

Laxantes con fenolftaleína y su relación con el desarrollo de cáncer<sup>1</sup>*Phenolphthalein-based laxatives and its relation to cancer development*

Herrera-Covarrubias Deissy<sup>2</sup>  
Fernández-Pomares Cynthia<sup>3</sup>  
Coria-Ávila Genaro Alfonso<sup>3</sup>  
Manzo Denes Jorge.<sup>3</sup>  
Aranda-Abreu Gonzalo Emiliano<sup>3</sup>  
Hernández Aguilar María Elena<sup>3</sup>

**Resumen**

Los laxantes son sustancias utilizadas para provocar la defecación, ya sea por estimulación química de la motilidad intestinal o por un efecto de lubricación de las heces, por lo que suelen ser prescritos para tratar el estreñimiento. La fenolftaleína es un laxante cuyo abuso ha sido asociado en algunos estudios con parálisis intestinal, perturbaciones electrolíticas, hemorroides, pérdida de la función intestinal, pancreatitis y el desarrollo de diversos tipos de cáncer. En esta revisión se reporta literatura científica relacionada con el abuso prolongado de laxantes que contienen fenolftaleína y su relación en el desarrollo de cáncer. Los resultados de nuestra búsqueda bibliográfica sugieren que el abuso prolongado de laxantes a base de fenolftaleína debería considerarse un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer. Dicha evidencia es más clara en modelos animales e *in vitro* que en humanos. Por lo tanto, se requiere de más estudios para determinar su mecanismo carcinogénico.

**Palabras clave:** Estreñimiento, estrógenos, proliferación celular.

**Summary**

Laxatives are substances prescribed to treat constipation. Their effect on defecation is produced by either chemical stimulation of the digestive tract motility, or lubrication of the stools. Phenolphthalein is a laxative that some studies associate with intestinal paralysis, electrolyte disturbances, hemorrhoids, loss of

<sup>1</sup> Los autores declaran no tener conflicto de interés y que la investigación que dio origen a este trabajo fue autofinanciada.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Cerebrales (CICE), Laboratorio de Neuroendocrinología. Unidad de Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana. Calle Médicos y Odontólogos SN. Xalapa, Ver., México, C.P. 91110. dherrera@uv.mx

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones Cerebrales (CICE), Unidad de Ciencias de la Salud. Universidad Veracruzana. Calle Médicos y Odontólogos SN. Xalapa, Ver., México, C.P. 91110. México.

bowel function, pancreatitis and the development of various types of cancer. In this review we report literature related to the prolonged abuse of laxatives containing phenolphthalein and its relation to the development of cancer. The results of the literature suggest that long term abuse of phenolphthalein-based laxatives should be considered a risk factor in cancer development. Such evidence is clearer in animal models and *in vitro* studies as compared to humans. Further studies are required to determine its carcinogenic mechanisms.

**Keywords:** Constipation, estrogens, cell proliferation.

## Introducción

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2012 el cáncer causó 8.2 millones de defunciones. Además, con base en la tasa acelerada de casos nuevos anuales, se estima que incrementarán de 14 millones a 22 millones en las próximas dos décadas<sup>1</sup>. Se sabe que el desarrollo del cáncer depende de múltiples factores de riesgo, tales como la historia familiar y la edad (>65)<sup>2</sup>, la etnia (>afro-americana)<sup>3</sup>, el consumo de productos altos en grasa<sup>4</sup>, la obesidad (índice de masa corporal >25)<sup>5</sup>, y el tabaquismo<sup>6</sup>. Asimismo, diversos autores han llegado a sugerir que entre 35-70% de los cánceres pudieran estar vinculados directamente con la alimentación<sup>7-11</sup> y con conductas de riesgo y de consumo de sustancias cancerígenas<sup>12</sup>, como la fenolftaleína contenida en algunos laxantes<sup>13</sup>. Los laxantes representan un remedio común entre la población para

combatir el estreñimiento, y en ocasiones son utilizados de manera abusiva y crónica. Es por ello que el objetivo de esta revisión sistemática es mostrar la relación entre el consumo de laxantes a base de fenolftaleína y sus efectos tóxicos y cancerígenos.

