



Original/Cáncer

# Determinación de la relación 2-hidroxiestróna/16 $\alpha$ -hidroxiestróna en la orina de mujeres mexicanas como indicador de riesgo a cáncer de mama y su relación con otros factores de riesgo

Estela Ytelina Godínez Martínez<sup>1</sup>, René Santillán Ballesteros<sup>2</sup>, Ana Elena Lemus Bravo<sup>3,4</sup>, Reyna Sámano<sup>1</sup>, Maricruz Tolentino Dolores<sup>1</sup>, Ana Lilia Rodríguez Ventura<sup>1</sup> y Ana Rosa Juárez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición y Bioprogramación, Instituto Nacional de Perinatología. <sup>2</sup>Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología. <sup>3</sup>Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. <sup>4</sup>Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México.

## Resumen

La relación 2-hidroxiestróna/16 $\alpha$ -hidroxiestróna urinaria (RMEO), se ha propuesto en diversas poblaciones del mundo como indicador de riesgo a cáncer de mama (CM), sin embargo, en la población mexicana, nunca se ha determinado.

**Objetivo:** Determinar la RMEO en mujeres mexicanas y establecer su relación con factores de riesgo para CM.

**Material y Métodos:** Estudio transversal analítico de 142 mujeres premenopáusicas y 42 posmenopáusicas. Se determinó la RMEO con el estuche ESTRAMET<sup>TM</sup> y se relacionó con factores de riesgo para CM. Se realizaron correlaciones y regresiones lineales.

**Resultados:** La mediana de la RMEO fue 0.90 (RIC: 0.64-1.18). El índice de masa corporal (IMC) y la menarca temprana contribuyeron en 5.4% de su variabilidad (F=5.17; p<0.000). IMC participó en 6.1% de la variabilidad de 2-hidroxiestróna en mujeres premenopáusicas (F=4.40; p<0.000) y 18.1% en posmenopáusicas (F=8.85; p<0.000).

**Conclusión:** La RMEO fue  $\approx$ 50% menor que lo reportado para otras poblaciones e inversamente proporcional al IMC.

(Nutr Hosp. 2015;31:835-840)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8172

Palabras clave: 2-hidroxiestróna. 16 $\alpha$ -hidroxiestróna. Cáncer de mama. Índice de masa corporal y menarca temprana.

## DETERMINATION OF 2-HYDROXYESTRONE /16 $\alpha$ -HYDROXYESTRONE RATIO IN URINE OF MEXICAN WOMEN AS A RISK INDICATOR FOR BREAST CANCER AND ITS RELATIONSHIP WITH OTHER RISK FACTORS

### Abstract

The urinary ratio 2-hydroxyoestrone/16 $\alpha$ -hydroxyoestrone (URME), has been proposed in various populations on the world as a risk indicator for breast cancer (BC), however in the Mexican population has never been determined.

**Objective:** To determine URME Mexican women and establish its relationship with risk factors for BC.

**Material and Methods:** Cross-sectional study of 142 premenopausal and 42 postmenopausal women. The URME was determined with the kit ESTRAMET<sup>TM</sup> and was related to risk factors for BC. Correlations and linear regressions were performed.

**Results:** The median URME was 0.90 (RIQ 0.64-1.18). The body mass index (BMI) and early menarche contribute 5.4% of their variability (F=5.17; p<0.000). IMC participated in 6.1% of the variability of 2-hydroxyoestrone in premenopausal (F=4.40; p<0.000) and 18.1% in postmenopausal women (F=8.85; p<0.000).

**Conclusion:** The URME was  $\approx$ 50% lower than reported for other populations and inversely proportional to BMI.

(Nutr Hosp. 2015;31:835-840)

DOI:10.3305/nh.2015.31.2.8172

Key words: 2-hydroxyoestrone. 16 $\alpha$ -hydroxyoestrone. Breast cancer. Body mass index and early menarche.

**Correspondencia:** Estela Ytelina Godínez Martínez.  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.  
Montes Urales, 800. Col. Lomas Virreyes.  
C.P. 11000, México DF.  
E-mail: eygodinez@hotmail.com

Recibido: 8-X-2014.  
Aceptado: 25-X-2014.

