



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNIDAD DE POSGRADO
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
Isidro Espinosa de los Reyes

**“EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN
CON 3-3’ DI INDOL-METANO PARA INCREMENTAR
LA EXCRECIÓN DE METABOLITOS DE ESTRÓGENOS,
EN MUJERES CON RIESGO PARA
DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA”**

T E S I S

Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

En el campo de estudio principal:

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Presenta:

ESTELA YTELINA GODÍNEZ MARTÍNEZ

Tutora:

DRA. LUZ MARIA DE REGIL VELEZ

MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice:	2-4
Resumen	5-6
I Marco Teórico	7-32
1.1 Epidemiología	7-9
1.1.1 Mortalidad e Incidencia Mundial	7
1.1.2 Mortalidad e Incidencia en México	7-8
1.2 Factores de riesgo	9-25
Tabla de Factores de Riesgo	11
1.2.1 Historia familiar de Cáncer de Mama	9
1.2.2 Alteraciones génicas	9-10
1.2.3 Carcinoma In Situ	10
1.2.4 Elevada densidad mamaria	12
1.2.5 Hiperplasia mamaria	12
1.2.6 Historia personal de Cáncer de Mama	12
1.2.7 Exposición a cantidades altas de radiación	12-13
1.2.8 Elevado Nivel socioeconómico y Educativo	13
1.2.9 Exposición Prolongada a los estrógenos	13-14
1.2.9.1 Endógenos	14-15
a. Menarca temprana	14
b. Nuliparidad o Embarazo tardío	14-15
c. Menopausia tardía	15
1.2.9.2 Exógenos	15-16
a. Anticonceptivos hormonales	15
b. Terapia de reemplazo hormonal	15-16
1.2.10 Altas concentraciones de estrógenos en sangre	16
1.2.11 Elevada densidad ósea	16
1.2.12 Elevadas concentraciones de estrógeno-receptor α	16-17
1.2.13 Metabolismo de los estrógenos	17-19
1.2.14 Factores relacionados con el estilo de vida	19-25
1.2.14.1 Actividad física	19-20
1.2.14.2 Crecimiento, desarrollo y composición corporal	20-22
a. Estatura	20
b. Grasa corporal y su distribución	21
c. Ganancia de peso en edad adulta	22
d. Peso al nacer	22
e. Lactancia materna	22
1.2.14.3 Dieta	22
a. Consumo de alcohol	22-23
b. Consumo total de grasa	23-24
c. Consumo de frutas y verduras	24-25
1.3 Indol 3 Carbinol (I3C), 3'3 di indol metano (DIM) y Metabolismo de los estrógenos	26

1.4	Suplementación con índoles	27-29
1.4.1	Características de I3C y el DIM	27-28
1.4.2	Seguridad y efectos secundarios del I3C y el DIM	28-29
1.4.3	Ventajas de la suplementación con DIM vs I3C	29
1.5	Otros factores que pueden interferir en el metabolismo de estrógenos los estrógenos	29-32
1.5.1	Etnicidad	29-30
1.5.2	Composición Corporal	30
1.5.3	Ejercicio	30
1.5.4	Tabaquismo	30
1.5.5	Estado menopáusico, fase del ciclo y recolección de muestra de orina de 24 horas o diurna	31
1.5.6	Otros componentes de la dieta	31-32
II	Planteamiento del problema	32-34
III	Pregunta de investigación	34
IV	Objetivos	34
4.1	General	34
4.2	Específicos	34-35
V	Hipótesis	35
VI	Estrategia Metodológica	35
6.1	Descripción de la población	35
6.2	Descripción de la muestra	35-36
6.3	Criterios de inclusión y exclusión	36-37
6.4	Asignación a grupos de estudio	37
6.5	Variables	38
6.6	Descripción de acciones a seguir	39
6.6.1	Estandarización en el método ESTRAMET™	39,85-88
6.6.2	Cuantificación de riesgo de cáncer de mama	39
6.6.3	Inclusión en el estudio de suplementación	39-41
6.7	Grupos de tratamiento	41
6.8	Aspectos Éticos	41
VII	Operacionalización de variables	41,107- 111
VIII	Plan de Análisis	41,42
IX	Resultados	42-56
9.1	Reclutamiento y asignación de las pacientes Diagrama de reclutamiento	42-44 43
9.2	Características basales de los grupos	44-52
9.3	Efecto de la suplementación con DIM	52-56

X	Discusión	57-68
10.1	Razón de riesgo en mujeres mexicanas premenopáusicas	57-60
10.2	Características basales de la población de estudio	61-63
10.3	Efecto de la suplementación con DIM sobre los metabolitos de estrógenos	63-67
10.4	Ventajas del estudio	67
10.5	Limitaciones del estudio	68
XI	Conclusiones	68
XII	Recomendaciones	69
11.1	A nivel epidemiológico	69
11.2	A nivel clínico	69
11.3	A nivel celular	70
XIII	Bibliografía	70-81
XIV	Anexos	82
Anexo 1	Sistematización de estudios epidemiológicos de la asociación Cáncer de Mama y Metabolitos de Estrógenos en orina	82
Anexo 2	Sistematización de estudios de Suplementación con I3C y DIM	83
Anexo 3	CONSORT	84
Anexo 4	Estandarización en el método de ESTRAMET 2/16 Urinary Kit	85-88
Anexo 5	Historia Clínica	89-103
Anexo 6	Calendario de registro de consumo de suplemento y efectos secundarios	104
Anexo 7	Carta de Consentimiento Informado	105-106
Anexo 8	Operacionalización de variables	107-111
Anexo 9	Asignación de Nivel Socioeconómico según el Comité de NSE de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercados de Opinión Pública, A.C.	112-132

RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer de mama (CM) constituye un problema de salud pública en México cuyas tasas de incidencia y mortalidad han incrementado de forma alarmante. A diferencia de otros países, en México la incidencia de la enfermedad se eleva cuando la mujer aún se encuentra en etapa premenopáusica -40 años-. Entre los factores asociados con el CM está el metabolismo de los estrógenos. Diversos estudios han sido consistentes en señalar que concentraciones elevadas de 2 hidroxiestrona (2OHE1) en orina tienen un efecto protector para esta neoplasia, en tanto que las de 16 alfa hidroxiestrona (16 α OHE1) tienen el efecto contrario, incluso se ha reportado que las mujeres con una razón de metabolitos de estrógenos 2OHE1:16 α OHE1 (RME) < 0.9, tienen diez veces el riesgo a padecer CM que aquellas mujeres una RME \geq 0.9. Otros estudios han reportado que uno de los compuestos activos de las verduras crucíferas (col, coliflor y brócoli), el indol 3 carbinol (I3C) así como su dímero, 3'3'-indol-metano (DIM) inducen la vía benigna de los estrógenos que produce 2OHE1. Se han realizado varios estudios con muestras pequeñas para evaluar la farmacocinética y efecto del I3C, encontrando que de 300 a 600 mg de este compuesto son -en general- bien tolerados y capaces de favorecer la formación de 2OHE1 en mujeres cuando se suplementan durante un mes. En el caso del DIM, solo un estudio piloto ha explorado su efecto en mujeres posmenopáusicas con historia personal de CM en estadios tempranos, reportando un incremento en las concentraciones de 2OHE1.

OBJETIVO: Evaluar la efectividad de la suplementación con DIM para incrementar la RME urinaria en mujeres premenopáusicas con riesgo de CM y de esta forma contribuir a generar medidas de prevención temprana para la enfermedad.

METODOLOGIA: Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con mujeres mayores de 35 años en etapa premenopáusica que acudían consulta externa del servicio de Uroginecología del INPerIER, que además de cumplir con los criterios de inclusión presentaban un RME <0.9. Después de que aceptaron participar en el estudio de forma libre e informada, las pacientes se asignaron de forma aleatoria a uno de los dos grupos (n= 30 c/grupo) un grupo placebo (GP) y un grupo de suplementación diaria, durante un mes, con 75 mg de DIM-Bioresponse -equivalente a \approx 300mg I3C-

(GDIM). Se recolectaron muestras de orina para cuantificación de los metabolitos de estrógenos (ME) 2OHE1 y 16 α OHE1 en condiciones basales (Día 0), a los 30 días de haber iniciado la suplementación (Día 30) y a los 30 días de haber concluido la misma (Día 60) a fin de evaluar longitudinalmente los cambios en la excreción urinaria de éstos y la permanencia de la respuesta una vez suspendida la suplementación. El cambio de las medianas de las concentraciones de ME y la RME se evaluó, en cada grupo, por medio de la prueba de Wilcoxon y las diferencias de éstas, entre grupos, al Día 0, 30 y 60 por medio de la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS: No se presentaron diferencias significativas entre los grupos al Día 0 en las variables sociodemográficas, otros factores de riesgo para CM, el consumo de verduras crucíferas, las concentraciones de ME y su RME. En este estudio la suplementación con DIM solo mostró un efecto en el incremento de la RME en orina al Día 60 (Δ GDIM=0.36; Δ GP=0.04; $p=0.006$). Esta diferencia se debió, principalmente, a que después de un incremento significativo en las concentraciones de los ME en el Día 30, ocurrió un decremento en las concentraciones de 16 α OHE1 (-5.45; $p=0.001$) en el Día 60, mientras que en el GP las concentraciones de este metabolito permanecieron prácticamente constantes durante todo el estudio. Al finalizar el estudio, sólo el 27% de las mujeres del GDIM tuvieron una RME considerada como riesgo (<0.9).

CONCLUSIONES: Este estudio es el primero en documentar indicadores bioquímicos de riesgo de Cáncer de Mama en México. La dosis no fue suficiente para observar el efecto de la suplementación con DIM en la RME en el Día 30, pero sí al día 60.

I. MARCO TEÓRICO.

1.1 Epidemiología del Cáncer de Mama

1.1.1 Mortalidad e Incidencia Mundial

El cáncer de mama en la mujer es la neoplasia maligna con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial¹. Las tasas de incidencia de cáncer de mama en el mundo varían ampliamente; Canadá, Estados Unidos y algunas naciones europeas son las que tienen mayores tasas de incidencia. En Asia y África se observan las menores tasas de incidencia². En América Latina y el Caribe a pesar de que fallecen aproximadamente 35,000 mujeres de cáncer de mama al año³, en general, las tasas de incidencia no son tan altas, excepto en Argentina y Uruguay donde son semejantes a la de los países europeos².

1.1.2 Mortalidad e Incidencia en México

Antes del 2006 en las mujeres mexicanas entre los 30 y 65 años el cáncer cérvico uterino representaba la primera causa de muerte por tumores malignos. Sin embargo la tasa de mortalidad por esta enfermedad ya venía descendiendo desde 1990 y por otro lado ocurría lo contrario con la tasa de mortalidad por cáncer mamario, que se incrementó 2.5 veces de 1992 a 2006, de tal forma que en el 2006 murieron 4,451 mujeres mexicanas de cáncer de mama, lo cual representa un fallecimiento cada 2 horas y una tasa de mortalidad estandarizada de 10.1 por 100,000 mujeres^{3,4}. A partir de ese mismo año esta neoplasia se ubica como la segunda causa de muerte en las mujeres de 30 a 54 años y es la primera causa de muerte por neoplasias malignas³.

En la figura 1 se puede observar la distribución geográfica por región de las tasas de mortalidad estandarizadas de cáncer de mama. El Distrito Federal presenta la más alta -13.2*- junto con la región norte del país -11.8*- (Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Coahuila, Durango, Nuevo León, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora; Tamaulipas y Zacatecas) seguidos de la región centro -9.69*- (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco, Estado de México, Michoacán, Morelos, Nayarit, Puebla, Querétaro y Tlaxcala) y la región sur presenta las tasas más bajas -7.03*- (Campeche, Chiapas, Guerrero, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Veracruz y Yucatán)⁴.

Figura 1. Tasas estandarizadas de mortalidad por Cáncer de Mama, por regiones. México, 2006



*TEM CaMa: Tasa Estandarizada de mortalidad por cáncer de mama por cien mil mujeres

Adaptado de: Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen –Leigh B, Hernández Avila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama. Salud Pública Mex 2009; 51:S208-S219.

En lo que respecta a las tasas de incidencia, también se han visto incrementadas, por ejemplo, en los últimos 5 años las tasa de incidencia incrementaron de 10.2 por cien mil mujeres de 15 años o más en el año 2001 a 15.6 en el año 2006³.

Finalmente cabe resaltar que en las mujeres mexicanas los casos de cáncer de mama se presentan desde la segunda década de la vida y la incidencia se incrementa rápidamente hasta alcanzar la máxima entre los 40 y 54 años con un descenso paulatino después de la quinta década. De esta forma la edad de mayor ocurrencia se estima que se da una década antes que en las mujeres de Estados Unidos y Europa⁵. Cabe mencionar que en los casos registrados en México durante el periodo 2000-2006, el 50% ocurrieron en mujeres menores de 50 años³.

1.2 Factores de riesgo para Cáncer de Mama

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, algunos factores de riesgo afectan la enfermedad en mayor magnitud que otros. El simple hecho de ser mujer y envejecer incrementa el riesgo para cáncer de mama. Sin embargo, existen algunos factores que son modificables.

En la tabla 1 se pueden apreciar los factores de riesgo para cáncer de mama que ya han sido establecidos, así como la magnitud en la cual se han asociado con la enfermedad. Los datos de esta tabla provienen de diversos estudios epidemiológicos de cohorte y de casos y controles⁶.

1.2.1 Historia Familiar de Cáncer de mama

La historia familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo importante. Un estudio de cohorte reportó que una mujer que tiene un familiar inmediato con cáncer de mama casi tiene el doble de probabilidad de también padecerlo [**RR – 1.80 (IC 99% 1.69 – 1.91)**] en comparación con una mujer donde no hay antecedentes de la enfermedad. Cuando tiene dos o tres familiares inmediatos con la neoplasia, se incrementa la posibilidad aproximadamente de tres [**RR = 2.93 (IC 2.36 – 3.64)**] a cuatro veces [**RR = 3.90 (IC 2.03 – 7.49)**] respectivamente. Además en este mismo estudio se observó que el riesgo también se incrementa mientras más joven haya presentado la enfermedad el familiar (madre, hija ó hermana) y mientras mayor sea el número de familiares inmediatos (padres, hermanas e hijos) que lo hayan padecido y en este caso la historia de cáncer de mama es usualmente atribuida a la susceptibilidad genética⁷.

1.2.2 Alteraciones génicas.

Existe evidencia suficientemente convincente de que las mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer mamario BRCA-1 y BRCA-2 localizados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente⁸, incrementan el riesgo para cáncer de mama, sin embargo debe señalarse que estas alteraciones génicas ocurren en un porcentaje bajo de pacientes (12%)⁹. Del 60 a 90% de las mujeres que presentan mutaciones en el gen BRCA-1 desarrollan cáncer de mama mientras que del 30%

al 85% de las que presentan las mutaciones en el gen BRCA-2 la padecen¹⁰. Cabe mencionar que un estudio observó que ciertos tipos de mutaciones de estos genes son más frecuentes en ciertas poblaciones, como es el caso de la mutación 185delAG del gen BRCA-1 que se presentó en el 1.09% de una muestra de 3000 mujeres Judías Askenasi y en otro estudio se encontró en el 0.9% de una muestra de 858 mujeres Judías Askenasi, mientras que en este mismo estudio no estuvo presente en la población de referencia representada por 815 mujeres de diferentes etnias¹¹.

1.2.3 Carcinoma in Situ

Se le denomina así a la presencia de un gran número de células anormales que crecen en los lóbulos ó ductos de las mamas. A la presencia de éstas en los lóbulos se le denomina carcinoma lobular in situ (LCIS) y cuándo aparecen en los ductos se le conoce como carcinoma ductal in situ (DCIS). Las mujeres que presentan hallazgos de LCIS tienen de 7 a 10 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que las no lo presentan. Por otro lado en las mujeres que tienen DCIS, la probabilidad es tan alta que generalmente son sometidas a cirugía para remover todas las células anormales y posteriormente se les brinda radioterapia o terapia hormonal^{12,13}.

Tabla 1.

Factores de Riesgo	RR/OR
Edad	>3
Ser Mujer	>3
Mutaciones en genes BRCA-1 o BRCA-2	>3
Carcinoma lobular in situ	>3
Historia Familiar de cáncer de mama	
Más de un familiar inmediato	>3
Un familiar inmediato	1.5 a <3
Elevada densidad mamaria	>3
Hiperplasia (condición benigna de la mama)	
Atípica	>3
Usual	1.5 a <3
Historia personal de cáncer de mama	>3
Maternidad	
Nuliparidad	1.5 a <3
Primer embarazo después de los 35 años	1.5 a <3
Elevada densidad osea	1.5 a <3
Exposición a radiación o rayos X a edad temprana de forma frecuente	1.5 a <3
Elevadas concentraciones de estrógenos en sangre (posmenopáusicas)	1.5 a <3
Elevadas concentraciones de andrógenos en sangre	1.5 a <3
Menarca temprana (<12 años)	1.1 a <1.5
Menopausia tardía (>55 años)	1.1 a <1.5
Consumo de alcohol	
1-2 copas al día	1.1 a <1.5
2-4 copas al día	1.1 a <1.5
Mujeres Judías Ashkenazi	1.1 a <1.5
Uso actual o reciente de anticonceptivos hormonales	1.1 a <1.5
Estatura mayor a 162.5 cms	1.1 a <1.5
Elevado nivel socioeconómico	1.1 a <1.5
Mamografía	1.1 a <1.5
Uso de terapia de reemplazo hormonal	
Estrógenos	1.1 a <1.5
Estrógenos y progestinas	1.5 a <3
Lactancia	0.7 a 0.9

www.komen.org/stellent/groups/harvard_group/@dallas/documents/komen_site_documents/rfapfactors.pdf

1.2.4 Elevada densidad mamaria

La densidad de las mamas se relaciona con la proporción de tejido, mientras ésta sea mayor la cantidad de grasa en el tejido mamario será menor y se ha observado que una mujer con las mamas muy densas tiene de tres a cuatro veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que una mujer cuya proporción de grasa es mayor¹⁴.

1.2.5 Hiperplasia mamaria

Existen condiciones proliferativas de la mama que a pesar de ser no cancerígenas incrementan el riesgo de padecer cáncer de mama. La hiperplasia atípica incrementa cuatro veces el riesgo de la enfermedad comparado con mujeres sin esta condición. Por otro lado las mujeres que presentan células proliferativas con un aspecto normal, a pesar de la hiperplasia, tienen dos veces el riesgo de aquellas sin hiperplasia^{13,14}.

1.2.6 Historia personal de cáncer de mama

En las mujeres que han padecido la enfermedad el riesgo de recurrencia se incrementa, este riesgo se relaciona con la edad y se estima que cerca del 5% de las mujeres después de 8 años del diagnóstico inicial, vuelven a desarrollar la enfermedad y 20 años después el 12%. En una mujer que ha padecido la enfermedad y que fue sometida a lumpectomía (extirpación de un tumor en el pecho) puede volver presentarse la enfermedad en la misma mama mientras aquella que fue sometida a mastectomía (extirpación de una mama completa), si el cáncer regresa generalmente se presenta en la otra mama¹⁵.

1.2.7 Exposición a cantidades altas de radiación a edad temprana

El riesgo de cáncer de mama incrementa por la exposición a grandes cantidades de radiación a edad temprana (< 20 años) como es el caso de las japonesas jóvenes que recibieron radiaciones de la bomba atómica y mujeres que han recibido radiación para tratamiento de algún tipo de cáncer¹⁶. Ya que en los

estudios de rayos X la magnitud de radiación es baja, no representan gran impacto en el riesgo, por otro lado, la exposición a la radiación durante un estudio de mamografía sí puede incrementar el riesgo. Sin embargo en las mujeres de 40 a 50 años los beneficios del procedimiento diagnóstico son mayores que el riesgo y en las mujeres mayores de 50, los beneficios son aún más significativos¹⁷.

1.2.8 Elevado Nivel Socioeconómico y Educativo

Es más bien un factor de riesgo indirecto, pues se relaciona con la diferente exposición a factores de riesgo para cáncer de mama. Las mujeres de nivel socioeconómico alto son más propensas a tener hijos una edad más avanzada, tener menos hijos y dar a sus bebés lactancia materna por periodos más cortos. Todos éstos son factores de riesgo para la enfermedad^{18,19}. Un estudio de cohorte realizado con 58,505 mujeres de 20 a 64 años evaluó si existía alguna asociación entre la educación y el cáncer y encontró que las mujeres profesionistas presentaban aproximadamente 20% más riesgo de cáncer de mama que aquellas que no lo eran [$RR = 1.19$ (IC 95% 1.07 – 1.33)]²⁰.

1.2.9 Exposición prolongada a los estrógenos

Los estrógenos juegan un papel muy importante en el cáncer de mama. Los mecanismos a través de los cuales los estrógenos participan en el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama no se han podido describir completamente, sin embargo están relacionados con la hidroxilación celular y la formación de radicales libres activos que puedan dañar el DNA, junto con la potencial genotoxicidad de los estrógenos y algunos de sus metabolitos. Los efectos directos de los estrógenos pueden ocurrir a través de la inducción de las enzimas y proteínas que participan en la síntesis de ácidos nucleicos y por medio de la activación de la oncogénesis. Los efectos indirectos se relacionan con el estímulo de la secreción de prolactina y la producción de factores de crecimiento. La respuesta de un órgano a los efectos proliferativos de una hormona puede progresar de un crecimiento normal a hiperplasia y a su vez a neoplasia. De esta forma, el riesgo de cáncer de mama

podría estar determinado por la exposición acumulativa del tejido mamario a los estrógenos endógenos y exógenos²¹.

1.2.9.1 Exposición prolongada a los estrógenos endógenos

Existen algunos marcadores que están asociados con una exposición prolongada endógena de estrógenos que incluyen menarca temprana, nuliparidad o primer embarazo a los 35 años o más y la menopausia tardía. El valor predictivo de estos factores para evaluar el riesgo de cáncer de mama, se incrementa cuando estos se combinan²².

a.- Menarca temprana

El inicio de la primera menstruación antes de los 12 años se ha relacionado con un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama; algunos estudios han descrito que las mujeres que tienen su menarca antes de los 12 años tienen 20% más riesgo para la enfermedad que aquellas mujeres que tuvieron su menarca después de los 14 años. Mientras más temprana sea la edad en la cual una mujer inicia sus ciclos menstruales, mayor será la exposición del tejido mamario a los estrógenos que son liberados durante éstos. Para una mujer adulta éste es un factor de riesgo no modificable, sin embargo, se ha observado que las niñas que son delgadas y activas, en general, presentan una menarca más tardía que las otras niñas, por lo que ésta es un razón más para recomendar que las niñas sean activas y eviten presentar sobrepeso u obesidad²³.

b.- Nuliparidad o Primer embarazo a los 35 o más

La relación entre tener hijos y el riesgo para cáncer de mama es muy compleja ya que el primer embarazo puede incrementar el riesgo a corto plazo y a largo plazo, lo cual depende de la edad de la mujer. En las mujeres menores de 35 años el embarazo ofrece un efecto global protector. Independientemente de la edad, las mujeres al quedar embarazadas incrementan su riesgo, a corto plazo, en relación a aquellas que no lo están y en el caso de las mujeres jóvenes este riesgo cae drásticamente, a largo plazo, e incluso ocurre un efecto protector lo cual no ocurre con aquellas que se embarazaron después de los 35 años²⁴. De esta forma, se estima que las mujeres que se embarazan después de los 35 años tienen 40%

más riesgo de cáncer de mama que aquellas que tuvieron su primer embarazo antes de los 20 años²⁵. Una de las explicaciones que se ha sugerido para estos hallazgos es que durante el embarazo las células del tejido mamario crecen rápidamente situación en la cual las células son más propensas a sufrir algún daño genético y por otro lado se sabe que la probabilidad de este último se incrementa con la edad por lo que mientras mayor sea la mujer al quedar embarazada mayor será su riesgo²⁶.

c.- Menopausia Tardía

Las mujeres que presentan la menopausia después de los 55 años tienen el doble de riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas que la presentan antes de los 45 años⁶.

1.2.9.2 Exposición prolongada a los estrógenos exógenos

La exposición exógena a los estrógenos se relaciona con el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres premenopáusicas y terapia de reemplazo hormonal en posmenopáusicas.

a.- Anticonceptivos hormonales

No existe evidencia de que el uso de estrógenos exógenos incremente el riesgo de cáncer de mama después de 10 años de haber suspendido el uso de anticonceptivos. La historia familiar de cáncer de mama no modifica el riesgo del efecto del uso de anticonceptivos orales, pero el uso de anticonceptivos orales puede incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutaciones en los genes BRCA-1 ó BRCA-2. El efecto de los anticonceptivos orales en la mama es complejo, ya que por un lado provocan una anovulación protectora y por otro lado la mezcla de estrógeno y progesterona puede estimular la actividad mitótica del tejido mamario²¹. Se considera un factor de riesgo para cáncer de mama el uso prolongado de estrógenos (por 5 años ó más)²⁶.

b.- Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

La terapia combinada de estrógenos y progesterona incrementa el riesgo de cáncer de mama más que los estrógenos por si solos. El incremento del riesgo se relaciona con la duración de la terapia de reemplazo y en el caso de la terapia

combinada este riesgo empieza a incrementar dentro de los cinco primeros años de uso, siendo que por cada año de uso este riesgo se incrementa aún más. Por otro lado al interrumpir la TRH el riesgo se disminuye hasta igualar el riesgo de una mujer que nunca los uso, lo cual ocurre en un periodo de 5 a 10 años de su interrupción²⁷. Sin embargo en un estudio de realizado con la cohorte del “Nurses’ Health Study” mostró que aunque la terapia de reemplazo hormonal incrementó la incidencia de cáncer de mama en mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal en comparación a las que no la recibieron, la mortalidad total entre las usuarias se redujo porque se presentaron menos muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares y osteoporosis que en las no usuarias, siendo que este beneficio va disminuyendo con la duración del uso de la TRH^{21,28}.

1.2.10 Altas concentraciones de estrógenos en sangre

Diversos estudios han reportado que las mujeres posmenopáusicas con concentraciones elevadas de estradiol tienen dos veces el riesgo para la enfermedad que las que tienen niveles bajos²⁹. Es posible mejorar los niveles de ésta hormona manteniendo un peso adecuado, limitando el consumo de alcohol realizando actividad física y evitando la terapia de reemplazo hormonal⁶.

1.2.11 Elevada densidad ósea

Algunos estudios sugieren que las mujeres con elevada densidad ósea tienen dos veces el riesgo de cáncer de mama que aquellas mujeres que tienen una densidad ósea baja. Lo anterior se relaciona con que la densidad ósea es consecuencia de altas concentraciones de estrógenos en la sangre²⁹.

1.2.12 Elevadas concentraciones de estrógeno-receptor α

Las concentraciones de estrógeno- receptor son bajas en el tejido mamario normal y varían entre las mujeres y sus concentraciones elevadas han sido directamente correlacionadas con un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Las concentraciones de receptores también incrementan con la edad en algunos grupos étnicos y son usualmente más altos en mujeres blancas que en negras ó japonesas. Por otro lado existen dos tipos de receptores de estrógenos alfa y beta.

El receptor alfa tiene mayor afinidad por los estrógenos que el receptor beta. In Vitro, el receptor beta, disminuye la sensibilidad del receptor alfa para el estrógeno por lo que actúa como un regulador fisiológico de los efectos proliferativos del receptor alfa. La expresión relativa del receptor alfa sobre el receptor beta en los tumores invasivos es mayor que en el tejido mamario, lo que sugiere que el balance entre los receptores es importante para determinar la sensibilidad del tejido al estrógeno y de esta forma el riesgo relativo a la carcinogénesis mamaria²¹.

Existen otros factores que también se han asociado con el cáncer de mama como lo es el metabolismo de los estrógenos y los relacionados con el estilo de vida.

1.2.13 Metabolismo de estrógenos

En las últimas dos décadas se han acumulado evidencias científicas que indican que el metabolismo de E2 (estradiol) juega un papel relevante en el inicio y progresión del cáncer mamario³⁰. En la figura 2, se puede observar que los estrógenos son catabolizados a través de reacciones de hidroxilación que son inducidas por ciertos genes pertenecientes a la super familia de enzimas CYP P-450. El gen CYP1A1 se ha relacionado con la inducción de la hidroxilación de los estrógenos en el carbono dos de la estrona, favoreciendo la producción de metabolitos 2 hidroxiestrona (2OHE1) y a su vez el gen CYP3A7 con la hidroxilación preferentemente en la posición 16 α de ésta, resultando en una mayor la producción de metabolitos 16 α hidroxiestrona (16 α OHE1). De éstos se ha observado que el 16 α OHE1 es más estrogénico y se piensa que pudiera ser cancerígeno pues establece enlaces covalentes múltiples con residuos de lisina del receptor intracelular de estrógenos³¹. Como consecuencia de esta unión al receptor de tipo no-reversible (diferente de la unión reversible del E2 a su receptor), su efecto sobre el ciclo celular es permanente. Lo anterior puede culminar con el origen de una neoplasia maligna en tejidos de órganos blanco de la acción de los estrógenos, como el tejido mamario³¹. Adicionalmente una serie de estudios realizados en células MCF-7, derivadas de cáncer mamario humano estrógeno-dependiente, han reportado que la exposición de los cultivos celulares a los

metabolitos 16 α OHE1 durante períodos prolongados, resulta en un incremento notable del crecimiento y proliferación celular mientras que la exposición a los metabolitos 2OHE1 inhibe la proliferación celular con acciones antiestrogénicas in vivo. Este efecto también se ha reportado en células de la glándula mamaria humana normal³².

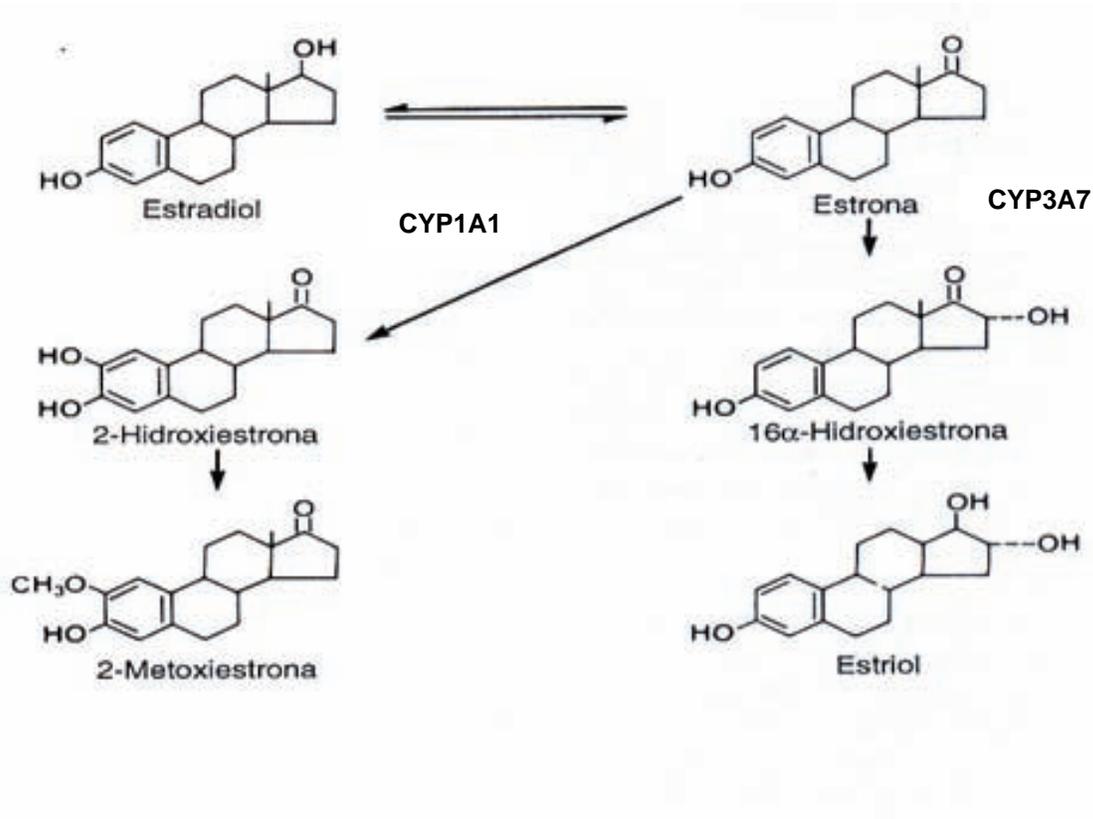


Figura 2. Metabolismo de los estrógenos

Por otro lado se ha documentado una asociación entre las concentraciones de los metabolitos de estrógenos y el riesgo de cáncer de mama en diversos estudios epidemiológicos de casos y controles y de cohorte (Anexo 1)³³⁻⁴⁰. A pesar de que inicialmente algunos de los resultados de este tipo de estudios habían tenido resultados contradictorios³⁷, cuando posteriormente se controlaron por estado menopáusico, presencia ó ausencia de tratamiento para cáncer de mama³⁹ y tipo de cáncer (invasivo ó local)⁴⁰ los resultados fueron consistentes. Esto porque tanto

el estado menopáusico, la presencia de tratamiento y el tipo de cáncer de mama afectan las concentraciones de estos metabolitos. Luego, la mayoría de los estudios de casos y controles concluyeron que tanto las mujeres premenopáusicas como las posmenopáusicas sin cáncer de mama (controles) tenían una razón de metabolitos de estrógenos 2OHE1:16 α OHE1 en orina mayor que las que presentaban la enfermedad (esto significa que había predominio de la vía que produce 2OHE1). Uno de estos estudios de casos y controles reportó que una mujer que presenta una razón de metabolitos de estrógenos 2OHE1:16 α OHE1 menor o igual a 0.9, tiene diez veces el riesgo de padecer cáncer de mama que una mujer cuya razón de metabolitos de estrógenos es mayor a 0.9⁴¹. También en el caso de estudios prospectivos se ha observado esta asociación; en una cohorte de mujeres posmenopáusicas se observó que aquellas que desarrollaron cáncer de mama tenían la razón de metabolitos de estrógenos 15% menor que sus controles pareadas³⁶. En el caso de las mujeres premenopáusicas otra cohorte prospectiva encontró que las mujeres que presentaban una razón de metabolitos mayor, presentaban un menor riesgo de cáncer de mama (RR=0.58)³⁸.