## Métodos

La revisión bibliográfica se basó en artículos originales y revisiones referentes o vinculadas a la fenolftaleína y cáncer. Las palabras clave utilizadas son: *cancer, dietary habits, phenolphthalein, estrogens, laxatives*, halladas en las bases de datos de la Biblioteca Nacional de EUA, de los Institutos Nacionales de Salud (Medline / PubMed), del Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed), de la Biblioteca Científica en línea (SciELO), EBSCO, y Springer Link, Scopus y Science Direct. Con base en el criterio e interés de los autores se seleccionaron 58 trabajos por su relevante contenido en nuestra búsqueda de información. Se obtuvieron referencias bibliográficas de 1984 a 2015, en las que se incluyen capítulos de libros, artículos originales, revisiones y bases de datos en internet. Debemos hacer énfasis en que existen pocos estudios relacionados con la fenolftaleína y su vinculación al cáncer; por lo tanto, nuestras referencias abarcan un periodo de treinta años a la fecha.

## Laxantes a base de fenolftaleína

Los laxantes son sustancias que son utilizadas para facilitar las evacuaciones<sup>14</sup>. Entre los diversos tipos de laxantes encontramos a los que lubrican o reblandecen las heces y a los estimulantes o irritantes que actúan químicamente a nivel neuromuscular en el intestino,

afectando el movimiento intestinal y/o la absorción de agua. Se sabe que el uso crónico de laxantes estimulantes puede inducir pérdida de la función normal del colon<sup>14</sup>, aunque aún es debatible si la pérdida de función corresponde al daño de nervios entéricos, alteraciones del músculo liso del intestino, o a factores adicionales.<sup>15</sup> Curiosamente el abuso de algunos tipos de laxantes se ha asociado con diversos tipos de cáncer, incluyendo el colorrectal. Sin embargo, al respecto puede encontrarse evidencia ambigua que amerita revisarse.

En el mercado farmacéutico existen laxantes estimulantes o irritantes que contienen como principio activo a la fenolftaleína. Ésta es un compuesto químico orgánico, utilizado comúnmente como indicador de pH para diversas soluciones químicas; sin embargo, también se utiliza popularmente en la práctica médica como laxante, pues desde hace más de un siglo se descubrió su efecto catártico (Vamossy, 1902 citado en <sup>16</sup>). La fenolftaleína actúa a nivel del sistema nervioso entérico incrementando la secreción de óxido nítrico (ON) sintasa<sup>17</sup>. El incremento de ON inhibe la absorción de agua, sodio y cloro en el colon<sup>18</sup>, lo cual facilita la evacuación.

Desde 1954, existen reportes acerca de sus efectos secundarios más conocidos, que incluyen vómitos, cólicos, eritema multiforme, necrólisis epidérmica y encefalitis<sup>16</sup>. A pesar del riesgo conocido, su uso en la medicina fue respaldado durante muchos años por la Administración de Alimentos y Drogas de EUA (FDA) que la clasificaba como una sustancia segura y efectiva<sup>19</sup>. Sin embargo, esta situación cambió años más tarde, reclasificándola como una sustancia no segura, debido a que algunos estudios mostraron que

su uso se relaciona con la aparición de tumores espontáneos en animales de laboratorio que fueron empleados para su estudio<sup>13,20-23</sup>.

En respuesta, países como EUA, Canadá, y la Unión Europea, retiraron los medicamentos que contenían como principio activo a la fenolftaleína. Sin embargo, en algunos países de Latinoamérica aún se comercializa en forma de laxante. Ésta puede adquirirse sin receta médica, y por lo tanto usarse de manera indiscriminada incluso por personas sanas, y sin ningún control de seguridad.

