan las recomendaciones para los ácidos grasos monoinsaturados y saturados, y no se alcanzan para los ácidos grasos polinsaturados.

Figura 8



Nota: La sumatoria de los % aportados por cada tipo de ácido graso presenta una leve diferencia con el porcentaje de aporte de los lípidos, debido al método de cálculo del programa utilizado.

En la Tabla 6 se encuentran los porcentajes de adecuación de la ingesta de vitaminas y minerales de los casos y controles. En general fue superior al 100%, la excepción se dio en el consumo de calcio de los hombres casos y de las mujeres tanto casos como controles y en la vitamina E, tal como puede verse en las Figura 9 y 10. La ingesta de vitamina B6 en las mujeres controles fue levemente inferior a la recomendación.

Tabla 6: Porcentaje de adecuación de micronutrientes consumidos por los casos y los controles y las RDA.

HOMBRES				
Nutriente	CA/CO	Media	RDA	% Adecuación
Hierro (mg)	Control	23,64	8	295,50
	Caso	23,23	8	290,38
Calcio (mg)	Control	1148,2	1000	114,82
	Caso	978,3	1000	97,83
Fósforo (mg)	Control	1839,57	700	262,80
	Caso	1815,59	700	259,37
Selenio (µg)	Control	113,54	55	206,44
	Caso	125,59	55	228,35
Zinc (µg)	Control	12699,83	11000	115,45
	Caso	12950,72	11000	117,73
Vitamina A (µg)	Control	2848,33	900	316,48
	Caso	2375,9	900	263,99
Vitamina B1 (mg)	Control	1,44	1,2	120,00
	Caso	1,41	1,2	117,50
Vitamina B2 (mg)	Control	2,47	1,3	190,00
	Caso	2,58	1,3	198,46
Vitamina B5 (mg)	Control	25,29	5	505,80
	Caso	28,99	5	579,80
Vitamina B6 (mg)	Control	1,81	1,3	139,23
	Caso	1,81	1,3	139,23
Vitamina C (mg)	Control	279,07	90	310,08
	Caso	242,86	90	269,84
Vitamina E (mg)	Control	8,87	15	59,13
	Caso	9,03	15	60,20
Vitamina K (mg)	Control	1085,42	120	904,52
	Caso	1097,72	120	914,77

MUJERES				
Nutriente	CA/CO	Media	RDA	% Adecuación
Hierro (mg)	Control	18,95	18	105,28
	Caso	22,69	18	126,06
Calcio (mg)	Control	1053,89	1200	87,82
	Caso	934,01	1200	77,83
Fósforo (mg)	Control	1568,9	700	224,13
	Caso	1602,72	700	228,96
Selenio (µg)	Control	114,76	55	208,65
	Caso	117,62	55	213,85
Zinc (µg)	Control	10212,62	8000	127,66
	Caso	10561,96	8000	132,02
Vitamina A (µg)	Control	3672,35	700	524,62
	Caso	2667,54	700	381,08
Vitamina B1 (mg)	Control	1,24	1,1	112,73
	Caso	1,41	1,1	128,18
Vitamina B2 (mg)	Control	2,18	1,1	198,18
	Caso	2,48	1,1	225,45
Vitamina B5 (mg)	Control	21,58	5	431,60
	Caso	25,54	5	510,80
Vitamina B6 (mg)	Control	1,48	1,5	98,67
	Caso	1,75	1,5	116,67
Vitamina C (mg)	Control	208,54	75	278,05
	Caso	281,52	75	375,36
Vitamina E (mg)	Control	8,55	15	57,00
	Caso	8,91	15	59,40
Vitamina K	Control	919,23	90	1021,37
	Caso	936,98	90	1041,09

Figura 9

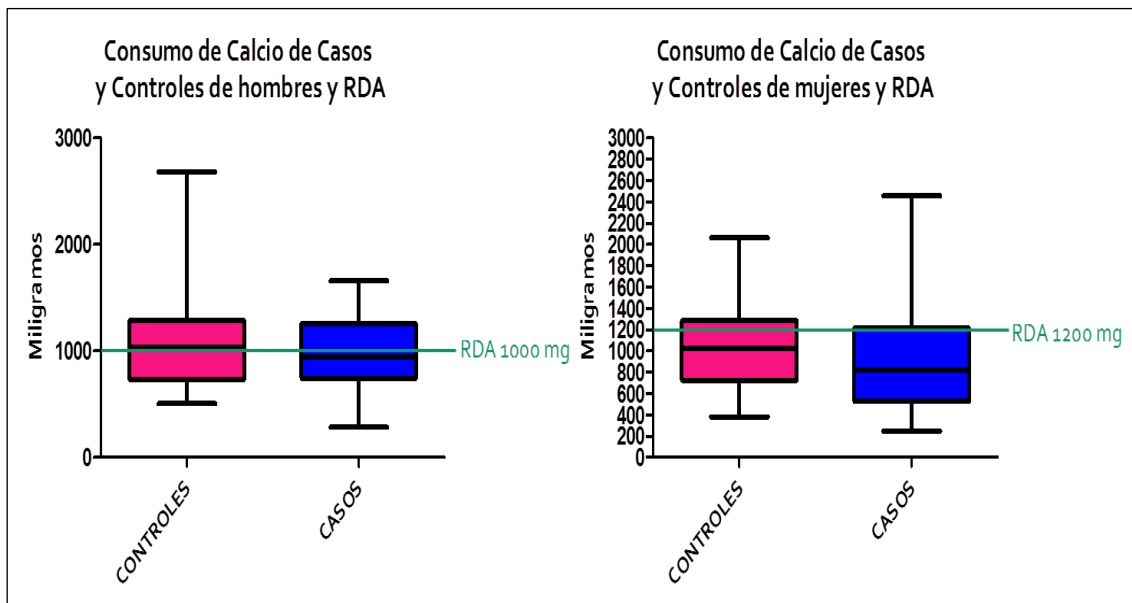
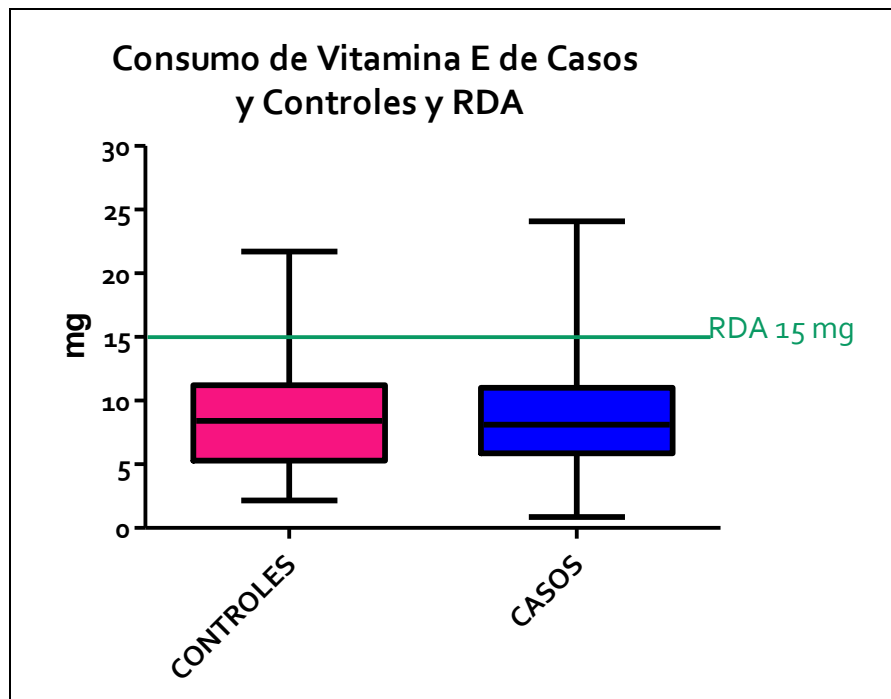


Figura 10



Análisis de riesgos

Se realizó el análisis de riesgo a través de la aplicación de regresión logística múltiple contemplando diferentes modelos.

En primer lugar se utilizaron de los dos patrones de consumo determinados a través de componentes principales. Los resultados se observan en la Tabla 7.

Tabla 7

	OR	IC (95%)	P
Patrón Poco saludable (Altos consumos de grasas animales, vísceras, bebidas azucaradas, azúcar, papas, cereales, pastas y granos, fiambres y embutidos, pollo con piel y carne vacuna grasa y bajos consumos de vegetales rojos y amarillos, coles, otras frutas y pescado)	2,3	1,68-3,26	<0,0001
Patrón Saludable (Altos consumos de pollo sin piel, frutas secas, carne vacuna magra, otras frutas, lácteos enteros y frutas ricas en vitamina A y C y bajos consumos de pollo con piel, hojas verdes y coles)	0,44	0,28-0,69	0,0004

De esta manera, se observa que una ingesta caracterizada por el primer patrón, Poco saludable, aumenta el riesgo de desarrollar EC mientras que el segundo patrón, Saludable, se comportó como protector.

En segundo lugar, se consideró un modelo con los diferentes grupos de alimentos en terciles de consumo, ajustados por la energía total consumida, el sexo y las variables que resultaron significativas en la caracterización de la muestra (consumo de laxantes, analgésicos, IMC y número de comidas). Los resultados que presentaron asociación significativa se observan en la Tabla 8.

Tabla 8

	OR	IC (95%)	P
Vegetales rojos y amarillos 3º tercil contra 1º tercil	0,037	0,006-0,230	0,0004
Frutas secas 3º tercil contra 1º tercil	0,201	0,053-0,769	0,0190
Carne vacuna grasa 3º tercil contra 1º tercil	18,163	2,270-145,292	0,0063
Carne de cerdo 2º tercil contra 1º tercil	57,782	1,716->999,999	0,0238
Pollo con piel 2º tercil contra 1º tercil	10,595	2,038-55,094	0,0050
Pollo con piel 3º tercil contra 1º tercil	8,435	2,069-34,394	0,0029
Sexo Mujeres contra Hombres	5,353	1,284-22,326	0,0213

Al aplicar este modelo, el consumo de vegetales rojos y amarillos se comportó como factor de protección en un 96% comparando los mayores consumos con los menores. Las mayores ingestas de frutas secas también resultaron factores de protección en relación con el menor tercil, aquellas personas que consumen 3,9 g por día tienen un 80 % menos de riesgo de desarrollar la enfermedad en relación con las que no consumen estos productos. La carne vacuna grasa y la carne de cerdo resultaron factores de riesgo al comparar las mayores ingestas con las menores y las ingestas medias con las menores, respectivamente. El riesgo en las personas que consumen más del límite del tercer tercil o segundo tercil respectivamente, es 18 y 58 veces mayor que los que consumen valores inferiores al límite superior del 1er tercil. El pollo con piel resultó un factor de riesgo tanto al comparar las mayores ingestas con las medias, como con las menores. Las personas con mayores ingestas presentan 8,4 veces más riesgo que aquellas con consumos menores. Y aquellas con ingestas medias (2do tercil), 10,6 veces más riesgo que las personas con consumos menores. El sexo femenino se comportó como factor de riesgo en este modelo, las mujeres tienen 5 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que los hombres.

Se aplicó un modelo en el que se incluyeron todos los macronutrientes en terciles de consumo, ajustados por la energía total consumida y el sexo, y las variables que resultaron significativas en la caracterización de la muestra (consumo de laxantes, analgésicos, IMC y número de comidas).

Los resultados que presentaron asociación significativa se observan en la Tabla 9.

Tabla 9

	OR	IC (95%)	P
Lípidos 3º tercil contra 1º tercil	7,959	1,377-46,014	0,0205

De esta manera, se observa que los lípidos resultaron factores de riesgo, comparando el mayor tercil de consumo en relación con el menor, los que consumen más de 131 g por día tienen 8 veces más riesgo que aquellos que ingieren menos de 89,5 g diariamente.

Por último, se realizó un modelo donde se incluyeron todas las vitaminas y minerales en terciles de consumo y la fibra soluble e insoluble, ajustados por la energía total consumida y el sexo, y las variables que resultaron significativas en la caracterización de la muestra (consumo de laxantes, analgésicos, IMC y número de comidas). Los resultados que presentaron asociación significativa se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

	OR	IC (95%)	P
Fósforo 2º tercil contra 1º tercil	0,086	0,020-0,371	0,0010
Fósforo 3º tercil contra 1º tercil	0,055	0,008-0,385	0,0035
Número de comidas 5 comidas o más contra 3 comidas o menos	0,16	0,030-0,856	0,0322
Kilocalorías	1,001	1,000-1,002	0,0077

Puede observarse que el consumo de fósforo, tanto en el tercil medio como en el mayor redujo el riesgo en un 91 y 94% respectivamente respecto de las ingestas más bajas. El número de comidas diarias también resultó un factor de protección. Aquellas personas que consumen 5 comidas o más por día se encuentran protegidas ante el riesgo de desarrollar EC en un 84 % respecto de las que hacen 3 comidas o menos al día.