1.2.14 Factores relacionados con el estilo de vida

1.2.14.1 Actividad Física

Los mecanismos a través de los cuales la actividad física podría proteger contra el cáncer de mama incluyen: el efecto benéfico que ésta representa en el contenido de grasa corporal, efectos en el metabolismo endógeno de hormonas esteroides, y el posible fortalecimiento del sistema inmune. Además la actividad física puede afectar los niveles hormonales e incrementar las concentraciones de hormona sexual fijadora de globulina (SHBG) y de esta forma reducir los estrógenos biodisponibles. Por otro lado, el incremento en la actividad física también reduce la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo los cuales se ha sugerido que se relacionan con el cáncer de mama^{42,43}. A pesar de que se han realizado varias investigaciones para evaluar el papel de la actividad física en el riesgo de cáncer de mama de mujeres premenopáusicas, éstos han sido

inconsistentes. En el caso de las mujeres posmenopáusicas existe una amplia evidencia en estudios prospectivos de que probablemente la actividad física proteja contra el cáncer de mama. En un estudio de casos y controles realizado en México, la actividad física moderada se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, se estimó una reducción del 9% en el momio para la enfermedad por cada hora de incremento a la semana de actividad física moderada⁴⁴. Hay poca información sobre la frecuencia, intensidad y duración necesarias para observar este efecto protector ya que las investigaciones se han enfocado más a estudiar los mecanismos a través de los cuales ocurre este beneficio⁴⁵.

El adoptar un estilo de vida físicamente activo es una de las recomendaciones de Las Guías de Nutrición y Actividad Física para la Prevención de Cáncer de la American Cancer Society. Para adultos recomienda por lo menos 30 minutos de actividad física de moderada a vigorosa, aparte de las actividades usuales, cinco o más días a las semana⁴⁶. Ya que en México solo el 16% de las mujeres se ejercitan regularmente, es necesario el diseño y evaluación de estrategias para incrementar la actividad física⁴⁴.

1.2.14.2 Crecimiento, Desarrollo y Composición Corporal

a.- Estatura

Se ha descrito que tanto en mujeres premenopáusicas como en las posmenopáusicas no es la estatura por sí misma la que incrementa el riesgo de cáncer de mama, más bien son los factores que promueven un crecimiento lineal en la infancia y sus consecuencias⁴⁵. Las mujeres altas sufren un mayor brote de crecimiento en la juventud lo cual incrementa la probabilidad de que las células mamarias se dañen favoreciendo, que cuando estas mujeres sean adultas, padezcan la enfermedad⁶. De esta forma la estatura es un marcador de la experiencia en la infancia que sugiere exposiciones nutricias importantes, cuyo impacto en varias hormonas y vías metabólicas influye en el riesgo para cáncer de mama.

Diversos estudios prospectivos han descrito que las mujeres que miden 162.5 cms o más tienen un riesgo significativamente mayor a presentar CM que aquellas que miden menos de 162.5 cms⁴⁷.

b.- Grasa corporal y distribución de grasa corporal

Las mujeres posmenopáusicas obesas tienen mayores concentraciones, en suero, de estrógeno biodisponible que las mujeres delgadas, por lo que en ellas existe una correlación positiva entre grasa corporal y el riesgo de cáncer de mama^{45,48}. En un estudio realizado con la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) se confirmó que además del peso y del IMC, el perímetro de cadera se asocia de forma positiva con el cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas sin uso de terapia de reemplazo hormonal ($p \leq 0.002$)⁴⁹.

En el caso de las mujeres premenopáusicas diversos estudios han registrado que la grasa corporal probablemente puede ejercer un efecto protector contra el cáncer de mama ya que el exceso de grasa corporal las condiciona a un mayor número de ciclos anovulatorios y a una consecuente menor exposición a los estrógenos^{44,45,48}. Esta asociación inversa ha sido observada de forma más consistente en tumores positivos para receptores de estrógenos (ER⁺)⁴⁴. Por otro lado otros estudios han mostrado que la distribución de la grasa corporal androide (perímetro de cintura ≥ 88 cms) también es un factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas ya que produce aumento de estradiol, el cual se ha relacionado con disminución de la sensibilidad a la insulina e hiperinsulinemia que provoca un incremento en el factor de crecimiento de insulina I, que a su vez interactúa con los estrógenos para estimular el desarrollo de las células de cáncer mamario^{45,49,50}.

c.- Ganancia de peso a edad adulta

En un estudio con la cohorte de Framingham, se reportó que la ganancia de peso en la edad adulta está asociada con un incremento en el riesgo de cáncer de mama de inicio tardío -> a 55 años- ($p = 0.046$) y que posiblemente la pérdida de peso disminuye el riesgo para cáncer en mujeres de 45 a 55 años (RR = 0.5 [0.3-0.9])⁵¹. Otro estudio previo ya había observado que en las mujeres posmenopáusicas un incremento de 25 kilos de peso se asociaba con el riesgo para cáncer de mama (RR = 1.41 [1.12-

1.78]), esta asociación parece ser más fuerte en mujeres que nunca han usado terapia de reemplazo hormonal (TRH)⁵². Por otro lado un meta análisis de casos y controles en mujeres posmenopáusicas reportó que por cada 5 kilos de peso ganado hay un incremento del 5% en el riesgo de cáncer de mama⁴⁵.

d.- Peso al nacer

Aunque algunos estudios han reportado que probablemente un mayor peso al nacer y los factores que lo provocan incrementen el riesgo para cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, los mecanismos por los cuales ocurre son especulativos⁴⁵.

e.- Lactancia Materna

El principal mecanismo a través del cual la lactancia puede afectar en el riesgo de cáncer de mama es su influencia en las hormonas, que se relaciona con un periodo de amenorrea e infertilidad, ya que disminuye el tiempo de exposición a los ciclos menstruales y por lo tanto se alteran las concentraciones hormonales, particularmente de andrógenos, los cuales pueden incidir en el riesgo de cáncer.

Específicamente en el caso del riesgo de cáncer de mama, a los efectos anteriores se les suma la exfoliación del tejido mamario durante la lactancia y la apoptosis masiva del epitelio al final de la alimentación al seno materno contribuyendo a la disminución del riesgo por la eliminación de células con daño potencial inicial al DNA. Siendo así, existe suficiente información y mecanismos plausibles de que la lactancia protege contra el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas⁴⁵.

1.2.14.3 Dieta

a.- Consumo de alcohol

Una gran variedad de estudios de casos y controles y de cohorte han sido consistentes en que el consumo reciente de bebidas alcohólicas es una de las causas de cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas independientemente de la frecuencia de su consumo y principalmente en tumores dependientes de estrógenos. Los efectos del alcohol en la presencia de cáncer podrían estar mediados por la producción de prostaglandinas, peroxidación de

lípidos y la generación de radicales libres. El alcohol también puede actuar como solvente, promoviendo la penetración de la carcinogénesis en las células. Por otro lado, las personas que consumen elevadas cantidades de alcohol generalmente llevan una dieta deficiente en nutrimentos esenciales, lo cual ocasiona que los tejidos se encuentren más susceptibles a la carcinogénesis⁴⁵. Además el alcohol interviene en el metabolismo de los estrógenos provocando un incremento en sus concentraciones, lo que a su vez incrementa el riesgo para cáncer de mama. Este incremento de las concentraciones de estrógenos ocurre a través de varios mecanismos. En el hígado el consumo de alcohol incrementa las concentraciones de la enzima NADH a su forma oxidada NAD⁺, lo cual disminuye el catabolismo de los esteroides sexuales. Esta disminución en el catabolismo puede provocar un incremento de las concentraciones de estrona⁵³. Aunado a todo lo anterior, estudios experimentales han mostrado que la adición de alcohol a células con cáncer de mama, resulta en una señalización y proliferación mediada por estrógenos⁴⁵.

Estudios prospectivos han reportado que el consumo de alcohol eleva el riesgo de cáncer de mama de 3 a 9% por cada bebida adicional al día (10g)⁴⁴. Por otro lado existe una interacción entre el ácido fólico y el alcohol que afecta el riesgo para el desarrollo de la enfermedad: el incremento en el consumo de ácido fólico mitiga parcialmente el incremento en el riesgo producido por el consumo de alcohol. Aunque en las mujeres mexicanas el consumo excesivo (cinco copas o más por ocasión) semanal en mujeres mayores de 20 años es menor al 5%, el 10% de las adolescentes de 16 a 19 años consume bebidas alcohólicas al menos una vez por semana, lo que podría favorecer el hábito de su consumo en sus años posteriores y así incrementar el riesgo de cáncer de mama⁴⁴. Las Guías de Nutrición y Actividad Física para la Prevención de Cáncer de la American Cancer Society recomiendan a las mujeres limitar el consumo de bebidas alcohólicas a no más de una por día (10-15g de etanol)⁴⁶.

b.- Consumo total de grasa

En mujeres premenopáusicas el consumo de grasa total no tiene ningún efecto en el riesgo de cáncer de mama. En posmenopáusicas, los estudios epidemiológicos prospectivos han sido inconsistentes en demostrar una asociación

entre el consumo total de grasa y el riesgo de cáncer de mama, mientras que los estudios de casos y controles han mostrado una asociación positiva. Los mecanismos de esta relación son especulativos y en general se considera que existe una evidencia limitada⁴⁵. En México dos estudios de casos y controles no observaron ninguna asociación entre el consumo de grasa saturada y esta neoplasia, sin embargo se reportó una asociación inversa entre ésta y el consumo de grasas polinsaturadas^{54,55}.

c.- Consumo de frutas y verduras

Fue a partir de los años 90 que se empezó a sugerir que el consumo de frutas y verduras podría proteger contra algunos tipos de cáncer. Actualmente una de las recomendaciones de las guías de Nutrición y Actividad Física para la prevención del Cáncer de la “American Cancer Society” (ACS) es consumir 5 porciones de frutas y verduras al día (o al menos 400g)⁴⁶. En uno los reportes del Panel de expertos de la “*World Cancer Research Fund*” y del “*American Institute for Cancer Research*” incluso se mencionó que probablemente un alto consumo de verduras disminuye el riesgo de cáncer de mama⁵⁶. Entre los estudios epidemiológicos que han tratado de demostrar esa asociación, los de casos y controles han sido los que de forma más consistente han reportado que el consumo de verduras disminuye el riesgo para esta enfermedad (OR = 0.86 I.C. [0.78-0.94]), sin embargo en los estudios prospectivos no se ha apreciado esta asociación de forma consistente posiblemente por una subestimación, por la combinación de los efectos de mediciones dietéticas imprecisas y la variabilidad limitada del consumo dietético dentro de cada cohorte⁵⁷.

La protección que pudiera ejercer el consumo de verduras, específicamente, se ha relacionado con que además de aportar vitaminas, minerales y fibra dietética, contienen fitoquímicos, que incluyen una gran variedad de componentes que generalmente desempeñan funciones en las plantas como proveerlas de color, sabor o protección. Los fitoquímicos se clasifican de acuerdo a su estructura química y características funcionales e incluyen: salicilatos, fitoesteroles, saponinos, glucosinolatos, polifenoles, inhibidores de proteasas, monoterpenos, fitoestrógenos, sulfidos, terpenos y lecitinas⁵⁸. Aunque éstos no son esenciales en

la dieta, pueden actuar como agentes quimiopreventivos evitando el daño oxidativo de las células, proteínas y DNA e incluso interactuar a nivel molecular ó celular para modular la activación ó inactivación selectiva de la expresión génica⁵⁹. Una de las familias de las verduras que contienen algunos de estos compuestos son las verduras crucíferas (col, coliflor, brócoli y col de bruselas) ya que son una rica fuente de glucosinolatos que son un grupo de tioglucósidos, liberados por las vacuolas de las crucíferas después de consumirlas y masticarlas. Cuando las verduras se consumen crudas, los glucosinolatos son hidrolizados en el tracto intestinal alto por un conjunto de enzimas presentes en la planta denominadas mirosinasas. Cuando las verduras crucíferas son cocinadas, la enzima mirosinasa presente en la planta es desnaturalizada y el sistema glucosinato-mirosinasa se inactiva o se altera el sitio de liberación de los productos de los glucosinolatos⁶⁰. A pesar de lo anterior, se ha evidenciado que en nuestro organismo la hidrólisis de los glucosinolatos provenientes de verduras cocidas también ocurre⁶¹ gracias a que algunas especies (como por ejemplo las bifidobacterias) de la microflora del colón tienen una actividad similar a la mirosinasa^{60,62,63}. En este contexto, diversos estudios han mostrado que la biodisponibilidad de los glucosinolatos presentes en el brócoli fresco es aproximadamente tres veces mayor que en el brócoli cocido⁶⁴. Asimismo se ha reportado que cuándo la mirosinasa de la planta es desactivada en la cocción de las crucíferas, la hidrólisis de los glucosinolatos se afectará por una serie de factores como la ruptura celular durante la digestión, el tiempo del tránsito gastrointestinal, la composición de la comida, el genotipo del individuo y diferencias en la microflora colónica. La hidrólisis de los glucosinolatos puede formar una amplia variedad de productos, la cual depende tanto de las condiciones fisico-químicas bajo las cuales ocurra como de su estructura primaria. Los glucosinolatos con un radical alquilo forman principalmente isotiocinatos (ITCs), en tanto que los que tienen un radical indolil producen principalmente Indol 3 Carbinol (I3C).

El I3C es un compuesto soluble en agua que está presente transitoriamente en el organismo pues al ser digerido y estar en contacto con los ácidos gástricos genera más de 20 productos de condensación, de entre los cuales está el 3'3 di indol metano (DIM)⁶⁵ -menos del 10%-⁶⁶.

1.3 Indol 3 Carbinol (I3C), 3'3 di indol metano (DIM) y Metabolismo de los Estrógenos

Estudios bioquímicos han revelado que el I3C y de forma más específica el DIM son capaces de interferir en el metabolismo de estrógenos, incrementando la formación de metabolitos 2OHE1 y disminuyendo la producción de metabolitos 16αOHE1⁶⁷⁻⁶⁸. Además en otros estudios se ha observado que el I3C tiene efecto apoptótico e inductor de ciclinas, que aunado a su acción metabólica, resulta en una disminución de la proliferación celular⁶⁹. La investigación del mecanismo de acción del I3C para inducir el desvío metabólico demostró que es a través de incrementar la expresión del gen CYP1A1, que cataliza la hidroxilación de los estrógenos en el carbono 2⁷⁰.

Estudios experimentales han demostrado que la cantidad mínima que se debe consumir de I3C para favorecer la formación de metabolitos 2OHE1 es de **6 mg/kg/día** (para una persona de 60 kg se requerirán 360 mg/día de este compuesto). La concentración de I3C en las crucíferas (*Brassicas*) no solo varía entre las especies, sino dentro de la misma especie y en el caso de la col va de **4.5-97 mg por 100g** lo que equivale aproximadamente a ½ taza de col cruda o cocida⁷¹. Para cubrir los 360 mg de I3C al día sería necesario consumir de 371 gramos a 8000 gramos de col.

De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999 (ENN-II)⁷², el consumo *per cápita* de verduras de las mujeres en edad reproductiva es de 63.3 g, y aunque solo incluye el consumo de verduras es una cifra muy inferior al consumo de frutas y verduras recomendado por organismos internacionales (320 a 540 g/día)⁷³. En un procesamiento especial de la ENN-II, se encontró que el consumo *per capita* de **brócoli, col blanca y coliflor fue de 0.29, 1.13 y 0.15 g/día** respectivamente. Cuando se consideró sólo a las mujeres que consumieron estas crucíferas la mediana de consumo fue de **17.2, 22 y 36 g/día de brócoli, col blanca y coliflor**⁷⁴. Lo anterior confirma que el consumo de crucíferas de las mujeres mexicanas en edad reproductiva es mucho menor al que podría resultar benéfico (mínimo 371 g/día en el caso de la col) para prevenir el riesgo de cáncer de mama.

1.4 Suplementación con indoles.

Delante de los hallazgos que demostraron que el metabolismo de los estrógenos que produce 2OHE1 se relaciona con un menor riesgo de cáncer de mama y que el consumo de indoles puede favorecerlo, se han realizado estudios piloto y con muestras pequeñas para verificar esta relación (Anexo 2)^{70,75-81} y han observado que: 300-600mg al día de I3C durante 1 mes en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas desviaron el metabolismo de los estrógenos hacia la vía benigna y cuando prolongaron la suplementación hasta por 3 meses y con una mayor dosis, no se observó un mayor efecto. En el caso de la suplementación con DIM, solo hay un estudio piloto en mujeres posmenopáusicas con historia personal de cáncer de mama (estadios 0-2) que reportó con una dosis de 108 mg de DIM Bioresponse (equivalente a 400mg de I3C) un incremento significativo de la 2 hidroxilación⁸⁰. La farmacología de estos indoles ya ha sido documentada en estudios en animales de experimentación y en el humano, sin encontrar efectos tóxicos o nocivos a la salud con una dosis de 400mg al día. La suplementación nutricia con indoles puede cubrir la dosis necesaria capaz de inducir el desvío del metabolismo de estrógenos (6-7 mg/kg /día) y muy probablemente sería más eficaz y efectiva en que un consumo alto de verduras crucíferas, difícil de cubrir por su alta variabilidad en contenido de indoles y su baja aceptabilidad en la dieta de las mujeres mexicanas en edad reproductiva⁷². A pesar de que ya ha sido evaluada la dosis no toxica y tolerada del I3C y su dímero (DIM), no se ha establecido la efectividad de ninguno de los 2 compuestos, ni el efecto del DIM en mujeres sin cáncer de mama.

4.1 Características del I3C y el DIM

Por su naturaleza inestable el I3C requiere ser almacenado cuidadosamente, evitando el calor, la humedad y la luz para retrasar su rápida descomposición, además como también es altamente reactivo puede provocar irritación en el estómago e interactuar con otros compuestos de los alimentos como la vitamina C, lo cual limita su conversión a DIM y otros productos de condensación⁸², por otro lado la conversión de

I3C a DIM suele requerir más tiempo de lo que tardan la mayoría de los alimentos en el tracto gastrointestinal⁸³.

DIM es formado por una de las reacciones de condensación de dos moléculas de I3C presente en las crucíferas, esta reacción se facilita por la acción de los ácidos gástricos liberados durante la digestión, es un compuesto muy estable en agua y ácido, pero altamente insoluble⁶⁵, por lo que requiere de un sistema de liberación para mejorar la solubilidad y permitir la absorción intestinal⁷⁰, por lo anterior se ha desarrollado una nueva fórmula del DIM (Bioresponse-DIM), que permite una mejor absorción y se ha descrito que es 50% más biodisponible que la formulación cristalina⁸⁴.

En un estudio realizado en humanos con suplementación oral con 400 mg de I3C, solo el DIM fue identificado en sangre. En otro estudio donde se adicionó directamente a un tejido de hígado humano I3C y a otro DIM, en el tejido donde se adicionó I3C no hubo cambios en la actividad enzimática y en el que se adicionó DIM si hubo cambios en la actividad enzimática de las mismas enzimas responsables de los cambios benéficos en el metabolismo de estrógenos observados cuando se ha suplementado vía oral con I3C y DIM⁸⁵.

1.4.2 Seguridad y efectos secundarios del I3C y el DIM

En el caso de I3C, se ha reportado que una dosis de 800 mg de I3C puede provocar mareo y signos de toxicidad en el sistema nervioso⁸⁶. Efectos similares se han observado con el uso de I3C en animales⁸⁷. El I3C tiene varios problemas de seguridad, relacionados con su acción “no específica” de inducción de enzimas, responsables de la fase I de la detoxificación del metabolismo. Inducir la fase I del metabolismo corre el riesgo de activar la carcinogénesis, especialmente en el colon. El indol carbazole (ICZ) es un ejemplo de un indeseado subproducto que se forma por la exposición del I3C con los ácidos gástricos, este compuesto tiene estructura y propiedades de inducción enzimática semejantes a las dioxinas. El ICZ se ha relacionado con daño oxidativo de DNA y metabolitos de estrógenos indeseados⁸⁸.

El DIM es menos reactivo que el I3C e induce de forma selectiva a las enzimas. La suplementación con este compuesto no ha mostrado efectos secundarios de relevancia clínica, aún en grandes dosis en animales, ni cuando se triplica la dosis usual

en humanos que es de 150 mg/día de DIM Bio Response (Equivale a 40 mg de DIM puro)⁸⁸.

1.4.3 Ventajas de la suplementación con DIM vs I3C⁷³

- Es un compuesto más estable, requiere menos cuidados para su almacenamiento, lo cual lo hace muy probablemente más efectivo.
- No produce ICZ, ó productos indeseados de seguridad incierta.
- Como no induce una amplia serie de enzimas, como el I3C, tiene menor probabilidad de interactuar con otros nutrimentos, hormonas ó medicamentos.
- Su respuesta no se ve afectada por el uso de antiácidos.
- Es un modulador más preciso de la actividad enzimática.

1.5 Otros factores que pueden interferir en el metabolismo de los estrógenos

En un estudio multiétnico que evaluó la asociación de factores relacionados con la dieta y estilo de vida con los metabolitos de estrógenos se encontró que las concentraciones de metabolitos 2OHE1 están asociadas significativamente con la etnicidad, peso, tabaquismo y consumo de ácido hidroxibenzóico, antocianidinas (subgrupos de polifenoles cuyo aporte se atribuye principalmente al consumo de alimentos como las fresas, moras y frambuesas) y cafeína ($p < 0.05$; $r^2 = .195$) Por otro lado las concentraciones de metabolitos 16 α OHE1 se asociaron con la etnicidad, tabaquismo, consumo de cafeína y consumo de fibra total y de fibra proveniente del consumo de frutas y verduras ($p < 0.05$; $r^2 = .165$).

Este estudio también incluyó el análisis del consumo de verduras crucíferas pero no encontró ninguna relación posiblemente porque la media de consumo fue de 1/3 de porción al día, lo cual probablemente fue insuficiente para observar algún efecto protector⁸⁹.

1.5.1 Etnicidad

En el estudio multiétnico antes descrito se cuantificaron los metabolitos de estrógenos en orina en una muestra de 1881 mujeres de diferentes etnias (Africo-

Americanas, Cauásicas, Chinas, Hispanas y Japonesas) y además se evaluaron factores del estilo de vida reportando que existe una asociación entre la etnicidad y las concentraciones de metabolitos de estrógenos en orina, independientemente de la composición corporal, tabaquismo y dieta. Las mujeres de etnia caucásicas presentaron una media de la razón de metabolitos de estrógenos mayor (2.06 ± 0.04) que todas las etnias y significativamente mayor que las mujeres de etnia Afro-Americana (1.65 ± 0.05). Las mujeres con etnia China, Japonesa e Hispana presentan valores de la razón de metabolitos similares y un poco menores que las caucásicas [(1.90 ± 0.12) ; (1.82 ± 0.09) ; (1.95 ± 0.14) respectivamente]⁸⁹.

1.5.2 Composición Corporal

Diversos estudios han reportado una correlación negativa entre el peso, IMC e índice cintura/cadera con la razón de metabolitos y concentraciones de metabolitos 2 hidroxilados en mujeres premenopáusicas⁸⁹⁻⁹².

1.5.3 Ejercicio

Se ha reportado que en jóvenes atletas sometidas a entrenamiento intenso hay un incremento en la 2 hidroxilación, pero la relación entre la actividad física menos intensa y la razón 2:16 α OHE1 es menos clara y los estudios que la han evaluado no han sido consistentes^{91,93}. Un estudio determinó el efecto de 12 meses de ejercicio aeróbico de moderada intensidad en los metabolitos en orina 2OHE1, 16 α OHE1 y su razón 2:16 α OHE1 en mujeres con sobrepeso previamente sedentarias posmenopáusicas y no encontró ningún efecto significativo⁹³.

1.5.4 Tabaquismo

Se ha reportado que la 2 hidroxilación del estradiol se incrementa en mujeres fumadoras. El riesgo de cáncer de mama podría ser menor en mujeres que fuman incluso algunos estudios han mostrado que el riesgo es menor en ciertos subgrupos de mujeres fumadoras, otros estudios han mostrado lo opuesto y estos han implicado los efectos carcinogénicos de los hidrocarburos aromáticos^{95,96}.

1.5.5 Estado menopáusico, fase del ciclo menstrual y muestra de orina de 24 horas o diurna.

A partir de que surgió la asociación de los metabolitos de estrógenos y su razón con el riesgo a padecer cáncer de mama se realizaron estudios para evaluar su consistencia en las diferentes etapas de la vida de la mujer, en la fase del ciclo de las mujeres premenopáusicas y en muestras de orina de 24 horas o diurna. Los hallazgos han sido inconsistentes principalmente en lo que se refiere al efecto del ciclo menstrual en estos. Westerlind y colaboradores reportaron que no había diferencias significativas en la razón de metabolitos entre las muestra de orina de 24 horas y las de la 1ª orina de la mañana ni entre los diferentes estados menopáusicos⁹⁷. Este mismo autor refirió que incluso no se presentaron diferencias significativas de los valores durante el ciclo menstrual. Por otro lado el grupo de Chen Z⁹⁸ observó una buena correlación (0.85) de la razón de metabolitos entre una muestra de orina recolectada en cualquier fase del ciclo y el promedio de la razón de metabolitos de muestras de ocho semanas. Sin embargo el estudio del grupo de Xia Xu concluyó que los metabolitos de estrógenos incrementan significativamente (28%) durante la fase periovulatoria y media lútea en relación a la fase folicular y folicular media siguiendo los patrones del plasma de E1 y E2, siendo que la 2 hidroxilación se incrementa en una mayor magnitud que la 16 hidroxilación⁹⁹.

1.5.6 Otros componentes de la dieta

En un estudio donde se realizó una intervención con 100g de ciruela al día en 24 mujeres premenopáusicas se observó una disminución en la 16 hidroxilación al mes, dos meses y tres meses del estudio. Lo anterior se propuso por el alto contenido de fibra soluble e insoluble de las ciruelas y porque contienen un compuesto fenólico, el ácido hidroxicinámico. Se concluyo que el efecto se produjo porque la fibra soluble e insoluble acelera el tránsito intestinal y reduce la excreción de metabolitos de estrógenos por la orina¹⁰⁰, lo cual es consistente con el estudio multiétnico donde se observo que una relación entre la fibra y la 16 hidroxilación⁸⁹.

Diversos estudios han observado un efecto del consumo de Soya, específicamente de la isoflavonas (150mg/día), en el metabolismo de los estrógenos ya que incrementan la excreción urinaria de 2OHE1 y la razón 2:16OHE1. Se ha reportado que uno de los compuestos de la soya, la Genisteina es un inhibidor pobre de la enzima CYP1A1 in Vitro y un pobre inductor de la CYP1A1 en ratones, probablemente estas inconsistencias se deban a que más bien se trata de otro componente de la soya que tiene efecto en el metabolismo de los estrógenos¹⁰¹.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El incremento tan notable en la ocurrencia del Cáncer de Mama en nuestro país, particularmente en las regiones norte y occidente así como en el Distrito Federal, podría estar relacionado con los estilos de vida contemporáneos de las mujeres de estas regiones, principalmente aquellos que han provocado una exposición prolongada a los estrógenos, sedentarismo y modificaciones en los hábitos alimentarios. En las mujeres mexicanas la incidencia de cáncer mamario se empieza a incrementar a los 40 años, si se considera que de acuerdo a las proyecciones de la CONAPO en el 2006 el universo de mujeres de 40 años y más en México se estimó en 15 millones, se puede apreciar la magnitud del reto de este enorme problema de salud. Por el origen multifactorial del cáncer de mama ha sido difícil el desarrollo de métodos de prevención, sin embargo los avances en investigación a nivel básico, clínico y epidemiológico de los últimos años, han permitido identificar una serie de factores de riesgo para esta enfermedad. Entre los factores de riesgo relacionados con la exposición prolongada a los estrógenos están; la menarca temprana (< a los 12 años), menopausia tardía (> a los 50 años), nuliparidad o primer embarazo a los 35 años ó más, uso frecuente ó reciente de terapia de reemplazo hormonal y uso de anticonceptivos orales por 5 años ó más.

Los factores que tienen que ver con el estilo de vida y que se han asociado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres premenopáusicas incluyen; una estatura de 162.5 centímetros o más, un elevado peso al nacer, la ausencia de lactancia materna, el consumo de más de una copa

de alcohol al día y un bajo consumo de frutas y verduras. Recientemente también se ha propuesto al metabolismo de los estrógenos como un factor de riesgo para la enfermedad, ya que en éste, el predominio de la formación del metabolitos 16 hidroxilados sobre la producción de los 2 hidroxilados se ha asociado con mayor riesgo para cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas. Por otro lado diversos estudios también han reportado que además de la etnicidad, ciertos factores relacionados con en el estilo de vida podrían incidir en el metabolismo de los estrógenos ya que se han asociado con la inducción de su vía benigna, estos factores son; un menor peso corporal y el consumo de ciertos componentes de la dieta como las isoflavonas de la soya, los polifenoles de las fresas moras y frambuesas y los glucosinolatos de las verduras crucíferas. Varios estudios experimentales tanto en animales como en humanos han demostrado que uno de los productos de hidrólisis de los glucosinolatos, el indol 3 carbinol (I3C), produce un incremento de la producción del metabolito 2OHE1 en orina y como consecuencia también se eleva la razón 2OHE1:16alfaOHE1. Se ha descrito que lo anterior ocurre gracias a que el I3C, y específicamente el DIM induce al gen CYP1A1, que es el responsable de la hidroxilación en el carbono 2 de la estrona, favoreciendo así la formación de 2OHE1. La eficacia de la suplementación con I3C en mujeres (para inducir la vía benigna del metabolismo de los estrógenos) se ha reportado en algunos ensayos clínicos con muestras pequeñas y un ensayo fase 1, estos estudios evaluaron su tolerancia y la dosis que produce el mayor efecto. No obstante también se ha observado que el I3C es muy inestable (poco efectivo) y muy reactivo (genera subproductos de dudosa seguridad). En el caso de su dímero, el DIM, no existen estos inconvenientes y en estudios experimentales ha mostrado ser el compuesto específico para el efecto benéfico en los metabolitos de estrógenos. Con el DIM solo se ha realizado un estudio piloto en mujeres posmenopáusicas con historia personal de cáncer de mama en estadios tempranos y se observó un incremento de la 2 hidroxilación. Debido a que no se conoce el comportamiento de las concentraciones de estos metabolitos en nuestra población, sería importante describir su comportamiento. Por otro lado ya que se desconoce la efectividad de la suplementación con DIM en las concentraciones de los

metabolitos de estrógenos urinarios y su razón en mujeres sin cáncer de mama, también sería importante evaluarla en poblaciones en las que empieza a incrementar el riesgo para su desarrollo (premenopáusicas mayores de 35 años), información que además de ser útil para la industria farmacéutica y alimentaria permitirá contribuir a plantear estrategias de prevención para esta neoplasia maligna en nuestro país. Además, el éxito de estas intervenciones podría suponer un ahorro muy importante en salud pues es un hecho bien reconocido que el tratamiento de esta enfermedad es muy costoso y en muchas ocasiones inaccesible para un sector importante de la población.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es efectiva la suplementación con DIM para incrementar la razón de metabolitos de estrógenos (2:16 α OHE1) en orina de mujeres con riesgo para desarrollar cáncer de mama?

IV. OBJETIVOS

4.1 General

Evaluar la efectividad de la suplementación con DIM en el incremento de la relación 2OH-E1:16 α OH-E1 en mujeres con riesgo de cáncer de mama para contribuir a generar una herramienta de prevención temprana de esta enfermedad.

4.2 Específicos

- Cuantificar las concentraciones de metabolitos de estrógenos (2OHE1 y 16 α OHE1) y su relación antes, durante y después de la suplementación (DIM ó placebo) en mujeres mexicanas con riesgo de cáncer de mama.
- Comparar la excreción urinaria de 16 α hidroxiestrone resultante de la suplementación con DIM y placebo.
- Comparar la excreción urinaria de 2 hidroxiestrone resultante de la suplementación con DIM y placebo.
- Comparar la relación 2OHE1:16 α OHE1 urinaria resultante de la suplementación con DIM y placebo.
- Evaluar la adherencia a la suplementación con DIM

- Identificar los efectos secundarios a la suplementación con DIM.

V. HIPOTESIS

- La relación 2OHE1:16αOHE1 será mayor en las mujeres con riesgo de cáncer de mama que reciban suplementación con DIM que en las que reciban placebo.

VI. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

Se realizará un estudio clínico controlado en paralelo doble ciego diseñado con base en el Consenso Internacional (CONSORT) (Anexo 3).