### **La fenolftaleína y su vinculación al cáncer**

Múltiples estudios relacionan los mecanismos de acción de la fenolftaleína como un posible detonante en el desarrollo del cáncer<sup>19, 20, 22-27</sup> (**Tabla 1**). Además de alterar la absorción de electrolitos y de agua, esta sustancia tiene la capacidad de producir radicales libres<sup>28</sup> y posee actividad clastogénica y estrogénica<sup>22</sup>, factores que contribuyen y potencializan su efecto cancerígeno.

Los radicales libres se vinculan con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, ya que son átomos que intentan alcanzar una estabilidad química debido a un electrón desapareado, lo cual los convierte en sumamente reactivos<sup>29</sup>. Si bien el sistema inmune fabrica de manera natural radicales libres para protegernos de virus y bacterias, el exceso de éstos pueden llevar al organismo a un estado denominado "estrés oxidativo", que provoca cambios estructurales y funcionales en las células que, eventualmente, pueden facilitar la aparición de células anormales y el desarrollo de diversos tipos de cáncer<sup>28,30</sup>.

Dunnick et al.<sup>21</sup> mostraron que ratas y ratones tratados con diferentes concentraciones de fenolftaleína en el alimento por periodos prolongados de dos años desarrollaban tumores, y argumentaron que el estrés oxidativo fue la causa. Las ratas tratadas con fenolftaleína presentaron tumores de riñón y médula adrenal, mientras que los ratones mostraron tumores del sistema hematopoyético, sarcomas histiocíticos, y linfomas malignos y de ovario. En otro estudio, Dunnick & Hailey administraron fenolftaleína en el alimento en diferentes dosis a ratas y ratones de ambos sexos durante dos años.

La tasa de sobrevivencia se vio disminuida en las hembras porque presentaban tumores con mayor frecuencia (i.e. sarcomas histiocíticos, linfomas malignos y cáncer de ovario)<sup>22</sup>. Tal incidencia pudiera ser atribuible a los estrógenos, pues se ha reportado que la fenolftaleína, además de tener la capacidad de producir radicales libres, también produce actividad estrogénica, y los estrógenos han sido vinculados con el desarrollo de cáncer en diversos tejidos, como en ovario y el tejido mamario<sup>31</sup>.

**Cuadro 1. Estudios realizados con fenolftaleína.** Se muestran estudios que vinculan y/o refutan que la fenolftaleína posea una acción cancerígena en modelos animales, *in vitro* o en humanos<sup>16, 21-26, 32-39</sup>

Año	Modelo de estudio	Hallazgos	Referencia
1984	Reporte de caso	Desarrollo de pancreatitis por ingestión de laxante con fenolftaleína durante dos años	Lambrianides, A.L. and R.D. Rosin
1987	Células de cáncer de mama (MCF-7)	10µM de Fenolftaleína induce proliferación celular.	Ravdin, P.M., M. van Beurden, and V.C. Jordan
1993	Reporte/Humanos	Laxantes con fenolftaleína no incrementan el riesgo de cáncer colorrectal.	Kune, G.A.
1996	Ratas Fisher 344 Ratones B6C3F1	Administración de fenolftaleína de forma continua en la alimentación durante 2 años provoca diversos efectos cancerígenos, siendo el más notorio en hembras (ovarios).	Dunnick, J.K. and J.R. Hailey
1997	Ratones genéticamente modificados deficientes en p53 (+/-) Reporte/Humanos Cultivo de células de embrión de hámster sirio (SHE)	Administración de fenolftaleína en la alimentación, origina un efecto cancerígeno en el timo a los 4 meses de administración. El uso de laxantes con fenolftaleína no incrementa el riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos colorrectales. La fenolftaleína (40µM) induce aberraciones cromosómicas. Actividad genotóxica.	Dunnick, J.K., et al. Longnecker, M.P., et al. Tsutsui, T., et al.
1998	Reporte/Humanos Ratones heterocigotos	El uso de laxantes <i>con</i> o <i>sin</i> fenolftaleína representan un factor de riesgo para el cáncer de colon; 200ppm de fenolftaleína induce eritrocitos micronucleados policromáticos y normocromáticos.	Jacobs, E.J. and E. White Tice, R.R., et al.
2000	Reportes/Humanos Ratón +c-Ha-ras proto-oncogene	El uso de laxantes con fenolftaleína se asocia con riesgo mínimo de cáncer de ovario sin que sea significativo en mujeres con cáncer epitelial de ovario. La administración de fenolftaleína durante seis meses de tratamiento no induce lesiones neoplásicas.	Cooper, G.S., et al. Koujitani, T., et al.,
2002	Ratón +c-Ha-ras gene	La administración de fenolftaleína promueve el desarrollo de tumores de pulmón en ratones rasH2.	Imaoka, M., et al.,
2004	Reporte/Humanos	El uso de laxante con fenolftaleína no incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario en humanos.	Cooper, G.S., et al.
2008	Reporte/Humanos	El uso de laxantes con fenolftaleína entre mujeres embarazadas se asocia con mayor riesgo de enfermedad de Hirschsprung en los neonatos.	Banhidy, F., et al.
2013	Línea celular de ovario de Hámster chino	La fenolftaleína induce polimerización de tubulina, y desregula el ciclo de duplicación y amplificación del centrosoma en estas líneas celulares.	Heard, P.L., et al.