La ingesta calórica se comportó como factor de riesgo. Por cada kilocaloría más que se consume diariamente aumenta el riesgo un 0,1 %, es decir que ante un aumento de 100 kilocalorías diarias ingeridas, el riesgo se incrementa en un 12%. Esta variable fue considerada en los modelos de manera continua.

Discusión de resultados y conclusiones

Discusión

La EC es una enfermedad multifactorial y los factores ambientales se han encontrados asociados al desarrollo de la enfermedad en varios estudios; y dentro de ellos, la influencia de alimentación, dada la complejidad de la misma y de las diferencias asociadas a factores socioculturales de los países y regiones, aún no ha sido completamente dilucidada.

Esta es una patología que ha despertado el interés de los investigadores dentro de la epidemiología nutricional, en vista de los múltiples cambios que se fueron sucediendo en la prevalencia por las posibles influencias de las modificaciones en los patrones de consumo alimentarios. Además, por los hallazgos que indican que al aumentar la prevalencia aumentan las complicaciones y la mortalidad en general y la asociada a otras patologías (25). Recientemente en un estudio de cohortes también se halló una asociación positiva de la EC con la mortalidad en general y la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Por lo que se concluye que esta patología puede considerarse un potencial factor cardiometabólico (91).

Este trabajo tiene como principal limitación el tiempo transcurrido desde que se realizó el primer estudio y volvió a hacerse el contacto para realizar la entrevista, ya que, en algunos casos habían pasado más de 20 años y el sesgo del recuerdo puede haber influido en las respuestas en relación a su alimentación. Para enfrentar esta situación, decidimos emplear un cuestionario de frecuencia de consumo, que tiene como objetivo recolectar información sobre la alimentación habitual y realizar la entrevista en un marco contextualizado al momento del estudio previo.

Como fortalezas, en primer lugar se destaca que esta muestra representa a la población de la ciudad de Rosario. Ya que la misma es una sub muestra de las muestra obtenida en el estudio de prevalencia a través de un muestreo aleatorio por conglomerados realizado en toda la ciudad. Esto, consideramos que no es un detalle menor, ya que en general la mayoría de este tipo de estudios se realiza en ámbitos hospitalarios, pudiendo haber sesgo de selección de los pacientes.

Otro aspecto que consideramos una fortaleza del estudio son los instrumentos empleados para la realización de las entrevistas y el análisis de los datos. Tanto la

encuesta, como el Atlas fotográfico, como el software, están elaborados por un grupo de investigadores Argentinos con una vasta experiencia dentro de la epidemiología nutricional. Estos instrumentos han sido validados para la población de Córdoba, y aunque no fueron específicamente realizados para nuestra comunidad, emplear instrumentos validados en una ciudad tan cercana a la nuestra nos pareció fundamental y valioso, considerando que las diferencias socioculturales que pudieran afectar a la alimentación tiene más semejanzas que si utilizáramos instrumentos realizados y validados en otros países.

En relación a las características generales de la muestra, solo se diferenciaron los casos de los controles por el IMC y el número de comidas, las otras variables fueron similares en ambos grupos.

Por lo hallado en nuestros resultados, en la muestra estudiada la carga étnica, pareciera tener poca influencia en el desarrollo de esta enfermedad, ya que no se observaron diferencias de los diferentes grupos étnicos entre los casos y los controles. Esto era esperable en un país como el nuestro, con una mezcla de etnias importante, y al ser étnicamente homogénea la muestra, se reduce al mínimo el efecto de la carga genética.

Las características generales de los casos y los controles, edad, estrato social y hábito de fumar fueron similares en ambos grupos lo que permite trabajar con homogeneidad en estos aspectos fundamentales de la muestra estudiada. En el caso del estrato social, es esencial ya que es una variable que condiciona la capacidad de compra de los alimentos. En relación con la edad, al ser considerada un factor de riesgo, era fundamental trabajar con muestra homogéneas en este aspecto.

En relación al IMC se destaca, que en ambos grupos, el promedio se encontró en la categoría de sobrepeso. Y analizando la distribución por categorías, más del 45% de los controles y más de 68% de los casos presentaron sobrepeso u obesidad. Esta tendencia es cada vez más hallada en estudios de diferentes muestras poblacionales en la Argentina. En un estudio de casos y controles de cáncer en vías urinarias desarrollado en Córdoba, el 55% de los controles y el 60% de los casos presentaban sobrepeso u obesidad (92). En otro trabajo de casos y controles de cáncer de pulmón llevado a cabo por nuestro equipo de investigación en la ciudad de Rosario, los casos presentaron en promedio un IMC superior a 27 y los controles superior a 25 (93).

Cuando se agruparon las categorías de bajo peso con normo peso y sobrepeso con obesidad, se hallaron diferencias significativas entre los casos y los controles, siendo los casos los que presentaron mayores IMC. Estos hallazgos se condicen con los encontrados por muchos autores que estudiaron el IMC en relación con la EC en diversos estudios llevados a cabo, tanto en los países europeos (28, 44, 41, 63- 65) y en particular, los trabajos realizados en la Argentina y en Uruguay previamente, ya habían encontrado esta relación (18- 20).

En nuestra muestra, el número de comidas diarias fue mayor para los controles, con resultados estadísticamente significativos. De esta manera, los casos estarían realizando ingestas más copiosas y a intervalos mayores a lo largo del día, teniendo períodos de ayuno más prolongados. Al realizar el análisis de riesgo, en el modelo en el que se analizaron los micronutrientes y todas las variables de ajuste, el número de comidas se comportó como un factor de protección. Los participantes que consumían 5 comidas o más por día resultaron protegidos ante el riesgo de desarrollar EC en un 84 % respecto de los que hacían 3 comidas o menos al día. Hay recomendaciones que indican que realizar ingestas a intervalos regulares y en mayor número, reduce el riesgo de desarrollar EC, ya que previene el estasis de la vesícula biliar y reduce la litogenicidad de la bilis (3, 94). Las Guías alimentarias para la República Argentina recomiendan realizar al menos 4 comidas al día y no omitir el desayuno (90). Dos trabajos arrojaron resultados similares a los nuestros, en un estudio de casos y controles realizado en España, los casos de EC realizaban menos comidas diarias, ya que tendían a omitir la merienda y la cena (32). En el estudio MICOL, en Italia, el ayuno nocturno corto, se comportó como un factor de protección ante el riesgo de desarrollar la enfermedad en ambos sexos (46).

En relación al aporte de macronutrientes al valor calórico total se superaron las recomendaciones del aporte de grasas del 30%. El 40% de la energía total en los casos y 35 % en los controles fueron aportados por grasas. Similares resultados obtuvieron otros autores, siempre siendo la ingesta de grasas superior en los casos de EC (32). Además, la distribución del aporte de grasas por los diferentes ácidos grasos tampoco fue la recomendada, superaron el 10% del valor calórico total los ácidos grasos saturados y monoinsaturados y no fue alcanzado por los ácidos grasos polinsaturados (86,95).

Las proteínas, en promedio, aportaron de 18% al valor calórico total en los controles y el 15% en los casos. Ante esta distribución, donde la cobertura de proteínas está cubierta y la de grasas, cubierta en exceso, el aporte de carbohidratos es inferior a lo recomendado (55%) y tiende a ser reemplazado por grasas, una tendencia que en otros estudios en los que se estudió la relación entre la ingesta de macronutrientes y la EC, ya fue encontrado (47).

La ingesta de colesterol promedio superó las recomendaciones de los 300 mg/día tanto en los casos como en los controles. En el estudio español de casos y controles español, en los valores promedios, sólo las mujeres controles no superaron las recomendaciones (32).

En relación a la cobertura de los micronutrientes, la muestra estudiada cubrió con amplitud las recomendaciones de todas las vitaminas y minerales analizados. La excepción dentro de los minerales fue el calcio en las mujeres tanto casos como controles y en los hombres casos. Dentro de las vitaminas la recomendación de vitamina E no fue alcanzada ni por los casos ni por los controles de ambos sexos. Similares resultados fueron alcanzados en otros estudios análogos realizados en la Argentina. El grupo de investigación de Córdoba, previamente mencionado, obtuvo la cobertura de las recomendaciones para todos los micronutrientes estudiados con excepción de la vitamina (92). Nuestro grupo de investigación alcanzó resultados con amplia cobertura de todas las recomendaciones de vitaminas y minerales en el estudio de casos y controles de cáncer de pulmón ya mencionado (93).

El consumo promedio de fibra total fue de 22,23 g en los controles y 21,64 g en los casos, observándose que no se alcanzan las recomendaciones de proporcionar con la alimentación habitual entre 25 y 35 g por día. Sin embargo, al evaluar el consumo de frutas y verduras, éste fue para los controles mayor a los 650 g y en los casos superior a los 490 g, (excluyendo el aporte de papa) superando los 400 g recomendados por la OMS para prevenir múltiples enfermedades crónicas. (95,96). Lo que se destaca, es que del grupo de los cereales, pastas y granos, alimentos que pueden ser una importante fuente de fibras a través de la selección de variedades integrales, tal como lo recomiendan las Guías alimentarias para la Población Argentina, casi la totalidad de los participantes de este estudio elegía las opciones blancas o de granos descortados (90).

En relación a los patrones de consumo, nuestros resultados se asemejan a los obtenidos por otros autores. Obtuvimos un patrón Poco saludable (con altas ingestas de grasas animales, vísceras, bebidas azucaradas, azúcar, papas, cereales, pastas y granos, fiambres y embutidos, pollo con piel y carne vacuna grasa y bajos consumos de vegetales rojos y amarillos, coles, otras frutas y pescado) que en el análisis de riesgo se comportó como promotor del desarrollo de la enfermedad y uno Saludable (con consumos altos de pollo sin piel, frutas secas, carne vacuna magra, otras frutas, lácteos enteros y frutas ricas en vitamina A y C y bajos consumos de pollo con piel, hojas verdes y coles) que resultó protector ante el riesgo de desarrollar EC. Los alimentos que conformaron los patrones son similares en nuestros hallazgos a los alcanzados en otros países. En Irán, en un estudio donde se realizó el mismo análisis estadístico en una muestra de mujeres, el patrón saludable protector de desarrollar EC quedó conformado por altas ingestas de vegetales, frutas, lácteos descremados, frutas secas, aceites vegetales, granos integrales, legumbres, jugos de frutas naturales y pescado; y el no saludable, promotor de la enfermedad, por granos refinados, té, azúcar, carnes rojas, grasas, gaseosas, papas, fiambres y embutidos, lácteos enteros, huevos y alimentos encurtidos (62). En un estudio realizado con los aborígenes mexicanos, de los 4 patrones que resultaron, el que se comportó como protector ante el riesgo de desarrollar EC estaba compuesto de legumbres, granos integrales y lácteos (61). Desde hace algunos años se vienen desarrollando varios estudios en los que el análisis de la alimentación se realiza a través de patrones de consumo. En lugar de analizar nutrientes o alimentos individualmente, estudiar patrones de consumo permite examinar los efectos de la alimentación en general, ya que los mismos son una visión más amplia de la ingesta y pueden llegar a ser más predictivos ante el riesgo de una enfermedad (97). Este enfoque multivariado permite resumir muchas variables dietético-alimentarias correlacionadas en un componente que puede explicar la variabilidad de la alimentación, más allá de las variaciones que pudieran existir entre cada persona (98-100).

Al realizar las diferencias de consumo de los nutrientes, ajustadas por la energía total consumida, nos encontramos con que este análisis muchas veces no es considerado en las investigaciones, previo a publicar las estimaciones de riesgo. Por ende contamos con pocos trabajos para realizar las comparaciones.

El consumo energético de los casos y los controles presentó diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor para los casos, tal como ha resultado en dos estudios europeos (32,39).