## Abreviaturas

CM: Cáncer de mama.  
2OHE<sub>1</sub>: 2-hidroxiestróna.  
16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub>: 16 $\alpha$ -hidroxiestróna.  
RMEO: 2-hidroxiestróna/16 $\alpha$ -hidroxiestróna.  
AH: anticonceptivos hormonales.  
INPerIER: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.  
IMC: Índice de masa de corporal.

## Introducción

Los tumores malignos son la primera causa de muerte en México<sup>1</sup> y el cáncer de mama (CM), a partir del 2006, ocupa el primer lugar en mortalidad de mujeres por neoplasias malignas<sup>2</sup>. La exposición prolongada a estrógenos endógenos (menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad o embarazo tardío) y exógenos (uso de anticonceptivos hormonales y terapia de reemplazo hormonal) son factores de riesgo para CM<sup>3</sup>.

Los estrógenos son metabolizados en el hígado y en la glándula mamaria, formando 2-hidroxiestróna (2OHE<sub>1</sub>) y 16 $\alpha$ -hidroxiestróna (16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub>). Se conoce que el metabolito 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub> es capaz de unirse al receptor intracelular de estrógenos en forma covalente, lo cual produce un efecto estrogénico prolongado que podría favorecer el desarrollo de una neoplasia maligna<sup>4</sup>. La exposición de células de CM humano estrógeno-dependiente, MCF-7, a 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub> durante períodos prolongados, resulta en un incremento del crecimiento, mitosis y proliferación celular. Por el contrario, la 2-hidroxiestróna disminuye la actividad estrogénica de este metabolito<sup>5</sup>. Estudios epidemiológicos han observado asociación entre las concentraciones en orina de 2OHE<sub>1</sub>, 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub>, así como de su relación 2OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub> (RMEO) con el riesgo de CM<sup>6-12</sup>, y se ha sugerido, que la RMEO podría ser empleada en mujeres con alto riesgo a este padecimiento, como un indicador predictivo<sup>13</sup>.

Un estudio multicéntrico realizado por Sowers en 2006<sup>14</sup>, mostró que en mujeres de etnia caucásica, la media de la RMEO (2.06) fue mayor que en las afro-americanas (1.65). Estas diferencias indican que la RMEO varía en poblaciones genéticamente diferentes.

## Objetivos

Determinar, por primera vez en México, en un grupo de mujeres pre y posmenopáusicas, los valores de la RMEO y relacionarlos con factores de riesgo para CM como: edad, IMC, antecedentes familiares de CM con parentesco en primero y segundo grados, nuliparidad, edad de la menarca temprana (<12 años), embarazo tardío (>30 años) y antecedentes de uso prolongado ( $\geq$ 5 años) de anticonceptivos hormonales (AH).

## Métodos

Estudio transversal analítico en mujeres pre y posmenopáusicas con y sin factores de riesgo para CM, aprobado por los comités de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER). De la consulta de Urología Ginecológica del Instituto, se seleccionó al grupo de mujeres que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 35 años, no embarazadas, no fumadoras, sin ooforectomía, sin hábitos etílicos (<30 mL/día), que no estuvieran bajo tratamiento con anticonceptivos hormonales, terapia de reemplazo hormonal, antidepresivos, cimetidina, tiroxina, raloxifeno, suplementos de ácidos grasos n-3 y fitoestrógenos, y que no presentaran diabetes ni alteraciones en la tiroides. Una vez seleccionadas las candidatas, se les invitó a formar parte del estudio, explicándoles, tanto en forma escrita como verbal en qué consistiría su participación, para posteriormente solicitarles la firma en la carta de consentimiento informado. Las que aceptaron, se citaron en ayuno al Departamento de Nutrición para registrar estatura y peso, sin calzado y vistiendo una bata (báscula electrónica modelo profesional 703 Seca North America. Hanover. MD, USA y estadímetro electrónico modelo 242 Seca North America.), utilizando la técnica de Lohman<sup>15</sup>. Con los datos obtenidos, se calculó el índice de masa corporal (IMC) con la fórmula  $\text{Peso}/\text{Estatura}^2$ . La clasificación del peso se realizó con base al IMC, de acuerdo a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud: bajo peso <18.5, peso normal de 18.5 a 24.9, sobrepeso de 25.0 a 29.9, obesidad I de 30.0 a 34.9, obesidad II de 35.0 a 39.9 y obesidad III  $\geq$ 40.0<sup>16</sup>. El criterio que se siguió para considerar una condición posmenopáusica, fue amenorrea espontánea mayor a 12 meses.