### Fenoltaleína y estrógenos

Cabe mencionar que a pesar de la fuerte evidencia en animales de laboratorio, algunos de los estudios retrospectivos en humanos, enfocados al cáncer de ovario, sólo describieron una evidencia débil de que la fenoltaleína a corto plazo se asociara a un riesgo para desarrollar la patología<sup>19,37</sup>.

En un estudio, Cooper et al., reportaron los efectos carcinogénicos de la fenoltaleína contenida en diversos laxantes, ingeridos por mujeres diagnosticadas con cáncer epitelial de ovario. En estas mujeres, se tomaron en cuenta el número de pastillas consumidas, los días de consumo y la dosis acumulativa, definida como la cantidad total del medicamento en un tiempo determinado. Al final del estudio, no se encontraron diferencias entre el consumo de laxantes por periodos cortos que contenían fenoltaleína con la incidencia de cáncer de ovario<sup>36</sup>. Sin embargo, el riesgo se incrementó si el laxante había sido utilizado por largos periodos (más de 75 días y/o 2 pastillas al día).

La predisposición reportada por los autores, pudiera deberse en parte a que la fenoltaleína se une al receptor de estrógenos (RE) de manera competitiva, por lo que se le han atribuido propiedades estrogénicas<sup>22, 24</sup>. La manera en que la fenoltaleína compite con el estradiol en la unión al RE no es clara. Sin embargo, las acciones de los estrógenos y de otras moléculas estrogénicas se llevan a cabo a través de la activación de sus receptores específicos<sup>40</sup>, mismos que pueden estimular el desarrollo del estroma mamario y el depósito de grasa en las mamas. También ejercen una gran varie-

dad de efectos sobre el crecimiento, desarrollo y diferenciación en diversos órganos<sup>41</sup>.

Los RE juegan un papel determinante en la fisiopatología del cáncer de mama, y se ha estudiado la expresión de su receptor tanto en tejido normal como en el tejido hiperplásico<sup>42, 43</sup>. Se ha reportado que, dependiendo el tipo de RE que se active, éste puede actuar o no como protector frente a la actividad mitogénica de los estrógenos en las lesiones premalignas<sup>44</sup>, como por ejemplo en la glándula mamaria. Sin embargo, no existen reportes que nos indiquen con qué tipo de RE se une la fenoltaleína: si es el receptor  $\alpha$ ,  $\beta$  o ambos.

Por otra parte, se ha reportado que existe una semejanza química entre la fenoltaleína y el trifeniletileno, compuesto del que se deriva el Tamoxifeno, medicamento modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), utilizado en diversos tipos de cáncer como el de mama. Este medicamento puede interactuar con el RE y alterar su conformación. Por ejemplo, estudios *in vitro* han descubierto que incrementa la actividad del RE en la línea celular de cáncer de mama (MCF-7)<sup>45</sup>.