6.1 Descripción de la población

Mujeres que acuden al Servicio de Uroginecología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

6.2 Descripción de la muestra

Considerando que: se tendrán dos grupos de comparación (Placebo y 75mg DIM); con base en la literatura se espera encontrar una diferencia en la media de la razón de la excreción de metabolitos (2OH-E1:16alfaOH-E1) de .48⁷⁸ de cada uno de los grupos de suplementación con respecto al grupo placebo; otros estudios han reportado una desviación estándar de .77⁸⁵ en la razón de las concentraciones de metabolitos; se calcula con una alfa de 0.05 y un poder del 80%; se requieren aproximadamente 31 mujeres por grupo más un 10% para reponer pérdidas en el seguimiento, lo que da un total aproximado de 35 mujeres por grupo¹⁰².

$$n = 2 \left[\left(\frac{z_{\alpha} - z_{\beta}}{M_1 - M_2} \right) DE \right]^2$$

n=número de pacientes por grupo de suplementación

M = media

DE= desviación estándar

α=0.05

$$\beta=0.20$$

$$M_2-M_1=0.48$$

$$DE=0.77$$

$$M_2-M_1=0.48$$

$$Z_\alpha=Z_{1-\alpha}=Z_{1-0.05}=Z_{.95}= 1.645$$

$$Z_\beta=Z_{1-\beta}=Z_{1-0.20}=Z_{.80}= -0.84$$

$$n = 2 \left[\left(\frac{1.645 - (-0.84)}{0.48} \right) 0.77 \right]^2$$

$$n = 31.78 \times 1.1$$

$$n = 34.96$$

6.3 Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Mujeres premenopáusicas
- De 35 a 50 años de edad
- No fumadoras
- Ciclos menstruales normales
- No embarazadas ni en periodo de lactancia
- Sin adicción al alcohol (>2 copas/día)
- Presentar una razón de metabolitos de estrógenos menor o igual a .9.

Criterios de exclusión:

- Consumir medicamentos que interfieran con metabolismo de estrógenos (anticonceptivos hormonales, cimetidina, tiroxina, suplementos de ácidos grasos n-3 o antidepresivos).
- No brindar su consentimiento libre e informado
- Presentar alguna enfermedad endócrina

Criterios de eliminación:

- Embarazo
- Consumir medicamentos que interfieran con metabolismo de estrógenos (anticonceptivos hormonales, cimetidina, tiroxina, suplementos de ácidos grasos n-3 o antidepresivos).

6.4 Asignación a los grupos de estudio

Las mujeres que cumplían con los criterios de inclusión se asignaron por medio de un sorteo sin reemplazo a uno de los dos grupos de estudio para los cuales tanto el investigador como el paciente estaban cegados. Lo anterior por medio de la numeración de acuerdo al contenido de las cápsulas (1 o 2), de los 60 frascos por otro investigador ajeno al estudio. Las cápsulas y los frascos donde éstas estaban contenidas tanto de DIM como de placebo tenían las mismas características (color y tamaño). Al finalizar el estudio el investigador ajeno al estudio proporcionó el número asignado según el contenido de las cápsulas de cada frasco:

Grupo 1: Placebo

Grupo 2: 75 mg de DIM

6.5 Variables (Anexo 8)

ANTECEDENTES

Edad

Antecedentes sociodemográficos:

Estado Civil
Ocupación
Nivel Socioeconómico

Alimentación

Consumo de:
Energía
Hidratos de carbono
Proteína
Grasa
Grasa saturada
Grasa monoinsaturada
Grasa polinsaturada
Colesterol
Ácido fólico
Verduras crucíferas

Estado de Nutrición

Sobrepeso u obesidad
Distribución de grasa corporal
Peso
Estatura
Grasa corporal

Actividad Física

Estímulos estrogénicos

Endógenos
Menarca temprana
Edad de menarca
Lactancia materna
Nuliparidad o Embarazo tardío
Exógenos
Uso prolongado de anticonceptivos

Antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama

INDEPENDIENTES E

INTERMEDIAS

Adherencia

Esquema suplementación

RME

DEPENDIENTE

Efectos secundarios

6.6 Descripción de acciones a seguir

6.6.1 Estandarización en el método de cuantificación de metabolitos de estrógenos (2OHE1 y 16alfaOHE1) ESTRAMET™ 2/16 URINARY KIT en mujeres mexicanas (Anexo 4).

6.6.2 Cuantificación del riesgo de cáncer de mama según la razón de metabolitos de estrógenos (riesgo < .9)⁸⁵.

Actividades:

- Revisar diariamente en el servicio de uroginecología del INPerIER los expedientes de las mujeres que acuden a consulta externa a fin de detectar a las mujeres que cumplan los criterios de inclusión.
- Entrevistar a estas mujeres para corroborar los otros criterios de inclusión y exclusión
- Cuantificar las concentraciones de metabolitos de estrógenos en orina para conocer la presencia de una razón de metabolitos de estrógenos < 0.9.
- Proporcionar resultado e invitar a las mujeres que presenten este factor de riesgo (razón de metabolitos de estrógenos < a 0.9) a participar en el proyecto de suplementación con DIM.
- A las mujeres con ausencia de este factor de riesgo (razón de metabolitos de estrógenos > o = a 0.9), proporcionar resultado y orientación nutricional enfocada al mantenimiento (IMC de 19.0 a 24.9) ó disminución (IMC > ó = 25) de peso y al incremento en el consumo de frutas y verduras.

6.6.3 Inclusión de las mujeres en el estudio de suplementación con DIM

Actividades:

- Después de que se les explicó a las pacientes en qué consistía el estudio, a las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión se les citó para proporcionarles una carta de consentimiento informado mencionándoles que tuvieran la libertad de aclarar cualquier tipo de duda que pudiera surgir. Una vez que la mujer dio

lectura a la carta, la comprendió y aceptó participar, se le solicitó la firma de ésta.

- En la misma cita que cada mujer firmó la carta se programó otra cita entre el día 12 y 15 del ciclo menstrual
- En las citas se realizaron las siguientes evaluaciones:

➤ Socioeconómica (1ª cita):

Con base en los criterios de la Asociación Mexicana de Agencias de Mercado y Opinión 2005 [http:// www.amai.org/](http://www.amai.org/) ¹⁰³

➤ Nutricia:

Considerando tanto indicadores antropométricos (peso, estatura y perímetros de muñeca, cintura y cadera), de composición corporal (% de grasa corporal y masa magra por el método de desplazamiento de aire) y dietéticos (recordatorio de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos del último año).

Las mediciones de los indicadores antropométricos se realizaron utilizando la técnica de Lohman¹⁰⁴.

La información se procesó con el sistema Nutrikcal que esta estandarizado para los alimentos habitualmente consumidos en México.

➤ Historia clínica completa -Anexo 5- (1ª cita).

➤ Primera orina de la mañana

La cuantificación de 2-hidroxiestrón y 16 α hidroxiestrón se realizó empleando un estuche comercial (ESTRAMETTM)⁸⁵. Todas las mediciones se realizaron por triplicado por personal previamente estandarizado. Se colectaron las muestras de orina en condiciones basales, 30 días después del inicio de la suplementación y 30 días después de haber concluido, a fin de evaluar longitudinalmente los cambios en la excreción urinaria de metabolitos estrogénicos (evaluación a los 30 días) y la permanencia de la respuesta una vez suspendida la suplementación (evaluación a los 60 días).

➤ Adherencia y efectos secundarios

En la primera evaluación se entregó a la mujer un calendario para que diariamente registrara el consumo u omisión del suplemento (Anexo 6) (compuesto activo o placebo) así como una serie de efectos secundarios a fin de

evaluar la adherencia y seguridad de los suplementos. Además se solicitó a las participantes que devolvieran el frasco del suplemento para posteriormente hacer el conteo de pastillas que sobraron.

6.7 Grupos de tratamiento

Se asignó a 60 mujeres a cada uno de los grupos de estudio

- 30 al Grupo 1 = Placebo
- 30 al Grupo 2 = DIM Bio Response (3-3 di-índol-metano) 75 mg

6.8 Aspectos Éticos.

Se considera que este estudio es de riesgo mínimo según el ítem II del artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Las mujeres que participaron en el estudio firmaron una carta de consentimiento informado, en donde se les explicó en qué consiste el estudio, las ventajas y posibles desventajas de su participación, así como también se les informó que estaban en libertad de decidir o no ser incluidas en el estudio (Anexo 7). Esta línea de Investigación fue parte del proyecto “Cáncer de Mama”, incluido en el Macroproyecto “Nuevas Estrategias Epidemiológicas, Genómicas y Proteómicas en Salud Pública” con registro SDEI.PTID.05.3 en el Programa Transdisciplinario en Investigación y Desarrollo para Facultades y Escuelas de la Secretaría de Desarrollo Institucional de la UNAM.

VII OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Anexo 8

VIII PLAN DE ANALISIS.

Las diferencias entre las características basales se evaluaron utilizando la prueba T de Student para las variables paramétricas con distribución normal, U Mann-Whitney para las que no tenían distribución normal y χ^2 para las no paramétricas.

El cambio de los metabolitos de estrógenos y la razón de metabolitos de estrógenos en cada grupo se evaluó por medio de la prueba de Wilcoxon y por otro lado la

comparación del efecto entre grupos, de los valores de las concentraciones de los metabolitos de estrógenos y la razón de metabolitos de estrógenos así como de sus diferencias, se realizó por medio de la prueba U de Mann-Whitney.

IX RESULTADOS

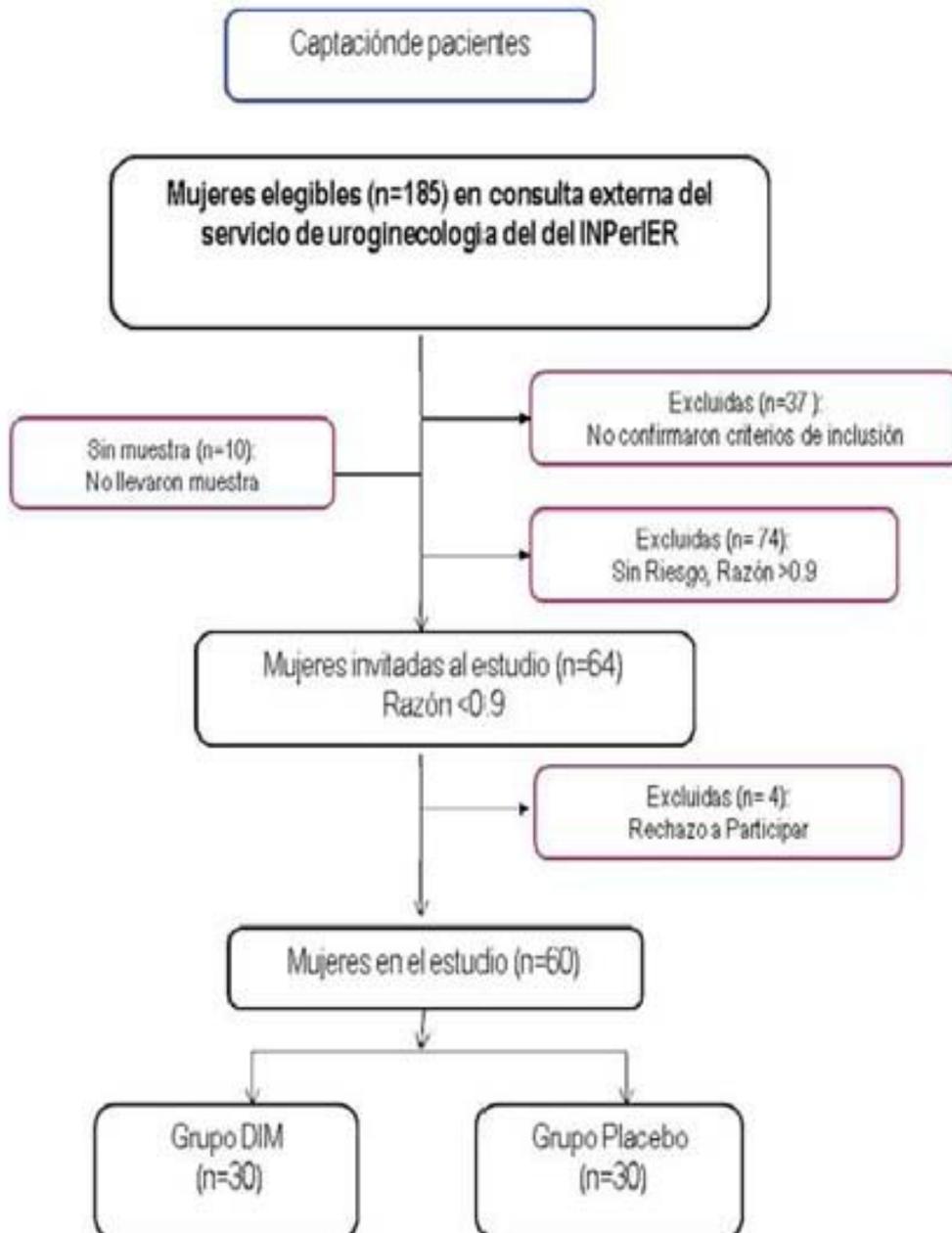
9.1 Reclutamiento y asignación de pacientes a los grupos de suplementación (diagrama 1).

Al revisar los expedientes clínicos y verificar la presencia de por lo menos un factor de riesgo para cáncer de mama y los criterios de inclusión, se invitó a 185 mujeres a determinar su riesgo de cáncer de mama a partir de la razón de metabolitos de estrógenos en orina (2:16OHE1). 37 mujeres fueron excluidas pues en la entrevista a profundidad no confirmaron los criterios de inclusión. 10 de las 138 pacientes que sí cumplieron con los criterios de inclusión no llevaron su muestra de orina para determinar riesgo. Por lo anterior se tuvo un tasa de participación del 93% en la determinación de riesgo para cáncer de mama, a través de la razón de metabolitos de estrógenos en orina.

Se realizó la determinación de metabolitos de estrógenos en orina a 138 pacientes de las cuales 74 (50.38%) no presentaron riesgo (razón 2:16 α OH-E1 \geq 0.9) y 64 (49.62%) presentaron concentraciones menores a .9 (interpretándose como riesgo de cáncer de mama).

De estas 64 pacientes con riesgo, cuatro pacientes (6.2%) no aceptaron participar en el estudio y 60 aceptaron de forma libre e informada participar en el estudio y fueron aleatorizadas por sorteo sin reemplazo para ser asignadas a los dos grupos: suplementación con 75 mg de DIM (n=30) y grupo placebo (n=30).

Diagrama 1.



La tabla 2 muestra que las mujeres a las cuales se les determinó el riesgo se encuentran en una media de IMC de 27.9, que según la clasificación del IMC en la NOM-174-SSA1-1998 para el manejo de la obesidad, cae dentro del rango de obesidad. Según el IMC solo el 21.2% de estas mujeres se encontraban dentro de un peso normal, el 24.51% presentaban sobrepeso y el 54.7% obesidad. Por otro lado la media de edad fue de 43 años y la edad de la menarca se ubica ligeramente arriba del valor que se considera como menarca temprana (< 12) y finalmente la media de la razón de metabolitos de estrógenos fue de 1.11, valor cercano al rango que sugiere riesgo (<0.9).

Tabla 1. Características generales de las 138 mujeres a las que se les determino el riesgo para cáncer de mama.

	Media ± D.E
Edad (años)	43.0 ± 4.0
Peso (kg)	66.9 ± 9.5
IMC	27.9 ± 3.7
Edad de menarca (años)	12.5 ± 1.6
2OHE1	12.9 ± 6.9
16OHE1	13.1 ± 5.6
2:16OHE1	1.1 ± 0.8

9.2 Características basales de los grupos

En las pacientes con riesgo para cáncer de mama (razón <0.9), se correlacionó la magnitud de este riesgo con otros factores de riesgo para cáncer de mama relacionados con la exposición endógena y exógena a los estrógenos y con aquellos relacionados con el estilo de vida. Se observó una correlación positiva entre la razón de metabolitos de estrógenos y la frecuencia de consumo de cereal alto en fibra ($r = .275$; $p = .038$) y al correlacionar cada metabolito por separado se presentó una correlación negativa leve entre la 16OHE1 y la frecuencia de consumo de brócoli ($r = -.221$; $p = 0.09$).

En las características sociodemográficas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 3). Más de la mitad de las pacientes son casadas y el 26.7% son solteras.

En ambos grupos, el 50% de las mujeres se dedican al hogar y la otra mitad reportaron trabajar, principalmente como empleadas domésticas y solo un 10% son profesionistas. Según la clasificación de la AMAI, la mayoría de las mujeres de los dos grupos pertenecen a un nivel socioeconómico medio (D+) y aproximadamente una cuarta parte de ellas a un nivel medio alto (C). El porcentaje de pacientes que se ubicó en el nivel alto (C+) fue menor en el grupo placebo (3%) que el grupo DIM (16.7%), sin embargo esta diferencia no fue significativa. Ninguna de las mujeres perteneció a un nivel bajo (E).

Tabla 3. Características Sociodemográficas de los grupos

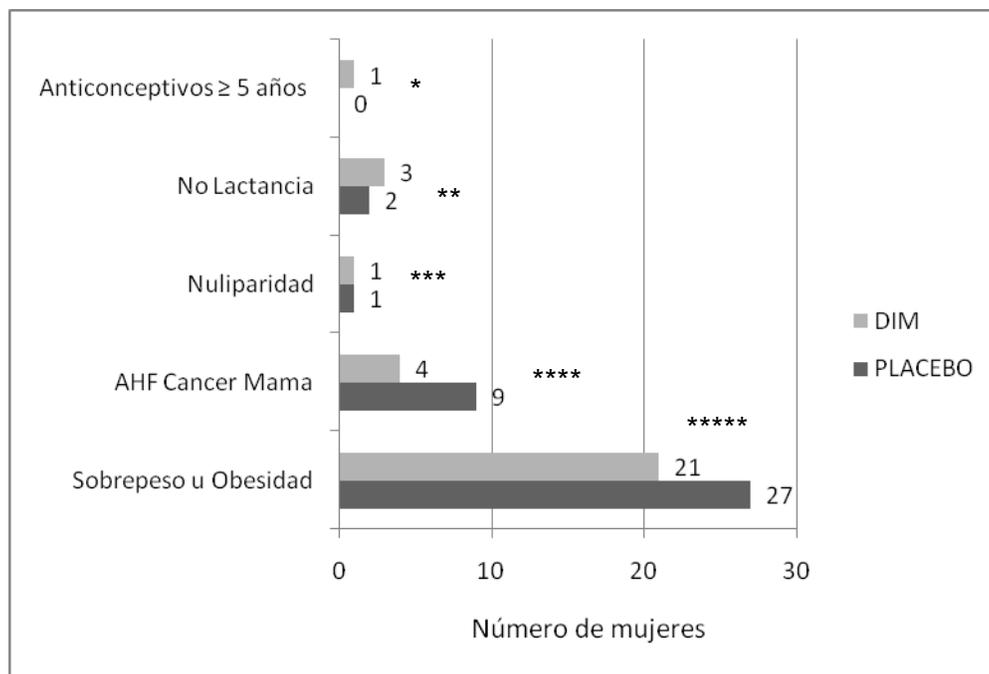
VARIABLE	GRUPO PLACEBO	GRUPO DIM	TOTAL	X ²	P
	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)		
Estado Civil				.65	2.48
Soltera	30.0	23.3	26.7		
Unión libre	6.7	10.0	8.3		
Casada	60.0	63.3	61.7		
Separada	3.3	0.0	1.7		
Viuda	0.0	3.3	1.7		
Ocupación				.67	2.37
Empleada doméstica	26.7	16.7	21.7		
Hogar	43.3	56.7	50.0		
Comerciante	10.0	13.3	11.7		
Empleada	10.0	3.3	6.7		
Profesionista	10.0	10.0	10.0		
Nivel Socioeconómico				.49	3.45
Bajo (E)	0.0	0.0	0.0		
Medio Bajo (D)	23.3	16.7	20.0		
Medio (D+)	30.0	33.3	31.7		
Medio Alto (C)	26.7	20.0	23.3		
Alto (C+)	3.3	16.7	10.0		
Muy Alto (AB)	16.7	13.3	15.0		

No se observaron diferencias significativas entre grupos. Se utilizó la prueba de X²

En la evaluación basal de los factores de riesgo, no se observaron diferencias significativas ($p \leq 0.05$) entre los grupos de estudio (Gráfica 1). Sin embargo en la presencia de sobrepeso u obesidad hubo una fuerte tendencia, casi significativa, de una mayor frecuencia de mujeres con este factor de riesgo en el grupo placebo. Según la clasificación del IMC en la NOM-174-SSA1-1998 para el manejo de la obesidad, el 90%

(21) de las pacientes del grupo placebo y el 70% (27) del grupo DIM presentaron sobrepeso u obesidad. Por otro lado el no haber amamantado, la nuliparidad y el uso de anticonceptivos hormonales por más de 5 años fueron los factores de riesgo menos frecuentes. Los antecedentes familiares de cáncer se distribuyeron de manera desigual, por un lado, el 30% (9) del grupo placebo refirieron tener al menos un familiar que padeció o padece de cáncer de mama, en tanto que en el grupo DIM solo el 13.3% (4) presentaron este factor de riesgo; sin embargo, esta diferencia tampoco fue significativa. Cabe aclarar que el hecho de no haber incluido la opción “no sé”, al preguntar sobre los antecedentes familiares de cáncer de mama, pudo haber subestimado la presencia de este factor de riesgo en la población de estudio.

Gráfica 1. Frecuencia de Factores de Riesgo para Cáncer de Mama



Se utilizó la prueba de χ^2
 n = 30 mujeres en ambos grupos
 * $\chi^2=1.02$ p=0.31; ** $\chi^2=.31$ p=0.58; *** $\chi^2=.35$ p=0.55;
 **** $\chi^2=2.45$ p=0.12; ***** $\chi^2=3.75$ p=0.053.

Los factores de riesgo para cáncer de mama no modificables como lo son la edad, edad de menarca y la estatura así como los indicadores antropométricos y metabolitos de estrógenos fueron similares en ambos grupos (Tabla 3). Sin embargo solo se observó una tendencia en el caso de la estatura, ya que las mujeres del grupo

placebo (153.23 cms) presentaron una menor estatura que las del grupo DIM (155.64 cms), sin que esta diferencia resultara significativa.

La media de edad de las pacientes fue de 42 años, la edad de menarca de 12 años y las mujeres del estudio en promedio tuvieron 2 hijos.

Las pacientes en promedio tienden a la obesidad; de hecho la media del índice de masa corporal fue de 28.15. Además según el índice de masa corporal (IMC) hubo un porcentaje menor de mujeres con diagnóstico normal en el grupo placebo -10% (3)- que en el grupo DIM -30% (9)-. De forma similar, aunque menos evidente, sucedió con la presencia de sobrepeso, ya que el 33.33% (10) de las mujeres del grupo placebo y el 16.67% (5) de las del grupo DIM lo presentaron sin embargo, a pesar de estas tendencias, las diferencias no fueron significativas. Finalmente el 56.67% (17) del grupo placebo y 53.33% (16) del grupo DIM presentaron obesidad (Gráfica 2).

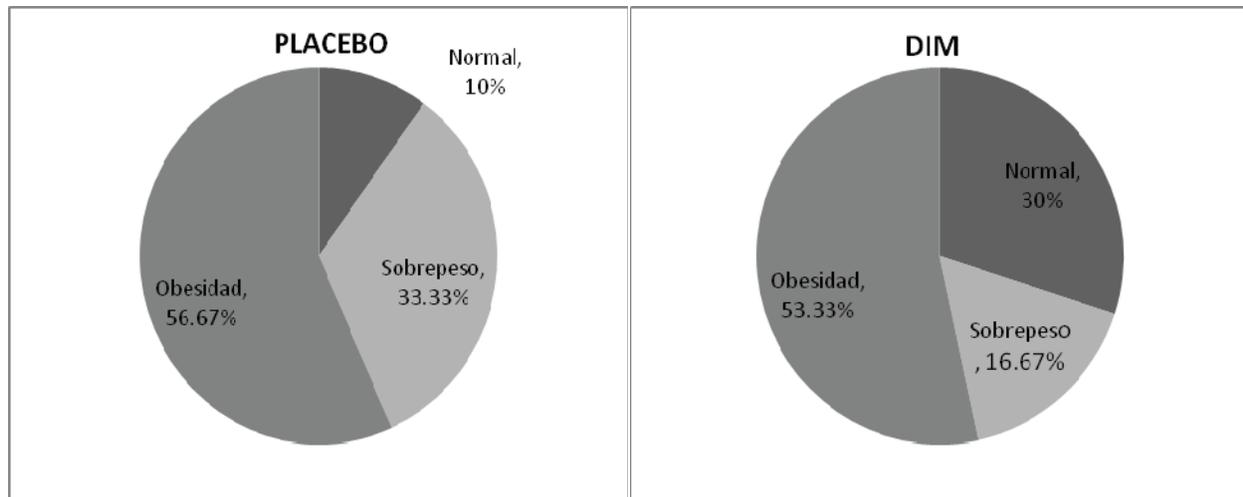
El perímetro de cintura de las pacientes tuvo un promedio de 97.7 centímetros (Tabla 4). Cabe destacar que estos valores indican que las mujeres del estudio tienen obesidad de tipo abdominal, ya que según la definición de la *“American Heart Association”* y el *“US Department of Agriculture”*, se dice que esta última está presente cuando el perímetro de cintura en las mujeres es mayor o igual a 88 cm. De hecho el 90% de las pacientes del estudio tuvieron un perímetro de cintura ≥ 88 cm. Lo anterior nos dice entonces que además de que el 80% de las pacientes presentaron sobrepeso u obesidad, casi todas las mujeres (90%) presentan una distribución de grasa de tipo androide, aún aquellas con IMC normal.

Tabla 4. Factores de Riesgo para Cáncer de Mama

VARIABLE	GRUPO PLACEBO		GRUPO DIM		TOTAL		P
	Media ±	D.E.	Media ±	D.E.	Media ±	D.E.	
Edad (años)	42.03	4.25	42.70	3.82	42.37	4.02	0.52
Edad Menarca (años)	12.23	1.79	12.67	1.63	12.45	1.71	0.33
Paridad	2.00	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00	0.58
Estatura (cm)	153.23	4.79	155.64	5.60	154.44	5.31	0.08
Peso (kg)	66.61	9.95	66.94	10.06	66.77	9.92	0.90
IMC	28.72	4.55	27.59	3.45	28.15	4.05	0.28
P. cintura (cm)	98.51	9.62	96.90	9.41	97.72	9.45	0.56
P. cadera (cm)	103.10	8.87	101.23	7.59	102.20	8.26	0.39
Indice Cintura/Cadera	0.96	0.05	0.97	0.05	0.96	0.05	0.63
Grasa (kg)	25.10	7.86	23.43	7.04	24.27	7.45	0.39
Masa magra (kg)	41.51	3.89	42.75	6.35	42.13	5.26	0.36

Sin diferencias significativas entre grupos. Se utilizó la prueba T de student

Gráfica 2. Diagnóstico Antropométrico según IMC

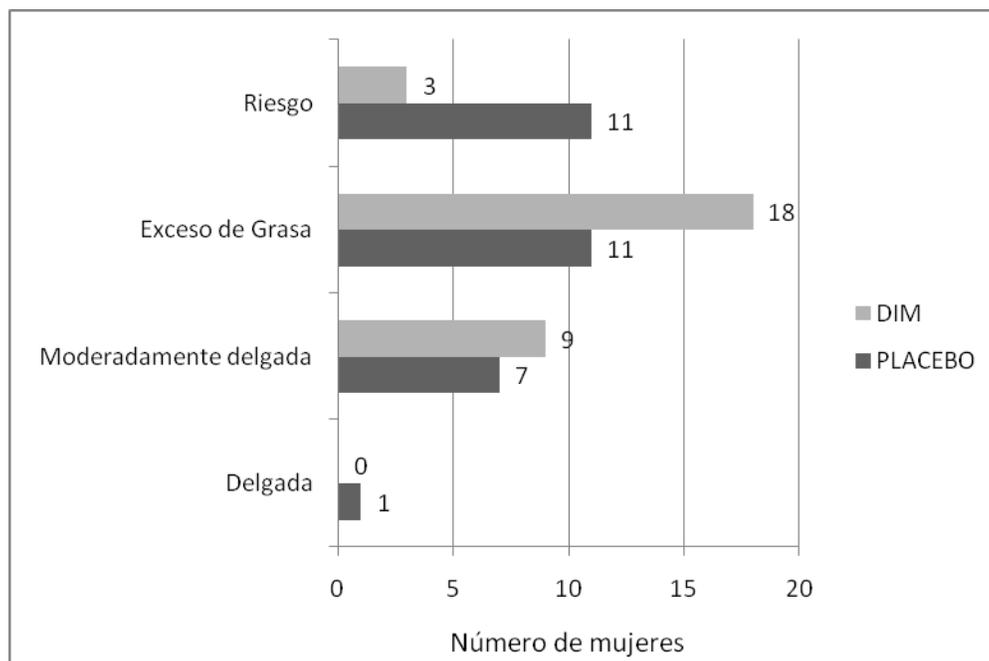


De acuerdo a la NOM-174-SSA1-1998, Para el manejo integral de la obesidad Se utilizó la prueba de χ^2 ($\chi^2 = 4.70$; $p = 0.10$)

Considerando que el porcentaje de grasa es un indicador antropométrico más preciso que el IMC para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad, a las pacientes del estudio también se les determinó su % de grasa por medio de la técnica de pletismografía por desplazamiento de aire (BODPOD). De acuerdo a éste, el 72% (43) de las pacientes presentaron un porcentaje de grasa excesivo o de riesgo (Gráfica 3). Lo anterior se aproxima al diagnóstico por IMC, donde el 80% (48) de las pacientes tuvieron un diagnóstico de sobrepeso u obesidad. A pesar de que hubo una diferencia casi significativa ($p=0.06$) en la distribución de las pacientes en los diferentes diagnósticos

de acuerdo al porcentaje de grasa, el número de mujeres que presentaron un diagnóstico de exceso de grasa y de riesgo en el grupo DIM (21) fue similar al del grupo placebo (22).

Gráfica 3. Diagnóstico Antropométrico según Porcentaje de Grasa



De acuerdo a información de; American Collage of Sports Medicine: the American Council on Exercise y Exercise Physiology (4ª Ed) de McArdle, Katch y Katch.
Se utilizó la prueba de χ^2 ($\chi^2 = 7.51$; $p = 0.06$)

Respecto a la presencia de sedentarismo tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos y a pesar de que el 50.0% del grupo placebo y el 63.3% del grupo DIM reportaron no practicar ningún tipo de actividad física, del porcentaje restante que sí refirió practicarla, solo 3 mujeres del grupo placebo y 6 mujeres del grupo DIM cubrieron la recomendación necesaria para disminuir el riesgo de cáncer de mama (30 minutos diarios de actividad física moderada). Esto es, 90% de las mujeres del grupo placebo y 80% de las del grupo DIM presentan sedentarismo, que es considerado un factor de riesgo para cáncer de mama. Por otro lado, como era de esperarse, se encontró una correlación negativa y marginalmente significativa entre el IMC y las horas de actividad física a la semana ($r = -.226$; $p < .08$).

En lo que se refiere a los factores dietéticos (tabla 5 y 6), tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos. El consumo de energía se encuentra dentro del porcentaje de adecuación (91%), calculado de acuerdo con su edad y nivel de actividad física. En el caso del consumo de proteína aunque el porcentaje de consumo de proteína fue un poco mayor al recomendado (15-20%)¹⁰⁵, tomando en cuenta la media de peso (66.77 kg), las mujeres del estudio consumen en promedio .91 gramos de proteína por kilo de peso, valor que está muy próximo de la recomendación de consumo de este macronutriente (0.83 g/kg)¹⁰⁵. Por otro lado, a pesar de que tanto el porcentaje consumo de grasa total y colesterol se encuentran dentro de los márgenes recomendados (20-35% grasa y <300mg colesterol), la distribución de las grasa saturadas, polinsaturadas y monoinsaturada no es la adecuada ya que cada una de ellas debe representar aproximadamente la tercera parte del total de grasas y se observa un predominio de consumo de grasa saturada y un consumo pobre de grasas polinsaturadas¹⁰⁵. Finalmente la mediana de consumo de ácido fólico en esta población se encuentra muy por debajo de la ingestión diaria sugerida (IDS) para mujeres no embarazadas (460 µg)¹⁰⁶.

Tabla 5. Consumo de Energía y Nutrientos

VARIABLE	GRUPO PLACEBO		GRUPO DIM		TOTAL		U	P
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango		
Energía (Kilocalorias)	1389.5	1183.0-1819.7	1656.5	1018.2-1965.7	1410.0	1087.2-1902.0	440.0	.88
Hidratos de Carbono (g)	194.9	161.9-264.9	194.7	142.8-258.1	194.8	156.1-259.5	405.0	.51
Proteínas (g)	59.3	45.1-83.0	63.0	41.0-86.2	60.8	43.9-84.3	432.0	.79
Grasa (g)	43.4	31.7-59.3	49.3	28.5-69.8	46.8	30.8-68.0	431.5	.78
saturada (g)	12.5	9.3-15.8	13.4	8.9-23.7	12.7	9.4-19.8	360.5	.19
monoinsaturada (g)	11.1	8.3-22.5	12.5	7.5-25.6	11.1	7.8-23.7	433.5	.81
poliinsaturada (g)	6.3	3.9-9.5	7.9	4.1-10.5	6.8	4.0-10.2	384.0	.33
colesterol (mg)	192.0	113.2-341.2	186.0	118.5-309.5	189.0	115.7-312.5	437.5	.85
Ácido Fólico (µg)	90.2	53.7-192.4	94.8	76.4-195.8	92.3	64.7-190.7	398.0	.44

Sin diferencias significativas entre grupos. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney

Tabla 6. Porcentaje de Consumo de Macronutrientos

VARIABLE	GRUPO PLACEBO	GRUPO DIM	TOTAL	U	P
	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)		
Hidratos de Carbono	55.5 (51.7-64.2)	52.5 (49.5-60.0)	54.0 (50.2-61.0)	335.0	.09
Proteínas	16.0 (14.0-20.2)	18.0 (15.00-19.0)	17.0(14.2-19.0)	414.0	.59
Grasa	29.5 (22.0-33.0)	28.6 (22.7-37.0)	29.0 (22.2-33.0)	391.5	.39

Sin diferencias significativas entre grupos. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney

En general ni los porcentajes de la frecuencia de consumo de cualquier verdura crucífera (Tabla 6) ni los de cada una de ellas, presentaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (Gráfica 4).