La determinación de los metabolitos urinarios 2OHE<sub>1</sub> y 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub>, se realizó en una muestra de la primera orina de la mañana colectada con una diferencia no menor de ocho horas de la orina anterior. A las mujeres premenopáusicas, se les solicitó que el día de inicio de su próxima menstruación, se comunicaran al Departamento de Nutrición para asignarles una cita 12 a 15 días después. Una vez que se recibieron las muestras de orina, se les adicionó, para su conservación, 0.1 g de ácido ascórbico por cada 10 mL de orina, y se almacenaron a -70°C hasta el momento de su procesamiento. Para realizar el análisis de los metabolitos 2OHE<sub>1</sub> y 16 $\alpha$ OHE<sub>1</sub>, se utilizó un método de inmunoanálisis enzimático competitivo de fase sólida, empleando el estuche comercial ESTRAMET™ 2/16 (Immuna Care Corporation, Bethlehem, MI, USA),<sup>17</sup> el cual fue validado por el fabricante mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas<sup>18</sup>. El análisis se realizó siguiendo las instrucciones de fabricante; brevemente: la muestra de orina se hidrolizó con una enzima con actividades de beta glucuronidasa y sulfatasa. Los metabolitos urinarios libres, se unieron a los anticuerpos monoclonales conjugados con fos-

fatasa alcalina, utilizando paranitrofenil fosfato como sustrato<sup>17</sup>.

Las cuantificaciones de los metabolitos 2OHE<sub>1</sub> y 16OHE<sub>1</sub> se realizaron por triplicado y se evaluó la reproducibilidad intra ensayo, obteniéndose coeficientes de variación de 3.7, 4.4 y 4.2% para la 2OHE<sub>1</sub>, 16αOHE<sub>1</sub> y la RMEO, respectivamente. Los coeficientes de correlación intraclase fueron de 0.99 para ambos metabolitos y de 0.98 para la RMEO (p<0.001). Para cada una de las determinaciones de la RMEO se realizaron curvas de referencia, obteniéndose un 97% de exactitud con respecto a los estándares empleados.

Los datos clínicos que pudieran considerarse como riesgo para CM se obtuvieron del expediente médico de todas las pacientes seleccionadas que aceptaron y de las que no accedieron a participar; se registraron: edad, IMC, antecedentes familiares de CM en parentesco en primero y segundo grados, nuliparidad, edad de la menarca, edad del primer embarazo y antecedentes de uso de AH.

Para describir a la población en estudio, se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión, así como la prevalencia de los factores de riesgo para CM. Para la comparación de los grupos se utilizaron las pruebas T de Student, U de Man-Whitney y Chi-cuadrada. Debido a la distribución no paramétrica de los valores obtenidos de los metabolitos de estrógenos y de la RMEO, se transformaron en deciles para su análisis. Se correlacionaron los factores de riesgo para CM con los deciles de los metabolitos 2OHE<sub>1</sub>, 16αOHE<sub>1</sub> y

la RMEO, usando correlaciones de Spearman. Se realizaron regresiones lineales con las variables que correlacionaron. Se utilizó el programa estadístico SPSS (versión 11.0 para Windows, 200x, SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

## Resultados

De las 203 mujeres seleccionadas, 184 fueron las que aceptaron participar. De estas, se formaron dos grupos: un grupo de 142 mujeres premenopáusicas y otro grupo de 42 mujeres posmenopáusicas. No hubo diferencias entre los factores de riesgo para CM entre las que aceptaron y las que no aceptaron participar.

Como se observa en la tabla I, las mujeres participantes en el estudio presentaron una media de IMC que corresponde a sobrepeso. La RMEO no exhibió diferencia entre los dos grupos.

El factor de riesgo más prevalente, independientemente de grupo de edad, fue el sobrepeso u obesidad (78.3%). El 25% del total de las mujeres presentaban obesidad, siendo ésta, más prevalente en las posmenopáusicas (38.1 vs. 21.1%; p=0.026). Se observó una tendencia a presentar una mediana menor de la RMEO en las mujeres con sobrepeso u obesidad y una mediana significativamente menor en las mujeres obesas, en comparación a las que presentaron un peso normal (Tabla II).