El tamoxifeno posee propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, dependiendo del tejido y del RE ( $\alpha$  o  $\beta$ ) al que se una; este efecto dual se explica a través de las modificaciones conformacionales inducidas por el tamoxifeno en el RE después de su unión, lo que determina la unión de coactivadores o correpresores en el factor de transcripción nuclear del RE<sup>46, 47</sup>. Se ha mostrado que en la línea celular MCF-7, el tamoxifeno inhibe la fosforilación del receptor del factor de crecimiento parecido a la insu-

lina (IGF-IR) <sup>48</sup>, involucrado en el control del crecimiento celular en el cáncer de mama. En contraste, la fenolftaleína induce en esta misma línea celular el crecimiento a través de su interacción con el RE <sup>24</sup>, aunque no se reporta si su mecanismo de acción se realiza a través de la vía de IGF-I. Sin embargo, se ha encontrado que su acción estrogénica es débil <sup>24</sup>.

Por el contrario, en la línea celular de cáncer de endometrio, el tamoxifeno puede inducir la fosforilación del IGF-IR, promoviendo la proliferación celular, mientras que en el útero estimula la síntesis de IGF-I <sup>49</sup>. Desconocemos si la fenolftaleína actúa de la misma manera en estos tejidos.

En el cáncer de mama, además de encontrarse expresados los RE <sup>50</sup>, también se manifiestan los receptores a progesterona (RP) <sup>51</sup>. La progesterona también ha sido vinculada en el desarrollo y progresión del cáncer de mama, pues se ha demostrado, a través de estudios *in vitro*, que tanto los estrógenos como la progesterona inducen proliferación celular en cultivos celulares de cáncer de mama <sup>50</sup>. Se ha descrito que la fenolftaleína también induce la síntesis del RP en cultivos celulares de cáncer de mama <sup>24</sup>. Lo anterior sugiere que si la administración de la fenolftaleína en cultivo celular de cáncer de mama estimula la síntesis del RP, éste puede estimular rápidamente a las MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) <sup>50</sup>. Las MAPK s encuentran involucradas en los procesos de migración celular, inducción de proteínas, regulación de la apoptosis, angiogénesis y metástasis <sup>52</sup>, eventos que son frecuentes en el desarrollo de diversos tipos de cáncer.

### La fenolftaleína y su acción genotóxica

El rango de acción farmacológica de la fenolftaleína parece ser muy amplio, y por ello pudiera facilitar el desarrollo del cáncer de diferentes formas, algunas de las cuales no resultan totalmente claras; otra propiedad que ha sido vinculada con la fenolftaleína es su acción clastogénica.

Los agentes clastogénicos son aquellos capaces de inducir roturas cromosómicas, mejor conocidas como deleciones. La inestabilidad cromosómica puede favorecer la promoción de mutaciones de genes que posiblemente estén involucrados directamente en la proliferación celular <sup>14</sup>. Por otra parte, existen los agentes alquilantes, que provocan interrupción del ADN y muerte celular. Un agente alquilante ampliamente utilizado es el N-Metil-N-Nitrosurea (NMU), empleado en diversos estudios para la inducción de tumores espontáneos <sup>53</sup>. Imakoa et al., reportaron el efecto de la administración de estos dos compuestos químicos con acciones clastogénicas y alquilantes, en la inducción de tumores pulmonares a ratas tratadas con NMU y fenolftaleína, para analizar el supuesto efecto carcinogénico de ambos compuestos sobre el tejido pulmonar <sup>23</sup>.

En el estudio se reportó que la administración de ambos compuestos originaba múltiples lesiones en diversos órganos. Respecto al pulmón se demostró que, cuando se administraba la fenolftaleína junto con el NMU, las lesiones eran más significativas con crecimiento invasivo a tejidos adyacentes <sup>23</sup>. De acuerdo con lo anterior, la fenolftaleína parece potencializar el efecto del NMU, originando tumores más agre-



sivos. Aunque no daña directamente al ADN<sup>54</sup>, la fenolftaleína parece incrementar las aberraciones cromosómicas, lo que resulta en copias anormales de genes y mayor riesgo de cáncer.