En relación con los macronutrientes, en nuestra muestra la ingesta de grasas y en particular de monoinsaturadas, fue mayor en los casos y a la inversa las proteínas fueron más consumidas por los controles. Ortega y otros, encontraron en su estudio las mismas diferencias de consumo en relación a las grasas totales y monoinsaturadas (32). No se han encontrado otros estudios que hayan hallado diferencias de consumo de proteínas mayores para los controles en relación con los casos.

De las diferencias de ingesta de vitaminas y minerales, los controles de nuestra muestra mostraron consumos mayores estadísticamente significativos de vitamina A, vitamina K, calcio y fósforo. Similares hallazgos son los de un estudio de casos y controles, en el cual se realizó un seguimiento de registros alimentarios y encontraron que los pacientes con EC consumían menos de 10 de los 16 antioxidantes estudiados, dentro de los cuales se encontraban el alfa tocoferol, el manganeso, la vitamina D, los Beta carotenos (precursores de la vitamina A), la vitamina C, el selenio, el zinc y el fósforo (59).

La diferencia de consumo de fibra total no arrojó resultados estadísticamente significativos, pero al clasificarla en soluble e insoluble, esta última resultó más consumida por los controles. En el estudio de casos y controles de España, fue la fibra total la que resultó más ingerida por los controles (32).

Nuestros casos resultaron consumir más cantidad de grasas totales, pollo con piel y fiambres y embutidos; mientras que los controles arrojaron mayores ingestas de vegetales y frutas, y al clasificar estos 2 últimos, de otros vegetales, vegetales rojos y amarillos y otras frutas. También demostraron mayores ingestas de frutas secas, pollos sin piel, café y lácteos. Al clasificar los lácteos en enteros y descremados, estos últimos resultaron más consumidos por los controles en relación a la ingesta de los casos.

Hay escasos trabajos que han analizados las diferencias de consumo de alimentos, previo a la realización de los análisis de riesgo. El estudio de casos y controles llevado a cabo por Ortega y otros en España, al igual que el nuestro, encontró que los casos de EC consumían más grasas y aceites y menos frutas que los

controles (32). En un trabajo de casos y controles realizado en Grecia en mujeres, los casos de EC consumieron menos frutas, y más papas y cereales que los controles (31).

Debe aclararse que las diferencias de los modelos que se aplican para realizar la regresión logística, pueden generar disímiles resultados. Esto también puede verse que fue modificándose a lo largo del tiempo. En los estudios más antiguos se observan más análisis univariados, como es el caso del estudio de Moerman en los Países Bajos (45). Caroli y otros en Francia, realizaron un análisis multivariado, pero sólo contemplando aquellas variables que habían resultado significativas en los análisis univariados (39). Estudios más recientes, como los de Attili y Misciagna en Italia, ya contemplaron todas las variables nutricionales en un único modelo de regresión logística, ajustando por energía consumida, y demás variables de confusión como edad, sexo e IMC. Así es como nos encontramos con escasos trabajos llevados a cabo donde se contemplen en un modelo todos los grupos alimentarios o todos los nutrientes en simultáneo (44,46). Esto es imprescindible ya que los consumos de los mismos están correlacionados y realizar un análisis univariado no sería representativo de la realidad, así como no contemplar el ajuste por el valor energético total, tal como se sugiere dentro de la epidemiología nutricional para trabajar con modelos isoenergéticos (88).

Además las comparaciones tienen limitaciones, dado la diversidad de los diseños llevados a cabo y de la respuesta buscada. En la mayoría de los estudios de seguimiento, consideraron los casos sintomáticos de EC, y se detectaban las colecistectomías que se iban llevando a cabo a lo largo de los años, motivo por el cual, en este tipo de estudios quedan sin identificar todas aquellas personas con cálculos asintomáticos que desconocían que tenían la enfermedad. En nuestro caso se realizó la pesquisa de la EC considerando también los casos asintomáticos. Otro aspecto que marca importantes diferencias entre las publicaciones es el modo de recolectar la información alimentaria, ya que a pesar de usarse para casi la totalidad de las publicaciones los cuestionarios de frecuencia de consumo, en algunos casos el mismo fue autoadministrado y no a través de una entrevista, que en promedio demanda entre 45 y 60 minutos con cada participante, tal como realizamos nosotros.

Al realizar el análisis de riesgo de los grupos alimentarios, la ingesta de frutas secas arrojó un efecto protector ante el riesgo de desarrollar EC comparando el mayor

tercil de consumo respecto del menor. Cabe aclarar que el consumo que protegería ante esta enfermedad es muy bajo, menos de 3 almendras cada 8 días o 2 nueces cada 20 días, en comparación con aquellos que nunca consumen estos alimentos. Este efecto también fue encontrado por otros autores en dos estudios de cohortes, en hombres y en mujeres, realizados en Estados Unidos, al realizar un análisis multivariado donde compararon a las personas que consumían 5 porciones o más por semana de frutas secas contra las que rara vez ingerían estos productos (33,34). Los mecanismos de este posible efecto beneficioso podrían ser varios. En primer lugar podría postularse el contenido de grasas de estos alimentos, sin embargo, esto no se correlacionaría con los resultados obtenidos de estos nutrientes, que siguen siendo contradictorios. El contenido de fibra y de ciertos minerales ganaría más fuerza como posible mecanismo de protección. La ingesta de fibra en Italia se asoció a menor riesgo de EC en mujeres en un análisis de regresión logística múltiple (46). En un estudio de seguimiento de los Estados Unidos, también en mujeres, la fibra total, al realizar un análisis multivariado considerando variables de confusión, se comportó como un factor de protección. Al clasificar la fibra en soluble e insoluble, la soluble perdió significancia estadística y la insoluble resultó con un efecto protector más acentuado que la fibra total, incorporando al modelo multivariado la ingesta de fibra soluble (54). El efecto protector del consumo de fibra insoluble estaría dado por una aceleración del tránsito intestinal, la subsecuente reducción en la formación del ácido desoxicólico y el aumento de la síntesis de ácido quenodesoxicólico por las bacterias intestinales, así disminuye el ácido desoxicólico en la bilis, y este estaría implicado en el incremento de la saturación de colesterol en la bilis, mientras que quenodesoxicólico disminuye la litogenicidad y se ha utilizado terapéuticamente para promover la disolución de los cálculos biliares (2,3). En relación a los minerales contenidos en las frutas secas se encuentra el magnesio y el calcio. El primero fue encontrado como un factor de protección en un estudio de seguimiento en hombres, donde se consideró la ingesta alimentaria y la ingesta total (alimentaria más suplementos) de magnesio, en un modelo ajustado por la energía total y otras variables de confusión, al comparar el mayor quintil de consumo con el menor (55). La explicación de este efecto estaría dada por que el déficit de magnesio se asocia a dislipemias e hipersecreción de insulina, lo que podría favorecer a la formación de los

cálculos biliares (55,70). El calcio también fue encontrado como un factor de protección ante el riesgo de desarrollar EC en un estudio de seguimiento realizado en hombres en los Países Bajos (45). El efecto que ejerce el calcio de la dieta es que disminuye la saturación de colesterol de la bilis de la vesícula biliar mediante la prevención de la reabsorción de ácidos biliares secundarios en el colon (3). Las Guías Alimentarias para la Población Argentina sugieren la incorporación de frutas secas a la alimentación habitual (90).

Los vegetales rojos y amarillos también mostraron un efecto protector ante el riesgo de desarrollar EC al comparar las mayores ingestas en relación con las menores en la muestra estudiada. La ingesta que protege es de más de 11 porciones medianas semanales en relación con los que consumen estos productos en igual tamaño de porción 6 veces por semana o menos.

En relación con estos hallazgos, hay 2 estudios que estudiaron esta asociación, aunque ambos son estudios con otro diseño al realizado por nosotros. En un estudio de seguimiento en Estados Unidos en mujeres, aplicando un análisis multivariado, la ingesta de frutas y verduras totales, comparando el mayor quintil de consumo en relación con el menor, se comportó como un factor de protección ante el riesgo de colecistectomías. Al clasificar los alimentos del grupo, se mantuvo el efecto protector con significación estadística para las frutas totales, las verduras totales, los vegetales de hojas verdes, las frutas cítricas y las frutas y verduras ricas en vitamina C (30). En un reciente estudio de cohortes realizado en Suecia, en el análisis ajustado por edad y sexo, el consumo de frutas y verduras, se asoció inversamente con el riesgo de colecistectomías, pero al realizar un análisis multivariado, considerando variables confundidoras, este efecto perdió significación estadística. Tampoco obtuvieron resultados significativos al clasificar este gran grupo de alimentos en frutas totales, hortalizas totales, frutas cítricas, vegetales de hoja verde, crucíferas y frutas y verduras ricas en vitamina C. Sin embargo, detectaron una interacción entre la edad y la ingesta de frutas y verduras totales en las mujeres menores de 60 años, y al analizar el riesgo del mayor cuartil de consumo respecto del menor, la ingesta se comportó como un factor de protección (101). En el grupo de vegetales rojos y amarillos de nuestro estudio, se encuentran todos aquellos vegetales ricos en Beta carotenos, precursores de la vitamina A. Los Beta carotenos fueron encontrados en valores

sanguíneos estadísticamente significativos superiores en los controles en relación con los casos, en un estudio donde se estudiaron las diferencias de antioxidantes entre pacientes con cálculos de colesterol y controles, para confirmar la importancia de la intervención de estas vitaminas y minerales como cofactores de enzimas claves en procesos metabólicos hepáticos del colesterol y la bilirrubina (60). El mismo grupo de investigación, en un estudio anterior, que nombramos previamente, encontró que los pacientes consumían menos de 10 de los 16 antioxidantes estudiados, dentro de los cuales se encontraban los Beta carotenos (59). La vitamina C, contenida en este grupo de vegetales, también podría ejercer un efecto protector ante el riesgo. En un estudio llevado a cabo en Alemania hallaron menores prevalencias de EC en las personas que consumían suplementos de vitamina C en relación con la población en general, y al analizar el riesgo, el consumo de suplementos de vitamina C actuó como un factor protector (57). El mecanismo por el cual esta vitamina hidrosoluble actuaría como un factor de protección, estaría dado porque influye en la actividad de la enzima 7 hidroxilasa de la bilis, reduciendo el riesgo litogénico en los adultos (1,3)

Hay algunos ensayos clínicos donde se probó el efecto de la fibra y de la vitamina C en el desarrollo de la EC.

En un ensayo realizado hace varias décadas, se incorporó salvado de trigo a la alimentación de personas sanas durante 4 a 6 semanas, luego se aspiró la bilis del duodeno y se analizó la misma. Se encontró que aumentaba la síntesis de ácido quenodesoxicólico y disminuía la de desoxicólico. Cuando la suplementación con salvado de trigo se realizó a pacientes con cálculos, también durante 4 a 6 semanas, la bilis de los mismos presento menores índices de saturación de colesterol (102).

En otro estudio realizado en la misma década, también se incorporó a la alimentación salvado, tanto en pacientes con cálculos como en personas sanas, durante 4 semanas y 6 meses o más. Pero no solo analizaron la bilis, sino también los valores sanguíneos de lipoproteínas de alta densidad, llamadas colesterol bueno. La suplementación con salvado generó una disminución significativa en los valores de colesterol de la bilis en pacientes con cálculos biliares luego de 4 semanas de suplementación. Y aquellos que siguieron la dieta durante 6 meses o más, presentaron un aumento significativo en la concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (103).

Un estudio realizado una década después, estudió los efectos de una nueva preparación rica en fibra de trigo sobre la composición de la bilis, el metabolismo del ácido desoxicólico y el tiempo de tránsito intestinal. A 20 personas voluntarias sanas constipadas, se les suplementó la alimentación habitual con 10-32 g del preparado rico en fibra, durante 6 semanas. Antes de comenzar la suplementación y al final se tomaron muestras de la bilis duodenal para medir la concentración de ácido desoxicólico, el volumen de ácido biliar total, la composición del ácido biliar y el índice de saturación del colesterol. El tiempo de tránsito intestinal disminuyó, al igual que la concentración del ácido desoxicólico y el índice de saturación de colesterol de la bilis. El volumen total del ácido biliar aumentó. Sin embargo no hubo correlación positiva entre la reducción del tiempo del tránsito intestinal con el resto de las variables estudiadas, por ende se concluye que los efectos del consumo de esta fibra sobre la bilis fueron independientes del efecto sobre la aceleración del tránsito intestinal (104).