De acuerdo a las correlaciones observadas (Ta-

**Tabla I**  
Características de las mujeres del estudio

	Total n=184		Premenopáusicas n=142		Posmenopáusicas n=42		P
Edad (años) <sup>1*</sup>	45.9	7.2	42.9	4.2	56.1	5.8	<0.000
Estatura (cm) <sup>1*</sup>	154	6.0	155	6.0	154	6.0	0.231
IMC(Estatura cm <sup>2</sup> / kg) <sup>1*</sup>	28.0	4.0	27.8	3.7	28.6	5.1	0.290
Edad menarca (años) <sup>1*</sup>	12.4	1.6	12.4	1.6	12.4	1.3	0.933
**Edad 1er embarazo <sup>1*</sup>	22.4	5.7	21.9	5.4	24.0	6.3	0.033
2:16αOHE1 <sup>2***</sup>	0.90	0.64-1.18	0.90	0.65-1.26	0.89	0.58-0.99	0.173

<sup>1</sup>Media/DE; <sup>2</sup>Mediana/Rango intercuartil; <sup>\*</sup>Se utilizó la prueba t de Student; <sup>\*\*</sup>Total n=178: premenopáusicas n=137 y posmenopáusicas n= 41; <sup>\*\*\*</sup>Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

**Tabla II**  
Relación 2:16αOHE1<sup>1</sup> según IMC

	Total n=183	Premenopáusicas n=142	Posmenopáusicas n=41
Normal n=39 (18.5-24.9)	0.98 <sup>3</sup> (0.70-1.44)	1.03 (0.64-1.49)	0.93 (0.84-1.10)
Sobrepeso n=98 (25.0-29.9)	0.91 (0.66-1.22)	0.90 (0.71-1.25)	0.95 (0.55-1.06)
Obesidad n=46 (≥30)	0.83 <sup>3</sup> (0.55-.98)	0.83 (0.60-1.03)	0.83 (0.54-.95)
p <sup>2</sup>	0.07	0.24	0.34

<sup>1</sup>Mediana/Rango intercuartil; <sup>2</sup>Se utilizó la prueba Kruskal Wallis para comparar los 3 grupos; <sup>3</sup>Para comparar el grupo normal y con obesidad se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, para el total de las mujeres p=0.039.

**Tabla III**  
Correlación (r) entre los factores de riesgo para cáncer de mama y los metabolitos de estrógenos y su relación

Factor de riesgo	2OHE <sub>1</sub> *	16αOHE <sub>1</sub> *	2:16αOHE <sub>1</sub> *
Nuliparidad <sup>1</sup>	0.172**	0.129	0.020
IMC <sup>2</sup>	-0.289**	-0.133	-0.170**
Menarca temprana <sup>3</sup>	-0.020	-0.183**	0.146**
<b>Premenopáusicas</b>			
Edad (años)	-0.146	-0.175**	-0.010
Nuliparidad <sup>1</sup>	0.167**	0.114	0.045
IMC <sup>2</sup>	-0.250**	-0.140	-0.156
Menarca temprana <sup>3</sup>	-0.022	-0.171**	0.151
<b>Posmenopáusicas</b>			
IMC <sup>2</sup>	-0.40**	0.128	-0.209
Embarazo tardío <sup>4</sup>	-0.314**	-0.052	-0.183

Se realizaron correlaciones de Spearman; \*En deciles; <sup>1</sup>ausente=0, presente=1; <sup>2</sup>IMC=Índice de masa corporal: peso normal=0, sobrepeso=1, obesidad I= 2; obesidad II=3, obesidad III=4; <sup>3</sup><12 años: ausente=0, presente=1; <sup>4</sup>>30 años: ausente=0, presente=1; \*\*p<0.050.

bla III), se realizaron regresiones lineales y se pudo observar que el IMC y la menarca temprana participaron en un 5.4% de la variabilidad de la RMEO. En las mujeres premenopáusicas el IMC contribuyó en 6.1% en la variabilidad de la 2OHE<sub>1</sub> y 18.1% en las posmenopáusicas. Finalmente, en las mujeres premenopáusicas, la menarca temprana y la edad, fueron las responsables del 6% de la variabilidad de la 16αOHE<sub>1</sub> (Tabla IV).