Los micro núcleos (MN), con presencia de cinetocoros, constituyen una aberración comprobada de este laxante. Los MN son fragmentos de cromosomas originados por agentes clastogénicos. Los cinetocoros son estructuras sobre la que se anclan los microtúbulos del huso mitótico durante la división celular. Por lo tanto, la presencia de MN con cinetocoros indica la pérdida de porciones del cromosoma en sus puntos de unión con los microtúbulos durante la división celular. El aumento de MN ha sido observado claramente en las células de ovario de hámster chino<sup>39,54</sup>, y débilmente en la médula ósea de ratón, aunque se observa una mayor respuesta cuando la administración es crónica<sup>54</sup>. Sin bien el aumento de MN puede considerarse como un biomarcador en el riesgo del desarrollo de cáncer<sup>55</sup>, aún existen reportes que no apoyan un “papel significativo” de éstos en el riesgo o la susceptibilidad para desarrollar cáncer, como por ejemplo el de mama<sup>56</sup>.

Otros estudios han mostrado que la administración de fenolftaleína produce aberraciones cromosómicas completas, como la aneuploidía, es decir, la pérdida o aumento de cromosomas completos<sup>39</sup>. En células haploides como los espermatozoides, la fenolftaleína se asocia con un incremento en la producción de espermatozoides anormales<sup>57</sup>.

### **La fenolftaleína... ¿Realmente es cancerígena?**

A pesar de todos los estudios que asocian a la fenolftaleína con el cáncer, las conclusiones sobre ello no son contundentes. Por ejemplo, en un reporte de caso se analizó la ingestión crónica de fenolftaleína en un paciente que presentaba estreñimiento crónico, y que durante un lapso de dos años ingirió laxantes a base de fenolftaleína.

La única consecuencia aparente fue la aparición de pancreatitis aguda; sin embargo, al suspender su uso, la recuperación fue satisfactoria<sup>16</sup>. De igual manera, existen estudios adicionales que no consideran a la fenolftaleína como un riesgo de asociación con el cáncer. En un estudio con humanos, se argumentó que la administración de la fenolftaleína no se asociaba con el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal<sup>32</sup>. De hecho, aunque no se descartan sus posibles efectos genotóxicos en altas dosis, el riesgo mutagénico en humanos con dosis normales se ha considerado por algunos como “infundado”<sup>58</sup>.

A pesar de la evidencia no contundente, consideramos adecuado tomar en cuenta a la fenolftaleína como un factor de riesgo debido al efecto tóxico que posee. Por lo tanto, su uso como laxante en seres humanos debería ser exclusivamente con prescripción médica para controlar la cantidad y el tiempo de consumo.

### **Consideraciones finales**

La fenolftaleína es un laxante utilizado en diversas formulaciones que se expenden sin necesidad de una receta médica. Con base en los estudios encontrados, la evidencia sugiere que la fenolftaleína puede actuar como un

carcinógeno cuando se usa por periodos prolongados. La mayoría de los datos muestra efectos después de dos años de exposición en animales de laboratorio, en humanos, y en cultivos celulares. De cualquier forma, el mecanismo de acción no es totalmente claro, y deja numerosas interrogantes en torno a este compuesto, y cómo puede favorecer el desarrollo de algunos tipos de cáncer y no de otros, además de la razón por la cual las mujeres son más sensibles a su efecto que los hombres. La evidencia actual en los estudios en humanos no muestra claramente que el uso de laxantes a base de fenolftaleína sea un detonante en el desarrollo de cáncer. Sin embargo, su uso debería considerarse como un factor de riesgo más.