En un ensayo con pacientes con cálculos biliares que iban a ser colecistectomizados, se realizó la suplementación diaria de 2 g de vitamina C durante 2 semanas (dosis de 500 mg 4 veces al día). El grupo control no recibió la suplementación. En el transcurso de las cirugías se extrajeron muestras de bilis de ambos de grupos de pacientes. Al comparar los resultados en el grupo que recibió la suplementación en relación con el grupo control, los primeros tuvieron concentraciones significativamente más altas de fosfolípidos en la bilis. También fue estadísticamente significativa la diferencia del tiempo medio de nucleación de la bilis, siendo de 7 días para el grupo tratado y de 2 días para el grupo control (105).

Los cortes de carne vacuna grasa, la carne de cerdo y el pollo con piel, se comportaron como factores de riesgo. La ingesta de pollo con piel que se comportó como factor de riesgo es de 1 porción mediana y media por semana en comparación con los que no consumen pollo con piel. El consumo de carne de cerdo que aumenta el riesgo de desarrollar EC, es de una porción mediana cada 20 días en relación con los que no consumen esas carnes. Para la ingesta de carne grasa, aumentaron los riesgos ante consumos superiores a 5 porciones medianas por semanas, en comparación con los que consumen estos cortes menos de 2 veces por semanas. Aunque no hay resultados donde se hayan encontrado estos hallazgos, todos estos alimentos son

fuentes de grasas y en particular saturadas. Estos hallazgos están relacionados con el análisis de riesgo realizado para los macronutrientes que se detalla más adelante. Las Guías Alimentarias para la República Argentina, recomiendan seleccionar carnes magras, retirando siempre la grasa visible, y consumir esporádicamente los cortes grasos. Como puede observarse en estos resultados, los casos de esta muestra no cumplieron con esta recomendación, y los consumos en este grupo de carnes grasas y pollo con piel, superaron ampliamente las ingestas de cortes de carne vacuna magro y de pollo sin piel (90).

En el análisis de riesgo de los macronutrientes, ajustados por la energía total consumida, la ingesta de lípidos, comparando el mayor tercil de consumo con el menor, se comportó como factor de riesgo. Los límites que marcaron el aumento del riesgo están dados por 131 g o más, indicando una ingesta de más 2 g por kg de peso, en comparación con ingestas menores de 90 g, que representan entre 1 y 1,3 g por kg de peso corporal. Estos resultados son similares a los encontrados por otros autores, las grasas totales fueron halladas como factor de riesgo en el estudio realizado por Caroli y otros en Francia (39), en Italia, Misciagna solo encontró como factor de riesgo a las grasas saturadas (44) y en los Estados Unidos, solo los ácidos grasos saturados de cadena larga se comportaron como factores de riesgo al comparar el mayor quintil de ingestas en relación con el menor en un análisis multivariado (48).

Es evidente que las grasas han sido las más estudiadas en relación con el desarrollo de los cálculos biliares. Desde los estudios más antiguos las grasas se asociaron positivamente con el aumento de la incidencia en países como Japón (47) y Arabia Saudita (26) y más recientemente con el riesgo de desarrollar los cálculos biliares en la mayoría de los estudios realizados en países europeos (39,44). Las grasas totales fueron las más estudiadas, sin embargo cuando existe la posibilidad de clasificar a las mismas pareciera que los efectos sobre la formación de los cálculos no serían iguales según a que ácidos grasos nos referimos. Los resultados en este sentido no son concluyentes, y mientras que los ácidos grasos monoinsaturados se encontraron más ingeridos por los casos del estudio de España (32), en Italia parecieran ejercer un rol protector (44). Asimismo, la diferencia entre ácidos grasos polinsaturados cis y trans, los cuales fueron estudiados en los Estados Unidos, parecieran tener efectos opuestos, los primeros actuarían como protectores y los

segundos como promotores(49,50). Nosotros no tuvimos la posibilidad de realizar esta última clasificación.

Hay algunos ensayos clínicos, donde se estudió la influencia de diferentes aceites o alimentos, sobre la fisiología de la vesícula biliar.

En vista de analizar el efecto de las grasas polinsaturadas, se suplementó la alimentación de pacientes con cálculos biliares con 11,3 g por día de aceite de pescado. Los resultados obtenidos, demostraron que se redujo la saturación de colesterol de la bilis en un 25 % (106).

El efecto de diferentes aceites, fue analizado en un ensayo con pacientes que recibieron una dieta modificada 30 días antes de las colecistectomías (un grupo con aceite de girasol y otro con aceite de oliva) y demostró que el control de la ingesta de grasas dietéticas no afectaba la saturación de colesterol ni el perfil ácido biliar en la vesícula. Sin embargo, el índice de saturación de colesterol disminuyó significativamente en los pacientes que recibieron la dieta modificada con aceite de oliva. Por el contrario, para los pacientes del grupo que recibió el aceite de girasol, su bilis se encontró saturada (107).

Como puede observarse, los efectos de los diferentes tipos de grasas han sido probados, sin embargo en nuestra población, es muy baja la ingesta de pescado y no está cubierta la recomendación de ácidos grasos polinsaturados. Además el aceite de girasol es uno de los más consumidos y por cuestiones de costos, el aceite de oliva queda relegado a los estratos socioeconómicos más altos

En un estudio más reciente se estudió el efecto de la ingesta de diferentes alimentos en el vaciado de la vesícula, en pacientes sanos. Las grasas fueron el grupo alimentario que generó un vaciado más rápido de la vesícula biliar actuando como un potente estimulador en la liberación de bilis (108).

Dentro de los micronutrientes, el fósforo se comportó como un factor protector ante el riesgo de desarrollar EC. Cabe aclarar que las ingestas que se comportaron como factores de protección superan ampliamente las recomendaciones. Debido a que es un mineral ampliamente distribuido en los alimentos y a que se emplea en la manufactura de los productos alimenticios, en la mayoría de las poblaciones se han incrementado las ingestas superándose las recomendaciones (109).

En el estudio de ingesta de antioxidantes entre casos y controles, nombrado previamente, los hallazgos obtenidos fueron de menores ingestas de fósforo en los pacientes con cálculos biliares. En este mismo estudio, el calcio también fue menos consumido por los casos, similar a lo que sucedió con nuestra muestra, aunque no tuvimos resultados significativos para este mineral en el análisis de riesgo (59).

Aunque no hay referencias en la bibliografía en relación a un posible efecto protector del fósforo, si lo hay en relación al calcio, tal como se explicó previamente.

En un ensayo con 12 hombres se suplementó calcio para cuantificar las asociaciones intestinales de calcio, fosfato y ácidos biliares antes y después de la suplementación. El calcio aumentó la excreción fecal tanto de fosfato como de ácidos biliares y disminuyó la proporción de ácido desoxicólico en la bilis extraída del duodeno. Los estudios in vitro mostraron que la precipitación del ácido desoxicólico fue causada por la formación de un complejo de fosfato de calcio insoluble. Estos resultados indican que el calcio estimuló la formación de fosfato de calcio insoluble en el lumen intestinal y, por lo tanto, aumenta la unión con los ácidos biliares lumbales, impidiendo su reabsorción y que cumplan con el ciclo enterohepático (110).

De esta manera, se observa la importancia del efecto combinado del calcio y el fósforo. Probablemente, con el calcio no hayamos obtenido resultados significativos debido a ingestas que no alcanzaron las recomendaciones, con excepción de los hombres controles.

En el modelo donde se analizó el efecto de los micronutrientes, las kilocalorías actuaron como factor de riesgo. Esta variable fue considerada en forma continua en este modelo, por ende el OR es muy pequeño, es decir que considera el aumento de riesgo por cada 1 kilocaloría que aumenta el valor calórico total. Si contemplamos un aumento de 100 kilocalorías al valor calórico total, el incremento del riesgo es del 12%. La misma asociación fue encontrada en otros estudios realizados (32, 39, 42), en diferentes países, aunque estos son escasos. Hay un trabajo realizado en Italia que halló una relación negativa entre la ingesta calórica y el riesgo de desarrollar EC en hombres (46). Aunque no es un factor de riesgo que haya sido comprobado en muchos estudios, es importante la hipótesis que indica que las dietas hipercalóricas se correlacionan con la ingesta de alimentos de baja densidad nutricional, consumo de carbohidratos y grasas refinadas, poca fibra y baja ingesta de vitaminas y minerales.

Esto origina un aumento del sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico, patologías que han probado ser litogénicas ya que aumentan la síntesis de colesterol y su secreción, incrementando los riesgos de desarrollar de EC (27).

Por último, confirmamos un factor de riesgo ya determinado como lo es ser mujer(3,6), que en el modelo de análisis de riesgo de los grupos de alimentos resultó estadísticamente significativo.

Conclusiones

Nuestros resultados junto con los arrojados por otros autores en otras poblaciones, incrementan la evidencia que apoya a la epidemiología descriptiva que viene sugiriendo que los factores ambientales que caracterizan las culturas occidentales modernas y la urbanización pueden ser responsables del desarrollo de la mayoría de los cálculos de colesterol.

Todos los factores de riesgo ambientales, son susceptibles de prevención, ya que son modificables. De esta manera la identificación de los posibles factores de riesgo modificables, puede proporcionar una oportunidad para la implementación de medidas de prevención de las enfermedades y políticas de salud y educación.

Además comienza a vislumbrarse que aspectos generales que previenen de múltiples enfermedades crónicas, como mantener el peso corporal y llevar una dieta equilibrada, también reducirían los riesgos de desarrollar EC. Los casos de nuestra muestra, no cumplieron con varias de las recomendaciones de las Guías Alimentarias para la Población Argentina o de la OMS para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Los consumos de los casos en relación con los controles fueron fuertemente opuestos, los primeros presentaron consumos mayores estadísticamente significativos de grasas totales, pollo con piel y fiambres y embutidos. Lo opuesto encontramos en los controles, que presentaron ingestas superiores de vegetales, frutas, frutas secas, pollo sin piel, lácteos descremados y totales y café. De esta diferenciación puede vislumbrarse una tendencia de consumo totalmente disímil entre un grupo y otro.

Aunque se destaca la amplia cobertura de las recomendaciones de nutrientes alcanzada por la muestra estudiada, el calcio sigue siendo un nutriente que no es cubierto por la alimentación habitual y en la prevención de esta enfermedad podría haber desarrollado un rol importante.

Hay un paralelismo entre los resultados del análisis de riesgo de los patrones de consumo, como de los diferentes grupos de alimentos y nutrientes. Ya que en el patrón que resultó promotor de la enfermedad se encuentran los alimentos que se encontraron en el análisis de riesgo de los grupos alimentarios como el pollo con piel y la carne vacuna grasa, y en el patrón saludable las frutas secas y el pollo sin piel que se

encontraron como factores de protección.

La detección de dos patrones de consumo totalmente antagonistas, nos está indicando que debemos promover tendencias de consumo saludables, tal como lo indica el segundo patrón, caracterizado por altas ingestas de de pollo sin piel, frutas secas, carne vacuna magra, otras frutas, lácteos enteros y frutas ricas en vitamina A y C.

En líneas generales podríamos recomendar:

- ✓ Reducir la ingesta de lípidos.
- ✓ Seleccionar cortes de carnes magros y retirar siempre la piel del pollo.
- ✓ Aumentar la ingesta de vegetales y frutas, principalmente de colores rojos y amarillos en al menos dos porciones diarias.
- ✓ Consumir lácteos diariamente, principalmente descremados.
- ✓ Incorporar el consumo de frutas secas a la alimentación habitual al menos una vez por semana.
- ✓ Mantener una ingesta calórica equilibrada, hacer varias ingestas al día de volúmenes pequeños y no omitir la cena.

Cumplir con estas recomendaciones puede ayudar a reducir los riesgos de desarrollar EC y en simultáneo nos protegería contra muchas patologías crónicas.

A futuro, seguiremos trabajando en generar modelos estadísticos para realizar el análisis de componentes principales, para ahondar más profundamente en la generación de patrones de consumo alimentarios, dado que éstos son más reales y permiten la generación de mensajes más claros para generar hábitos saludables en la población en general.