## Discusión

### Relación de metabolitos 2OHE<sub>1</sub>/16αOHE<sub>1</sub> en una muestra de orina de mujeres mexicanas

Los resultados obtenidos en el presente estudio, que es el primero que se realiza en la población mexicana, mostraron que no hubo diferencia en la RMEO entre las mujeres pre y las posmenopáusicas, lo cual está de acuerdo con lo reportado por Westerlind y cols.<sup>19</sup> Es importante señalar que la mediana de la RMEO obtenida fue de 0.90, valor menor al reportado para otras poblaciones: afroamericana 1.65<sup>14</sup>, caucásica 2.06<sup>14</sup>, hispana 1.95<sup>14</sup>, japonesa 1.82<sup>14</sup>, china 1.63<sup>20</sup>. Un estudio de casos y controles realizado en 101 mujeres chinas, refirió que cifras de RMEO mayores o iguales a 0.9 constituían factor protector (OR=0.1) para CM, en comparación, a las que tenían una RMEO menor a 0.9<sup>13</sup>. No obstante, es conveniente ser cautelosos al hacer estas comparaciones de la RMEO como marcador de riesgo entre distintas poblaciones, ya que el hecho de que en las mujeres participantes en este estudio, los valores RMEO sean menores que lo reportado para otras poblaciones, no indica, necesariamente, un mayor riesgo de CM. Aún cuando en la población estadounidense, predominantemente caucásica, la RMEO

presente valores iguales o mayores a 2, la incidencia de CM es mayor que en la población mexicana, que presentó valores de RMEO menores a 1<sup>21</sup>. Por lo tanto la RMEO debe considerarse como un indicador de sólo uno de los múltiples factores de riesgo que pueden conducir al desarrollo del CM.

Como los valores de la RMEO varían tanto con la etnia como con los diferentes estilos de vida,<sup>14,20,22,23</sup> la importancia del presente estudio radica en que ya se cuenta con un valor de la RMEO proveniente de población mexicana, ya que los valores de la RMEO deben establecerse para cada grupo poblacional.

### Relación de los factores de riesgo para cáncer de mama con los metabolitos de estrógenos 2OHE<sub>1</sub>, 16αOHE<sub>1</sub> y la RMEO

En las mujeres participantes en este estudio la frecuencia de sobrepeso y obesidad fue de 78%, cercana a la informada por la ENSANUT 2012 (73%), pudiendo ser este el factor de riesgo más prevalente para CM<sup>24</sup>.

La correlación positiva entre la nuliparidad y los deciles de 2OHE<sub>1</sub> observada en las premenopáusicas, coincide con lo reportado por Falk y cols., quienes en un estudio con mujeres americanas de origen asiático, observaron que la media de 2OHE<sub>1</sub> fue menor a mayor paridad<sup>22</sup>, asimismo Arslan y cols., informaron que las mujeres que nunca se habían embarazado presentaban mayores concentraciones de 2OHE<sub>1</sub> y la 16αOHE<sub>1</sub> tuvo el mismo comportamiento,<sup>25</sup> sin embargo en nuestro estudio la paridad no se correlacionó con este metabolito. A diferencia de otros estudios<sup>22,25</sup> en nuestro estudio se observó una correlación negativa entre el embarazo tardío en las mujeres posmenopáusicas y la 2OHE<sub>1</sub>.

**Tabla IV**  
*Variables asociadas con los metabolitos de estrógenos 2OHE<sub>1</sub>,  
 16αOHE<sub>1</sub> y su relación en orina de las mujeres del estudio*