### Bibliografía

1. OMS. Cáncer. Datos y cifras. Nota descriptiva N.297. 2015; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
2. Williams TH. Occult carcinoma and benign hypertrophy of the prostate in men over fifty years of age. *Treat Serv Bull* 1954; 9:201-16.
3. Allott EH, Howard LE, Song HJ, Sourbeer KN, Koontz BF, Salama JK, et al. Racial differences in adipose tissue distribution and risk of aggressive prostate cancer among men undergoing radiation therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014.
4. Chang SN, Han J, Abdelkader TS, Kim TH, Lee JM, Song J, et al. High animal fat intake enhances prostate cancer progression and reduces glutathione peroxidase 3 expression in early stages of TRAMP mice. *Prostate* 2014; 74:1266-77.
5. Haque R, Van Den Eeden SK, Wallner LP, Richert-Boe K, Kallakury B, Wang R, et al. Association of body mass index and prostate cancer mortality. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8:e374-81. Roman MD, Niclis C, Tumas N, Diaz Mdel P, Osella AR, Munoz SE. Tobacco smoking patterns and differential food effects on prostate and breast cancers among smokers and nonsmokers in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23:310-8.
6. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308.
7. Rao A, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidante carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutrition research* 1999; 19:305-323.
8. Johnson IT. Understanding the association between diet and nutrition in upper gastrointestinal cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 1-3.
9. Liu P, Holman CD, Jin J, Zhang M. Diet and risk of adult leukemia: a multicenter case-control study in China. *Cancer Causes Control* 2015;26:1141-51.
10. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Vassilakou T, Psaltopoulou T, et al. Meat consumption and breast cancer: a case-control study in women. *Meat Sci* 2015;100:195-201.
11. OMS. Apartado. Temas de salud, Cáncer. 2014; Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>.



12. National Toxicology P. Phenolphthalein. Rep Carcinog 2011; 12:342-4.
13. Tierney L, McPhee S, Papadakis M, Diagnóstico clínico y tratamiento. 2000, Manual Moderno. p. 535-636.
14. Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? J Clin Gastroenterol 2003;36:386-9.
15. Lambrianides AL, Rosin RD. Acute pancreatitis complicating excessive intake of phenolphthalein. Postgrad Med J 1984;60:491-2.
16. Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. Dig Dis Sci 1998; 43:1605-20.
17. Powell DW, Johnson PT, Bryson JC, Orlando RC, Fan CC. Effect of phenolphthalein on monkey intestinal water and electrolyte transport. Am J Physiol 1982;243:G268-75.
18. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, et al. Phenolphthalein laxatives and risk of cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92:1943-4.
19. National Toxicology P. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Phenolphthalein (CAS No. 77-09-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 1996;465:1-354.
20. Dunnick JK, Hardisty JF, Herbert RA, Seely JC, Furedi-Machacek EM, Foley JF, et al. Phenolphthalein induces thymic lymphomas accompanied by loss of the p53 wild type allele in heterozygous p53-deficient (+/-) mice. Toxicol Pathol 1997; 25:533-40.
21. Dunnick JK, Hailey JR. Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems. Cancer Res 1996; 56:4922-6.
22. Imaoka M, Kashida Y, Watanabe T, Ueda M, Onodera H, Hirose M, et al. Tumor promoting effect of phenolphthalein on development of lung tumors induced by N-ethyl-N-nitrosourea in transgenic mice carrying human prototype c-Ha-ras gene. J Vet Med Sci 2002;64:489-93.
23. Ravdin PM, van Beurden M, Jordan VC. Estrogenic effects of phenolphthalein on human breast cancer cells in vitro. Breast Cancer Res Treat 1987; 9:151-4.
24. Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, Hasegawa K, Tanaka Y, Uehama A, et al. Cell-transforming activity and genotoxicity of phenolphthalein in cultured Syrian hamster embryo cells. Int J Cancer 1997; 73:697-701.
25. Koujitani T, Yasuhara K, Usui T, Nomura T, Onodera H, Takagi H, et al. Lack of susceptibility of transgenic mice carrying the human c-Ha-ras proto-oncogene (rasH2 mice) to phenolphthalein in a 6-month carcinogenicity study. Cancer Lett 2000; 152:211-6.
26. French JE, Lacks GD, Trempus C, Dunnick JK, Foley J, Mahler J, et al. Loss of heterozygosity frequency at the Trp53 locus in p53-deficient (+/-) mouse tumors is carcinogen-and tissue-dependent. Carcinogenesis 2001; 22:99-106.
27. Sipe HJ, Jr., Corbett JT, Mason RP. In vitro free radical metabolism of phenolphthalein by peroxidases. Drug Metab Dispos 1997;25:468-80.
28. Herrera-Covarrubias D, Fernández Pomares C, Aranda Abreu G, Dominguez Ortíz M, Hernández Aguilar M. The role of lycopene in prevention of prostate cancer. Revista eNeurobiología 2013;4:1-16.