Bibliografía

- 1- Gaby AR. Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones. *Altern Med Rev.* 2009; 14(3):258-267.
- 2- Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes D, Chavez-Tapia N C, Uribe M. Role of diet in cholesterol gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2007; 376(1-2): 1-8.
- 3- Acalovschi. Cholesterol gallstones: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J.* 2001; 77:221-229.
- 4- Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanlungo S, Nervi F. Diet as a Risk Factor for Cholesterol Gallstone Disease. *J Am Coll Nut.* 2004; 23(3), 187-196.
- 5- Tseng M, Everhart JE, Sandler RS. Dietary intake and gallbladder diseases: a review. *Public Health Nutr.* 1999; 2 (2):161-172.
- 6- Walton TJ, Lobo DN. Gallstones. *Surgery.* 2009; 27: (1):19-24.
- 7- Briele HA, Long WB, Parks LC. Gallbladder disease and cholecystectomy: Experience with 1.500 patients managed in a community hospital. *Am Surg.* 1969; 35: 218-222.
- 8- Lund J. Surgical indications in cholelithiasis: Prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow-up on 526 non-operated cases. *Ann Surg.* 1960; 151: 153-162.
- 9- Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 11th Edition. New York, NY; McGraw-Hill Book Co. 1987: 1359-1366.
- 10- Merra G, Dal Lago A, Roccarina D, Santoro MC, Gasbarrini G, Ghirlanda G, Gasbarrini A, Gentiloni Silveri N. Cholelithiasis: state of the art. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2009; 55(4):385-393.
- 11- Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 606-619.

- 12- Johnson CD. ABC of the upper gastrointestinal tract. Upper abdominal pain: Gallbladder. *BMJ*. 2001; 323:1170-1175.
- 13- Moerman CJ, Lagerwaard FJ, Bueno de Mesquita HB, Van Dalen A, Van Leeuwen MS, Schrover PA. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28(6):482-486.
- 14- Guías Clínicas AUGE Colectomía preventiva en adultos de 35 a 49 años Subsecretaría de Salud Pública División de prevención y Control de Enfermedades Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores Marzo 2014 Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72205a1420599f92e04001011f016do2.pdf>
- 15- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006; 368(9531):230-239.
- 16- Stinton L, Shaffer E. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver*. 2012; 6(2):172-187.
- 17- Covarrubias C, Valdivieso V, Nervi F. Epidemiology of gallstone disease in Chile. En: Capocaccia L, Ricci G, Angelico F, editores. *Epidemiology and prevention of gallstone disease*. 1984. Lancaster: MTP Inc.
- 18- Cohen H, Antoniello L, Bak M, Kuster E, Martínez I, Caputti S, Fosman E, Zeballos E, Agulla J, Hornblass D, Calvete D. Prevalence of gallbladder lithiasis in a Uruguayan population. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1992; 22(2):107-114.
- 19- Brasca AP, Pezzotto SM, Berli D, Villavicencio R, Fay O, Poletto L. Epidemiology of gallstone disease en Argentina: Prevalences in the general population and european descendants. *Dig Dis Sci*. 2000; 45: 2392-2398.
- 20- Palermo M, Berkowski DE, Córdoba JP, Verde JM, Giménez ME. Prevalence of cholelithiasis in Buenos Aires, Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013; 43(2):98-105.

- 21- Everheart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999; 117(3):632-639.
- 22- Freeman J, Boomer L, Fursevich D, Feliz A. Ethnicity and Insurance Status Affect Health Disparities in Patients with Gallstone Disease. *J Surg Res*. 2012; 175(1):1-5. doi: 10.1016/j.jss.2011.06.064 1–5.
- 23- Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005; (2):132-140.
- 24- Grimaldi CH, Nelson RG, Pettitt DJ, Sampliner RE, Bennett PH, Knowler WC. Increased mortality with gallstone disease: results of a 20-year population-based survey in Pima Indians. *Ann Intern Med*. 1993; 118 (3):185-190.
- 25- Ruhl CE, Everhart JE. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 140(2):508-516. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.060.
- 26- Tamimi TM, Wosornu L, al-Khozaim A, Abdul-Ghani A. Increased cholecystectomy rates in Saudi Arabia. *Lancet*. 1990; 336 (8725):1235-1237.
- 27- Stokes C, Krawczyk M, Lammert F. Gallstones: Environment, Lifestyle and Genes. *Dig Dis*. 2011;29:191–201 DOI: 10.1159/000323885
- 28- Pixley F, Wilson D, Mc Pherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *BMJ*. 1985; 291 (6487): 11-12.
- 29- Kratzer W, Kächele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, Adler G, Beckh K, Mucbe R. Gallstone prevalence in relation to smoking, alcohol, coffee consumption, and nutrition. The Ulm Gallstone Study. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32 (9): 953-958.
- 30- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy in women. *Am J Med*. 2006; 119(9):760-767.

- 31- Pastides H, Tzonou A, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Trichopoulou A, Kefalogiannis N, Manousos O. A case-control study of the relationship between smoking, diet, and gallbladder disease. *Arch Intern Med.* 1990;150(7):1409-12.
- 32- Ortega RM, Fernández-Azuela M, Encinas-Sotillos A, Andrés P, López-Sobaler AM. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr.* 1997; 16(1): 88-95.
- 33- Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. Frequent nut consumption and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(1):76-71.
- 34- Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. A prospective cohort study of nut consumption and the risk of gallstone disease in men. *Am J epidemiol.* 2004; 160(1):961-968.
- 35- Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Spiegelman, Colditz GA, Giovannucci EL. Coffee intake is associated with lower risk of symptomatic gallstone disease in women. *Gastroenterology.* 2002; 123(6):1823-1830.
- 36- Leitzmann MF, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Colditz GA, Giovannucci E. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA.* 1999; 281(22):2106-2112.
- 37- Ruhl CE, Everhart JE. Association of coffee consumption with gallbladder disease. *Am J Epidemiol.* 2000; 152(11):1034-1038.
- 38- Nordenvall C, Oskarsson V, Wolk A. Inverse Association Between Coffee Consumption and Risk of Cholecystectomy in Women but Not in Men. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(6):1096-1102.
- 39- Caroli-Bosc FX¹, Deveau C, Peten EP, Delabre B, Zanaldi H, Hebuterne X, Hastier P, Viudes F, Belanger F, Caroli-Bosc C, Harris A, Hardion M, Rampal P, Delmont JP. Cholelithiasis and dietary risk factors: an epidemiologic

- investigation in Vidauban, Southeast France. General Practitioner's Group of Vidauban. *Dig Dis Sci.* 1998; 43(9):2131-2137.
- 40- Kono S, Eguchi H, Honjo S, Todoroki I, Oda T, Shinchi K, Ogawa S, Nakagawa K. Cigarette smoking, alcohol use, and gallstone risk in Japanese men. *Digestion.* 2002; 65(3):177-183.
- 41- Walcher T, Haenle MM, Mason RA, Koenig W, Imhof A, Kratzer W; EMIL Study Group. The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22 (11):1345-1351.
- 42- Tandon RK, Saraya A, Paul S, Kapur BM. Dietary habits of gallstone patients in Northern India. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22 (1):23-27.
- 43- Sachdeva S, Khan Z, Ansari MA, Khaliq N, Anees A. Lifestyle and gallstone disease: scope for primary prevention. *Indian J Community Med.* 2011;36(4):263-267. doi: 10.4103/0970-0218.91327.
- 44- Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, Trevisan M. Diet, physical activity, and gallstones—a population-based, case control study in Southern Italy. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 (1):120–126.
- 45- Moerman CJ, Smeets FW, Kromhout D. Dietary Risk Factors for Clinically Diagnosed Gallstones in Middle-Aged Men. A 25-year follow-up study (the Zutphen Study). *Ann Epidemiol.* 1994; 4 (3): 248-254.
- 46- Attili AF, Scafato E, Marchioli R, Marfisi MR, Festi D, MICOL group. Diet and gallstone in Italy: The cross-sectional MICOL results. *Hepatology.* 1998; 27 (6):1492-1498.
- 47- Kameda H, Ishihara F, Shibata K, Tsukie E. Clinical and nutritional study on gallstone disease in Japan. *Jpn J Med.* 1984; 23 (2):109-113.
- 48- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men. *Ann Surg.* 2008; 247 (1):95-103.

- 49- Tsai CJ, Leitzmann MF, Hu FB, Willett WC, Giovannucci EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk for gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* 2004; 141 (7):514-522.
- 50- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term intake of trans-fatty acids and risk of gallstone disease in men. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (9):1011-1015.
- 51- Tsai C-J, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US women. *Am J Epidemiol.* 2004; 160 (1):11-18.
- 52- Lander EM, Wertheim BC, Koch SM, Chen Z, Hsu CH, Thomson CA. Vegetable protein intake is associated with lower gallbladder disease risk: Findings from the Women's Health Initiative prospective cohort. *Prev Med.* 2016; 88:20-26. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.03.016.
- 53- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Dietary carbohydrates and glycaemic load and the incidence of symptomatic gallstone diseases in men. *Gut.* 2005; 54 (6):823-828.
- 54- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of cholecystectomy in women. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(7):1364-1370.
- 55- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Long-term effect of magnesium consumption on the risk of symptomatic gallstone disease among men. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(2):375-382.
- 56- Rudnicki M, Jørgensen T, Jensen KH, Thode J. Calcium, magnesium, and free fatty acids in the formation of gallstones: a nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 1993; 137 (4):404-408.
- 57- Walcher T, Haenle MM, Kron M, Hay B, Mason RA, Walcher D, Steinbach G, Kern P, Piechotowski I, Adler G, Boehm BO, Koenig W, Kratzer W. Vitamin C supplement use may protect against gallstones: an observational study on a

- randomly selected population. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 74. doi: 10.1186/1471-230X-9-74.
- 58- Braganza JM, Worthington H. A Radical View of Gallstone Aetiogenesis. *Med Hypotheses.* 1995; 45 (5): 510-516.
- 59- Worthington HV, Hunt LP, McCloy RF, MacLennan I, Braganza JM. A pilot study of antioxidant intake in patients with cholesterol gallstones. *Nutrition.* 1997; 13(2):118-127.
- 60- Worthington H, Huntb L, McCloyc R, Ubbinkd J, Braganza J. Dietary antioxidant lack, impaired hepatic glutathione reserve, and cholesterol gallstones. *Clin Chim Acta.* 2004; 349 (1-2):157-165.
- 61- Tseng M, DeVellis R , Maurer K, Khare M, Kohlmeier L, Everhart J, Sandler R. Food intake patterns and gallbladder disease in Mexican Americans. *Public Health Nutr.* 2000: 3(2), 233-243.
- 62- Jessri M, Rashidkhani B. Dietary Patterns and Risk of Gallbladder Disease: A Hospital-based Case-Control Study in Adult Women. *J Health Popul Nutr.* 2015; 33(1):39-49.
- 63- Caroli-Bosc FX, Deveau C, Harris A, Delabre B, Peten EP, Hastier P, Sgro E, Caroli-Bosc C, Stoia M, Demarquay JF, Dumas R, Coussement A, Delmont JP. Prevalence of cholelithiasis: results of an epidemiologic investigation in Vidauban, southeast France. *General Practitioner's Group of Vidauban. Dig Dis Sci.* 1999; 44(7):1322-1329.
- 64- Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, Capocaccia L, Menotti A, Okolicsanyi L, Ricci G, Lalloni L, Mariotti S, Sama C, Scafato E.M Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. Hepatology.* 1997; 26(4):809-818.
- 65- Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili A, Loria P, Pazzi P, Mazzella G, Sama C, Roda E, Colecchia A. Incidence of gallstone disease in Italy: Results

- from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project) *World J Gastroenterol.* 2008; 14(34): 5282-5289.
- 66- Chen YC, Chiou C, Lin MN, Lin CL The prevalence and risk factors for gallstone disease in taiwanese vegetarians. *PLoS One.* 2014; 9(12):e115145. doi: 10.1371/journal.pone.0115145.
- 67- Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Etheredge GD, Yang CC, Yeh YH, Wu HS, Chou DA, Yueh SK. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(11):1737-1743.
- 68- Ansari-Moghaddam A, Khorram A, Miri-Bonjar M, Mohammadi M, Ansari H. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci.* 2015; 8(4):60-67.
- 69- Misciagna G, Guerra V, Di Leo A, Correale M, Trevisan M. Insulin and gallstone: a population case control study in southern Italy. *Gut.* 2000; 47:144-147.
- 70- Ruhl CE, Evehart JE. Association of diabetes, serum insulin and C-Peptide with gallbladder disease. *Hepatology.* 2000; 31: (2):299-303.
- 71- Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Macronutrients and Insulin resistance in cholesterol gallstone disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11):2932-2939.
- 72- Smelt, AHM. Triglycerides and gallstone formation. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(21-22): 1625-1631.
- 73- Leitzmann M, Rimm E, Willett W, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer M, Colditz G, Giovannucci E. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med.* 1999; 341 (11): 777-784.
- 74- Leitzmann M, Giovannucci E, Rimm E, Stampfer M, Spiegelman D, Wing A, Willett W. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* 1998; 128 (6): 417-425.