Tabla 6. Frecuencia de consumo de Cualquier verdura Crucífera por grupo de estudio

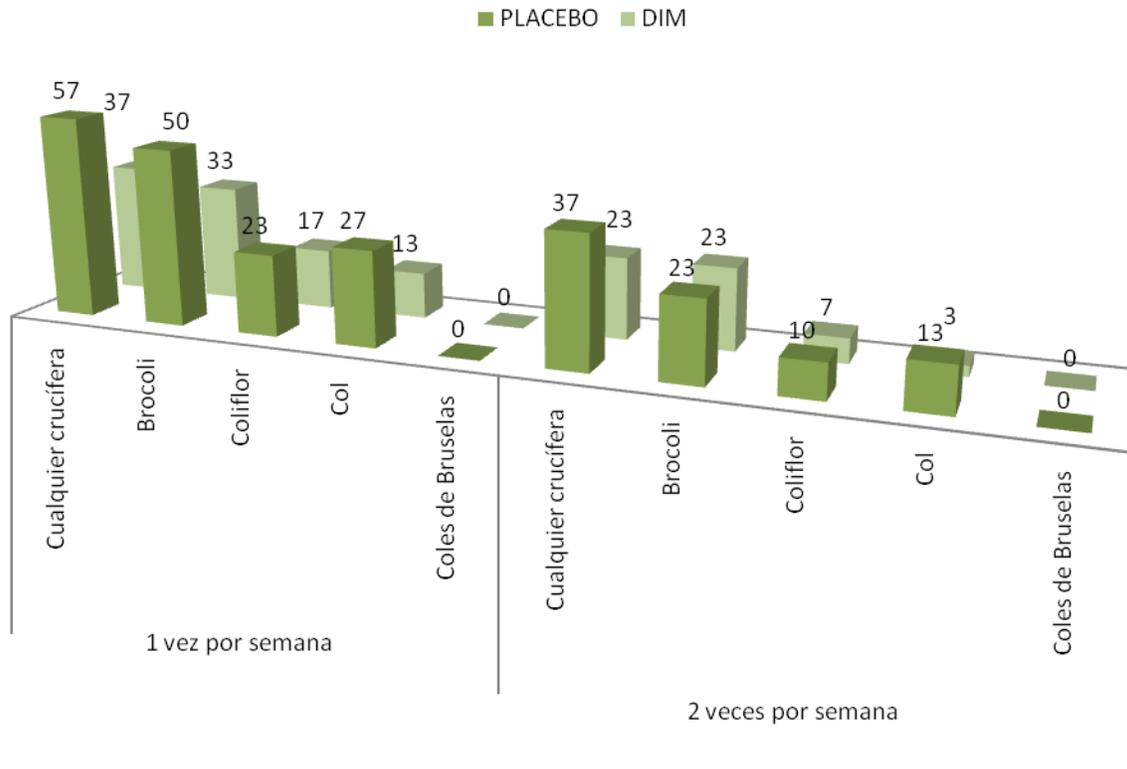
FRECUENCIA DE CONSUMO	Grupo PLACEBO	Grupo DIM	X ²	P
Una porción por lo menos una vez a la semana	56.7%	36.7%	2.41	.12
Una porción por lo menos dos veces a la semana	36.7%	23.3%	1.20	.27

Se utilizó la prueba de X²

Tamaño de la porción: 1 taza (≈92g) crudas ó ½ taza cocida

El brócoli fue la verdura crucífera de mayor consumo, la coliflor y la col tuvieron un consumo menor y muy similar entre ellas y ninguna de las pacientes refirió consumir por lo menos una vez a la semana las coles de bruselas. Al incluir solo a las pacientes que consumen crucíferas por lo menos dos veces a la semana, el porcentaje es aún menor, disminuyendo de un 50% en el grupo placebo y 33.3% en el grupo DIM a un 23.3% en ambos grupos en el caso del brócoli y en el caso de las otras crucíferas el porcentaje disminuye más de la mitad (Gráfica 4).

Gráfica 4. Porcentaje de pacientes con consumo de una porción de crucíferas una vez por semana o más (equivalente a 13.14g al día ó más) y dos veces a la semana o más (equivalente a 26.26g al día ó más).



Tamaño de la porción: 1 taza (≈92g) crudas ó ½ taza cocida
Se utilizo la prueba de X^2 $p > 0.18$ para todas las categorías.

9.3 Efecto de la suplementacion con DIM

Antes del inicio de la suplementación, las medianas de las concentraciones de metabolitos de estrógenos en orina 2OHE1 y 16OHE1, fueron similares entre ambos grupos.

En la tabla 8 se presentan los valores de estos a los 30 días de haberse iniciado la suplementación (30 días de estudio) y a los 30 días de concluirse (60 días de estudio).

A los 30 días del estudio tanto en el grupo placebo como el grupo de suplementación se incrementaron significativamente las concentraciones de **2 hidroxilados** ($p = 0.001$). En cambio de los 30 a los 60 días de estudio, éstos

disminuyeron de 19.80 a 17.22 en el grupo placebo y de 21.18 a 14.99 en el grupo DIM, siendo que este decremento solo fue significativo para este último ($p=0.021$).

Por otro lado la mediana de los **16 hidroxilados** se mantuvo prácticamente constante en el grupo placebo durante el estudio. En cambio, en el grupo DIM éstos incrementaron significativamente a los 30 días de estudio de 14.73 a 21.86 ($p = 0.005$) y disminuyeron significativamente de 21.86 a 11.78 a los 60 días del estudio ($p = 0.001$). En lo que respecta a las diferencias de las medianas entre el grupo placebo y el grupo DIM, en el caso de los **16 hidroxilados**, solo fueron significativas e a los 60 días del estudio, donde el grupo placebo presentó un valor mayor (17.99) con respecto al grupo DIM (11.78) ($p=0.02$).

Tabla 8. Metabolitos de Estrógenos 2OHE1 y 6αOHE1 al inicio, a los 30 y a los 60 días del estudio

VARIABLE	GRUPO PLACEBO			GRUPO DIM		
	Mediana	Rango IQ	P	Mediana	Rango IQ	P
2OHE1						
Basal	13.19	9.50-17.32	.039 ^c	12.61	8.32-18.09	.147 ^c
30 días	19.80	13.75-25.44	.001 ^a	21.18	15.95-24.67	.001 ^a
60 días	17.22	13.48-23.08	.206 ^b	14.99	12.00-20.37	.021 ^b
16αOHE1						
Basal	16.50	13.25-19.29	.430 ^c	14.73	11.83-19.05	.103 ^c
30 días	17.11	13.72-24.70	.460 ^a	21.86	16.15-28.32	.005 ^a
60 días*	17.99	14.50-24.16	.630 ^b	11.78	7.47-19.93	.001 ^b

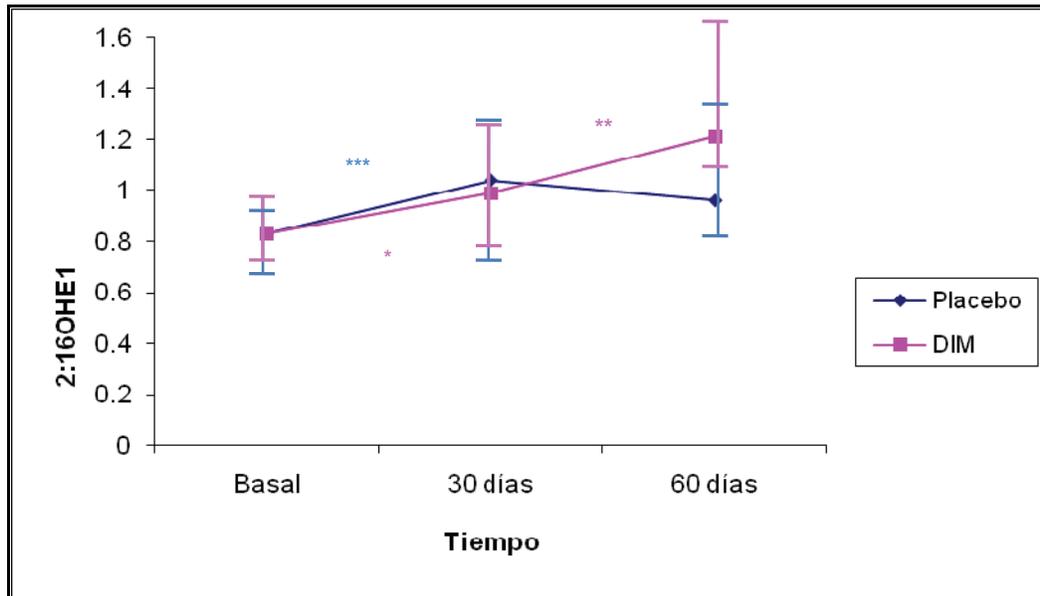
Se utilizó la prueba de Wilcoxon para evaluar el cambio en cada grupo

a: Basal a 30 días; b:30 días a 60 días; c: Basal a 60 días

Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar los grupos, y solo fueron diferentes las concentraciones de 16αOHE1 a los 60 días (* $p = 0.02$)

La razón de metabolitos de estrógenos 2:16OHE1 se observó en ambos grupos un incremento significativo a los 30 días de 0.82 a 1.04 en el grupo placebo y de 0.83 a 0.99 en el grupo DIM. De los 30 días a los 60 días del estudio, la razón disminuyó de 1.04 a 0.96 en el grupo placebo y ocurrió otro incremento significativo de 0.98 a 1.21 en el grupo DIM. El cambio de la mediana de la razón de metabolitos de estrógenos Basal a los 60 días de estudio fue de 0.82 a 0.96 en el grupo placebo y de 0.83 a 1.21 en el grupo DIM, siendo este último más significativo (Gráfica 5).

Gráfica 5. Cambio de la razón de metabolitos de estrógenos por grupo



DIM		Placebo
*	Δ Basal a 30 días p = 0.021	*** Δ Basal a 30 días p = 0.009
**	Δ 30 días a 60 días p = 0.025	Δ Basal a 60 días p = 0.045
	Δ Basal a 60 días p = 0.001	

En la tabla 9 se pueden apreciar las diferencias entre las medianas de las concentraciones de los metabolitos de estrógenos en orina y su razón; de los 30 días de la suplementación al basal (Δ); de los 60 días a los 30 días de estudio (Δ) y de los 60 días al basal (Δ). Estas fueron significativas entre ambos grupos, en el caso de los 16 hidroxilados y la razón de metabolitos de estrógenos de los 60 a los 30 días.

Tabla 9. Diferencias de los Metabolitos de Estrógenos 2OHE1, 16OHE1 y su Razón

VARIABLE	GRUPO PLACEBO		GRUPO DIM		U	P
	Mediana	Rango IQ	Mediana	Rango IQ		
Δ 2OHE1 (B-30 días)	6.88	0.21-14.46	5.75	0.01-13.76	440.5	.89
Δ 2OHE1 (30-60 días)	-3.68	-11.08 - 4.45	-6.70	-12.90 - 2.05	387.0	.35
Δ 2OHE1 (B-60 días)	3.79	-5.02-12.64	1.62	- 4.98 - 9.40	388.0	.36
Δ16OHE1 (B-30 días)	0.48	-3.20 - 5.40	5.91	- 0.35 - 9.92	320.5	.06
Δ16OHE1 (30-60 días)	-0.60	-7.30 - 5.12	-5.45	-14.55 - 0.45	307.5	.03
Δ16OHE1 (B-60 días)	1.61	-7.27-10.90	-1.62	- 7.42 - 2.50	352.0	.15
Δ 2:16OHE1 (B-30 días)	0.10	-0.06 - 0.49	0.21	- 0.09 - 0.42	444.5	.93
Δ 2:16OHE1 (30-60 días)	-0.06	-0.33 - 0.24	0.15	- 0.12 - 0.66	316.5	.05
Δ 2:16OHE1 (B-60 días)	0.04	-0.14 - 0.51	0.36	0.02 - 0.75	350.0	.14

Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney

En cuanto a la adherencia a la suplementación, más del 90% de las pacientes de ambos grupos registraron, en el calendario de registro de consumo y efectos

secundarios, haber consumido el suplemento. Por otro lado, en promedio, las pacientes regresaron el 15.83% del total de las pastillas en el grupo placebo y el 19.64% en el grupo DIM, sin embargo estas diferencias no fueron significativas. Lo anterior sugiere que la adherencia real fue de 84.17% en el grupo placebo y de 80.36% en el grupo DIM (Tabla 10).

Tabla 10. Adherencia

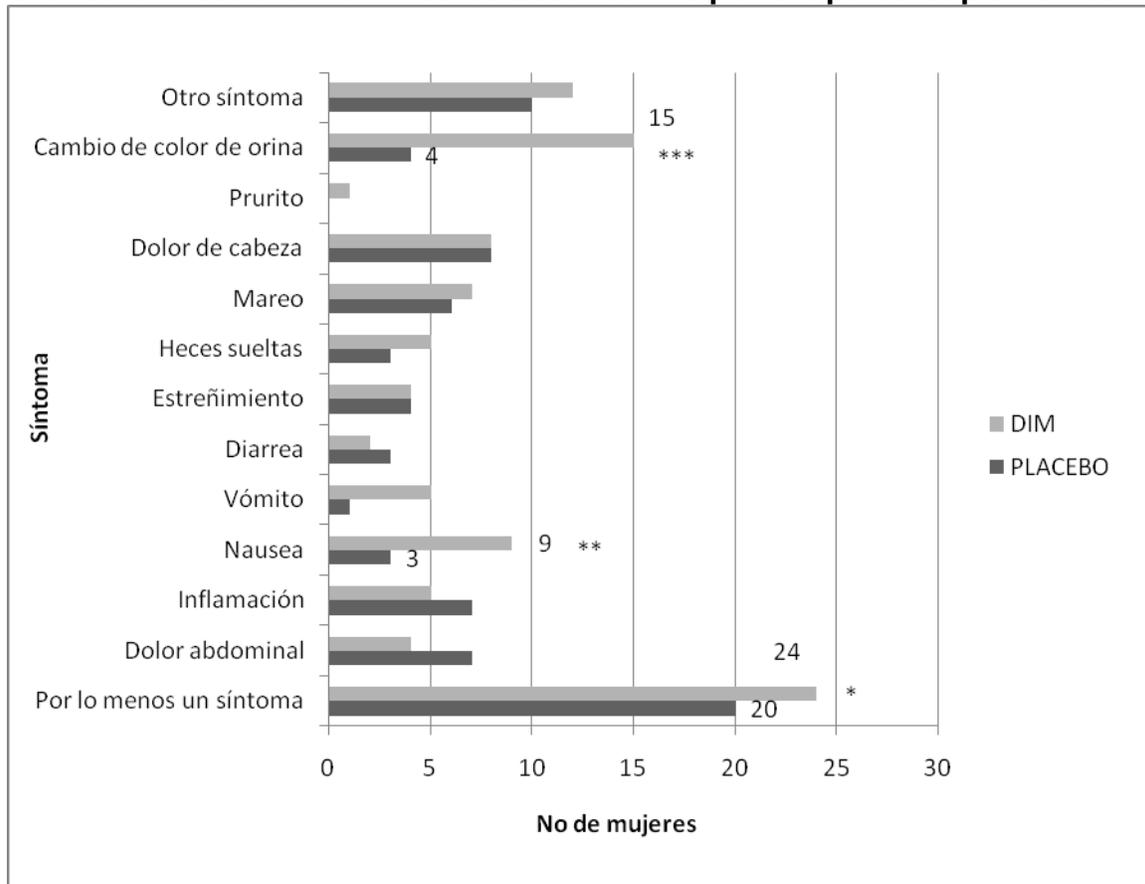
VARIABLE	GRUPO PLACEBO	GRUPO DIM	P
Adherencia según:	Porcentaje (%)	Porcentaje (%)	
Registro de Consumo Suplemento	90.95	92.00	.77
Pastillas regresadas	84.17	80.36	.55

Se utilizó la prueba de t de Student

La frecuencia de mujeres que registró por lo menos algún síntoma, en el calendario de registro de consumo de suplemento y efectos secundarios, fue significativamente mayor en el grupo DIM (24) que en el grupo placebo (20). Lo mismo sucedió con la frecuencia de pacientes que presentaron náusea y cambio de color en la orina donde este también fue significativamente mayor en el grupo DIM. Todos los demás síntomas fueron referidos en un porcentaje similar en ambos grupos de suplementación (Gráfica 6).

Con respecto al cambio en el color de la orina, 8 pacientes del grupo DIM y 4 del grupo placebo lo refirieron durante 15 días ó más, de los 30 días que fueron suplementadas. En el caso de la náusea; 1 paciente del grupo DIM presentó este síntoma prácticamente durante todo el periodo de suplementación (24 días): 5 pacientes de este mismo grupo lo presentaron durante un día (tres de ellas el primer día de tomar el suplemento, una de ellas al 5º día y otra hasta el día 21). Finalmente en otras 2 pacientes se presentó este síntoma durante 3 y 5 días, respectivamente. Cabe destacar que el 78% de las pacientes de grupo DIM que presentaron náusea, refirieron este síntoma durante los primeros 5 días de la suplementación.

Gráfica 6. Frecuencia de Efectos Secundarios por Grupo de Suplementación



Se utilizó el estadístico de prueba χ^2
 * $p = 0.017$ ** $p = 0.028$ *** $p = 0.001$

Otros efectos secundarios reportados y su frecuencia en ambos grupos de suplementación se describen en la Tabla 11, sin embargo solo se presentaron en una o dos pacientes.

Tabla 11. Frecuencia de Mujeres con otros Efectos Secundarios

Síntoma	Placebo	DIM
Mejoro digestión	0	1
Insomnio	1	0
Apetito	2	1
Flatulencia	2	0
Dolor pélvico	1	0
Inflamación y dolor de senos	1	2
Dolor de articulaciones	1	2
Bochornos	1	0
Asco o agruras	0	1
Agruras	1	0

X DISCUSION

10.1 Razón de riesgo en mujeres mexicanas premenopáusicas, estudio exploratorio

En este estudio se encontró que las mujeres mexicanas premenopáusicas de la Ciudad de México tienen valores de 2 hidroxilados similares a las mujeres con etnia china y japonesa que nacieron en el occidente. En lo que respecta a los 16 hidroxilados, se apreciaron mayores concentraciones que en todas las demás estudios. Finalmente, el valor de la razón de metabolitos de estrógenos 2:16 α OHE1 de las mujeres de este estudio es menor a los que se han reportado en otras poblaciones.

En lo que respecta a las concentraciones de metabolitos de estrógenos 2OHE y 16 α OHE1 en orina, así como su relación 2:16 α OHE1, este es el primer estudio en población mexicana en cuantificar estos metabolitos. Se han realizado otros estudios también con mujeres premenopáusicas en otras poblaciones para comparar los valores entre diferentes etnias⁷²⁻⁷⁴, el efecto de la occidentalización en ellos⁷³ y su posible asociación con los factores de riesgo conocidos^{25,28,73,75}.

Con respecto a los estudios que comparan los valores de metabolitos de estrógenos entre distintas poblaciones (Tabla 13) se ha concluido que: las mujeres de Singapur tienen valores de metabolitos 2 hidroxilados mayores que las mujeres Afroamericanas⁷²; que en el caso de las mujeres de etnia Asiática que radican en Estados Unidos, aquellas que además nacieron en este país, tienen una concentración de metabolitos 2 hidroxilados y una razón de metabolitos de estrógenos 2:16 α OHE1 menores que las nacidas en su país de origen⁷³; que las mujeres Afroamericanas tienen una razón de metabolitos menor que las mujeres Caucásicas^{75 y 76}; que las mujeres caucásicas tienen concentraciones de 2 hidroxilados y una razón de metabolitos de estrógenos mayores que las japonesas, chinas e hispanas y finalmente que las mujeres Afro-americanas tienen mayores concentraciones de 16 α OHE1 que cualquier otra etnia⁷⁶.

Cabe mencionar que además de que los datos de este estudio no son representativos de toda la población mexicana, los resultados obtenidos no son siempre comparables con las demás poblaciones donde se han cuantificado estos metabolitos, ya que se han obtenido las muestras de orina en diferentes fases del ciclo menstrual, si se considera que según la bibliografía hay una variabilidad del valor de la razón de los metabolitos de estrógenos en orina de hasta un 20% según la fase del ciclo, el valor de la población de este estudio podría ir de 0.89 a 1.33, cifra muy cercana e incluso menor a la observada en las mujeres con etnia Filipina (población con menor valor de la razón de metabolitos de las etnias de Asia) y también próxima de la observada en mujeres Afro/Americanas que también han reportado un valor menor de la razón de metabolitos de estrógenos que otras poblaciones⁷⁴.

Este estudio no solo permite describir el comportamiento de los metabolitos de estrógenos en nuestra población, además evidencia el alto riesgo en el cual se encuentran las mujeres premenopáusicas mexicanas, hallazgo que coincide y podría explicar el incremento de la incidencia de cáncer de mama una década antes que en las mujeres Europeas y Norteamericanas, en las que la incidencia de ésta enfermedad empieza a incrementar a partir de los 50 años.

A pesar de que se han establecido a los antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama y la menarca temprana como factores de riesgo para cáncer de mama, se ha reportado que estos factores no se asocian con las concentraciones de metabolitos de estrógenos^{108,90}. En cambio, se reportó una correlación negativa entre factores como la paridad, el IMC y el índice cintura/cadera^{90,92} con la razón de metabolitos de estrógenos. En lo que se refiere a la actividad física y su asociación con los metabolitos de estrógenos 2:16 α OHE1, un estudio refirió que ésta puede modificar los efectos adversos de un alto porcentaje de grasa en los metabolitos de estrógenos⁹¹.

Tabla 14. Metabolitos de estrógenos en orina y su razón en diversas poblaciones

Referencia	Poblaciones	N	2OHE	16OHE1	2:16OHE1
			(ng/mg creatinina)	(ng/mg creatinina)	
			Media	Media	Media
Godínez E 2009	México	138	12.88	13.09	1.12
Ursin G 2001 (107)	Singapur/China	67	7.77	4.75	1.63
	Africo-Americanas /EUA	58	5.97*	4.02	1.48
Ursin G 2002 (108)	Blancas /EUA	70	8.23	5.28	1.83
	Sin Historia Fam. CaMa Con Historia Fam. CaMa	27	10.8	6.92	1.82
Falk RT 2005 (90)	Asia-Americanas/EUA	368			
	Etnia China				
	Nació en Asia	68	14.94	8.14	2.00
	Nació en Occidente	23	12.27***	8.11	1.66***
	Etnia Japonesa				
	Nació en Asia	28	16.91	8.62	2.17
Nació en Occidente	98	12.71***	9.16	1.59***	
	Etnia Filipina**				
	Nació en Asia	70	9.84	8.29	1.34
	Nació en Occidente	11	8.56***	8.31	1.04***
Paracchini V 2005 (109)	Africo-Americanas	150			1.43****
	Caucásicas				2.06
Sowers MR 2006 (89)	Africo-Americanas	430	51.79 (µmol/L)	34.90 (µmol/L)	1.65
	Caucásicas	945	55.56	27.78	2.06
	Chinas	213	43.14	22.51	1.90
	Hispanas	71	37.31	21.25	1.95
	Japonesas	222	37.80	21.29	1.82

*23% menor (p=0.03) que las de Singapur

**Menores que las Chinas y Japonesas para 2OHE1 (p=0.04) y 2:16OHE1 (p<0.01)

***20% menores que las que nacieron en Asia (p<0.01)

****Menor que las Caucasicas (p=0.0002)

En este estudio, en la fase de tamizaje, no se encontró ninguna correlación entre los metabolitos de estrógenos 2OHE y 16αOHE1 en orina ni su razón 2:16αOHE1 con peso, IMC, estatura, edad del embarazo, menarca temprana, embarazo tardío, nuliparidad ni uso de anticonceptivos por 5 años ó más. Solo se observaron; una correlación negativa moderada entre la edad (r=-0.20: p=0.026) y la presencia de sobrepeso u obesidad (r=-0.19: p=0.025) con las concentraciones de 16OHE1 y una correlación negativa marginalmente significativa de los 2 hidroxilados con la presencia de sobrepeso u obesidad (r=-0.15: p=0.081). La correlación negativa del 16αOHE1 con la edad puede deberse a que las concentraciones de estrógenos y por ende de estos

metabolitos disminuyen con la edad⁸⁵. En el caso de la correlación negativa entre la presencia de sobrepeso u obesidad y ambos metabolitos, podría estar relacionada con la disminución de exposición a los estrógenos por la presencia de un mayor número de ciclos anovulatorios que se da en las mujeres premenopáusicas con exceso de grasa corporal¹¹⁰, sin embargo otros estudios han reportado, incluso en mujeres premenopáusicas, una correlación negativa entre el IMC solo con los dos hidroxilados y la razón de metabolitos de estrógenos 2OHE1 más no con los 16 hidroxilados^{91,89,90,111} cabe mencionar que en nuestro estudio no se encontró ninguna correlación entre el IMC –ni como variable continua ni como categórica- con los metabolitos de estrógenos ni su razón 2:16 α OHE1. Ya que la presencia de obesidad y/o sobrepeso fue uno de los criterios de inclusión para el tamizaje, probablemente se está subestimando la relación entre IMC y la razón de metabolitos porque la mayoría de las mujeres presentó un IMC > 25.

Aunque el sobrepeso y obesidad se han asociado a un mayor riesgo para cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y no en premenopáusicas⁴⁵, en un estudio reciente se reportó que cuando el perímetro de cintura en las mujeres es mayor a los 88 cm, se incrementa en un 70% el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer relacionado con la adiposidad, como lo es el cáncer de mama, independientemente del IMC y controlando por variables confusoras (edad, actividad física, consumo de alcohol, tabaquismo, estado menopáusico y uso de hormonas)¹¹².

Un estudio de casos y controles con 101 mujeres chinas reportó que las mujeres con una razón 2:16 hidroxiestrona mayor o igual a 0.9 tenían un décimo de riesgo (OR=0.1) de padecer cáncer de mama en comparación a las que tenían una razón de metabolitos de estrógenos menor a 0.9⁴¹. En las pacientes de este estudio se observó que el 46.4% de las pacientes posmenopáusicas con al menos un factor de riesgo para cáncer de mama presentaron una razón de metabolitos de estrógeno 2:16 α OHE1 menor a 0.9.

10.2 Características basales de la población de estudio

Los grupos de estudio presentaron características sociodemográficas y frecuencia de factores de riesgo sin diferencias significativas entre ellos, siendo el factor de riesgo más frecuente la presencia de acumulo de grasa abdominal (90%). Se observó una diferencia casi significativa en la presencia del factor de riesgo sobrepeso u obesidad, ya que hubo una mayor frecuencia de mujeres que lo presentaron en el grupo placebo ($p=0.053$) que en el grupo DIM, además en el diagnóstico del peso de acuerdo al porcentaje de grasa también se observó cierta tendencia de una distribución desigual entre los grupos, ya que hubo una mayor frecuencia de mujeres en un porcentaje de grasa de riesgo en el grupo placebo ($p=0.06$). A pesar de lo anterior no se presentó ninguna tendencia al comparar la media de kilogramos de grasa entre las mujeres de ambos grupos ($p=0.39$). Se ha reportado una asociación entre el IMC y las concentraciones de los metabolitos de estrógenos y su razón en orina^{89,90}, sin embargo las concentraciones basales de éstos no presentaron diferencias significativas. Por otro lado en un estudio donde se evaluó el efecto de la suplementación con I3C en mujeres con obesidad, se observó que éstas respondían mejor al suplemento que las mujeres con un peso normal⁷⁹. Ante lo anterior, el hecho de haber iniciado ambos grupos con concentraciones similares de los metabolitos de estrógenos en orina y el haberse presentado una mayor frecuencia de mujeres con diagnóstico de riesgo en el grupo placebo y no en el grupo DIM muy probablemente evitó que esta tendencia afectara los resultados del estudio. Cabe mencionar que a pesar de la alta prevalencia del sobrepeso, obesidad y de una distribución de grasa desfavorable, según el análisis del recordatorio de 24 horas, las medianas de consumo de energía y macronutrientos de estas pacientes se encuentran dentro de los parámetros de una dieta recomendable.

Por otro lado en este mismo análisis se observó un predominio del consumo de grasa saturada y un consumo deficiente de ácido fólico. Vale la pena destacar que se ha reportado una asociación inversa entre el consumo de ácido fólico y la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con un IMC > 25 ¹¹³. Lo anterior resalta y apoya la necesidad de favorecer un incremento en el consumo de alimentos que sean ricos en este micronutriente, como las verduras de hojas verdes, pues de lo contrario podría incrementar más aún el riesgo para cáncer de mama en estas mujeres.

A pesar de la dificultad de cubrir la cantidad necesaria de indoles para favorecer la vía benigna del metabolismo de los estrógenos debido a la gran variación en el contenido de indoles dentro de las especies y entre las mismas especies de crucíferas, diversos estudios han reportado un efecto en el incremento de la razón de metabolitos y en la inducción enzimática de la CYP1A2. En un estudio de casos y controles, se observó que las mujeres que consumen 1 ½ taza de verduras crucíferas al día tienen 42% menos riesgo de cáncer de mama (OR=0.58; I.C. 0.42-0.79; p=0.03) que aquellas que tienen un consumo nulo de estas verduras¹¹⁴. En otro estudio de intervención, se concluyó que un incremento en el consumo de crucíferas de 10g al día, eleva 0.08 la razón de metabolitos de estrógenos (r =0.08; 95% CI, 0.02-0.15), con lo que se sugiere que un aumento de menos de ¼ de taza (12.5 g) a ¾ de taza (75g) al día puede desviar la razón de metabolitos de estrógenos a un valor que sea capaz de disminuir el riesgo para cáncer de mama¹¹⁵. Finalmente un estudio más reciente encontró que con 500g (5 tazas) de brócoli al día había un incremento de 28% (0.44) en la razón de metabolitos de estrógenos y una inducción en la actividad de la enzima responsable del desvío metabólico, la CYP1A2¹¹⁶. En el análisis de la frecuencia de consumo se apreció que el 46.7% de las mujeres consume por lo menos una taza de alguna verdura crucífera una vez a la semana (equivalente a 13.14g al día) y que solo el 26.7% de ellas consume por lo menos una taza de alguna verdura crucífera dos veces por semana (equivalente a 26.28g al día). A pesar de que esta cantidad, según lo reportado en otros estudios, está dentro del límite inferior del rango que podría desviar el metabolismo hacia la vía benigna (de menos de ¼ de taza -12.5g- a 5 tazas -500g- al día) aún así, estas mujeres presentaron una razón de metabolitos de estrógenos de riesgo (<0.9). Cabe mencionar que debido a que en la carta de consentimiento informado se describió el posible papel benéfico de las crucíferas para disminuir el riesgo para cáncer de mama, posiblemente las pacientes refirieron un mayor consumo ocasionando una sobrestimación en el consumo de estas verduras.

Cabe señalar que las correlaciones negativas observadas entre las variables dietéticas: frecuencia de consumo de fibra y de brócoli con la magnitud del riesgo (razón de metabolitos de estrógenos 2:16αOHE1) y la concentración de 16αOHE1 respectivamente, son hallazgos que apoyan la hipótesis de que el consumo de verduras

crucíferas^{114,115} y el consumo de fibra⁸⁹ podrían contribuir a reducir el riesgo para cáncer de mama, sin embargo aún son necesarios estudios que evalúen la dieta no solo en las mujeres en riesgo si no también en las que no lo presentan.

Otro de los factores de estilo de vida evaluados en estas pacientes fue la actividad física y solo el 15% de ellas tienen algún tipo de actividad física que podría funcionar como factor protector para cáncer de mama. Siendo así, no cabe duda que la recomendación de incrementar la actividad física en las mujeres debe ser parte de las estrategias para reducción de riesgo de cáncer de mama, ya que este es un factor protector que tiene una evidencia convincente en la disminución del riesgo para esta enfermedad⁴⁵.

10.3 Efecto de la suplementación con DIM sobre las concentraciones de metabolitos estrogénicos

Al hacer el análisis longitudinal del efecto de los metabolitos de estrógenos se observó que tanto en el grupo placebo como en el que recibió DIM aumentaron las concentraciones de 2OHE y –solo en el grupo DIM- las de 16 α OHE1, lo que provocó un aumento de la razón de los metabolitos sin que existieran diferencias significativas entre grupos al final de la suplementación. Al evaluar las concentraciones de metabolitos un mes después de que cesó la suplementación se observó, tal y como se esperaba, que las concentraciones de metabolitos disminuyeron, sin embargo el decremento en la 16 α OHE1 del grupo que recibió DIM fue significativamente más pronunciado que el placebo, que prácticamente se mantuvo constante, lo que dio como resultado una razón más positiva ($p < 0.05$) en el grupo DIM.