Variable	<sup>1</sup> B	<sup>2</sup> E.O.E	<sup>3</sup> IC	<sup>4</sup> r <sup>2</sup>	F	P
<b>2OHE<sub>1</sub>*</b>						
Constante	80.658	0.791	70.096, 10.219	0.085	160.974	0.00
IMC <sup>5</sup>	-10.023	0.248	-10.513, -0.533			
<b>Premenopáusicas</b>						
Constante	80.344	0.970	60.425, 10.262	0.061	90.076	0.00
IMC <sup>5</sup>	-0.935	0.310	-10.548, -0.321			0.03
<b>Posmenopáusicas</b>						
Constante	90.505	10.405	60.664, 120.345	0.181	80.850	0.00
	-10.237	0.416	-20.077, -0.397			0.05
<b>16αOHE<sub>1</sub>*</b>						
Constante	50.850	0.250	50.357, 60.344	0.034	60.345	0.00
Menarca temprana <sup>6</sup>	-10.131	0.449	-20.017, -0.245			0.013
<b>Premenopáusicas</b>						
Constante	10.994	20.451	60.147, 150.840	0.060	40.401	0.00
Edad (años)	0.119	0.056	-0.231, -0.08			0.036
Menarca temprana <sup>6</sup>	-10.205	0.513	-20.219, -0.190			0.020
<b>2:16αOHE<sub>1</sub>*</b>						
Constante	70.176	0.810	50.577, 80.775	0.054	50.170	0.00
IMC <sup>5</sup>	-0.632	0.253	-10.131, -0.134			0.013
Menarca temprana <sup>6</sup>	0.950	0.447	0.073, 10.827			0.034

Se realizó una regresión lineal simple. \*En deciles; <sup>1</sup>Coeficiente; <sup>2</sup>Error estándar del coeficiente; <sup>3</sup>Intervalo de confianza al 95%; <sup>4</sup>Coeficiente de determinación; <sup>5</sup>peso normal=0, sobrepeso=1, obesidad I= 2; obesidad II=3, obesidad III=4; <sup>6</sup><12 años: ausente=0, presente=10.

#### *Relación entre la clasificación del peso y los metabolitos 2-OHE<sub>1</sub>, 16α-OHE<sub>1</sub> y la RMEO*

En la población participante en este estudio, se observó que las mujeres con obesidad tienen una mediana 18% menor de la RMEO que las que tienen peso normal. Asimismo se observó una correlación negativa de las diferentes categorías del IMC con los deciles de 2OHE<sub>1</sub> y de la RMEO en las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, lo cual coincide con lo reportado en diversos estudios<sup>20,23,26</sup>. Al respecto se ha reportado que en mujeres posmenopáusicas, tanto la 2OHE<sub>1</sub> como la RMEO correlacionan de forma negativa con el porcentaje de grasa total y del tronco, medido con absorciometría dual de rayos x<sup>27</sup>.

En la regresión lineal, el IMC y la menarca temprana representaron el 5.4% de la variabilidad de la RMEO al incluir a todas las mujeres, lo cual está de acuerdo con Im y cols., quienes observaron en mujeres pre y posmenopáusicas con alto riesgo para CM, que el IMC y el diagnóstico de CM se asocian con la RMEO<sup>26</sup>. Por otro lado, nuestros datos mostraron que en mujeres premenopáusicas el IMC contribuyó en un 6.1% y en posmenopáusicas en un 18.1% a la variabili-

dad de 2OHE<sub>1</sub>, como ya ha sido informado por Sowers y cols.<sup>14</sup>

Romieu en su revisión del papel de la adiposidad sobre el riesgo de CM en mujeres mexicanas ya había referido la recomendación de mantener un peso ideal para disminuir el riesgo de CM, particularmente para mujeres posmenopáusicas mexicanas debido a la magnitud de la obesidad en México y la relevancia de la adiposidad en el riesgo de CM en posmenopáusicas<sup>28</sup>.

En conjunto los datos obtenidos en este estudio sugieren la necesidad de diseñar e implementar intervenciones dietéticas efectivas dirigidas a mujeres posmenopáusicas obesas para contribuir a disminuir uno de los múltiples factores de riesgo a CM en México.

#### **Agradecimientos**

A la Dra. Luz María de Regil Vélez por su asesoría científica y a las Nutriólogas: Carolina González, Eleonora Rivero Ruenes, Miriam Groman Lupa, Magaly Yúñez Said y Paulina Aguilar Menéndez por su apoyo técnico, asimismo a la Dra. Silvia Rodríguez Colorado por facilitarnos tanto el acceso a los expe-

dientes clínicos como a las entrevista a las pacientes candidatas de la Clínica de Urología Ginecológica del INPerIER.