- 75- Walter Willett. Nutritional Epidemiology. Oxford University Press. USA; 2nd Edition. June 15. 1998.
- 76- Brasca A, Berli D, Pezzotto SM, Gianguzzo MP, Villavicencio R, Fay O, Poletto L. Morphological and demographic associations of biliary symptoms in subjects with gallstones: findings from a population-based survey in Rosario, Argentina. *Dig Liver Dis* 2002; 34(8):577-581.
- 77- Lazcano-Poncel E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávilal M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones Salud Pública de México. 43(2):135-150.
- 78- Ernster-Langholz B. Case–Control Study, Nested. En: Colton PAT, editor. *Encyclopedia of Biostatistics*. 2005. Chichester: John Wiley & Sons.
- 79- 10 Facts on obesity. World Health Organization. 2014. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
- 80- Navarro A, Osella AR, Guerra V, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. Reproducibility and validity of a food-frequency questionnaire in assessing dietary intakes and food habits in epidemiological cancer studies in Argentina. *J Exp Clin Cancer Res* 2001; 20 (3):365-370.
- 81- Navarro A, Cristaldo PE, Diaz MP, Eynard AR. Food photography atlas: its suitability for quantifying food and nutrient consumption in nutritional epidemiological research in Cordoba, Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000; 57 (1):67-74.
- 82- Serra Majen L & Aranceta J (2007) *Nutrición y Salud Publica: Métodos, bases científicas y aplicaciones*, 2nd edn. Barcelona: Editorial Masson.
- 83- Willett WC, Hu FB. Not the Time to Abandon the Food Frequency Questionnaire. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15: 1757-1758.
- 84- Peyrano M, Gigena J, Muñoz S et al. (1998) A computer software system for the analysis of dietary data in cancer epidemiological research. In: *Int Proc Div*,

- 17th International Cancer Congress. pp. 381–384 [Moraes M, Brentani R & Bevilacqua R, editors]. Italy: Monduzzi Editor.
- 85- Hughes MC, van der Pols JC, Marks GC, Green AC. Food intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin in a community: The Nambour skin cancer cohort study. *Int J Cancer*. 2006; 119(8):1953-1960.
- 86- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and AminoAcids (Macronutrients). Washington, DC: National Academy Press, 2005.
- 87- Bottasso O. Lo esencial en investigación clínica. 2006. 2da edición. . Corpus Libros Médicos y Científicos.
- 88- Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(4 Suppl):1220S-1228S.
- 89- STATA 8.0 (Statistics/Data Analysis. Stata Corporation).
- 90- GUIAS ALIMENTARIAS PARA LA POB ARGENTINA. Guías alimentarias para la población Argentina. Segunda ed. Lema S, editor. Buenos Aires, Argentina: AADYND - Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas; 2006.
- 91- Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. Gallstone disease and mortality: a cohort study. *Int J Public Health*. 2016. DOI: 10.1007/s00038-016-0916-7.
- 92- Román MD, Roqué FI, Muñoz SE, Andreatta MM, Navarro A, Díaz MP. Micronutrients intake and urinary tract tumors in Córdoba, Argentina. *Nutr Hosp*. 2013; 28(3):943-950.
- 93- Dagatti MS, Wojdyla D, Bertola Compagnucci A, Mahuad R, Poletto L, Pezzotto SM. Protective effect of macro and micro nutrients on male lung cancer. A case–control study in Rosario, Argentina. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2009; e155–e159.

- 94- Hofmann AF. Primary and secondary prevention of gallstone disease: implications for patient management and research priorities. *Am J Surg.* 1993; 165 (4):541–548.
- 95- Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. OMS. Ginebra; 2008
- 96- Alimentación sana. Nota descriptiva N° 394 Septiembre de 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs394/es/>
- 97- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13(1):3-9.
- 98- Van Dam RM. New approaches to the study of dietary patterns. *Br J Nutr.* 2005; 93 (5): 573–574.
- 99- Smith AD, Emmett PM, Newby PK, Northstone K. Dietary patterns obtained through principal components analysis: the effect of input variable quantification. *Br J Nutr.* 2013; 109(10):1881-1891.
- 100- Moskal A, Pisa PT, Ferrari P, Byrnes G, Freisling H, Boutron-Ruault MC, Cadeau C, Nailler L, Wendt A, Kühn T, Boeing H, Buijsse B, Tjønneland A, Halkjær J, Dahm CC, Chiuve SE, Quirós JR, Buckland G, Molina-Montes E, Amiano P, Huerta Castaño JM, Gurrea AB, Khaw KT, Lentjes MA, Key TJ, Romaguera D, Vergnaud AC, Trichopoulou A, Bamia C, Orfanos P, Palli D, Pala V, Tumino R, Sacerdote C, de Magistris MS, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Beulens JW, Ericson U, Drake I, Nilsson LM, Winkvist A, Weiderpass E, Hjartåker A, Riboli E, Slimani N. Nutrient Patterns and Their Food Sources in an International Study Setting. *PLoS One.* 2014; 9(6):e98647. doi: 10.1371.
- 101- Nordenvall C, Oskarsson V, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of cholecystectomy: a prospective cohort study of women and men. *Eur J Nutr.* 2016; DOI: 10.1007/s00394-016-1298-6.

- 102- Pomare EW, Heaton KW, Low-Ber TS, Espiner HJ. The effect of wheat bran upon bile salt metabolism and upon the lipid composition of bile in gallstone patients. *Am J Dig Dis.* 1976; 21(7):521-526.
- 103- McDougall RM, Yakymyshyn L, Walker K, Thurston OG. Effect of wheat bran on serum lipoproteins and biliary lipids. *Can J Surg* 1978; 21 (5):433-435.
- 104- Marcus SN, Heaton KW. Effects of a new, concentrated wheat fibre preparation on intestinal transit, deoxycholic acid metabolism and the composition of bile. *Gut.* 1986;27 (8):893-900.
- 105- Gustafsson U, Wang FH, Axelson M, Kallner A, Sahlin S, Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27 (5):387-391.
- 106- Berr F, Holl J, Jüngst D, Fischer S, Richter WO, Seifferth B, Paumgartner G. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease biliary cholesterol saturation in gallstone disease. *Hepatology.* 1992; 16 (4):960-967.
- 107- Yago MD, González V, Serrano P, Calpena R, Martínez MA, Martínez-Victoria E, Mañas M. Effect of the type of dietary fat on biliary lipid composition and bile lithogenicity in humans with cholesterol gallstone disease. *Nutrition.* 2005; 21 (3): 339–347.
- 108- Marciani L, Cox EF, Hoad CL, Totman JJ, Costigan C, Singh G, Shepherd V, Chalkley L, Robinson M, Ison R, Gowland PA, Spiller RC. Effects of various food ingredients on gall bladder emptying. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(11):1182-1187.
- 109- Biesalski HK, Grimm P. *Nutrición. Texto y Atlas.* 2007. Editorial Médica Panamericana.
- 110- Van der Meer R, Welberg JW, Kuipers F, Kleibeuker JH, Mulder NH, Termont DS, Vonk RJ, De Vries HT, De Vries EG. Effects of supplemental dietary calcium on the intestinal association of calcium, phosphate, and bile acids. *Gastroenterology.* 1990; 99(6):1653-1659.

Anexo

Consentimiento informado.

Se lo invita a participar en una investigación relacionada con los cálculos en la vesícula en un estudio denominado "ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE ENFERMEDAD COLELITIÁSICA Y SU RELACION CON LA ALIMENTACIÓN".

Usted recordará que hace un tiempo participó voluntariamente en una investigación que mi equipo realizó para evaluar la frecuencia de los cálculos de vesícula en la población rosarina.

En esta oportunidad lo invitamos nuevamente a colaborar con nosotros para realizarle algunas preguntas sobre los alimentos que usted acostumbra comer y tomar.

Si usted no tenía cálculos en la vesícula en aquel momento y decide participar en este estudio, se le realizará nuevamente una ecografía de abdomen superior para ver si en este período aparecieron cálculos, además de hacerle las preguntas sobre su alimentación.

Si usted ya tenía cálculos cuando participó en la etapa anterior de este estudio le realizaremos sólo las preguntas relacionadas con su dieta.

Los posibles beneficios de este estudio incluirán no sólo adquisición de conocimientos acerca de la relación entre los cálculos vesiculares y la alimentación, sino también la posibilidad de beneficiar en un futuro a pacientes con cálculos en su vesícula y a los que se les pueda recomendar alguna dieta.

Su participación es voluntaria y no implicará ningún gasto para usted ni su obra social. Toda la información que se obtenga con motivo de la encuesta y el resultado de la ecografía será estrictamente confidencial, Le informamos que el grupo responsable de esta investigación conoce los alcances de la Ley Nº 25,326 de Protección de Datos Personales.

Yo: _____ manifiesto que he sido informado de lo expresado más arriba y otorgo el consentimiento de participar voluntariamente en la investigación titulada "ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES DE ENFERMEDAD COLELITIÁSICA Y SU RELACION CON LA ALIMENTACIÓN"

////////////////////

Firma y aclaración del paciente

////////////////////

Firma y aclaración del investigador

ENCUESTA DE FRECUENCIA DE CONSUMO

USO INTERNO No llenar los datos de este recuadro. Ingresada____Controlada____Corregida____ Fecha_____Fecha_____Fecha_____

FORMULARIO

Los datos son confidenciales y están resguardados por el secreto estadístico,

1- Institución Código

2- Encuesta n° Fecha

3- Tiempo de duración 5- Entrevistador Código

5- N° de historia clínica

6- Diagnostico

7- Apellidos (paterno y materno) y nombre/s

8- Nacionalidad del paciente Años de Residencia

9- Nacionalidad del padre

10- Nacionalidad d la madre

11- Nacionalidad de la abuela materna paterna

12- Nacionalidad del abuelo materno paterno

13- Edad 14- Fecha de nacimiento

15- Sexo M H 16- Estado civil

20- Datos antropométricos
¿Cuánto pesa actualmente? _____
¿Cuál era su peso hace 5 años atrás? _____
¿Cuánto mide actualmente? _____

21- Domicilio actual:

Barrio Teléfono

Localidad

23- Consumo de líquido
Cantidad de líquido _____ cm³

24- Ocupación

a- Trabaja actualmente? SI NO JUB/PENS

b- Cuantas ocupaciones tiene? 1 empleo más

c- En que trabaja o trabajaba?
Ocupación principal _____ Años de antigüedad

Ocupación secundaria _____ Años de antigüedad

d- Tiene empleados a su cargo? SI NO

Cuantos? De 1 a 5 Más de 5

e- Tiene obra social? SI NO

Situación ocupacional (Marcar con un círculo) A B C D E

25- Situación Educativa ¿Que estudios ha realizado? (Marcar con un X)

- a) Sin instrucción
- b) Primaria incompleta
- c) Primaria completa
- d) Secundaria incompleta
- e) Secundaria completa
- f) Terciaria o universitaria

Estrato social

- Alto
- Medio/ Alto
- Medio
- Bajo
- Carenciado

26- Considerando la actividad física que realiza en su trabajo y en su tiempo libre ¿Como la clasificaría?

L	M	I
---	---	---

¿Cuál es? _____

27- ¿Tuvo o ha tenido alguna de estas enfermedades?

Diabetes

Enfermedades de hígado

¿Cuáles? _____

Gota

Cálculos en la vesícula biliar

Grasas y/ o colesterol en sangre

Otras enfermedades

¿Cuál? _____

28- ¿Fuma Ud,?SI

 NO

¿Cuantos años hace que fuma?

¿Que fuma?

C	P	O
---	---	---

¿Con filtro? SI

NO

¿Cuantos fuma por día?

Rubios___Negros_____

¿Inhala el humo? SI

NO

¿Fumaba Ud,? SI

NO

¿Cuantos años fumó?

¿Que fumaba?

¿Cuantos fumaba por día?

Rubios___Negros_____

¿Inhalaba el humo? SI

NO

¿Cuantas veces por día fumaba pipa?

¿Cuantos gramos tenia el paquete?

¿Cuantos días le duraba le paquete?

Quando fuma o fumaba...