A partir de 1990 Michnovicz y Bradlow principalmente, ante los hallazgos de diversos estudios a nivel celular y epidemiológico, iniciaron una serie de estudios con muestras pequeñas para evaluar el efecto y la dosis más adecuada y segura de la suplementación con I3C (300-600mg). Inicialmente observaron un incremento de la 2 hidroxilación, de 16.6% cuando se administraban 500 mg de I3C durante 7 días a hombres⁷⁵ y de 62.5% cuando la suplementación con 400mg de este indol se prolongaba a un mes en mujeres premenopausicas, manteniéndose constante –sin incremento- si se alarga el periodo hasta dos o tres meses⁷⁶. En otro estudio con una

población y dosis similar también reportaron cambios significativos en el caso de las concentraciones de metabolitos de estrógenos: un incremento significativo del 100% de la media de las concentraciones de 2OHE y una disminución de 26% de la media de las concentraciones de 16 α OHE1 a los dos meses de suplementación⁷⁷. Por otra parte, en otro estudio en mujeres pre y posmenopáusicas evaluaron el efecto con diferentes dosis de este compuesto en la razón de metabolitos de estrógenos observando un incremento de 0.48 en ésta con una dosis de 300 y 400 mg y una diferencia significativa entre las medias de la razón de los grupo con dosis altas (300 y 400 mg) con respecto a los grupos de dosis bajas (50, 100 y 200mg) y al grupo placebo, independientemente de la edad y del estado menopáusico⁷⁸. Finalmente; un estudio en mujeres, principalmente posmenopáusicas, mostró un incremento significativo de la razón de metabolitos a casi el doble de la mediana -del periodo placebo al mes de recibir dosis de 400 mg de I3C- manteniéndose constante aún después de un mes de recibir una dosis de 800 mg⁸¹.

En el único estudio que ha evaluado el efecto de la suplementación con el dímero del I3C, el DIM, Dalessandry y cols⁸⁰ informaron que las concentraciones de ambos metabolitos de estrógenos aumentaban, aunque en mayor proporción el metabolito 2OHE. Sin embargo, contrario a lo observado en este trabajo no hubo ningún cambio en el grupo placebo. Lo anterior puede deberse a dos razones: el ciclo menstrual y la dosis de suplementación. En el estudio antes citado se incluyeron mujeres postmenopáusicas en estadios tempranos de cáncer de mama (0-2) lo cual implicaba una variación mínima de la concentración estrogénica y de sus metabolitos, a diferencia de este trabajo en el cual las mujeres menstruaban aparentemente en forma regular. Xu y cols describieron que a lo largo del ciclo menstrual la razón de metabolitos se incrementa alrededor de 20%⁹⁹, una cifra similar a la observada en los dos grupos de estudio de este trabajo. Ello aunado a una menor dosis de DIM -108 (Equivalente a 400 mg de I3C) vs 75 mg (Equivalente a 277 mg de DIM)- pudiera explicar la falta de efecto del DIM a los 30 días de suplementación.

Un hallazgo de este trabajo fue que la suplementación con DIM afecta las concentraciones tanto del metabolito 2OHE como las del 16 α OHE1. De acuerdo a la bibliografía el DIM afecta mayoritariamente las concentraciones de 2OHE1 dejando prácticamente constantes las de 16 α OHE1, lo que se refleja en una mayor razón de

metabolitos. En el caso de la suplementación de I3C, se ha reportado incluso una disminución en la 16 hidroxilación⁷⁷.

Otro de los hallazgos novedosos de este estudio, es la evaluación del efecto después de 30 días de haber concluido la suplementación. El estudio cruzado con I3C ya había evidenciado que no había incremento mayor de la razón al incrementar la dosis –de 400 a 800 mg- ni el tiempo de suplementación⁸¹ –de uno a dos meses-, sin embargo en este estudio se observó un incremento aun mayor de la razón de metabolitos de estrógenos al mes de suspender la suplementación, debido al inesperado descenso de las concentraciones de 16 α OHE1 lo que provocó que a los 60 días de estudio sólo el 27% de las mujeres que recibieron DIM tuviera una razón de metabolitos considerada como de riesgo. ($p < 0.05$). Los resultados aún no publicados de nuestro grupo de estudio (Santillán y cols.), quienes observaron la expresión del RNAm de los genes CYP1A1 (responsable de la 2 hidroxilación de la estrona y el estradiol) y CYP3A7 (responsable de la 16 hidroxilación de la estrona y el estradiol) en células de cáncer de mama MDA-MB 231 bajo diferentes condiciones experimentales, informaron que cuando estas células son tratadas con 10 μ mol de DIM, a las 24 horas el CYP1A1 aumenta 15 veces más la expresión del RNAm, a las 48 horas la incrementa 50 veces más en comparación a las que no fueron tratadas ($p \leq 0.05$), alcanzando un nivel de saturación a las 72 horas, a las cuales la expresión de RNAm incluso disminuyó.

En el caso de gen CYP3A7, a las 24 horas casi se duplicó la expresión del RNAm y a las 48 horas se cuatruplicó en comparación a las células no tratadas. Y se observó un efecto similar al CYP1A1 ya que a las 72 horas la expresión del RNAm es disminuyó, incluso fue menor que en las no tratadas. Aunque es evidente que estos hallazgos tienen que ser confirmados in vivo, el comportamiento de las 16 hidroxilados con la suplementación del DIM en este estudio fue similar, ya que se observó un incremento de la 16 hidroxilación al inicio del estudio y un decremento muy significativo a los 30 días de suspender el suplemento. Además la saturación de la expresión del RNAm del CYP1A1 a las 72 horas coincide con los estudios de I3C que no observaron un mayor efecto al prolongar la administración del indol por más de 1 mes^{76,77,81}. Lo anterior – a manera de hipótesis- podría explicar el incremento de ambos metabolitos como respuesta a la suplementación de DIM y el descenso del 16 OH.

Por otro lado los estudios realizados con I3C reportaron que no todos los individuos responden a la inducción de los genes de la misma forma e incluso hay quienes no responden. Cabe mencionar que se han identificado algunos polimorfismos que puede modificar el metabolismo de estradiol (Leu/Val del gen CYP1B1¹⁰⁹ y la variante *Msp* I de gen CYP1A1⁷⁰). Por lo anterior valdría la pena identificar sus prevalencias en nuestra población para evaluar si éstas son en parte responsables de los valores bajos de la razón de metabolitos de estrógenos (2:16 α OHE1) en las mujeres mexicanas e incluso puedan afectar la respuesta a la suplementación con DIM.

En lo que respecta a los efectos secundarios, en el estudio de suplementación con DIM de Dalessandry y cols⁸⁰, solo un sujeto refirió náuseas al tomar el suplemento sin alimentos, en nuestro estudio el 30% del las pacientes que recibieron DIM lo presentaron, principalmente en los primeros cinco días. La indicación fue tomarse el suplemento en ayuno, posiblemente al consumirlo con los alimentos aminoren estos síntomas. Otros de los síntomas que ya se habían referido con la suplementación con DIM y no se presentaron en nuestro estudio fueron artralgias, rash y bochornos⁸⁰. En los estudios con I3C se han reportado con una dosis de 400 mg, los siguientes síntomas: incremento leve de la motilidad intestinal, diarrea o heces sueltas, molestias del sistema musculo-esquelético, rash y síntomas de vías respiratorias altas⁸¹. De esta forma se puede decir que la suplementación con DIM presenta menos efectos secundarios que la suplementación con I3C, principalmente a dosis menores de 100mg (equivalente a <400 mg de I3C).

A diferencia del estudio piloto de Dalessandry y cols⁸⁰, donde se pretendía evaluar el efecto en una muestra pequeña y por lo mismo eliminaron del estudio a aquellos pacientes que suspendieron la suplementación, en este estudio se tenía la intención de evaluar la efectividad y por eso se incluyeron a todas las pacientes. Cabe mencionar que de cualquier forma la adherencia a la suplementación fue buena (mayor al 80%). Los factores que pudieron haber contribuido a este hecho muy probablemente están relacionados con el impacto que causó en las pacientes el saberse en riesgo para esta enfermedad y el periodo corto de la intervención.

10.4 Ventajas del estudio

- Es un estudio diseñado con la intención de contribuir a la elaboración de estrategias de “Prevención” en una de las neoplasias malignas y enfermedades de mayor prevalencia y cuya incidencia está incrementando de forma alarmante en México, el “Cáncer de Mama”.
- Por sus fines preventivos es el primer estudio en evaluar el efecto de la suplementación con DIM en mujeres sin cáncer de mama.
- Se realizó en una muestra de mujeres mayores de 35 años, pensando que la enfermedad en nuestro país incrementa su incidencia una década antes –a partir de los 40 años- que en otros países.
- Mayor tamaño de muestra que el único estudio que ha evaluado el efecto de la suplementación con DIM en mujeres con cáncer de mama y de aquellos estudios que han evaluado el efecto con su precursor, el I3C.
- Es el primer estudio en cuantificar los metabolitos de estrógenos en mujeres mexicanas.
- También es el primer estudio en evaluar la respuesta de las mujeres mexicanas a este tipo de suplementación.
- Es el único estudio que ha evaluado el mantenimiento del efecto -30 días después- del cese de la suplementación con DIM o su precursor I3C.
- El estudio aporta información relevante en cuanto al consumo de alimentos y micronutrientes que se han asociado con el riesgo de cáncer de mama como lo es la frecuencia de consumo de cada una de las verduras crucíferas y de ácido fólico.
- El suplemento (DIM) y la dosis administrada de éste provocaron una menor variedad y frecuencia de efectos secundarios que los que se han reportado en otros estudios con este suplemento y su precursor I3C.
- La adherencia al suplemento por parte de las pacientes fue buena.

10.5 Limitaciones del estudio

- Falta de control personalizado en la recolección de muestras de orina, ya que las mujeres a pesar de ser regulares presentaron una frecuencia de la menstruación muy variada.
- Falta de estudios de farmacocinética del DIM que expliquen los hallazgos observados.

XI CONCLUSIONES

- 49.62% de las mujeres de la población de referencia presentaron valores de la RME de riesgo.
- En la muestra de mujeres premenopáusicas mayores de 35 años con una RME de riesgo se observó un pobre consumo de verduras crucíferas y un consumo de ácido fólico muy por debajo de las IDS.
- A los 30 días de estudio, en el grupo DIM hubo un incremento mayor en las concentraciones de 2OH:E1 y 16 α OH:E1 que en el grupo placebo, pero sin diferencias significativas.
- A los 60 días de estudio, en el grupo DIM hubo un decremento significativamente mayor de las concentraciones de 16OH:E1 que en el grupo placebo.
- 75 mg de DIM sólo fueron efectivos para incrementar la razón de metabolitos de estrógenos a los 60 días de estudio, principalmente por el decremento de las concentraciones de 16OHE1.
- La suplementación con 75 mg de DIM sólo presentó como efecto secundario la náusea y en un porcentaje bajo de pacientes.

10.5 Limitaciones del estudio

- Falta de control personalizado en la recolección de muestras de orina, ya que las mujeres a pesar de ser regulares presentaron una frecuencia de la menstruación muy variada.
- Falta de estudios de farmacocinética del DIM que expliquen los hallazgos observados.

XI CONCLUSIONES

- 49.62% de las mujeres de la población de referencia presentaron valores de la RME de riesgo.
- En la muestra de mujeres premenopáusicas mayores de 35 años con una RME de riesgo se observó un pobre consumo de verduras crucíferas y un consumo de ácido fólico muy por debajo de las IDS.
- A los 30 días de estudio, en el grupo DIM hubo un incremento mayor en las concentraciones de 2OH:E1 y 16 α OH:E1 que en el grupo placebo, pero sin diferencias significativas.
- A los 60 días de estudio, en el grupo DIM hubo un decremento significativamente mayor de las concentraciones de 16OH:E1 que en el grupo placebo.
- 75 mg de DIM sólo fueron efectivos para incrementar la razón de metabolitos de estrógenos a los 60 días de estudio, principalmente por el decremento de las concentraciones de 16OHE1.
- La suplementación con 75 mg de DIM sólo presentó como efecto secundario la náusea y en un porcentaje bajo de pacientes.

XII RECOMENDACIONES

Dentro de las recomendaciones que podrían contribuir mejorar el diseño de estrategias de prevención del riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas se encuentran:

11.1 A nivel epidemiológico:

- Cuantificar los metabolitos de estrógenos y su razón en una muestra de mujeres pertenecientes a estados con tasas de baja y alta mortalidad de cáncer de mama.
- Identificar la prevalencia de polimorfismos relacionados con el metabolismo de los estrógenos en la muestra anterior de mujeres.
- Describir la presencia de factores de riesgo modificables (IMC, % de grasa, perímetro de cintura, índice cintura cadera, actividad física y consumo de verduras crucíferas) para cáncer de mama en la misma muestra.
- Para obtener datos más precisos en el consumo de verduras crucíferas, validar (para nuestra población) y aplicar frecuencias de consumo específicas para evaluación del consumo de estas verduras.
- Asociar las concentraciones de metabolitos de estrógenos y su razón con los factores de riesgo modificables.
- Determinar la contribución de los factores de riesgo modificables en el metabolismo de los estrógenos.

11.2 A nivel clínico

- Incrementar la dosis de suplementación a por lo menos 100 mg de DIM
- Control estricto de la fase del ciclo o realizarlo en mujeres posmenopáusicas
- Si se realiza en mujeres premenopáusicas, garantizar la recolección de las muestras de orina en la misma fase de ciclo personalizando el día de la recolección y que ésta sea en una fase donde exista menor variabilidad de los metabolitos de estrógenos como la fase lutea.
- Identificar polimorfismos en los pacientes del estudio que pudieran afectar la respuesta al suplemento.

11.3 A nivel celular

- Son necesarios estudios a nivel celular que contribuyan a la explicación de la inducción del DIM no solo en el gen que hidroxila en el carbono 2 de la estrona y estradiol, sí no también en el gen CYP3A7 (responsable de la hidroxilación en el carbono 16). Además identificar los mecanismos celulares a través de los cuales el efecto de la suplementación permanece incluso un mes después de suspenderla.

XIII BIBLIOGRAFIA

1. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/downloads.htm>
2. Mettlin C. Global Breast Cancer Mortality Statistics. CA Cancer J Clin. 1999; 49:138-44.
3. Knaul MF, Nigeda G, Lozano R, Arreola H, Langer A y Frenk J. Cáncer de Mama en México: una prioridad apremiante. Salud Publica Mex. 2009;51 supl 2:S335-S344.
4. Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud Publica Mex. 2009;51 supl 2:S208-S219.
5. Rodríguez S, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. Breast Carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. Cancer. 2001;91:863-8.
6. www.komen.org/stellent/groups/harvard_group/@dallas/documents/-komen_site_documents/rfapfactors.pdf
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Lancet. 2001;358:1389-99.
8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995; 378(6559): 789-92.
9. Dotzlaw H, Alkahalf M and Murphy LC. Characterization of estrogen receptor variant mRNAs from human breast cancers. Mol Endocrinol. 1992; 6:773-782.

10. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;198(23):1694-706.
11. Roa BB, Boyd AA, Volcik K and Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996;.14: 185-7.
12. Morrow M and Schnitt SJ. Chapter 26: Lobular Carcinoma In Situ, in Harris JR LM, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
13. Newman LA. Chapter 31: Lobular Carcinoma In Situ-Clinical Management, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast*, 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
14. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 356(3):227-36.
15. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Nichols HB, Hampton JM. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 105(2):195-207.
16. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007; 335(7630):1134.
17. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(12):1489-97.
18. Silva ID, Beral B. Socioeconomic differences in reproductive behaviour. IARC Scientific Publications. 1997; 138: 285-308.
19. Dos Santos Silva I and Beral V. Socioeconomic differences in reproductive behaviour. *IARC Sci Publ.* 1997; 285-308.
20. Vidarsdottir H, Gunnarsdottir HK, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, Pukkala E, Tryggvadottir L. Cancer risk by education in Iceland: a census-based cohort study. *Acta Oncol.* 2008; 47(3):385-90.
21. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001; 344(23): 276-85.

22. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. Joint effects on cancer risk of age childbirth, time since birth and attained age: circumventing the problem of collinearity. *Stat Med.* 1999;18: 1261-77.
23. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R43.
24. Rosner B, Colditz GA and Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139: 819-835.
25. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer.* 1990; 46(4):597-603.
26. Gao X, Fisher SG, Bahman Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1038-45.
27. Ho GH, Luo XW, Ji CY, Foo SC, Ng GH. (1998), Using 2/16 alpha-hydroxyestrone ratio: correlation with serum insulin-like growth factor binding protein-3 and a potential biomarker of breast cancer risk. *Ann Acad Med Singapore* 1998;27(2): 294-299.
28. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997; 350: 1047-59.
29. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007; 335(7630):1134.
30. Russo J, Lareef MH, Tahin Q, Hu YF, Slater C, Ao X, et al. 17 Beta-estradiol is carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 80(2): 149-62.

31. Swaneck GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 α -hydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85: 7831-5.
32. Niwa T, Bradlow HL, Fishman J, Swaneck EG. Induction and inhibition of estradiol hydroxylase activities in MCF-7 human breast cancer cells in culture. *Steroids*. 1990;55:297-302.
33. Bradlow HL, Hershcopf R E, and Fishman JF. Oestradiol 16 α -hydroxylase: a risk marker for breast cancer. *Cancer Surv* 1986;5: 574–583.
34. Kabat G, Chang CG, Sparano JA, Daniel W, Sepkovic DW, Hu XP, Khalil A, Rosenblatt R and Bradlow HL. Urinary Estrogen Metabolites and breast cancer: A case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 1997; 6: 505-509.
35. Ursin G, London S, Stanczyk FZ, Genztschein E, Paganini-Hill A, Ross R, Pike M. A pilot study of urinary estrogen metabolites (16 α -OHE1 and 2-OHE1) in postmenopausal women without breast cancer. *Environ Health Perspect*. 1997; 105(Suppl 3); 601-605.
36. Meilahn EN, De Stavola B, Allen DS, Fentiman I, Bradlow HL, Sepkovic DW and Kuller LH. Do urinary oestrogen metabolite predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up. *British Journal of Cancer*. 1998; 78(9): 1250-1255.
37. Ursin G, London S, Stanczyk FZ, Genztschein E, Paganini-Hill A, Ross R, Pike M. Urinary 2 hydroxyestrone/16 α hydroxyestrone ratio and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(12):1067-1072.
38. Muti P, Bradlow HL, Micheli A, Krogh V, Freudenheim JL, Schunemann HJ, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16 α hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology*. 2000; 11: 635-40.
39. Fowke JH, Qi D, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: differential pattern of risk found with pre versus post-treatment collection. *Steroids*. 2003; 68(1):65-72.

40. Kabat GC, O'Leary ES et al. Estrogen metabolism and breast cancer. *Epidemiology*. 2006; 17(1): 80-8.
41. Ho GH, Luo XXW, Ji CY, Foo SC, Ng Gh. Using 2/16 alpha-hydroxyestrone ratio: correlation with serum insulin-like growth factor binding protein-3 and a potential biomarker of breast cancer risk. *Ann Acad Med Singapore*. 1998; 27: 294-299.
42. Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willet W, Hernández Avila M. Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004; 13:1283-1289.
43. Bonilla P, Lopez M, Torres LE, Tortolero G, Lopez L. Nutritional factors and breast cancer in Mexico. *Nutr Cancer*. 2003; 45:148-155.
44. Romieu I, Lajous M. The role of obesity, physical activity and dietary factors on the risk for breast cancer: Mexican experience. 2009; 50 S2: S172-S179.
45. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington D.C: AICR, 2007.
46. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, Gansler T, et al and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity*. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56: 254-281.
47. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000; 152:514-27.
48. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Body Mass Index, Serum Sex Hormones, and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95:1218-1226.
49. Lahmann PH, Hoffmann K, Naomi A, Van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body Size and Breast Cancer Risk: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) 2004. *Int. J. Cancer* 111: 762-771.
50. Rodríguez S, Capurso M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74:585-93.

51. Radimer KL, Ballard-Barbash R, Miller JS, Fay MP, Schatzkin A, Troiano R, Kreyer BE and Splansky GL. Weight Change and the Risk of Late-Onset Breast Cancer in the Original Framingham Cohort. *Nutrition and Cancer* 2004; 49(1): 7-13.
52. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278:1407-1411.
53. Onland-Moret NC, Peeters PH, van der Schouw YT, Grobbee DE, van Gils CH. Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(3):1414-1419.
54. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
55. Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willet W, Hernández Avila M. Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:1283-1289.
56. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington D.C: AICR, 1997.
57. Riboli E and Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(suppl):559S-69S.
58. Bonafine O, Cañizares A, Laverde D. Importancia de los fotoquímicos en la alimentación. *INAI Divulga* 2006; 7: 9-12.
59. Uauy R and Solomons N. Diet, Nutrition, and Life-Course Approach to Cancer. Prevention. International Conference on Diet, Nutrition, and Cancer. *J. Nutr.* 2005; 135: 2934S-2945S
60. Rungapamestry V, Duncan AJ, Fuller Z, Ratcliffe B. Effect of cooking brassica vegetables on the subsequent hydrolysis and metabolic fate of glucosinolates. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66(1): 69-81.
61. Serkadis M, Getahun, Fung-Lung C. Conversion of Glucosinolates to Isothiocyanates in Humans after Ingestion of Cooked Watercress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8: 447-451.

62. Rouzaud G, Young SA, Duncan AJ. Hydrolysis of glucosinolates to isothiocyanates after ingestion of raw or microwaved cabbage by human volunteers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13 (1): 125-131.
63. Fuller Z, Luis P, Mihajlovski A, Rungapamestry V, Ratcliffe B, Duncan AJ. Influence of cabbage processing methods and prebiotic manipulation of colonic microflora on glucosinolate breakdown in man. *Br J Nutr.* 2007; 98 (2): 364-72.
64. Conaway CC, Getahun SM, Liebes LL, Pusateri DJ, Topham DK, et al. Disposition of glucosinolates and sulforaphane in humans after ingestion of steamed and fresh broccoli. *Nutr Cancer.* 2000; 38 (2): 168-78.
65. De Kruif CA, Marsman JW, Venekamp JC, et al., "Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: detection in vivo and enzyme induction in vitro." *Chem Biol Interact* 1991;80 (3):303-15.
66. Arneson, DW, Hurwitz, A, McMahon, LM, and Robaugh, D. " Presence of 3,3'-Diindolylmethane in human plasma after oral administration of Indole-3-carbinol." *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 1999; (40): 2833.
67. Bradlow HL, Sepkovic DW, Telang NT, Osborne MP. Indole-3-carbinol. A novel approach to breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 768: 180-200.
68. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 947-9.
69. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, Hong C, Riby JE, Bjeldanes LF, et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1999; 59: 1244-51.
70. Taioli E, Bradlow HL, Garbers SV, Sepkovic DW, Osborne MP, Trachman J, et al. Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk. *Cancer Detect.* 1999; 23: 232-7.
71. www.rrpf.org/rrpf/therapies/l3C_DIM.htm (accesado el 11 de Junio de 2009).
72. Ramirez CI, Rivera JA, Shama T. Consumo de frutas y verduras en la población mexicana: mujeres, preescolares y escolares. Congreso de SLAN, 2003.
73. Food, Nutrition and the prevention of cancer: A global perspective World Cancer Research Foundation y el American Institute for Cancer Research 1997: 252-87.
74. Shamah T. comunicación personal.

75. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 947-9.
76. Bradlow HL, Michnovicz JJ, Halper M, Miller DG, Wong GY, Osborne MP. Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994;3(7):591-5.
77. Michnovicz JJ, Adlercreutz H, and Bradlow HL. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 718 - 723.
78. Wong GY, Bradlow L, Sepkovic D, Mehl S, Mailman J, Osborne MP. Dose-ranging study of indole-3-carbinol for breast cancer prevention. *J Cell Biochem Suppl* 1997; 29: 111-6.
79. Michnovicz JJ. Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using oral indole-3-carbinol. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 227-9.
80. Dalessandri KM, et al. Pilot study effect of 3,3'-diindolymethane supplements on urinary hormone metabolites in postmenopausal women with a history of early-stage breast cancer. *Nutr Cancer.* 2004; 50(2):161-7.
81. Reed GA, Peterson KS, Smith HJ, Gray JC, Sullivan DK, Mayo MS, Crowell JA, Hurwitz A. A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(8):1953-60.
82. NIH NCI Chemoprevention Branch, UIC/TRL Studies 158, "90-day safety testing of Indole-3-Carbinol (I3C) in dogs." 1998; on file NIH.
83. Zeligs Michael A. The Cruciferous Choice: Diindolymethane or I3C?. *Phytonutrient Supplements for Cancer Prevention and Health Promotion.*
84. Anderton M, Manson M, Verschoyle R, et al. Physiological Modeling of Formulated and crystalline 3, 3'-Diindolmetano Pharmacokinetics oral administration in mice. *Drug Metabolism and Disposition.* 2004; 32:632-638.
85. <http://www.immunacare.com/studies.htm>
86. Rosen CA, Woodson GE, Thompson JW, Hengesteg AP, Bradlow HL, "Preliminary results of the use of indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis." *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(6):810-5.

87. Shertzer HG; Sainsbury, "Intrinsic acute toxicity and hepatic enzyme inducing properties of the chemoprotectants indole-3-carbinol and 5,10-dihydroindeno in mice." *Food Chem Toxicol*, 1991;29(4):237-42.
88. Zeligs, MA, Zeligs, ET, and Albert, D, "An open label study of BioResponse DIM for promotion of weight loss during a modified carbohydrate diet." Data on file, BioResponse LLC, 1999.
89. Sowers MR, Crawford S, McConnell DS, et al. Selected Diet and Lifestyle Factors Are Associated with Estrogen Metabolites in a Multiracial/Ethnic Population of Women. *J. Nutr.* 2006;136:1588-1595.
90. Falk RT, Fears TR, Xu X, Hoover RN, Pike MC, Wu AH, Nomura AM, et al. Urinary Estrogen Metabolites and Their Ratio among Asian American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):221-226.
91. Matthews CH, Fowke JH, Dai Q, Bradlow L, Jin F, Shu X, et al. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes and Control* 2004;15: 473-481.
92. Coker AL, Crane MM, Sticca RP and Sepkovic DW. Ethnic Differences in Estrogen Metabolism in Healthy Women [letter]. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89 (1):89.
93. Atkinson C, Lampe JW, Tworoger SS, Ulrico CM, Bowen D, Irwin ML, Schwartz RS, Rajan BK, Yasui Y, Potter JD, and McTiernan A. Effects of a Moderate Intensity Exercise Intervention on Estrogen Metabolism in Postmenopausal Woman. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:5.
94. Covariance of breast cancer incidence with smoking, oestrogen and diet-related cancers in pre and postmenopausal women in Sweden. *Med Hypotheses* 1999;52:561-8.
95. Key TJ, et al. Cigarette smoking and urinary oestrogen excretion in premenopausal and post-menopausal women. *Br J Cancer.* 1996;74:1313-6.
96. Manjer J, et al. Covariance of breast cancer incidence with smoking, oestrogen and diet-related cancers in pre and postmenopausal women in Sweden. *Med Hypotheses* 1999;52:561-8.

97. Westerlind KC, Gibson KJ, Wolfe P. The effect of the menstrual cyclicity and menopausal status on estrogen metabolites: Implications for disease-risk assessment. *Steroids* 1999; 64(3):233-43.
98. Chen Z, Zheng W, Dunning LM, Anderson KG, Parrish RS, Holtzman JL. Within-person variability of the ratios of urinary 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone in Caucasian women. *Steroids* 1999; 64(12):856-9.
99. Xu X, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Phipps WR and Kurzer MS. Menstrual Cycle Effects on Urinary Estrogen Metabolites. *The Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84(11):3914-3918.
100. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Gregory L, Todd H, Wong R. and Lasley BL. Effects of prune consumption on the ratio of 2-hydroxyestrone to 16 α -hydroxyestrone. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1422-7.
101. W. Lu LJ, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ and Anderson KE. Increased Urinary Excretion of 2-Hydroxyestrone but not 16 α -Hydroxyestrone in Premenopausal Women during a Soya Diet Containing Isoflavones. *Cancer Research* 2000; 60:1299-1305.
102. Dawson B, Trapp R. *Biostatística Médica*. México. Editorial Manual Moderno. 2002. Pág: 170.
103. Asociación de agencias de estudios de Mercado y opinión 2005 <http://ww.amai.org/>
104. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Human Kinetics Books 1998.
105. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. *Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana Tomo 2*. México. Editorial Médica Panamericana. 2009.
106. Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. *Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana Tomo 1*. México. Editorial Médica Panamericana. 2005
107. Ursin G, Wilson M, Henderson BE, Kolonen LN, Monroe K, Lee HP, Seow A, Yu MC, Stanczyk FZ and Gentschein E. Do Urinary Estrogen Metabolites Reflect the

- Differences in Breast Cancer Risk between Singapore Chinese and United States African-American and White Women?. *Cancer Research*. 2001; 61:3326-3329.
108. Ursin G, London S, Yang D, Tseng Chiu-Chen, Pike MC, Bernstein L, Stanczyk FZ, Gentschein E. Urinary 2-hydroxyestrone/16 α -hydroxyestrone ratio and family history of breast cancer in premenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 72: 139-143.
109. Paracchini V, Pedotti P, Raimondi S, Garte S, Bradlow HL, Sepkovic DW, Taioli E. A common CYP1B polymorphism is associated with 2-OHE1/16-OHE1 urinary estrone ratio. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43 (7): 702-6.
110. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, et al. Re: reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:396-8
111. Tailor E, Garte SJ, Trachman, Garbers S, Sepkovic DW, Osborne, MP, et al. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:61
112. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal Obesity and the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Sixteen Years of Follow-Up in US Women. *Circulation Journal of the American Heart Association*. 2008;117;1658-1667.
113. Ericson U, Sonestedt E, Gulberg B, Olsson H and Wirfalt E. High Folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 434-43.
114. Terry P, Wolk A, Persson I, Magnusson C. Brassica Vegetable and Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2001;285 (23): 2975-6.
115. Fowke JH, Longcope C and Hebert JR. Brassica Vegetable Consumption Shifts Estrogen Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9:773-779.
116. Hakooz N, Hamdan I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism; a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab*. 2007; Jan;8(1):9-15.