Este trabajo está dedicado a la memoria de la Dra. Esther Casanueva y López y del Dr. Gregorio Pérez-Palacios

## Referencias

1. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Principales causas de mortalidad en México 1980-2007. México: Secretaría de Gobernación [en línea]. México. [Consultado 2013 septiembre 18].
2. De la Vara-Salazar E, Suárez-López L, Ángeles-Llerenas A, Torres-Mejía G, Lazcano-Ponce E. Tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México, 1980-2009. *Salud Pública Mex* 2001;53(5):385-93.
3. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl Med* 2001;344(23):276-85.
4. Swaneck GE, Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alphahydroxyestrone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:7831-5.
5. 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;55:297-02.
6. Bradlow HL, Hershcopf RE, Fishman JF. Oestradiol 16 $\alpha$ -hydroxylase: a risk marker for breast cancer. *Cancer Surv* 1986;5:574-83.
7. Kabat G, Chang CG, Sparano JA, Daniel W, Sepkovic DW, Hu XP, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:505-09.
8. Meilahn EN, De Stavola B, Allen DS, Fentiman I, Bradlow HL, Sepkovic DW, et al. Do urinary oestrogen metabolite predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up. *Brit J Cancer* 1998;78(9):1250-5.
9. 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 2:16alphahydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology* 2000;11:635-40.
10. Fowke JH, Qi D, Bradlow HL, Shu XO, Gao YT, Cheng JR, 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.
11. Kabat GC, O'Leary ES, Gammon MD, Sepkovic DW, Teitelbaum SL, Britton JA, et al. Estrogen metabolism and breast cancer. *Epidemiology* 2006;17(1):80-8.
12. Ho GH, Luo XW, 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(2): 294-299.
13. Im A, Vogel VG, Ahrendt G, Lloyd S, Ragin C, Garte S, et al. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. *Carcinogenesis* 2009;30(9):1532-35.
14. Sowers MR, Crawford S, McConnell D, Randolph JF, Gold EB, Wilkin MK, et al. Selected diet and lifestyle factors are associated with estrogen metabolites in a multiracial/ethnic population of women. *J Nutr* 2006;136(6):1588-95.
15. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Illinois: *Human Kinetics Books* 1998:3-5.
16. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Ginebra: World Health Organization; 2000.
17. Imuna Care Corporation. USA. [Consultado 2013 septiembre 19]. Disponible en: <http://www.immunacare.com/protocol.htm>
18. Falk RT, Rossi SC, Fears TR, Sepkovic D, Migella A, Adlercreutz H, et al. A new ELISA kit for measuring urinary 2-hydroxyestrone, 16 $\alpha$ -hydroxyestrone, and their ratio: reproducibility, validity, and assay performance after freeze-thaw cycling and preservation by boric acid. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:81-7.
19. Westerlind KC, Gibson KJ, Wolfe P. The effect of diurnal and menstrual cyclicity and menopausal status on estrogen metabolites: implications for disease-risk assessment. *Steroids* 1999;64(3):233-43.
20. Ursin G, Wilson M, Henderson BE, Kolonen LN, Monroe K, Lee HP, et al. 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;61:3326-29.
21. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible: <http://globocan.iarc.fr>, accesado 13/12/2013.
22. Falk RT, Fears TR, Xu X, Hoover RN, Pike MC, Wu AH, et al. Urinary estrogen metabolites and their ratio among Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):221-26.
23. Dallal C, Taioli E. Urinary 2/16 estrogen metabolite ratio levels in healthy women: a review of the literature. *Mutat Res* 2010;705(2):154-62.
24. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
25. Arslan AA, Shore RE, Afanasyeva Y, Koeig KL, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating estrogen metabolites and risk for breast cancer in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2009;18:2273-79.
26. Im A, Vogel VG, Ahrendt G, Lloyd S, Ragin C, Garte S, et al. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. *Carcinogenesis* 2009;30(9):1532-35.
27. Napoli N, Vattikuti S, Yarramaneni J, Giri TK, Nekkhalapu S, Qualls C, et al. Increased 2-hydroxylation of estrogen is associated with lower body fat and increased lean body mass in postmenopausal women. *Maturitas* 2012;72(1):66-71. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.02.002. Epub 2012 Mar 3.
28. Romieu I, Lajous M. The role of obesity, physical activity and dietary factors on the risk for breast cancer: Mexican experience. *Salud Pública de Mex* 2009;51(2):S 172-8.