¿Acostumbra/ba tener la pipa o el cigarrillo siempre en los labios? SI

NO

¿Habitualmente ¿retiene o retenía el humo en boca? SI

NO

29- **Hace 5 años atrás o más... Ud,**

a- ¿Estaba acostumbrado a tomar laxantes o purgantes habitualmente?

SI NO

b- ¿Estaba acostumbrado a tomar analgésicos y antipiréticos (antifebriles) habitualmente?

SI NO

¿Qué marca? _____

c- ¿Tomaba habitualmente suplementos vitamínicos o minerales?

SI NO

¿Qué marca? _____ ¿Cuantos años?

d- ¿Usaba habitualmente edulcorantes artificiales?

SI NO

¿Qué marca? _____ ¿Cuantos años?

e- ¿Seguía o sigue alguna alimentación especial por razones de salud, religiosa u otros motivos?

SI NO

f- Cuantas comidas realizaba al día? (Marcar con una X)

Desayuno	<input type="checkbox"/>	Merienda	<input type="checkbox"/>
Media mañana	<input type="checkbox"/>	Cena	<input type="checkbox"/>
Almuerzo	<input type="checkbox"/>	Otras	<input type="checkbox"/>

COD	ALIMENTOS	CONSUMO HABITUAL						
		N DIAS/MES	DIAS/SEMANA	VECES/DIA	P	M	G	OBSERVACIONES
	LECHE DESCREMADA							
	LECHE ENTERA							
	YOGUR ENTERO							
	YOGUR DESCRMADO							
	QUESO MANTECOSO							
	QUESO SEMI DURO							
	QUESO DE RALLAR							
	QUESO RALLADO							
	RICOTA							
	HUEVO FRITO							
	HUEVO ENTERO							
	CARNE MAGRA HERVIDA							
	CARNE MAGRA A LA PLANCHA C/C							
	CARNE MAGRA A LA PLANCHA S/C							
	CARNE MAGRA A LA PARRILLA C/C							
	CARNE MAGRA A LA PARRILLA S/C							
	CARNE MAGRA AL HORNO C/C							
	CARNE MAGRA AL HORNO S/C							
	CARNE MAGRA FRITA C/C							
	CARNE MAGRA FRITA S/C							
	CARNE GRASA HERVIDA							
	CARNE GRASA A LA PLANCHA C/C							
	CARNE GRASA A LA PLANCHA S/C							
	CARNE GRASA A LA PARRILLA C/C							
	CARNE GRASA A LA PARRILLA S/C							
	CARNE MAGRA AL HORNO C/C							
	CARNE MAGRA AL HORNO S/C							
	CARNE GRASA FRITA C/C							
	CARNE GRASA FRITA S/C							
	PUCHERO HERVIDO C/CARACU							
	PUCHERO HERVIDO S/CARACU							
	ASADO DE TIRA-COSTILLA/PARRILLA C/C							
	ASADO DE TIRA-COSTILLA/PARRILLA S/C							
	MOLLEJA PARRILLA C/C							
	MOLLEJA PARRILLA S/C							
	LENGUA HERVIDA							
	CHINCHULIN PARRILLA C/C							
	CHINCHULIN PARRILLA S/C							
	SESOS HERVIDOS							
	CHORIZOS HERVIDO (GUIZO)							
	CHORIZOS PARILLA C/C							
	CHORIZOS PARRILLA S/C							
	MORCILLA							
	SALCHICHA PARRILLERA HERVIDA							
	SALCHICHA PARRILLERA PARRILLA C/C							
	SALCHICHA PARRILLERA PARRILLA S/C							

SALCHICHA DE VIENA HERVIDA									
CERDO HERVIDO									
CERDO PLANCHA C/C									
CERDO PLANCHA S/C									
CERDO PARRILA C/C									
CERDO PARRILLA S/C									
CERDO HORNO C/C									
CERDO HORNO S/C									
GALINA CON PIEL HERVIDA									
GALLINA SIN PIEL HERVIDA									
POLLO C/PIEL HERVIDO									
POLLO S/PIEL HERVIDO									
POLLO C/PIEL PLANCHA C/C									
POLLO C/PIEL PLANCHA S/C									
POLLO S/PIEL PLANCHA C/C									
POLLO S/PIEL PLANCHA S/C									

COD	ALIMENTOS	CONSUMO HABITUAL						
		N DIAS/MES	DIAS/SEMANA	VECES/DIA	P	M	G	OBSERVACIONES
	POLLO C/PIEL PARRILLA} C/C							
	POLLO C/PIEL PARRILLA S/C							
	POLLO S/PIEL PARRILLA C/C							
	POLLO S/PIEL PARRILLA S/C							
	POLLO C/PIEL HORNO C/C							
	POLLO C/PIEL HORNO S/C							
	POLLO S/PIEL HORNO C/C							
	POLLO S/PIEL HORNO S/C							
	POLLO C/PIEL FRITO C/C							
	POLLO C/PIEL FRITO S/C							
	POLLO S/PIEL FRITO C/C							
	POLLO S/PIEL FRITO S/C							
	PESCADO GRASO PLANCHA C/C							
	PESCADO GRASO PLANCHA S/C							
	PESCADO GRASO PARRILLA C/C							
	PESCADO GRASO PARRILLA S/C							
	PESCADO GRASO FRITO C/C							
	PESCADO GRASO FRITO S/C							
	PESCADO MAGRO HERVIDO							
	PESCADO MAGRO PLANCHA C/C							
	PESCADO MAGRO PLANCHA S/C							
	PESCADO MAGRO PARRILLA C/C							
	PESCADO MAGRO PARRILLA S/C							
	PESCADO MAGRO HORNO C/C							
	PESCADO MAGRO HORNO S/C							
	PESCADO MAGRO FRITO C/C							
	PESCADO MAGRO FRITO S/C							
	ATUN Y CABALLA							
	SARDINA EN ACEITE							
	BONDIOLA							
	SALAMIN							
	JAMON CRUDO							
	JAMON COCIDO-PALETA							
	MORTADELA							
	SALCHICHON							
	SALAME DE MILAN							
	PANCETA-TOCINO FRITO C/C							
	PANCETA-TOCINO HERVIDO (GUISO)							
	QUESO CERDO							
	ACELGA OTRA COCCION							
	ACHICORIA							
	AJO COCIDO							
	AJO CRUDO							
	ALCAUCIL OTRA COCCION							
	APIO CRUDO							
	ARVEJAS FRESCAS O EN LATA							
	BATATA OTRA COCCION							
	BERENJENA OTRA COCCION							

	BERRO CRUDO								
	BROCOLI OTRA COCCION								
	CALABAZA OTRA COCCION								
	CEBOLLA CRUDA								
	CEBOLLA FRITA								
	CEBOLLA OTRA COCCION								
	CHAUCHA OTRA COCCION								
	CHOCLO OTRA COCCION								
	COLIFLOR OTRA COCCION								
	ESPARRAGOS OTRA COCCION								
	ESPINACA OTRA COCCION								
	LECHUGA								
	PAPA FRITA								
	PAPA OTRA COCCION								

COD	ALIMENTOS	CONSUMO HABITUAL						
		N DIAS/MES	DIAS/SEMANA	VECES/DIA	P	M	G	OBSERVACIONES
	PEPINO CRUDO							
	PIMIENTO CRUDO							
	PIMIENTO OTRA COCCION							
	RABANITO CRUDO							
	REMOLACHA OTRA COCCION							
	REPOLLO CRUDO							
	REPOLLO OTRA COCCION							
	TOMATE CRUDO							
	TOMATE OTRA COCCION							
	ZANAHORIA CRUDA							
	ZANAHORIA OTRA COCCION							
	ZAPALLITO OTRA COCCION							
	ZAPALLO OTRA COCCION							
	ANANA CRUDO							
	ANANA EN CONSERVA							
	BANANA							
	CIRUELA CRUDA							
	CIRUELA OTRA COCCION							
	DAMASCO							
	DURAZNO CRUDO							
	DURAZNO OTRA COCCION							
	FRUTILLA							
	KIWI							
	LIMON							
	MANDARINA							
	MANZANA CRUDA							
	MANZANA OTRA COCCION							
	MELON							
	NARANJA							
	PERA CRUDA							
	PERA OTRA COCCION							
	POMELO							
	SANDIA							
	UVA							
	MANI							
	NUEZ							
	ALMENDRA							
	PAN FRANCES							
	PAN NEGRO							
	CRIOLLOS							
	PAN CON GRASA							
	TORTA FRITA							
	TORTAS							
	FACTURAS							
	GALLETITAS DULCES							
	GALLETITAS SALADAS							
	GALLETITAS INTEGRALES							
	GRANOS NO INTEGRALES							

	GRANOS INTEGRALES								
	PASTAS								
	LENTEJAS								
	SOJA								
	POROTOS-GARBANZOS-ARVEJAS								
	ACEITE DE GIRASOL CRUDO								
	ACEITE DE MAIZ CRUDO								
	ACEITE DE OLIVA CRUDO								
	ACEITE DE UVA CRUDO								
	ACEITE MEZCLA CRUDO								
	ACEITE PATITO CRUDO								
	CREMA DE LECHE CRUDA								
	GRASA DE CERDO CRUD								
	GRASA DE VACA CRUDA								

COD	ALIMENTOS	CONSUMO HABITUAL							
		N	DIAS/MES	DIAS/SEMANA	VECES/DIA	P	M	G	OBSERVACIONES
	MANTECA								
	MARGARINA								
	MAYONESA								
	CAFÉ								
	MATE BOMBILA								
	MATE COCIDO								
	TE								
	CACAO								
	AZUCAR								
	DULCE DE LECHE								
	MERMELADAS								
	MIEL								
	CARAMELOS								
	CHOCOLATE								
	GOLOSINAS (ALF, TURRON)								
	HELADOS								
	MANTECOL								
	APERITIVOS								
	BEBIDAS ESPIRITUOSAS								
	CERVEZA								
	GINEBRA								
	GRAPPA								
	VINO								
	WHISKY								
	AMARGO SERRANO								
	GASEOSAS								
	JUGOS PARA DILUIR 20%								

Construcción del estrato social.

Estrato social	Situación ocupacional	Nivel educativo
ALTO	A	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa 6 Universitaria o Terciaria
	B	6 Universitaria o Terciaria
MEDIO-ALTO	A	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta
	B	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
	C	6 Universitaria o Terciaria
MEDIO	B	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta
	C	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
	D	6 Universitaria o Terciaria
BAJO	C	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta
	D	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta 3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
	E	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
CARENCIADO	E	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta

Situaciones ocupacionales.

Situación ocupacional A:

1. Profesionales universitarios.
2. Dirigentes de Empresas.
3. Funcionarios Públicos Superiores y Oficiales de las Fuerzas Armadas y de Seguridad.
4. Directores y Gerentes de comercio.
5. Directores, Jefes de Administradores de Campo.
6. Rentistas.
7. Técnicos y ocupaciones asimiladas cuando son patronos.
8. Comerciantes propietarios con más de 5 empleados.
9. Propietarios de hoteles, bares, restaurantes, con más de 5 empleados.
10. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional B:

1. Directores y Profesionales de nivel secundario.
2. Directores y Maestros de Nivel primario y Jardín de infantes.
3. Jefes de Compras, Jefes de Ventas, Supervisores de ventas.
4. Técnicos y ocupaciones asimiladas, cuando son trabajadores por cuenta propia.
5. Propietarios de comercios que tienen hasta 5 empleados.
6. Propietarios de hoteles, bares y restaurantes que tienen hasta 5 empleados.
7. Propietarios o poseedores de explotaciones agrícolas que tienen hasta 5 empleados.
8. Propietarios de pequeños talleres e industrias hasta 5 empleados.
9. Propietarios de vehículos de transporte, patronos.
10. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional C:

1. Jefes de Correo, empleados de oficinas, de estaciones de servicios de transporte y comunicaciones.
2. Empleados de Contabilidad, cajeros, operadores de máquinas de computación.
3. Agentes de Bolsa, Cambio, Seguros, Venta de Publicidad, Inmobiliarios, Comisionistas, agentes compradores, despachantes de Aduana, gestores, martilleros públicos, rematadores, tasadores, representantes de fábricas, Vendedores de Comercio, Visitadores Médicos.
4. Jefes de conserjería de hotel, de cocina, maitres.
5. Suboficiales de las Fuerzas Armadas y de Seguridad.
6. Trabajadores especializados de los servicios.
7. Capataces en actividades agrícolas, forestales y pesqueras.
8. Jefes de plantas industriales, supervisores, capataces, jefes de mantenimiento, encargados de turno.
9. Técnicos y ocupaciones asimiladas cuando son asalariadas.
10. Propietarios de comercio, cuando no tienen empleados (y por lo tanto son trabajadores por cuenta propia)
11. Propietarios o poseedores de explotaciones agrícolas, cuando son trabajadores por cuenta propia o trabajan solamente con familiares.
12. Propietarios de pequeños talleres o industrias cuando son trabajadores por cuenta propia o trabajan con familiares.