117. Xu X, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Phipps WR and Kurzer MS. Menstrual Cycle Effects on Urinary Estrogen Metabolites. The Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1999;84(11):3914-3918
118. http://es.wikipedia.org/wiki/Estado_civil
119. Maham KL, Escott-Stump S. Nutrición y Dietoterapia de Krause (9ª Edición). México. McGraw-Hill Interamericana Ed. 1998. Pág. 183.
120. NORMA Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, para el manejo integral de la obesidad.
121. <http://www.efdeportes.com/efd51/salud.htm>
122. Cuadernos de Nutrición. Glosario de términos para la orientación alimentaria. 1988; 11:6:1-39.
123. Godínez E. Casanueva E. De coles e indoles Crucíferas. Cuadernos de Nutrición 2008; 31:135-146.
124. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compilanse in Health care Baltimore. John Hopkins University Press. 1979. Pág. 1-7.
125. http://www.Babylon.com/definicion/reacci%C3%B3n_adversa_a_medicamento/Spanish

ANEXO 1

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS DONDE SE REPORTO LAS ASOCIACIÓN ENTRE METABOLITOS DE ESTRÓGENOS Y LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA

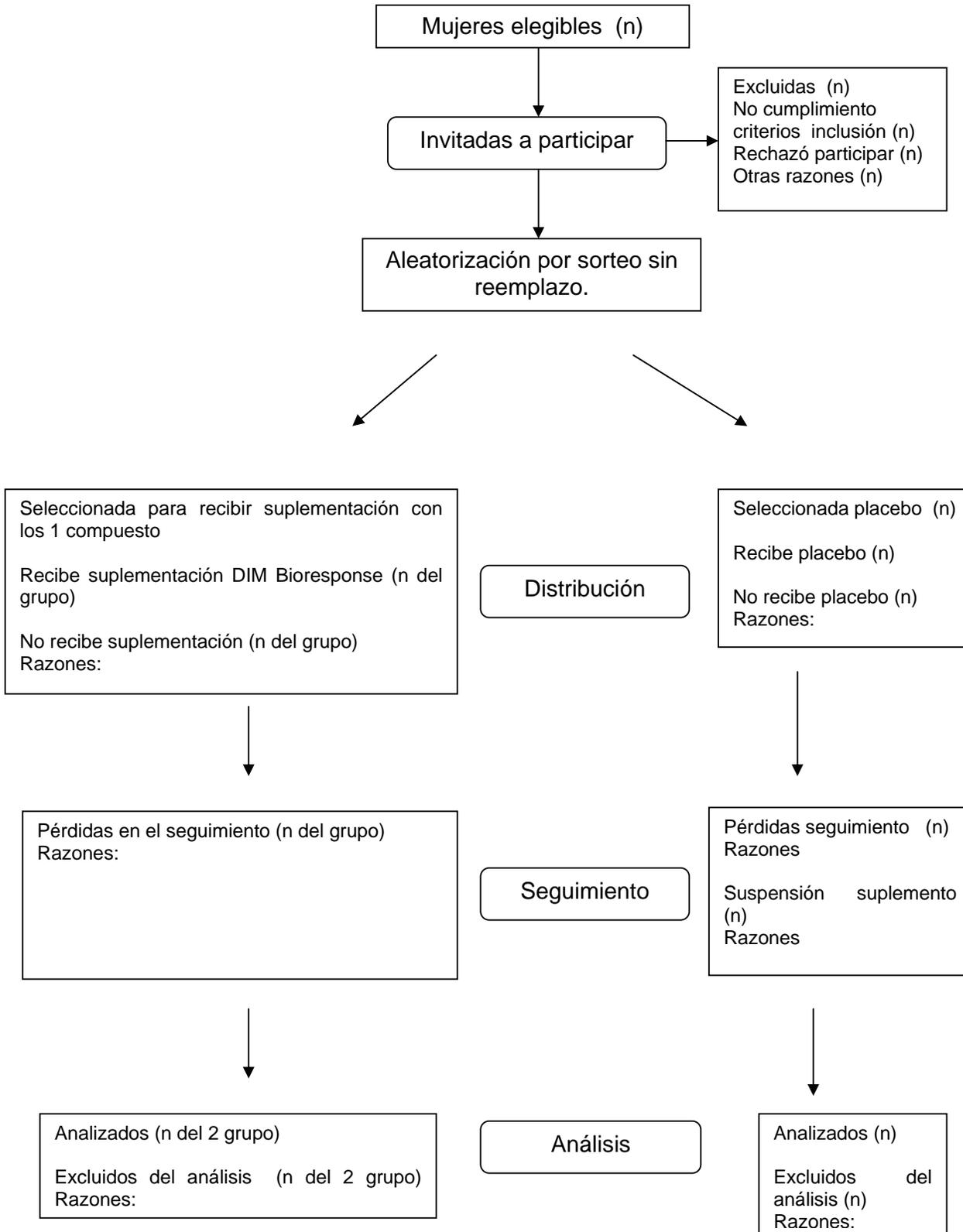
FUENTE, AUTOR Y AÑO	POBLACIÓN MUESTRA/N	DISEÑO	VARIABLE DEPENDIENTE E INDEPENDIENTE	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Biomarkers Prev Kabat GC et al., 1997	Prem. y Posm. 42 casos 64 controles	Casos y Controles	2:16OHE Cáncer de mama	Posmenopáusicas media de 2:16αOHE1 Ajustada por edad fue < en los casos. P = .05	No considera otros factores asociados Muestra pequeña
J Natl Cancer Inst. Ursin G et al., 1997	Posm. 25 casos 23 controles	Casos y controles	2:16OHE Cáncer de mama	La razón 2:16αOHE1 12% menor en casos. p=0.58 no significativo.	No significativo
Br J Cancer Meilahn EN et al., 1998	Prem. y Posm. 5104	Cohorte Prospectiva	2:16OHE Cáncer de mama	Posmenopáusicas que desarrollaron Cáncer de Mama 15%<2:16αOHE1 que controles pareadas.	
J Natl Cancer Inst. Ursin G et al., 1999	Posm.	Casos y controles	2:16OHE Cáncer de mama	La razón 2:16αOHE1 fue mayor en los casos 1.1%.	Este estudio no sustenta la hipótesis.
Epidemiology Mutu P et al., 2000	Prem. y Posm. 10786	Cohorte Prospectiva	2:16OHE Cáncer de mama	Premenopáusicas>2:16αOHE1 < Riesgo de cáncer de mama OR=0.58	Prem. Significativo Sustenta hipótesis Posm. Sesgo no Diferencial Subestima
Steroids Fowke JH et al., 2003	Prem. y Posm. (25-65 años) Pareadas x: Orina Pre y Pos Tx Edo menop.	Casos y controles	2:16OHE Cáncer de mama	En mujeres con una mayor 2:16αOHE1 fue menos probable que fueran diagnosticadas con cáncer de mama en muestras pre tx (OR 0.5) Al usar muestras pre tx la 2:16αOHE1 Se asocia con mayor riesgo de cáncer de mama.	Estas diferencias cruzadas pueden explicar las inconsistencias Sustenta hipótesis
Epidemiology Kabat GC et al., 2006	Prem. y Posm. 269 casos Invasivo 158 casos Local 326 controles	Casos y controles	2:16OHE Cáncer de mama	Cáncer de mama invasivo está inversamente asociado con las concentraciones de 2:16αOHE1 en premenopáusicas (O.R= 0.5)	Sustenta hipótesis

ANEXO 2 ESTUDIOS DE SUPLEMENTACION CON I3C O DIM

FUENTE, AUTOR Y AÑO	POBLACIÓN Y GRUPOS DE TX	DISEÑO	COMPUESTO Y DOSIS	TIEMPO	RESULTADOS	OBSERVACIONES
J Natl Cancer Inst Michnovicz JJ, Bradlow HL. 1990	7 Hombres	Experimental	500mg I3C	1 Semana	Media Basal inicial 2OHE1 29% Media Basal final 2OHE 1=45.6%	P < .001
Biomarkers Prev. Bradlow HL, et al., 1994	20 20 20	Ensayo Clínico	Placebo 20g celulosa 400 mg I3C	2 meses	Incremento de 2:16αOHE1 c/I3C. En el 15% de estos no hubo cambio.	El incremento fue al mes y se mantuvo durante los 3 meses. Sin efectos secundarios. Puede haber algunos individuos resistentes.
J Natl Cancer Inst. Michnovicz JJ, et al., 1997	7 hombres 10 mujeres	Ensayo Clínico	6-7 mg/kg/día	1 semana 2 meses	Incremento en ambos la 2OHE1. Disminuyó estradiol, estrona y estriol en plasma y 16OHE1 en orina.	Requiere mayor investigación. Tamaño de muestra pequeño.
J Cell Biochem Suppl. Wong GY, et al., 1997	60 mujeres (22-74 años)	Ensayo Clínico Fase 1	Placebo (C) 50 mg I3C (LD) 100 mg I3C (LD) 200 mg I3C (LD) 300 mg I3C (HD) 400 mg I3C (HD)	2 meses	Diferencia de 0.48 en la media de la 2:16αOHE1 en (HD) con respecto a (LD) y (C). Independientemente de la edad y estado menopáusico.	Ninguna de las mujeres presentó efectos tóxicos. 300 mg es la dosis mínima. Un estudio mayor es necesario para validar estos resultados e identificar una dosis óptima y efectiva para la quimioprevención a largo plazo.
Int J Obes Relat Metab Disord. Michnovicz JJ. 1998	5 mujeres obesas (I.M.C. 27-53) Premen. (35-47 años)	Ensayo Clínico Fase 1	400 mg 3IC	2 meses	La 2OHE1:16OHE1 incrementó significativamente.	Las mujeres obesas premenopáusicas incrementan la 2 hidroxilación con la suplementación de 3IC de forma similar a las no obesas.
Nutr Cancer. Dalessandri KM, et al. 2004	Posmen. 9 Posmen. 10	Estudio Pioloto	0 mg 108 mg DIM	30 días	Incremento significativo de la 2 hioxilación. (p=0.020)	2:16αOHE1 no significativo (1.46 a 2.14) P=(0.059)
Biomarkers Prev. Reed G, et al., 2005	Premen. 1 Posmen. 16	Ensayo Clínico Fase 1	0 mg 400 mg 3IC 800 mg 3IC	4 semanas 4 semanas 4 semanas	> 2:16αOHE1 en los grupos de suplementación.	Buena Tolerancia 400 mg I3C es una dosis segura y eficaz si 2:16αOHE1 es quimioprevención.

ANEXO 3 (CONSORT)

Diagrama de flujo de captura y seguimiento de la población



ANEXO 4

6.5.1 Estandarización en el método de cuantificación de metabolitos de estrógenos (2OHE1 y 16alfaOHE1) ESTRAMET™ 2/16 URINARY KIT en mujeres mexicanas.

Objetivo

Verificar la confiabilidad del kit ESTRAMET™ 2/16 URINARY KIT y del personal de laboratorio en la cuantificación de metabolitos de estrógenos en mujeres mexicanas con riesgo y sin riesgo de cáncer de mama.

Hipótesis

Los valores de metabolitos de estrógenos de la muestra piloto, obtenidos por el personal del laboratorio con el KIT ESTRAMENT, serán confiables (>85%).

Actividades

- Reclutar 8 voluntarias, sin ningún factor de riesgo para cáncer de mama, pasantes de la licenciatura en nutrición que realizan sus prácticas en el INPerIER.

Criterios de inclusión:

- Sin presentar ninguno de los factores de riesgo para cáncer de mama descritos en la tabla A4.1
- No embarazadas ni en periodo de lactancia
- Sin adicción al alcohol (>2 copas/día)
- Sin usar medicamentos que interfieran con metabolismo de estrógenos (anticonceptivos hormonales, cimetidina, tiroxina, suplementos de ácidos grasos n-3 ó antidepresivos).

Tabla A4.1 Factores de riesgo para cáncer de mama

Historia familiar o personal de cáncer de mama
Nuliparidad
Primer embarazo a término después de los 30 años
Antecedente de patología mamaria benigna
Menarca temprana
Menopausia tardía
Obesidad

Adaptado del Apéndice Informativo B de la Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar atención médica.

- Reclutar 8 pacientes, con al menos un factor de riesgo para cáncer de mama, del servicio de urología del Instituto Nacional de Perinatología.
Criterios de inclusión:
 - Con por lo menos un factor de riesgo para cáncer de mama.
 - No embarazadas ni en periodo de lactancia
 - Sin adicción al alcohol (>2 copas/día)
 - Sin usar medicamentos que interfieran con metabolismo de estrógenos (anticonceptivos hormonales, cimetidina, tiroxina, suplementos de ácidos grasos n-3 ó antidepresivos).
- Solicitar a las mujeres sin factores de riesgo para cáncer de mama y a las de con al menos un factor de riesgo, muestras de orina de 24 horas en 2 botes:
 - Bote 1: Desde la segunda orina de la mañana hasta las siguientes 12 horas.
 - Bote 2: De las 12 horas subsecuentes
 - Agregar 1 mg de ácido ascórbico por cada 1 mL de orina, para evitar oxidación de metabolitos lábiles así como estabilizar y evitar el crecimiento bacterias.
 - Almacenar en refrigeración.
 - Trasladar las muestras en hieleras al Laboratorio de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

- A fin de verificar la reproducibilidad, exactitud y tipo de muestra requerida (12 horas ó 24 horas ó 1ª de la mañana) cuantificar por triplicado los metabolitos de estrógeno de las mujeres con riesgo y sin riesgo por un observador (variabilidad intra observador) de:
 - ✓ Las muestras estándares (para verificar exactitud y realizar curva de calibración)
 - ✓ Las muestras del bote 1 y del bote 2 (cuantificación en orina de 12 horas)
 - ✓ La muestra de la mezcla de los 2 botes (cuantificación en orina de 24 horas)
 - ✓ Realizar las cuantificaciones de acuerdo al protocolo para el ESTRAMET™ 2/16 URINARY Kit⁵⁵.

Resultados

En los resultados obtenidos para la estandarización del método, se observó que las mujeres con al menos un factor de riesgo para cáncer de mama (Tabla 4.1) presentaron un valor de la razón de metabolitos de estrógenos 2:16OH-E1 en orina dentro del rango de riesgo (<0.9). En esta muestra pequeña de pacientes se aprecian también diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de la 16αOH-E1 y la razón de metabolitos de estrógenos 2:16 hidroxiestrona (Tabla 1)

Tabla A4.2 Comparación de la Razón de Metabolitos de Estrógeno en orina de mujeres con al menos un Factor de Riesgo vs sin ningún Factor de Riesgo

	Media ± D.E.	Media ± D.E.
	Con Riesgo n=8	Sin Riesgo n=8
2-OHE1	10.0 ± 4.3	12.7 ± 1.3
16-OHE1*	12.2 ± 2.2	9.1 ± 1.7
2:16-OHE1**	0.8 ± 0.3	1.4 ± 0.3

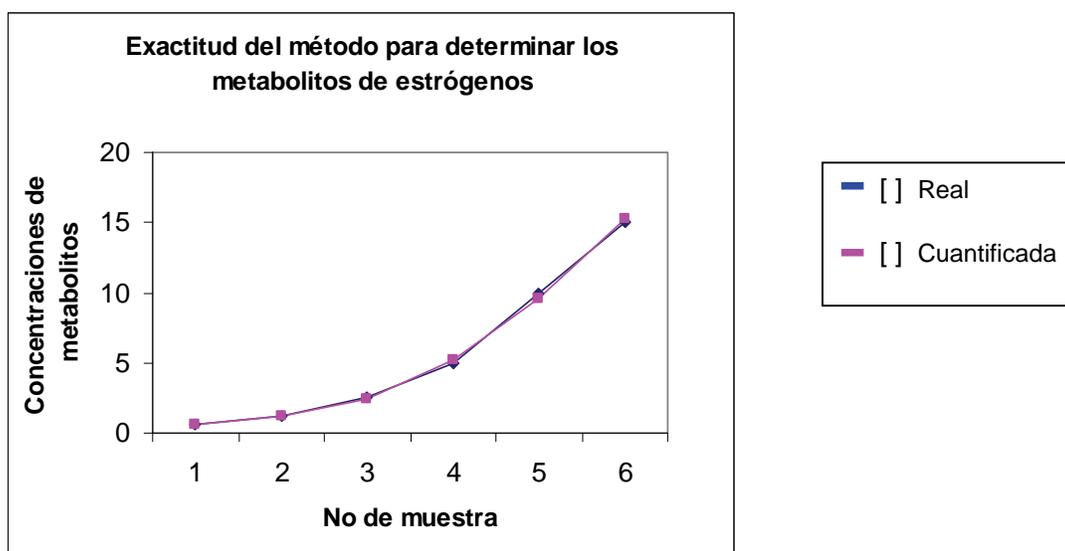
*p=0.01

**p=0.00

La grafica 1 muestra que la curva de calibración del experimento de las muestras del estudio piloto tuvo aproximadamente un 97% de exactitud en relación con los valores estándares con concentración predeterminada. Esta

curva de calibración se realizó en todos los experimentos del estudio para cuantificación de metabolitos de estrógenos en orina.

Grafica A4.1



En la tabla 2 se observa que las cuantificaciones de metabolitos de estrógenos en orina con el kit ESTRAMENT™ de la muestra piloto tuvieron una confiabilidad aceptable. Todos los experimentos del estudio para cuantificación de metabolitos de estrógenos en orina se realizaron por triplicado.

Tabla A4.3

	Coefficiente de Correlación Intraclase
2OH-E1	0.86
16αOH-E1	0.98

ANEXO 5



**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA
“EFECTIVIDAD DE UNA ESTRATEGIA ALIMENTARIA
PARA PREVENIR EL CÁNCER DE MAMA”**

HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes Personales

Datos generales

Plaza: _____ No. Expediente: _____

Nombre: _____ Edad: _____ años

Estado Civil: _____ Fecha de nacimiento: _____

Dirección: _____ Tel: _____ Cel: _____

Lugar de origen: _____ Ocupación: _____

Horario de trabajo: _____

Nivel Socioeconómico

Pensando en el Jefe de Familia de su hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que *completó*? (**espere respuesta, y pregunte**) ¿Realizó otros estudios? (**reclasificar en caso necesario**).

- 1. No estudió
- 2. Primaria incompleta
- 3. Primaria completa
- 4. Secundaria incompleta
- 5. Secundaria completa
- 6. Carrera comercial
- 7. Carrera técnica

- 8. Preparatoria incompleta
- 9. Preparatoria completa
- 10. Licenciatura incompleta
- 11. Licenciatura completa
- 12. Diplomado o Maestría
- 13. Doctorado
- 14. NS/NC

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

Uno Dos Tres Cuatro Cinco Seis >Siete

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

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

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

Cero Uno Dos Tres Cuatro o más

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

NO SI

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

5 ó menos Entre 6 y 7 Entre 11 y 15 Entre 16 y 20 21 o más

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

Tierra Cemento firme Otro tipo de material acabado

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

Ninguno Uno Dos Tres y más

	SI	NO
8. ¿Cuenta su hogar con aspiradora que funcione?		
9. ¿Cuenta su hogar con lavadora de ropa que lave y enjuague automáticamente que funcione?		
10. ¿Cuenta su hogar con horno de microondas que funcione?		
11. ¿Cuenta su hogar con tostador eléctrico de pan que funcione?		
12. ¿Cuenta su hogar con videocasetera que funcione?		
13. ¿Cuenta su hogar con Computadora Personal propia que funcione?		

Antecedentes Clínicos

¿Padece alguna enfermedad diagnosticada? SI NO

¿Cuál? _____ ¿Desde cuándo? _____

¿Toma algún medicamento actualmente?

¿Cuál? _____ ¿Desde cuándo? _____

¿Fuma? SI NO No. de cigarrillos al día: _____

¿Consumo bebidas alcohólicas? SI NO

Frecuencia:

Ocasional 1 v/sem 2 v/sem 2 o más v/sem

¿Existe en su familia antecedentes de:

Padecimiento	Sí	No	No sé	Usted	Familiar	Pareja
Cáncer *						
HTA						
Diabetes						
Obesidad						

*que tipo: _____

¿Realiza algún tipo de actividad física?

¿Cuál?: _____ ¿hrs/día?: _____

Antecedentes Ginecobstreticos

¿Edad de menarca?: _____ años

Menstruación: Duración: _____ Frecuencia: _____ FUM: _____

¿Uso de anticonceptivos? SI NO

¿Cuál?:

Pastillas	DIU	Diafragma	Parches	Otros
				¿Cuál?: _____

¿Ha tomado anticonceptivos orales (pastillas) alguna vez? SI NO

¿Hace cuanto tiempo dejó de tomarlos? _____

¿Por cuánto tiempo los tomó? _____

Ultimo estudio de Papanicolau: _____ Fecha _____
Resultados: _____

Último estudio de mama: _____ Fecha _____
Resultados: _____

Embarazos: SI NO

¿No. de embarazos?: _____ ¿No. de hijos?: _____ ¿Abortos?: _____

¿Edad del primer embarazo?: _____ años

Evaluación Nutricia

Indicadores Antropométricos

Peso actual: _____ Cintura: _____
Peso habitual: _____ Cadera: _____
% Peso teórico: _____ ICC: _____
% Peso habitual: _____ PCT: _____
Estatura: _____ PCB: _____
IMC: _____ PCSE: _____
PCSI: _____

Indicadores Dietéticos

¿Consume algún tipo de suplemento alimenticio? SI NO

¿Cuál?: _____ ¿Desde cuándo?: _____

¿Consume algún suplemento de vitaminas y minerales? SI NO

¿Cuál?: _____

Dieta Habitual

Es responsable de comprar sus alimentos: Sí () No ()

Es responsable de preparar sus alimentos: Sí () No ()

Por favor marque con una cruz la respuesta más cercana a su situación

3. Habitualmente en su desayuno incluye	Mayoría de las veces	Raras veces	Nunca
Verduras			
Frutas			
Tortillas, pan, pasta o arroz			
Frijoles, lentejas, habas, garbanzos			
Carne, pollo, pescado			
Leche y derivados			
Huevo			
Embutidos			
Frente a la televisión			
En compañía (acompañado)			
En casa			
En la calle			
4. Habitualmente en su comida incluye	Mayoría de las veces	Raras veces	Nunca
Verduras			
Frutas			
Tortillas, pan, pasta o arroz			
Frijoles, lentejas, habas, garbanzos			
Carne, pollo, pescado			
Leche y derivados			
Huevo			
Embutidos			
Frente a la televisión			
En compañía (acompañado)			
En casa			
En la calle			
5. Habitualmente en su cena incluye	Mayoría de las veces	Raras veces	Nunca
Verduras			
Frutas			
Tortillas, pan, pasta o arroz			
Frijoles, lentejas, habas, garbanzos			
Carne, pollo, pescado			
Leche y derivados			
Huevo			
Embutidos			
Frente a la televisión			
En compañía (acompañado)			
En casa			
En la calle			

¿Qué alimentos consume habitualmente en el desayuno, comida, cena y entre comidas?

Anotar cantidades aproximadas e ingredientes

Alimento o guisado	Ingredientes	Cantidad

Recordatorio de 24 horas

Nombre: _____

No. de expediente: _____ Fecha: _____

Tiempo de comida	de	Minuta	No. Eq.	Grupo	Cálculo dietético			
					Energía	H. C.	Proteínas	Lípidos
DESAYUNO								
COLACIÓN								
COMIDA								
COLACIÓN								
CENA								
				TOTALES				
					%			

Frecuencia de Consumo de Alimentos

Fecha: _____

Folio: _____

Nombre: _____

No. de Expediente: _____

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO

Productos lácteos

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes		Veces a la semana			Veces al día				(Clave)
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
1	1 vaso de leche entera											_____
2	1 rebanada de queso fresco o ½ taza de cottage											_____
3	1 rebanada de queso Oaxaca											_____
4	1 rebanada de queso manchego o Chihuahua											_____
5	1 cucharada de queso crema											_____
6	1 taza de yogurt o búlgaros											_____
7	1 barquillo con helado de leche											_____

ALIMENTO

Frutas

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes		Veces a la semana			Veces al día				(Clave)
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
8	1 plátano											_____
9	Una naranja											_____
10	Un vaso con jugo de naranja o toronja											_____
11	Una rebanada de melón											_____
12	Una manzana fresca											_____
13	Una rebanada de sandía											_____
14	1 rebanada de piña											_____
15	1 rebanada de papaya											_____
16	Una pera											_____
17	Un mango											_____
18	Una mandarina											_____
19	Una porción de fresas (+/- 10)											_____
20	Un durazno, chabacano o nectarina											_____
21	Una porción de uvas (+/- 10-15)											_____

22	Una tuna											_____
23	Una porción de ciruelas (+/-6)											_____
24	Una rebanada de mamey											_____
25	Un zapote											_____
ALIMENTO												
Verduras												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes	Veces a la semana			Veces al día				(Clave)	
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
42	1 jitomate en salsa o guisado											_____
43	1 jitomate crudo o en ensalada											_____
44	Una papa o camote											_____
45	½ taza zanahoria											_____
46	Una hoja de lechuga											_____
47	½ taza de espinacas u otra verdura de hoja verde											_____
48	½ taza de calabacitas o chayotes											_____
49	½ taza de nopalitos											_____
50	Un plato de sopa crema de verduras											_____

51	½ aguacate											
52	½ taza de flor de calabaza											
53	½ taza de coliflor											
54	½ taza de ejotes											
55	Una cdita. de salsa picante o chiles con sus alimentos											
56	Chiles de lata											
57	Un platillo con chiles secos											
58	Un elote											

ALIMENTO

Huevo, carnes, embutidos

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes	Veces a la semana			Veces al día				(Clave)	
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
26	Huevo de gallina											
27	1 pieza de pollo											
28	1 rebanada de jamón											
29	Un plato de carne de res											
30	Un plato de carne de cerdo											

31	Una porción de atún											
32	Un pedazo de chicharrón											
33	Una salchicha											
34	Una rebanada de tocino											
35	Un bistec de hígado o higaditos de pollo											
36	Un trozo de chorizo o longaniza											
37	Un plato de pescado fresco											
38	Un plato de sardinas											
39	½ taza de mariscos											
40	Un plato de carnitas											
41	Un plato de barbacoa											
ALIMENTO												
Leguminosas												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes		Veces a la semana			Veces al día				(Clave)
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
59	Un plato de frijoles											
60	½ taza de chícharos											

61	Un plato de habas verdes											
62	Un plato de habas secas											
63	Un plato de lentejas o garbanzos											
ALIMENTO												
Cereales												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes	Veces a la semana				Veces al día				(Clave)
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
64	Una tortilla de maíz											
65	Tortillas de trigo (tortilla de trigo)											
66	Una rebanada de caja (tipo Bimbo)											
67	Una rebanada de pan de caja integral											
68	Un bolillo o telera											
69	Una pieza de pan dulce											
70	Un plato de arroz											
71	Un plato de sopa de pasta											
72	Un plato de avena											
73	Un tazón de cereal de caja (tipo hojuelas de maíz) ¿Cuál?											

74	Cereal alto en fibra ¿Cuál?											
----	-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ALIMENTO

Golosinas

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes		Veces a la semana			Veces al día				(Clave)
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
75	Una rebanada de pastel											
76	Una cucharadita de ate, miel, mermelada, cajeta o leche condensada											
77	Una cucharadita de chocolate en polvo											
78	Una tablilla de chocolate											
79	Una bolsa frituras											

ALIMENTO

Bebidas

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Nunca	Veces al mes		Veces a la semana			Veces al día				(Clave)
			Menos de 1 vez	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	Frecuencia de Consumo
80	Un refresco de cola mediano											
81	Un refresco gaseoso de sabor											

82	Un refresco dietético											
83	Un vaso con agua de sabor azucarada											
84	Una taza de café sin azúcar											
85	Una taza de atole sin leche											
86	Una taza de atole con leche											
87	Una cerveza											
88	Una copa de vino											
89	Una bebida con ron, brandy o tequila											

Indicadores Bioquímicos

ORINA

PRUEBA	BASAL	30 DÍAS	60 DÍAS
2-OH-E1			
16 α -OH-E1			



“INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

ANEXO 6

CALENDARIO DE REGISTRO DE CONSUMO DE SUPLEMENTO Y EFECTOS SECUNDARIOS

Nombre del Paciente _____
 No Expediente _____
 Fecha de inicio _____
 Día _____

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Diarrea																														
Tomo el suplemento																														
Nausea																														
Dolor abdominal																														
Vómito																														
Diarrea																														
Dolor de cabeza																														
Gases																														
Prurito																														

Otro síntoma: _____

	Fecha		

ANEXO 7

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este conducto, nos permitimos invitarla a participar en el estudio “Evaluación de la efectividad de la suplementación con 3-3´ di indol-metano para incrementar la excreción de metabolitos de estrógenos, en mujeres con riesgo para desarrollo de cáncer de mama”. Por favor, lea completa esta carta antes de decidir si desea ingresar o no. De antemano, le aclaramos que usted puede dar o no su consentimiento para participar en este estudio sin que esto afecte su atención en el Instituto.

Se ha informado que al utilizar los estrógenos nuestro organismo puede producir ciertas sustancias que pueden actuar como promotoras del cáncer de mama (16 alfa hidroxiestrona), por otra parte también se ha documentado que algunos compuestos activos de las flores y frutos de familia de las crucíferas como el brócoli, la coliflor y las coles de bruselas poseen compuestos que pueden inhibir la producción de este metabolito e incrementar la producción de otro metabolito que se ha reportado puede ser un factor protector para cáncer de mama (2 hidroxiestrona).

Con base en lo anterior el objetivo de este trabajo es evaluar si el compuesto activo, que se forma al digerir las crucíferas como el brócoli, la coliflor y las coles de bruselas (3-3´ di indol metano), es efectivo para incrementar la excreción urinaria del metabolito protector para cáncer de mama (2 hidroxiestrona) y disminuir la excreción urinaria del metabolito que está relacionado con un mayor riesgo para cáncer de mama (16 alfa hidroxiestrona).

Para este estudio se formaran dos grupos y a usted le puede tocar cualquiera de los grupos pues el sorteo será al azar y ni usted ni el investigador responsable sabrán a que grupo pertenece.

- Suplementación diaria con placebo.
- Suplementación diaria con 100mg de 3-3´ di-índol-metano

Usted ha sido seleccionada a participar en este estudio por haber presentado una relación de metabolitos de estrógenos 2:16 α OH:E1 menor a 0.9 en orina ,si acepta, su participación en este estudio consistirá en:

- Asistir a tres citas a la cuales deberá venir en ayuno.
- Aceptar que en cada visita se le tome una muestra de 10 mL de sangre, aproximadamente 1 cucharada sopera. La toma de sangre se realizará por personal entrenado, con material nuevo y estéril.
- Aceptar recolectar la primera orina de la mañana entre los días 12 y 15 de su ciclo menstrual al inicio del estudio, a los 30 y 60 días.
- Ponerse una bata para pesarla y medirla.
- Consumir el suplemento que se le proporcione durante 30 días.
- Registrar el consumo del suplemento así como los efectos secundarios en el calendario que le proporcionemos.
- Regresar en cada visita el calendario.
- Devolver en cada visita el frasco con las pastillas que NO consuma.

Beneficios

Al término de estudio se le informarán nuevamente sus concentraciones de metabolitos de estrógenos y se le proporcionarán recomendaciones para mejorar su alimentación.

Riesgos

No se han informado efectos secundarios importantes con la suplementación de este compuesto (3-3´di-indol-metano), la evaluación tendrá una duración aproximada de 30 minutos, los estudios serán gratuitos y la información confidencial. La toma de sangre puede ocasionarle un moretón, pero esto es poco frecuente y las molestias son pasajeras. Usted puede decidir no participar en el estudio y si decide participar en el momento que usted desee podrá suspender su participación sin que ello afecte su permanencia en el Instituto. Si usted tiene alguna duda, por favor no dude en llamarnos:

Nut. Carolina González (ext 195)

Nut. Estela Godínez (ext 195)

Dra. Esther Casanueva (ext.120)

	SI	NO
¿Usted ha comprendido la carta?		
¿Usted está dispuesta a venir en ayunas a la cita?		
¿Usted está de acuerdo en ser pesada y medida?		
¿Usted está de acuerdo en que se le tomen 3 muestras de sangre (una cucharada sopera) con intervalo de 30 días?		
¿Esta usted de acuerdo en recolectar la primera orina de la mañana en tres ocasiones distintas con un intervalo de 30 días cada vez?		
¿Sabe usted que este estudio es totalmente gratuito?		
¿Sabe usted que su participación es voluntaria y podrá retirarse cuando guste?		
¿Sabe usted que la información que nos proporcione será confidencial?		

Si usted contestó NO a alguna pregunta, usted no está dispuesta a participar en este estudio y de todas formas le agradecemos el tiempo prestado. Si usted ha contestado SI a todas las preguntas, significa que acepta participar en este estudio por lo que le damos las más cumplidas gracias y le solicitamos que por favor firme esta carta.

Nombre de la participante

Firma

T e s t i g o s

Nombre

Parentesco y
dirección

Firma

Nombre

Parentesco y
dirección

Firma

ANEXO 8

VII OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA O UNIDAD DE MEDICIÓN
ANTECEDENTES				
Estado Civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes ¹¹⁸ .		Cualitativa Nominal	Soltera Unión Libre Casada Separada Viuda
Ocupación	Es la tarea o función que la persona desempeña en su puesto de trabajo y que puede estar relacionada o no con su profesión, y por la cual recibe un ingreso en dinero o especie		Cualitativa Nominal	Empleada doméstica Hogar Comerciante Empleada Profesionista
Nivel Socioeconómico	Es una dimensión fundamental del estudio de los mercados, particularmente en el contexto donde el ingreso determina comportamientos y escenarios de consumos diversos ¹⁰³ .	Bibliografía 103	Cualitativa Ordinal.	E. Bajo D. Medio Bajo D+. Medio C. Medio Alto C+. Alto AB. Muy Alto
Menarca Temprana	Se refiere a las mujeres que presentaron su primera menstruación antes de los 12 años ⁶ .		Cualitativa Dicotómica	Sí No
Edad de Menarca	Edad en que la mujer presentó su primera menstruación.		Cuantitativa Discreta	Años
Uso prolongado de Anticonceptivos	Consumir anticonceptivos hormonales, independientemente de la vía de administración, por 5 años o más ⁶ .		Cualitativa Dicotómica	Sí No
Lactancia materna	Es el periodo de la secreción láctea de la madre ¹¹⁹ .	Haber lactado a por lo menos un hijo, independientemente si la lactancia fue exclusiva o mixta.	Cualitativa Dicotómica	Sí No
Nuliparidad	No haber tenido ningún hijo nacido vivo ⁶ .		Cualitativa Dicotómica	Sí No
Embarazo Tardío	Aquellas mujeres que se embarazaron por primera vez a los 35 años o más ⁶		Cualitativa Dicotómica	Sí No
Antecedentes Heredofamiliares de Cáncer de Mama	Tener al menos un familiar en primer grado o segundo grado que haya padecido o padezca la enfermedad ⁶ .		Cualitativa Dicotómica	Sí No
Sobrepeso por IMC	Sobrepeso: Estado premórbido de la obesidad ¹²⁰ .	IMC = Peso/Talla ² IMC>25 y <27 Para Estatura<1.5 IMC>23 y <25	Cualitativa Nominal	Sí No

Obesidad por IMC	Obesidad: Enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo ¹²⁰ .	IMC>27 Para Estatura<1.5 IMC>25	Cualitativa Nominal	Sí No
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la entrevista.		Cuantitativa Discreta	Años
Estatura	Es la distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.		Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Peso	Es la masa del cuerpo que incluye la masa grasa y la masa magra.		Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Peso	Es la masa del cuerpo que incluye la masa grasa y la masa magra.	IMC = Peso/Talla ²	Cualitativa Nominal	Según IMC 19.00-24.99 Normal 25.00-26.99 Sobrepeso > 0 = 27 Para Estatura< 1.50cms 19.00-22.99 Normal 25.00-26.99 Sobrepeso > 0 = 27
Perímetro de Cintura	Es la mayor extensión anterior del abdomen en el plano horizontal de un individuo, con los brazos a los lados y los pies juntos, el cual algunas veces coincide con el ombligo. En este estudio se acordó que a todas las mujeres se les realizaría la medición a la altura del ombligo.		Cuantitativa Continua	Centímetros (cm)
Obesidad Abdominal	Se refiere a la acumulación de grasa intra abdominal o visceral (alrededor de los órganos) ⁴⁵ .	P. Cintura > 0 = 88 cms ⁴⁵ o	Cualitativa Dicotómica	Sí No
% de Grasa	Componente de la masa corporal total donde se encuentra la mayor proporción de reserva energética, constituida principalmente por triglicéridos ¹¹⁹ .	Se determinará a través de la técnica de desplazamiento de aire (BOD POD)	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
% de Grasa	Componente de la masa corporal total donde se encuentra la mayor proporción de reserva energética, constituida principalmente por triglicéridos ¹¹⁹ .		Cualitativa Nominal	Riesgo (Mucho exceso) > 40% Exceso de Grasa 31-40% Moderadamente delgada 23-30% Delgada 12-22% Muy delgada 15-18% Riesgo (Falta de Grasa) < 15%
Masa Grasa	Componente de la masa corporal total donde se encuentra la mayor proporción de reserva energética, constituida principalmente por triglicéridos ¹¹⁹ .	Se determinará a través de la técnica de desplazamiento de aire (BOD POD)	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)

Masa Magra	Es la masa corporal que no es masa grasa.	Se determinará a través de la técnica de desplazamiento de aire (BOD POD)	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kg)
Actividad Física	Es cualquier movimiento corporal intencional, realizado con los músculos esqueléticos, que resulta en un gasto de energía y una experiencia personal, y nos permite interactuar con los seres y el ambiente que nos rodea ¹²¹ .	Se cuestionó en la historia clínica los minutos semanales de cualquier actividad física. > o = 150 minutos por semana ⁴⁶	Cualitativa Dicotómica	Sí No
Consumo de Energía	Cantidad consumida de energía que resulta de la degradación oxidativa de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Calorías (cal)
% De Consumo de Hidratos de Carbono	Porcentaje del total de la energía consumida de este macronutriente orgánico integrado por carbón, hidrógeno y oxígeno que constituyen la principal fuente de energía de la dieta ¹²²	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
% De Consumo de Proteína	Porcentaje del total de la energía consumida de este macronutriente que consta de polímeros de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Su principal función es aportar aminoácidos, que son componentes estructurales e intervienen como agentes catalíticos en las reacciones que se producen en el organismo ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
% De Consumo de Grasa	Porcentaje del total de la energía consumida de este macronutriente cuyas funciones biológicas se clasifican de acuerdo a sus principales funciones, que son: reserva de energía, precursores de hormonas, forman parte de diversas membranas e intervienen en el transporte, almacenamiento y función de las vitaminas liposolubles ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Consumo de Grasa Saturada	Cantidad consumida de ácidos grasos que carecen de dobles ligaduras en sus enlaces ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el	Cuantitativa Continua	Gramos (g)

		programa NUTRIKCAL		
Consumo de Grasa Monoinsaturada	Cantidad consumida de ácidos grasos que tiene una sola doble ligadura ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Gramos (g)
Consumo de Grasa Polinsaturada	Cantidad consumida de ácidos grasos que tiene varias dobles ligaduras ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Gramos (g)
Consumo de Colesterol	Es el esteroil más abundante en los animales y el único que se absorbe en cantidades apreciables en el intestino. Es precursor de hormonas e interviene en la biosíntesis de vitamina D y los ácidos biliares	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Miligramos (mg)
Consumo de Ácido Fólico	Cantidad consumida de ésta vitamina hidrosoluble que interviene en el metabolismo de la colágena y actúa como antioxidante en diversas reacciones del organismo ¹²² .	Calculado por medio del recordatorio cuantitativo de 24 horas con el programa NUTRIKCAL	Cuantitativa Continua	Microgramos (µg)
Consumo de Una Porción de Cualquier Verdura Crucífera	Cantidad consumida de verduras crucíferas que es como se denomina a la familia de plantas <i>Brassicaceae</i> , que incluye verduras comestibles como la col, coliflor, coles de bruselas, brócoli, berro y mostaza. Se trata de una familia de plantas angiospermas, que pertenecen al filo <i>Magnoliophyta</i> , clase <i>Magnoliopsida</i> subclase <i>Dilleniidae</i> y orden <i>Chaparrales</i> ¹²³ .	Obtenido a partir de la frecuencia de consumo 1 porción = 1 taza cruda o ½ cocida.	Cualitativa Dicotómica	1 vez por semana: Sí No 2 veces por semana: Sí No
Consumo de Una Porción de cada una de las Verduras crucíferas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Col ▪ Coliflor ▪ Brócoli ▪ Coles de Bruselas 	Cantidad consumida de cada una de las verduras crucíferas.	Obtenido a partir de la frecuencia de consumo que incluye todas las verduras crucíferas comestibles. 1 porción = 1 taza cruda o ½ cocida.	Cualitativa Dicotómica	1 vez por semana: Sí No 2 veces por semana: Sí No

INDEPENDIENTE				
Esquema de Suplementación	Se refiere al tipo de compuesto que se le asignó al paciente de forma aleatoria y doble ciego, ni el paciente ni el personal de salud que lo atendía ni el investigador principal sabían cuál era el esquema que contenía la sustancia activa ya que las cápsulas tenían las mismas características organolépticas.		Cualitativa Nominal	Grupo 1 = Placebo Grupo 2 = Suplementación con 75 mg de DIM
INTERMEDIAS				
Adherencia por registro de consumo de suplemento.	Es el grado en que la conducta de un paciente, en relación a la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o por el personal sanitario ¹²⁴ .	<u>Por consumo:</u> 100 - % de pastillas regresadas <u>Por registro:</u> % de días del mes que se registró el consumo del suplemento.	Cuantitativa Continua	Porcentaje (%)
Efectos Secundarios	Reacción adversa se describe como un efecto indeseado con consecuencias negativas que se producen en un paciente al ser tratado con uno o varios medicamentos. Éste efecto puede incluir consecuencias beneficiosas para el individuo ¹²⁵ .		Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente
DEPENDIENTES				
2OHE1 2 Hidroxiestróna	Es uno de los metabolitos del catabolismo de los estrógenos que se forma principalmente a través de reacciones de hidroxilación de los estrógenos ³⁴ .	Se determinara a partir de la orina de 24 horas, empleando un estuche comercial (ESTRAMET™) ⁸⁵	Cuantitativa Continua	Nanogramos por miligramo de creatinina (ng/mg de Cr)
16αOHE1 16alfa Hidroxiestróna	Es uno de los metabolitos del catabolismo de los estrógenos que se forma principalmente a través de reacciones de hidroxilación de los estrógenos ³⁴ .	Se determinara a partir de la orina de 24 horas, empleando un estuche comercial (ESTRAMET™) ⁸⁵	Cuantitativa Continua	Nanogramos por miligramo de creatinina (ng/mg de Cr)
Razón 2:16OHE1	Es la relación de los dos principales metabolitos del catabolismo de los estrógenos ³⁴	2OHE1/ 16αOHE1	Cuantitativa De relación	

ANEXO 9¹⁰³

1) Para aplicar la encuesta (preguntas 1 a 13 de la historia clínica) se consideraron las siguientes definiciones básicas de las variables utilizadas para la asignación de nivel socioeconómico (NSE) a hogares según el Comité de Niveles Socioeconómicos de la Asociación Mexicana de Agencias de Investigación de Mercados y Opinión Pública, A.C.

Escolaridad

- Se considera el grado como incompleto cuando se completó al menos un año del grado de escolaridad en cuestión. Si no se termina ese primer año, no se reconocerá el grado y se quedará el inmediato anterior.
- Cuando el entrevistado declare espontáneamente que estudió una carrera Comercial o Técnica pero que no la terminó, aunque sí estudió al menos un año completo, se le tomará como Preparatoria Incompleta (código 8) siempre y cuando lo haya hecho después de haber terminado la Secundaria. Si no completó ni siquiera el primer año de la carrera Comercial o Técnica, se quedará como Secundaria Completa (código 5). Sólo cuando declare que sí logró terminar la carrera Comercial o Técnica, después de la Secundaria, se registrará con el código que le corresponde (6. Carrera Comercial; 7. Carrera Técnica).
- Cuando la carrera Comercial o Técnica se terminó, o se estudió al menos un año completo, y esto se hizo después de la Preparatoria Completa, se registrará como Licenciatura Incompleta (código 10). Si no se completó ni siquiera el primer año de la carrera Comercial o Técnica se registrará con el código 9 de Preparatoria Completa.

Cuartos

- Se define a un cuarto como el espacio cerrado o separado por paredes fijas, de cualquier material, usado o destinado, primordialmente, para el alojamiento de las personas del hogar o para el desarrollo de las actividades inherentes a la vida hogareña. Dentro de esta definición caen todos los cuartos que pertenezcan a la vivienda tales como: recámaras, sala, comedor, cuarto de TV, cuarto de juegos, biblioteca, cocina, cuarto de azotea, tapanco, sótano, etc.
- Como caso de excepción también se considerara como cuarto al garage o cochera que cuente con tres paredes, techo y una puerta sólida que no permita ver hacia su interior.
- Para que una sala-comedor se pueda considerar como dos cuartos diferentes, debe estar separada por elementos arquitectónicos permanentes y no simplemente por biombos, plantas o libreros.
- No se consideran como cuartos de la vivienda a los pasillos, baños, medios baños, patios, zotehuelas, cobachas, tienditas dentro de la vivienda, ni garages o cocheras de uso compartido en edificios de departamentos y unidades habitacionales, ni otro tipo de garages que a pesar de que se encuentren dentro de la superficie de la vivienda no tengan tres paredes y una puerta sólida que impida ver hacia el interior de ellos.
- Sí cuenta el cuarto de azotea aún cuando no esté siendo utilizado directamente para servicio del hogar, y esté siendo utilizado en arriendo o préstamo por otra persona o familia diferente a la del hogar entrevistado.

Baños con regadera y W.C.

- Se contarán **todos los baños completos con regadera** que estén al servicio exclusivo de los miembros del hogar y de su servidumbre, independientemente del sistema de calentamiento de agua que utilicen (gas, eléctrico, combustible, madera).
- Un baño se considera “completo” si tiene WC (aunque sea letrina) y regadera en uso o en desuso.

- Podrán incluirse los baños que al momento de la entrevista ya no son utilizados como tales, pero que pueden ser rehabilitados de inmediato para cumplir su función original. Por ejemplo aquéllos que temporalmente son utilizados como bodegas.
- Podrán incluirse los baños que al momento de la entrevista estén en construcción, siempre y cuando entren en operación a más tardar en un mes.
- También cuentan los baños con regadera que sean de **uso exclusivo** de la servidumbre del hogar. Estos baños generalmente se encuentran en la azotea junto al cuarto de la servidumbre.
- No contarán:
 - Los baños “compartidos” que existen en vecindades.
 - Los baños con regadera que ya no tengan agua corriente o instalación hidráulica que funcione.
 - Los baños con regadera que sean de uso compartido para la servidumbre de varios hogares, tal como ocurre en azoteas de edificios de departamentos.

Calentador/Boiler

- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, **POSESIÓN** del artículo y que éste **FUNCIONE**.. No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.
- Se considerará Boiler o calentador a todo dispositivo que cumpla con las funciones de suministrar agua caliente al baño, cocina, cuarto de lavado, etc.; independientemente del tipo de combustible que utilice. (gas, leña, carbón, petróleo, solar).

Focos

- Se contarán **todos los focos** utilizados para iluminar la vivienda y que se encuentren en techos, paredes, lámparas de buró, lámparas de piso, lámparas de restirador y tubos de neón, independientemente de que al momento de la entrevista algunos pudieran estar fundidos.
- Los focos se contabilizan independientemente del tipo que sean (incandescentes, fluorescentes, neones, cuarzos, etc.) y de la cantidad de watts que sean.
- No se contarán:

- Los “soquets” sin foco.
- Los focos de aparatos electrodomésticos como los de estufas, hornos eléctricos y de microondas, y refrigeradores. Dado que no son utilizados para iluminar la vivienda.
- Los focos de series navideñas ni de ofrendas religiosas dado que no son utilizados para iluminar la vivienda.
- Los focos instalados en áreas que no sean del uso exclusivo de los miembros del hogar, como pueden ser los instalados en pasillos, estacionamientos, escaleras, jardines y espacios de uso comunitario en condominios horizontales o verticales, edificios de departamentos, vecindades, etc.
- Los focos que estén destinados a iluminar áreas que aún estando dentro de la vivienda y siendo propiedad del hogar sean destinados preponderantemente a actividades comerciales, de servicios o de manufactura, tales como misceláneas, papelerías, talleres de reparación, talleres de pequeña manufactura, etc. independientemente de que el gasto por esta energía eléctrica esté cargado al recibo de la vivienda.

Piso de tierra, o cemento, o con acabado.

- Esta variable nos pide indagar si en el hogar que se está clasificando la totalidad o la mayor parte de la superficie del piso es de tierra, o cemento (firme), o de algún otro acabado como mosaico, alfombra, linóleo, madera, etc.
- Cuando el hogar presente dos opciones o más de materiales, se debe registrar la que ocupe más del 50% de la superficie de la vivienda. No se pueden registrar dos o más opciones.

Autos

- Se refiere a la existencia de vehículos automotores para el uso particular de los miembros del hogar, aún cuando estén en trámite de pago.
- Se entiende como vehículos automotores a los denominados autos subcompactos, compactos, de lujo, vans, utilitarios y camionetas ligeras (Combi, Pick-up).

- Quedan incluidos los **autos** que le hayan sido asignados a alguno o algunos de los miembros del hogar por razones de prestaciones contractuales con la empresa o empresas donde labore o laboren.
- Quedan excluidos los taxis propiedad de los miembros del hogar. Asimismo quedan excluidos aquéllos que sin ser de su propiedad los tengan para efecto de “trabajarlos” y entregar “cuentas” a sus verdaderos dueños. Tampoco se incluyen los vehículos que tengan los miembros del hogar debido a que son choferes de empresas de mensajería, reparto, mudanzas, carga pesada, etc.

Aspiradora

- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, POSESIÓN del artículo y que éste FUNCIONE.

No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.

Lavadora de ropa automática programable

- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, POSESIÓN del artículo y que éste FUNCIONE.

No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.

Horno de microondas

- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, POSESIÓN del artículo y que éste FUNCIONE.

No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.

Tostador eléctrico de pan

- Se considera tostador de pan al aparato electrodoméstico que consiste de un dispositivo con una o varias ranuras donde se inserta el pan que se va a tostar, generalmente de caja.
- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, POSESIÓN del artículo y que éste FUNCIONE. No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.
- No se consideran tostadores a las waffleras, hornos eléctricos, sandwicheras eléctricas o mecánicas.

Videocassetera

- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, POSESIÓN del artículo y que éste FUNCIONE. No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.

Computadora personal

- Esta variable nos pide, al momento de la entrevista, POSESIÓN del artículo y que éste FUNCIONE. No es necesario contabilizar la cantidad, solamente que haya o no.
- Se incluyen las computadoras personales (PC's) o portátiles (Lap-Top o Notebook).
- Se excluyen las agendas electrónicas y aparatos infantiles para juegos (videojuegos tipo Sega, Nintendo, Atari, Gameboy, Palm Top, y similares)

Otras definiciones importantes de conocer

Hogar

- Es el conjunto de personas unidas o no por lazos de parentesco que residen habitualmente en la misma vivienda y se sostienen de un gasto común para comer. Una persona que vive sola o que comparte gastos con otra(s) y que viva en la misma vivienda también constituye un hogar.

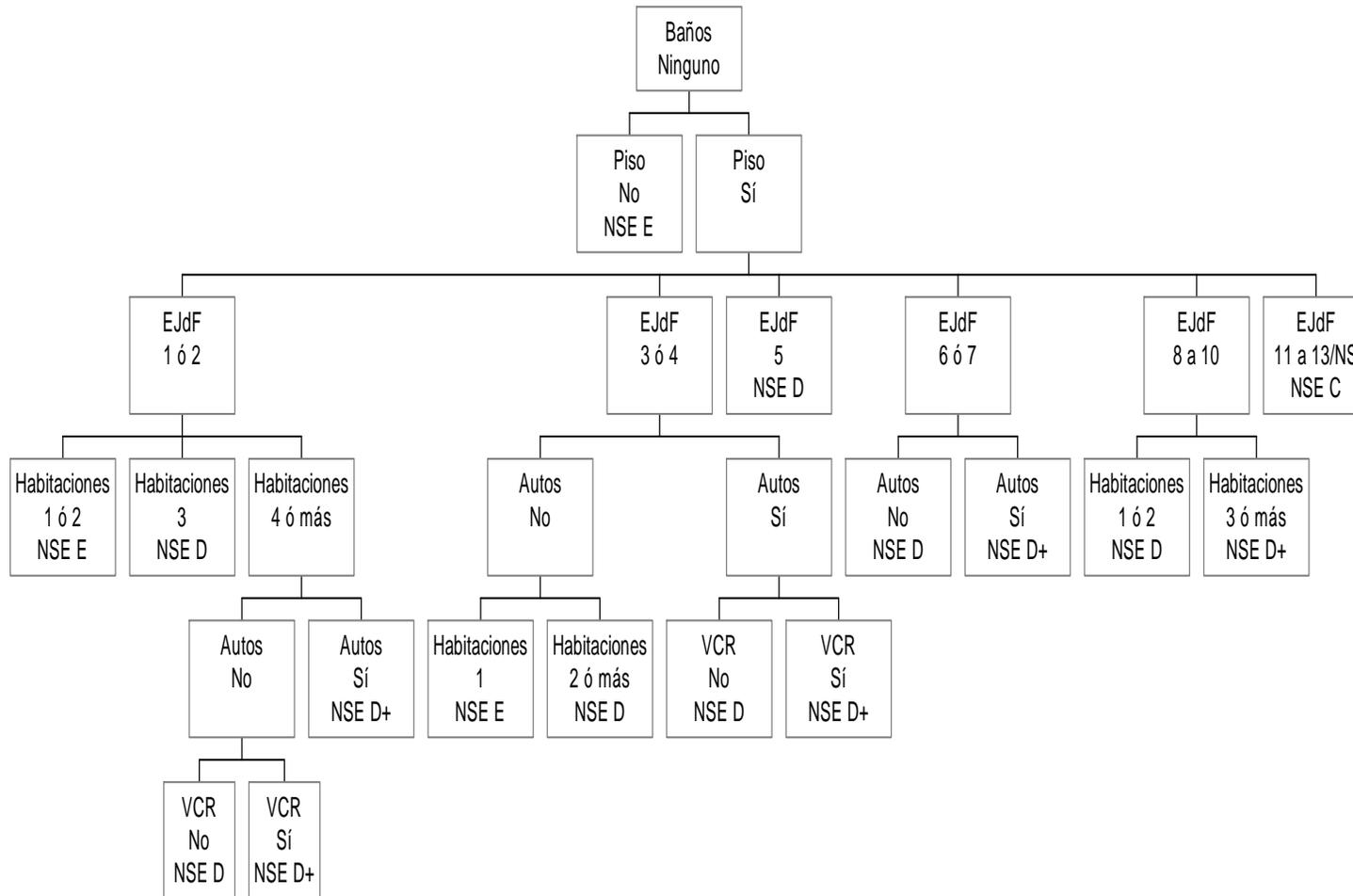
Jefe de hogar

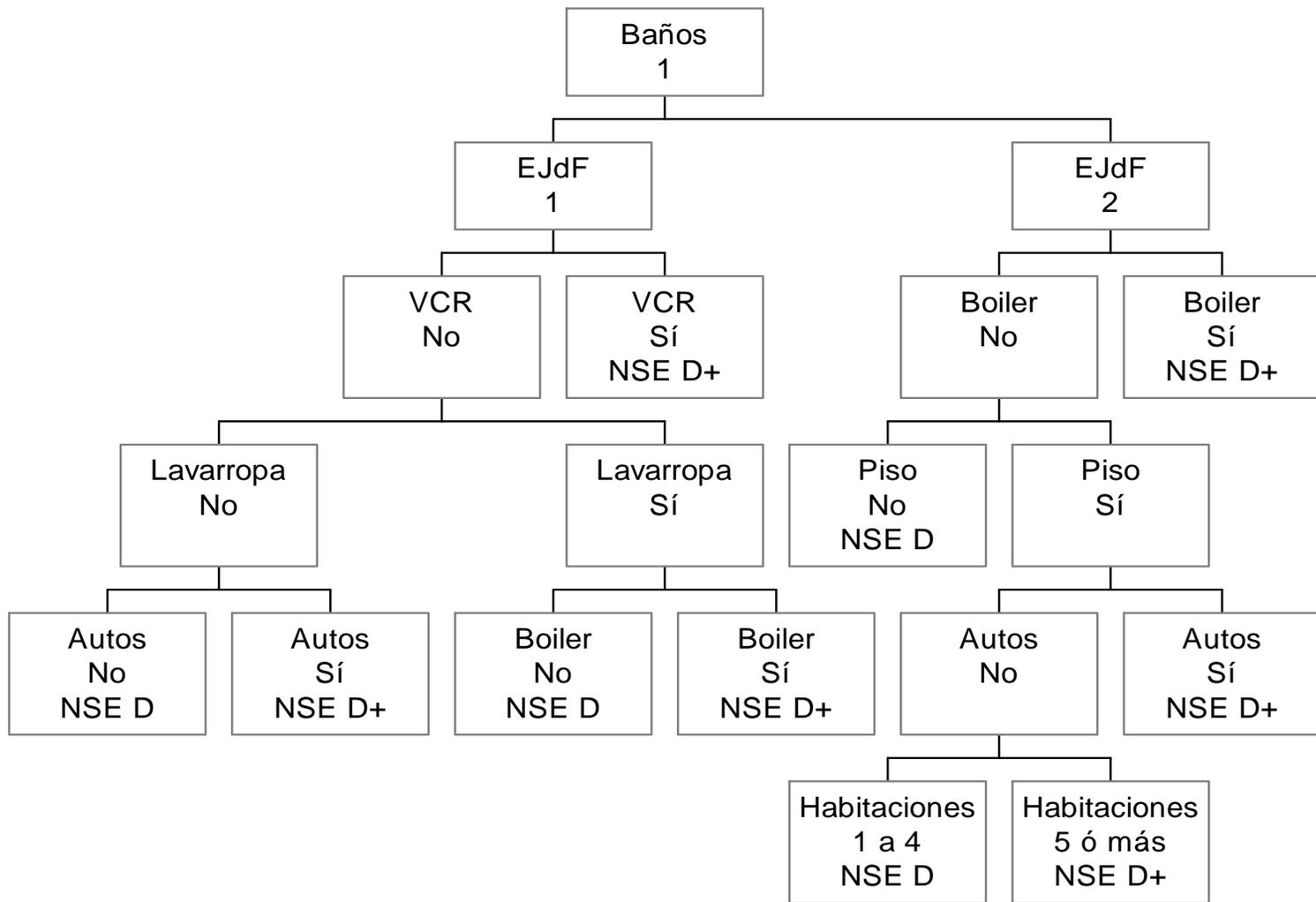
- Generalmente es la persona a quien los demás miembros del hogar reconozcan como tal. Puede ser hombre o mujer. Todos los hogares deben tener UN jefe de hogar.

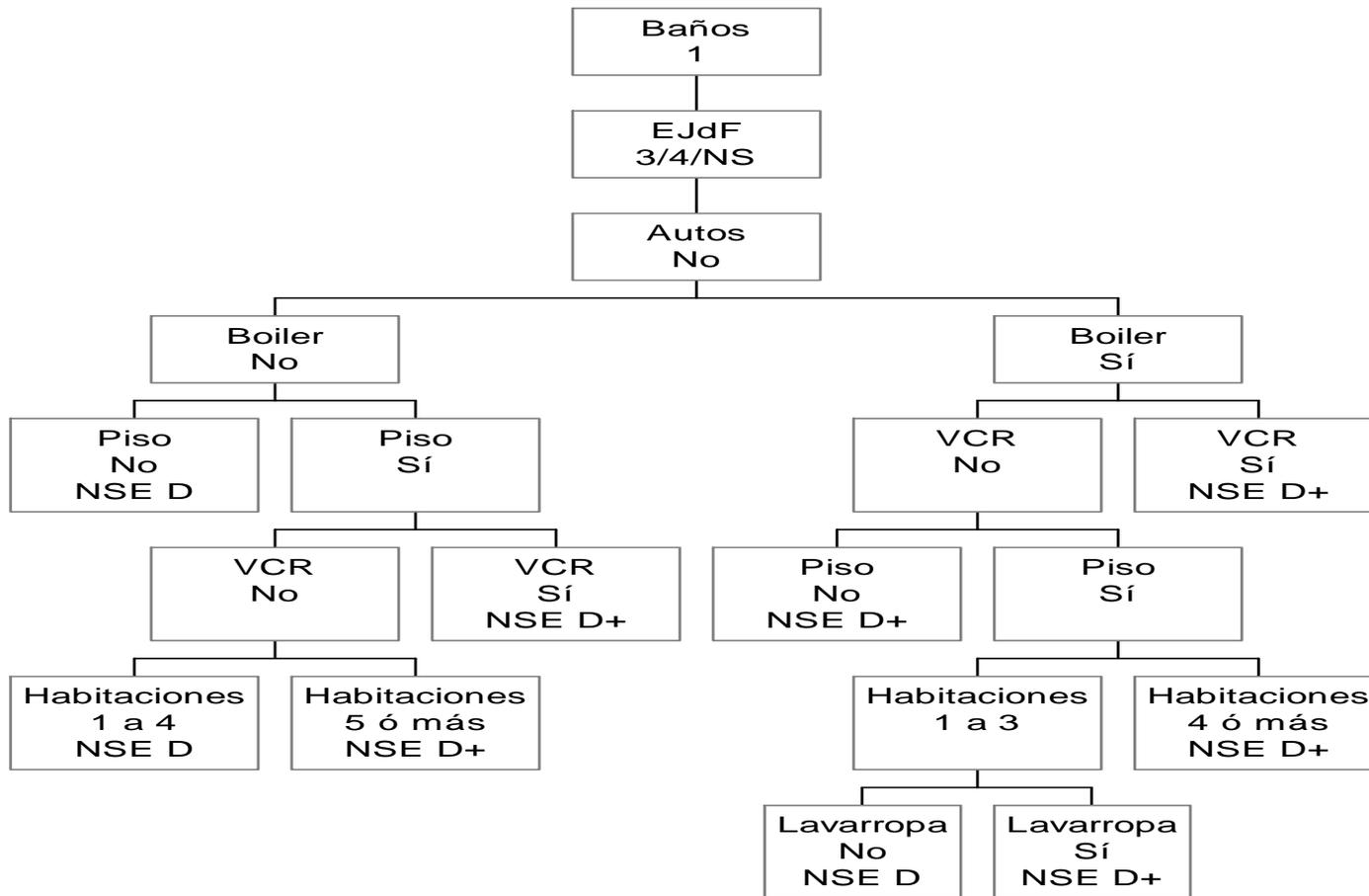
Vivienda

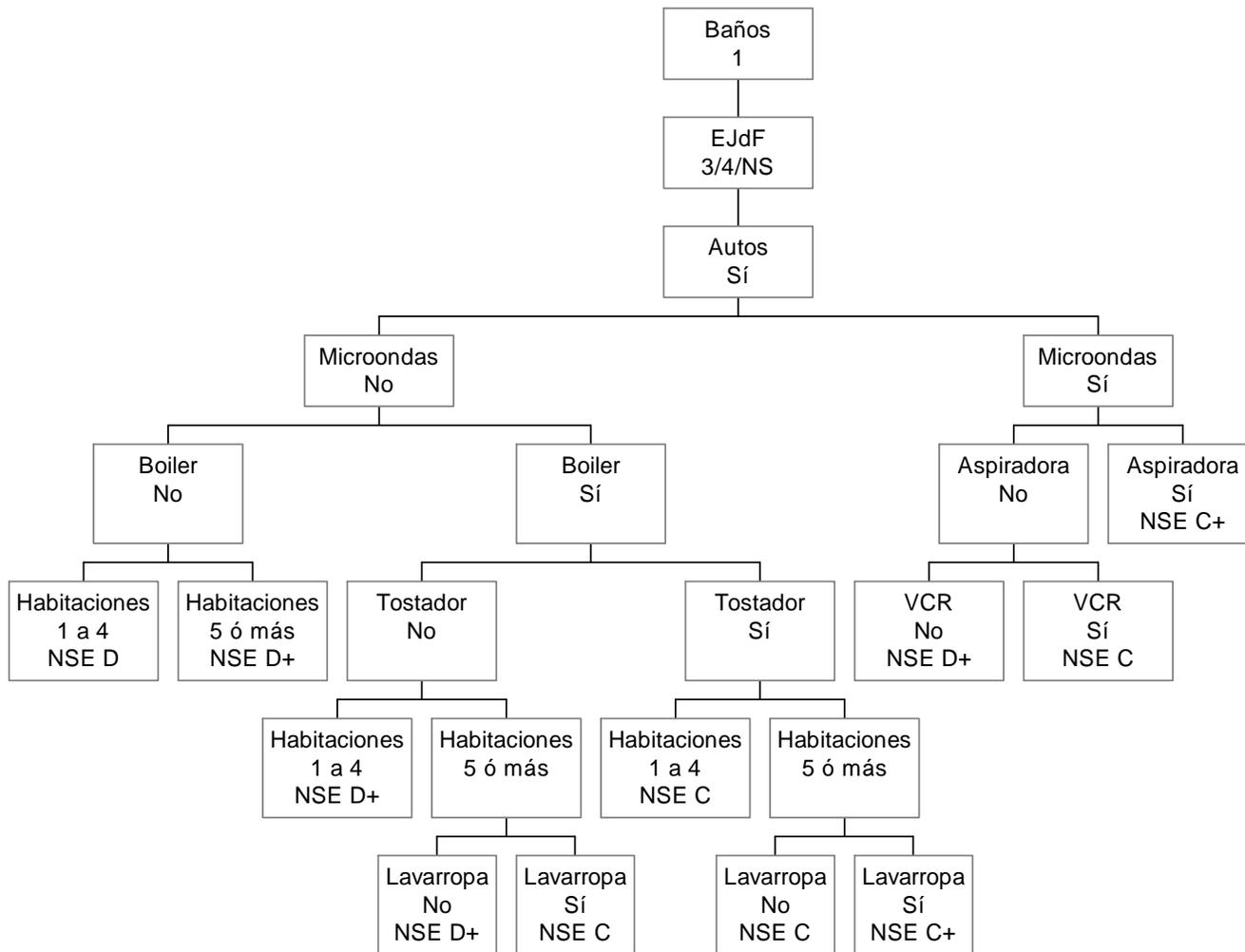
- Recinto delimitado normalmente por paredes y techos, cuyo acceso es independiente; es decir, que sus ocupantes pueden entrar o salir de ella sin pasar por el interior de otra vivienda – que está habitado por personas donde generalmente éstas preparan sus alimentos, comen, duermen y se protegen del medio ambiente -.
- Dentro de una vivienda puede haber uno o más hogares.