13. Propietarios de vehículos de transporte, trabajadores por cuenta propia.
14. Obreros especializados con obra social.
15. Religiosos.
16. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional D:

1. Carteros, mensajeros, guardas de trenes y telegrafistas,
2. Obreros especializados sin cobertura social.
3. Empleados administrativos públicos y privados, archiveros, empleados de oficinas de viajes, mecanógrafos, recepcionistas, taquígrafos, teletipistas, telefonistas, secretarías.
4. Conductores de vehículos de transporte.
5. Obreros agropecuarios especializados con cobertura social.
6. Peones agropecuarios con cobertura social.
7. Peones no agropecuarios con cobertura social.
8. Personal de servicio doméstico con cobertura social.
9. Otros trabajadores de los servicios con cobertura social.
10. Trabajadores por cuenta propia en actividades agrícolas que cuentan con cobertura social.
11. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional E:

1. Obreros agropecuarios sin cobertura social.
2. Peones agropecuarios sin cobertura social.
3. Peones no agropecuarios sin cobertura social.
4. Personal de servicio doméstico sin cobertura social.
5. Otros trabajadores de los servicios sin cobertura social.
6. Trabajadores por cuenta propia en actividades agrícolas que no cuentan con cobertura social.
7. Desocupados.
8. Personas sin ocupación regular.

Niveles Educativos:

1. Sin instrucción: todos aquellos jefes de hogar que nunca concurrieron a la escuela primaria, junto con aquellos que habiendo comenzado a cursarla aprobaron como máximo segundo grado,
2. Primaria incompleta: todos los jefes de hogar que habiendo aprobado como mínimo el tercer grado de la escuela primaria no alcanzaron a terminarla.
3. Primaria completa: aquellos jefes de hogares familiares que terminaron con la escuela primaria sin ingresar a la secundaria.
4. Secundaria incompleta: aquellos jefes de hogar que habiendo ingresado a la escuela secundaria, no terminaron este nivel.
5. Secundaria completa: todos aquellos jefes de hogar que han completado los estudios secundarios y no han iniciado estudios universitarios o terciarios.
6. Universitaria o terciaria: aquellos jefes de hogar que han iniciado y/o terminado estudios de nivel superior.

Producción científica

TRABAJOS DE INVESTIGACION PUBLICADOS EN REVISTAS CIENTIFICAS

1. Patrón de consumo de materia grasa en personas con enfermedad colelitiásica. Herman A. Perroud , Agustina Bertola Compagnucci, Roberto L. Villavicencio, Daniel E. Berli, Alfredo P. Brasca, Stella M. Pezzotto. Anuario de la Fundación Dr. JR Villavicencio. 2009 (17): 91-96. ISSN 1851-040X.
2. Patrón de consumo alimentario de personas con diagnóstico de enfermedad colelitiásica (EC). Bertola Compagnucci A., Perroud H., Villavicencio R., Brasca A. Berli D., Pezzotto SM. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 2012; 62 (3):234-241. ISSN 0004-0622.
3. A nested case-control study on dietary fat consumption and the risk for gallstone disease. A. Bertola Compagnucci, H. A. Perroud, S. M. Batallés, R. Villavicencio, A. Brasca, D. Berli and S. M. Pezzotto. J Hum Nutr Diet. 2015. DOI: 10.1111/jhn.12332.

COMUNICACIONES EN REVISTAS DE PUBLICACIÓN PERIÓDICA (RESUMENES)

1. Usual nutrient consumption pattern in subjects with gallbladder disease (GD). Perroud H, Bertola Compagnucci A, Pezzotto SM. Biocell 34(1):A17; 2010. ISSN 0327-9545.
2. Diet and galltones risk. Preliminary results. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Morosano G, Batalles SM, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. Biocell 35 (3): A230;2011. ISSN 0327-9545
3. Riesgo de desarrollar colelitis asociado al consumo calórico, de macronutrientes y colesterol. Resultados preliminares. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Morosano G, Batalles SM, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. Revista INVENIO 14 (26): 66; Septiembre 2011. ISSN 0329-3475.
4. Diet and gallbladder disease (GD) risk. Preliminary results. Bertola Compagnucci A., Perroud H., Morosano G., Batalles SM., Brasca A., Villavicencio R., Berli D., Pezzotto SM. Biocell 36 (1):A23; 2012. ISSN 0327-9545.

5. Cholelithiasis disease risk in relation to certain botanic foods intake. A case-control study. Bertola Compagnucci Agustina, Perroud Herman, Batallés Stella M, Brasca Alfredo, Villavicencio Roberto, Berli Daniel, Pezzotto Stella M. *Biocell* 37(2):A94; 2013. ISSN 0327-9545.
6. Mineral dietary consumption and gallstone disease. Bertola Compagnucci Agustina, Perroud Herman, Batallés Stella Maris, Isern Guillermina, Villavicencio Roberto, Brasca Alfredo, Berli Daniel, Pezzotto Stella Maris. *BIOCELL* 39 (5): A232, 2015. ISSN 0327-9545.

TRABAJOS PRESENTADOS EN CONGRESOS Y REUNIONES CIENTIFICAS.

1. Influencia de la ingesta de ciertos nutrientes en el riesgo de desarrollo de cáncer pulmonar. Bertola Compagnucci A, Dagatti MS, Poletto L, Pezzotto SM. IV Congreso y 8º Encuentro Bioquímico 2007 / XXX Reunión del CASLAN. Rosario, 9 al 11 de agosto de 2007.
2. Patrón de consumo de materia grasa en pacientes con enfermedad colelitíásica. Perroud H, Bertola Compagnucci A, Pezzotto SM. XX Congreso Argentino de Estudiantes de Medicina. Córdoba, 28-31 octubre 2009.
3. Consumo habitual de nutrientes en pacientes con enfermedad colelitíásica. Perroud H, Bertola Compagnucci A, Pezzotto SM. XI Congreso y XXIX Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario, 3-4 de diciembre de 2009.
4. Riesgo de desarrollar enfermedad colelitíásica asociado a la alimentación habitual. Resultados preliminares. Pezzotto SM, Bertola Compagnucci A, Perroud H, Morosano G, Batallés SM, Brasca A, Villavicencio R, Berli D. Segunda Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la República Argentina. San Juan, 17 al 19 de agosto de 2011.
5. Riesgo de desarrollar colelitiasis asociado al consumo calórico, de macronutrientes y colesterol. Resultados preliminares. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Morosano G, Batalles SM, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. XXXIV Reunión del Capitulo Argentino de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición (CASLAN). III Jornadas

internacionales de actualización en nutrición y tecnología de alimentos. Rosario, 15 - 16 de septiembre de 2011.

6. Factores alimentarios y riesgo de desarrollar enfermedad colelitiásica. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Morosano G, Batalles SM, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. II Jornadas de Ciencia y Tecnología. Sede de Gobierno de la Universidad Nacional de Rosario. Rosario, 16 de noviembre de 2011.
7. Alimentación y riesgo de desarrollar enfermedad colelitiásica (EC) resultados preliminares. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Morosano G, Batalles SM, Brasca A, Villavicencio R, Berli D, Pezzotto SM. XIII Congreso y XXXI Reunión anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Rosario, 1 y 2 de diciembre de 2011.
8. Estudio de casos y controles de enfermedad colelitiásica y alimentación. Bertola Compagnucci Agustina. VI Jornada de divulgación sobre la Investigación Científica en la UNR. Sede de Gobierno de la UNR. Rosario. 13 de abril de 2012.
9. Alimentación y riesgo de desarrollar enfermedad colelitiásica (EC). Bertola Compagnucci A., Perroud H., Morosano G., Batalles SM., Brasca A., Villavicencio R., Berli D., Pezzotto SM. III Galería de Producción Científica. Facultad de Ciencias Médicas. Abril de 2012.
10. Influencia de algunos factores alimentarios en el desarrollo de la enfermedad colelitiásica. Agustina Bertola Compagnucci, Herman Perroud, Stella Batalles, Roberto Villavicencio, Alfredo Brasca, Daniel Berli, Stella M. Pezzotto. Resultados preliminares. XV Congreso Latinoamericano y del Caribe de Nutricionistas y Dietistas. XI Congreso Argentino de Graduados en Nutrición. Rosario. 10,11 y 12 de mayo de 2012.
11. Factores de riesgo de Enfermedad Colelitisica (EC). Estudio de casos y controles. Resultados preliminares. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Batallés SM, Berli D, Villavicencio R, Brasca A, Pezzotto SM. VI Jornada de Ciencia y Tecnología. Sede de Gobierno de la UNR. Rosario, 14 de noviembre de 2012.

12. Relación entre el consumo de alimentos de diversos grupos botánicos y el riesgo de desarrollar enfermedad colelitiásica (EC). Estudio de casos y controles. Bertola Compagnucci Agustina, Perroud Herman, Batallés Stella M, Brasca Alfredo, Villavicencio Roberto, Berli Daniel, Pezzotto Stella M. XIV Congreso y XXXII Reunión anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNR. Casilda, 29 y 30 de diciembre de 2012.
13. Consumo alimentario de grasas y enfermedad colelitiásica. Estudio de casos y controles. Pezzotto Stella M, Bertola Compagnucci Agustina, Perroud Herman, Batallés Stella M, Villavicencio Roberto, Brasca Alfredo, Berli Daniel. Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva 2013. Córdoba, 5-7 de septiembre de 2013.
14. Consumo de macronutrientes y fibra y riesgo de Enfermedad Colelitiásica (EC). Estudio de casos y controles. Berli D, Bertola Compagnucci A, Perroud H, Batallés SM, Villavicencio R, Brasca A, Pezzotto SM. Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Buenos Aires. 6 al 9 de octubre de 2014.
15. Consumo de alimentos clasificados según el contenido de grasa y riesgo de desarrollar Enfermedad Colelitiásica. Bertola Compagnucci Agustina, Perroud Herman, Batallés Stella Maris, Villavicencio Roberto, Brasca Alfredo², Berli Daniel, Pezzotto Stella Maris. XVI Congreso y XXXIV Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Sede de Gobierno de la UNR. Rosario. 4 y 5 de diciembre de 2014.
16. Consumo de alimentos y riesgo de desarrollar enfermedad colelitiásica (EC). Estudio de casos y controles. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Batallés SM, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto, SM. GASTRO 2015 - Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. San Miguel de Tucumán. 17 al 19 de septiembre de 2015.
17. Consumo de vitaminas y enfermedad colelitiásica (EC). Estudio de casos y controles. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Batallés SM, Isern G, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. IX Jornada de Ciencia y Tecnología. Rosario. 11 de noviembre de 2015.

18. Consumo de minerales y enfermedad colelitiasica (EC). Bertola Compagnucci A, Perroud H, Batallés SM, Isern G, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. XVII Congreso y XXXV Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Círculo Médico de Rosario. Rosario. 30 de noviembre y 1 de diciembre de 2015.
19. Ingesta de ciertos nutrientes y riesgo de desarrollar Enfermedad colelitiasica (EC). Bertola Compagnucci A, Batallés SM, Isern G, Berli D, Pezzotto SM. X Jornadas de Ciencia y Tecnología. Rosario, 26 de octubre de 2016.
20. Ingesta de alimentos y macronutrientes en pacientes con Enfermedad Colelitiasica (EC). Estudio de casos y controles. Bertola Compagnucci A Berli D, Perroud H, Batallés SM, Isern G, Pezzotto SM. Jornadas Rosarinas de Salud Colectiva. 2 de noviembre de 2016.
21. Patrones de consumo alimentario en pacientes con Enfermedad Colelitiasica (EC). Estudio de casos y controles. Bertola Compagnucci A, Perroud H, Batallés SM, Isern G, Villavicencio R, Brasca A, Berli D, Pezzotto SM. XXXVI Congreso de Sociedad de Biología de Rosario. 5 y 6 de diciembre de 2016.