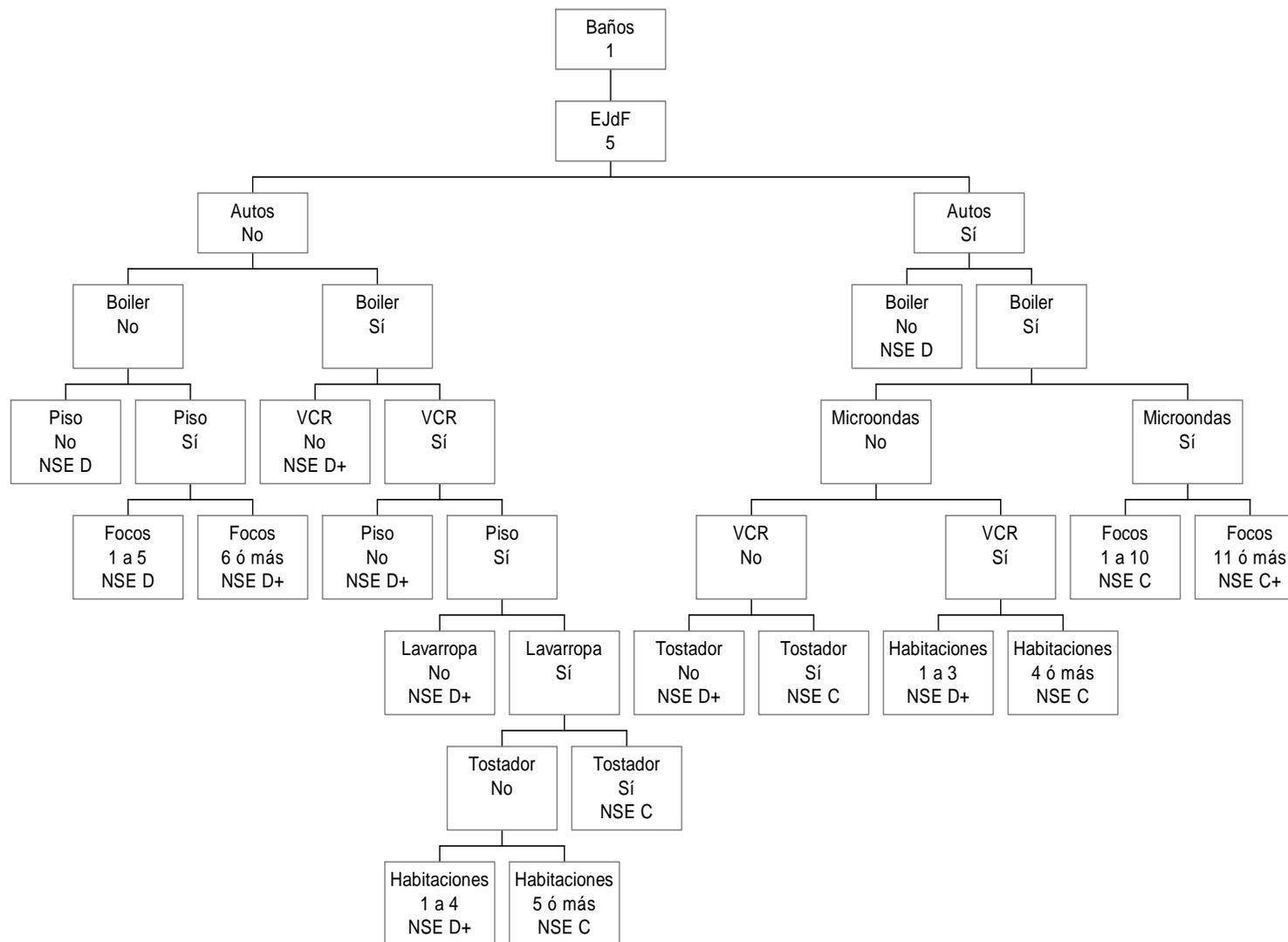
2) Para establecer el nivel socioeconómico al cual pertenece cada paciente, según sus respuestas al cuestionario, se utilizó el siguiente **Árbol de Asignación de NSE a Hogares**

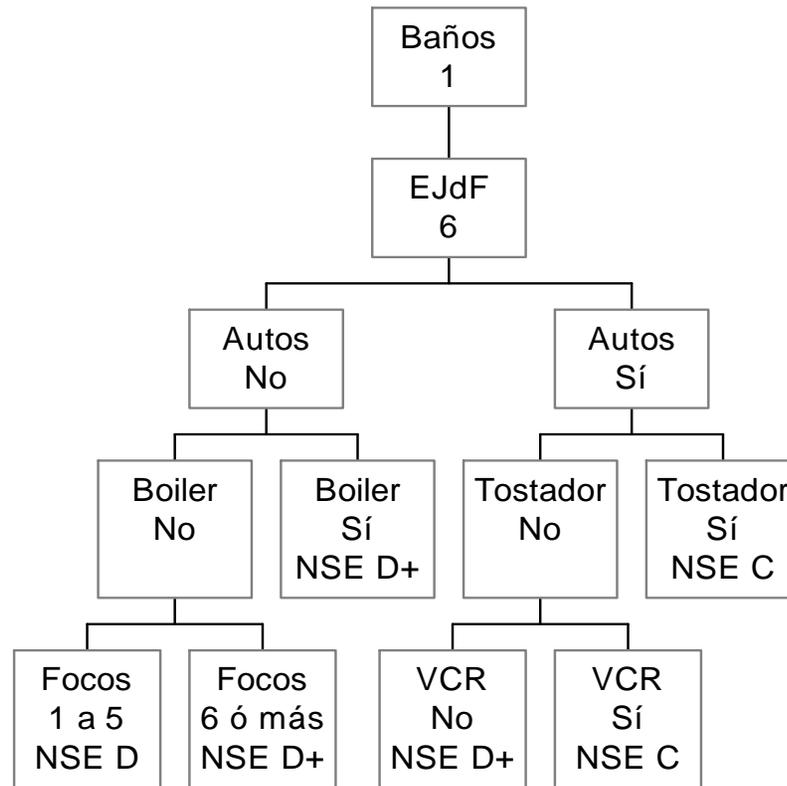


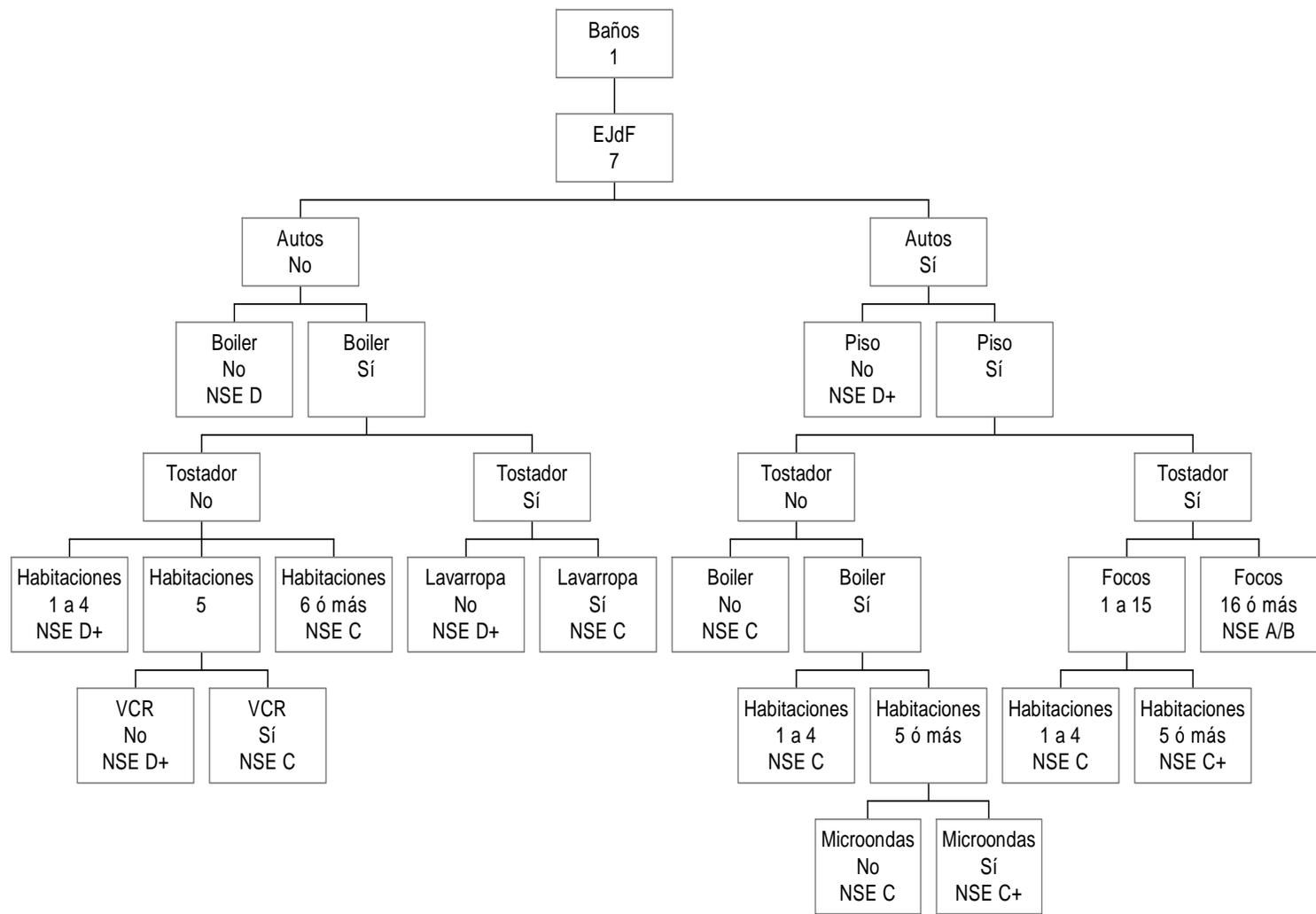


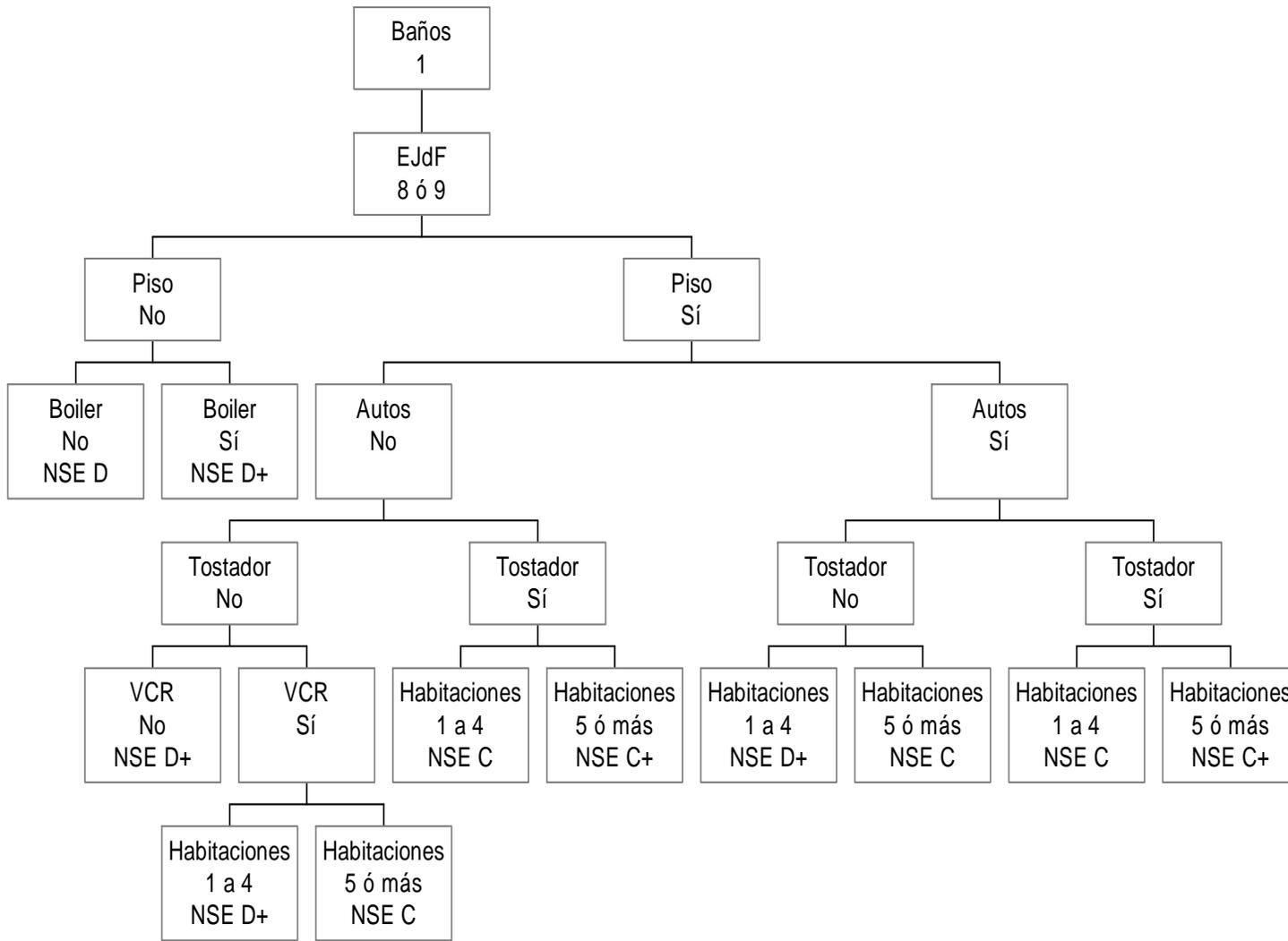


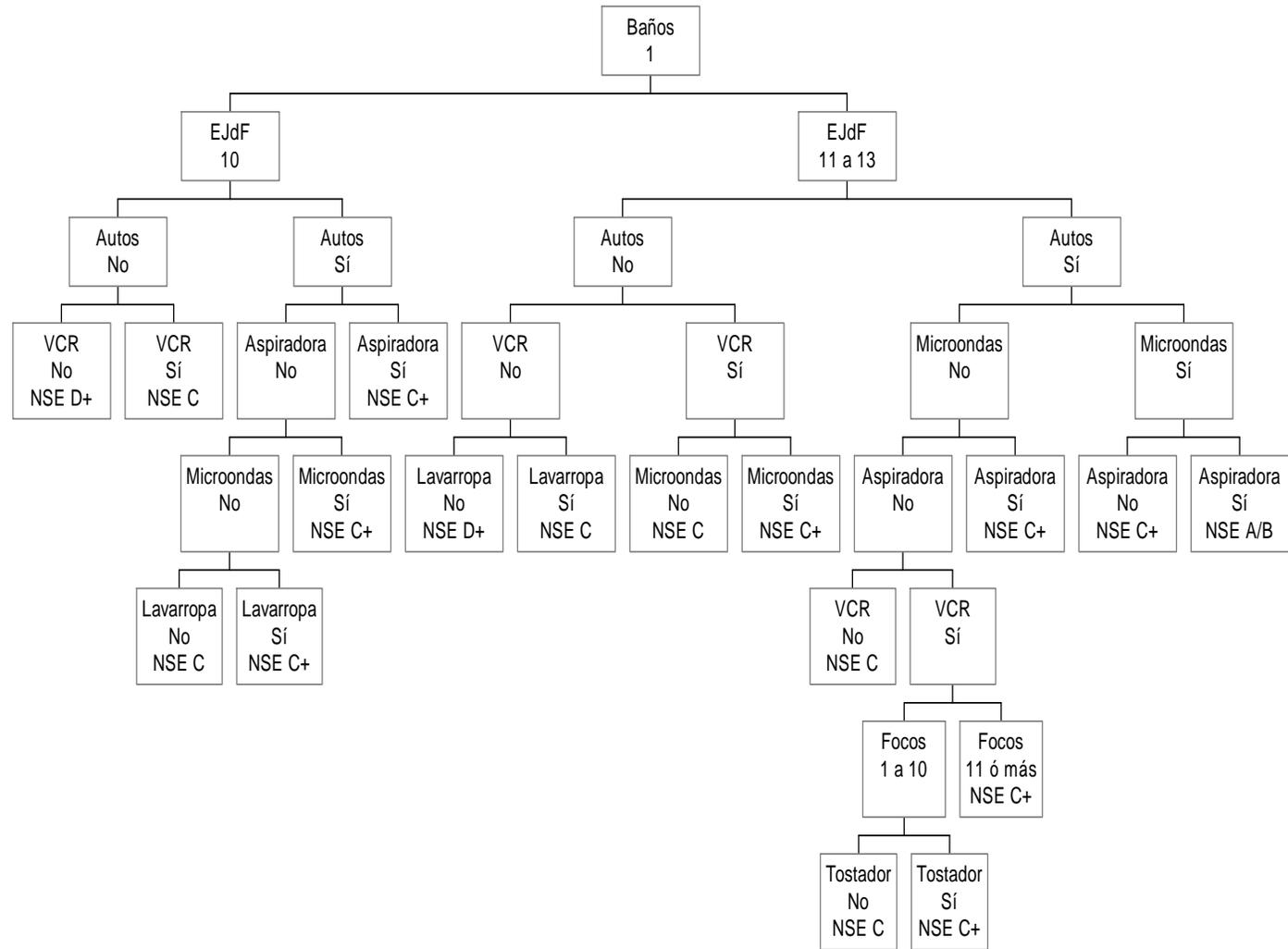


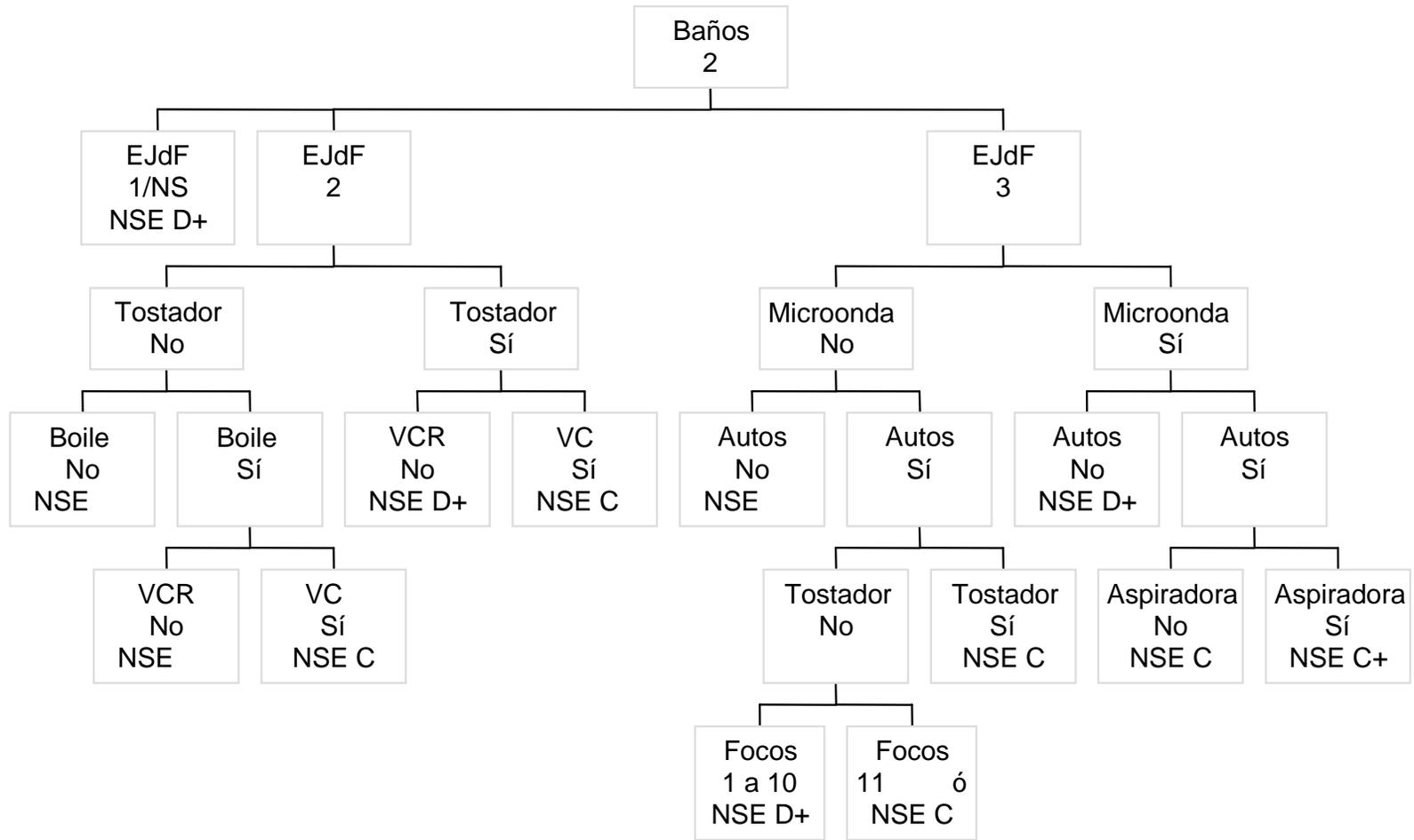


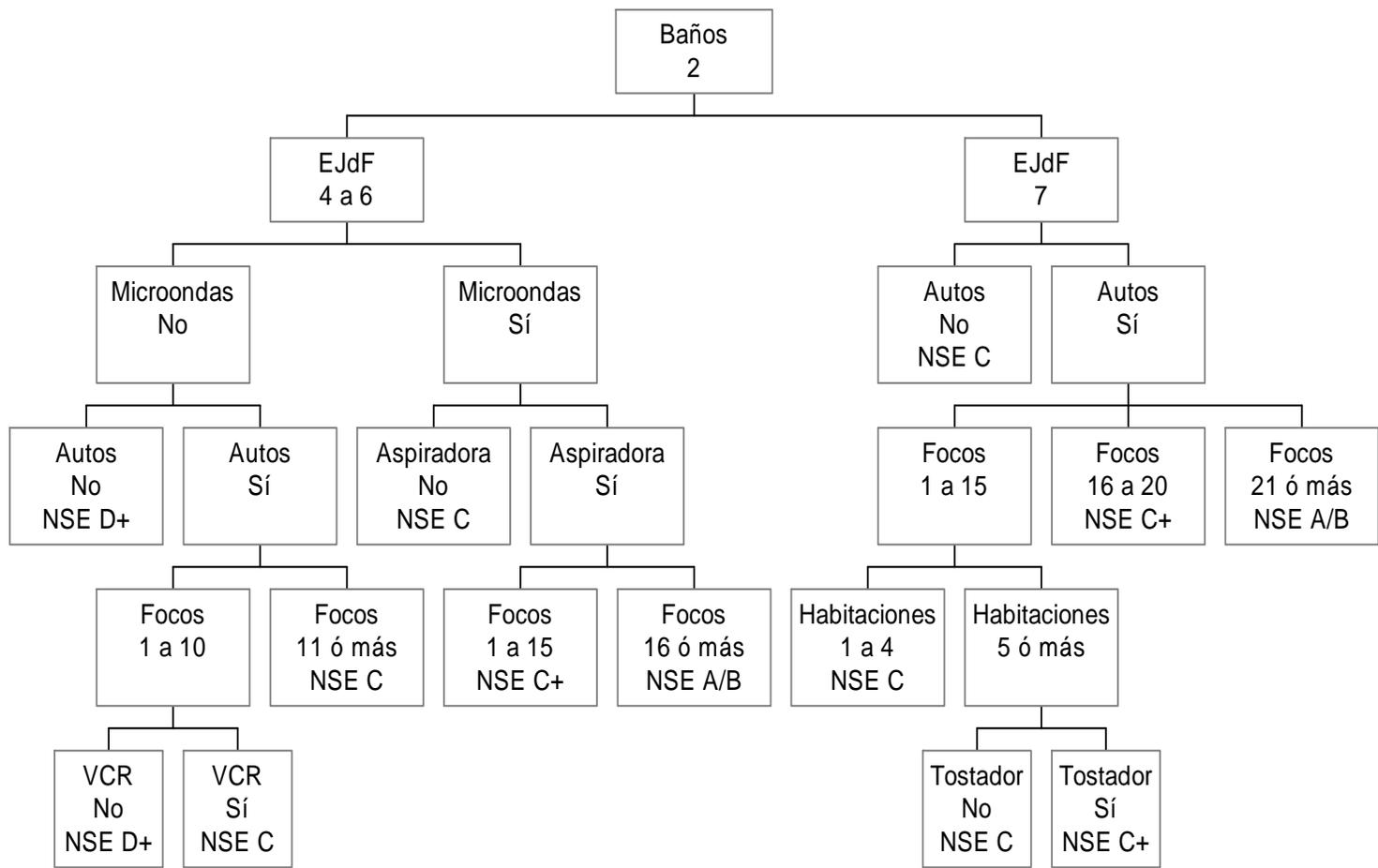


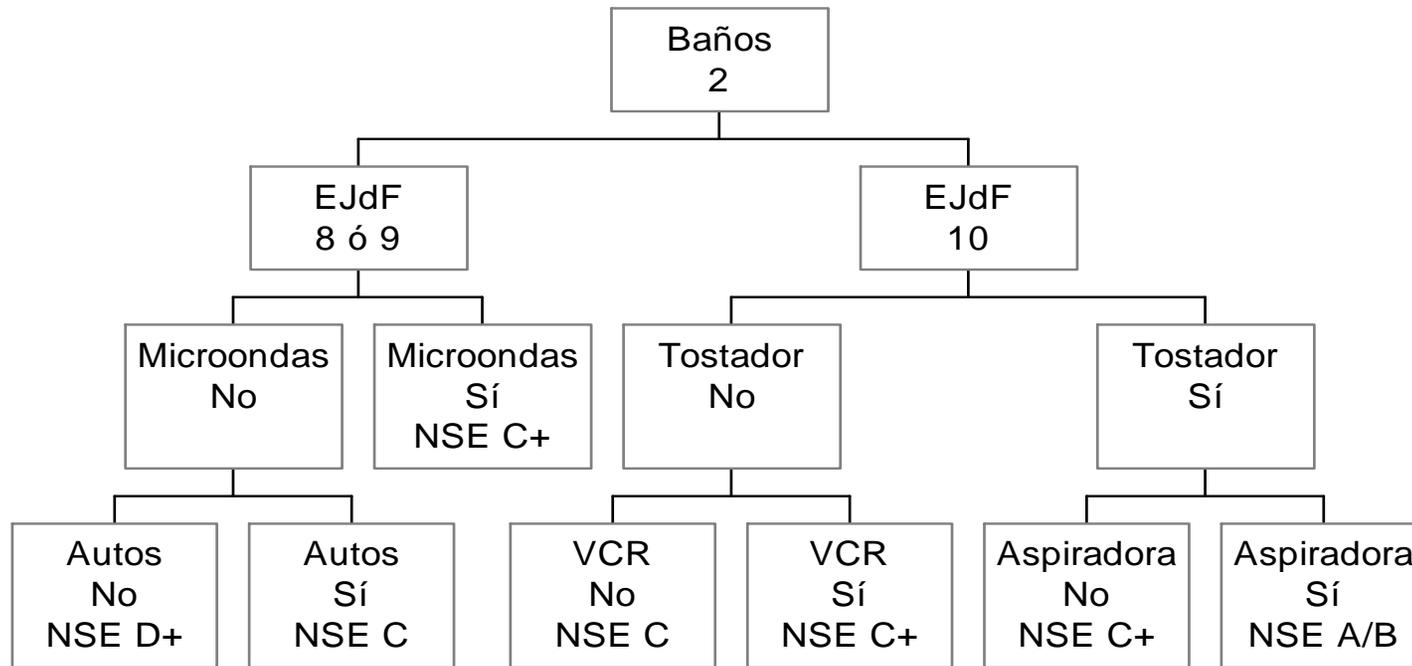


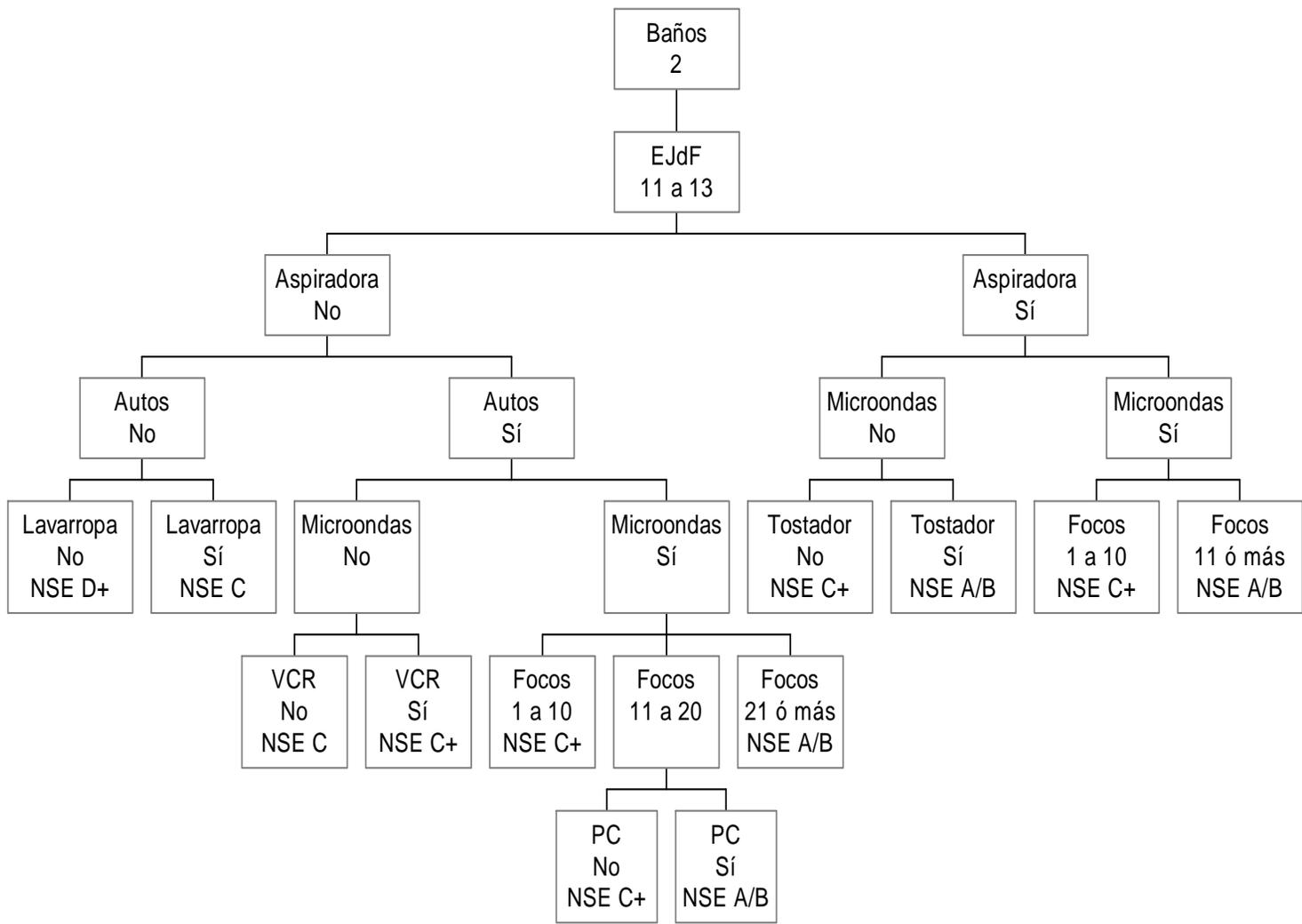


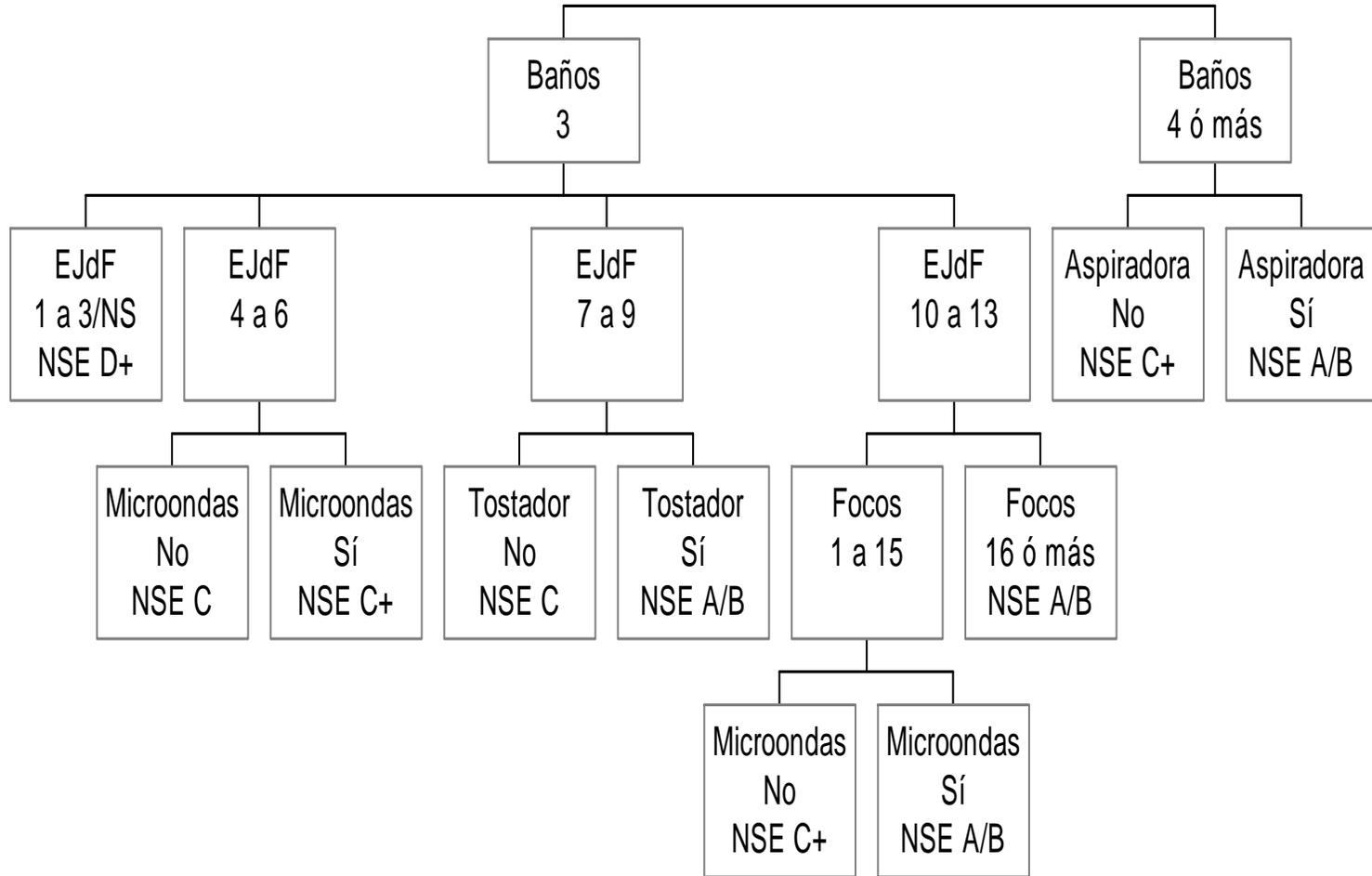












3) Una vez que se ubicaron las repuestas, de acuerdo a uno de los Árboles de Asignación de NSE a Hogares (Regla 13X6), se obtiene un NSE

Nivel AB

Este es el estrato que contiene a la población con el más alto nivel de vida e ingresos del país.

Nivel C+

En este segmento se consideran a las personas con ingresos o nivel de vida ligeramente superior al medio.

Nivel C

En este segmento se considera a las personas con ingresos o nivel de vida medio.

Nivel D+

En este segmento se consideran a las personas con ingresos o nivel de vida ligeramente por debajo del nivel medio, es decir es el nivel bajo que se encuentra en mejores condiciones (es por eso que se llama bajo/alto o D+).

Nivel D

El nivel D está compuesto por personas con un nivel de vida austero y bajos ingresos.

Nivel E

El nivel E se compone de la gente con menores ingresos y nivel de vida en todo el país.