29. Vitale A, Bernatene E, Pomillo A. Carotenoids in chemoprevention: Lycopene. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44:195-238.
30. Feng M, Feng C, Yu Z, Fu Q, Ma Z, Wang F, et al. Histopathological alterations during breast carcinogenesis in a rat model induced by 7,12-Dimethylbenz (a) anthracene and estrogen-progesterone combinations. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:346-57.
31. Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Z Gastroenterol* 1993; 31:140-3.
32. Longnecker MP, Sandler DP, Haile RW, Sandler RS. Phenolphthalein-containing laxative use in relation to adenomatous colorectal polyps in three studies. *Environ Health Perspect* 1997;105:1210-2.
33. Jacobs EJ, White E. Constipation, laxative use, and colon cancer among middle-aged adults. *Epidemiology* 1998;9:385-91.
34. Tice RR, Furedi-Machacek M, Satterfield D, Udumudi A, Vasquez M, Dunnick JK. Measurement of micronucleated erythrocytes and DNA damage during chronic ingestion of phenolphthalein in transgenic female mice heterozygous for the p53 gene. *Environ Mol Mutagen* 1998;31:113-24.
35. Cooper GS, Longnecker MP, Sandler DP, Ness RB. Risk of ovarian cancer in relation to use of phenolphthalein-containing laxatives. *Br J Cancer* 2000; 83:404-6.
36. Cooper GS, Longnecker MP, Peters RK. Ovarian cancer risk and use of phenolphthalein-containing laxatives. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13:35-9.
37. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Phenolphthalein treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: A population-based case-control study. *Drug Discov Ther* 2008;2:357-67.
38. Heard PL, Rubitski EE, Spellman RA, Schuler MJ. Phenolphthalein induces centrosome amplification and tubulin depolymerization in vitro. *Environ Mol Mutagen* 2013; 54:308-16.
39. Ellmann S, Sticht H, Thiel F, Beckmann MW, Strick R, Strissel PL. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2405-26.
40. Noriega-Reyes M, Langley McCarron E. Correguladores del Receptor de Estrógenos y su Implicación en el Cáncer Mamario. *Cancerología* 2008;3:29-40.
41. Roger P, Sahla ME, Makela S, Gustafsson JA, Baldet P, Rochefort H. Decreased expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer Res* 2001;61:2537-41.
42. Finlay-Schultz J, Sartorius CA. Steroid Hormones, Steroid Receptors, and Breast Cancer Stem Cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2015;20:39-50.
43. Locia Espinoza J, Hernández Aguilar M, Aranda Abreu G, Rojas Durán F, Manzo Denes J, Coria Ávila G, et al. The role of estrogens and their receptors in prevention and promotion of proliferative diseases in the prostatic gland. *eNeurobiología* 2013;4:1-23.
44. Maximov PY, Myers CB, Curpan RF, Lewis-Wambi JS, Jordan VC. Structure-function relationships of estrogenic triphenylethylenes related to endoxifen and 4-hydroxytamoxifen. *J Med Chem* 2010; 53:3273-83.

45. Fabian CJ, Kimler BF. Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1644-55.
46. Mitlak BH, Cohen FJ. Selective estrogen receptor modulators: a look ahead. *Drugs* 1999; 57:653-63.
47. Guvakova MA, Surmacz E. Tamoxifen interferes with the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) signaling pathway in breast cancer cells. *Cancer Res* 1997; 57:2606-10.
48. Huynh HT, Pollak M. Insulin-like growth factor I gene expression in the uterus is stimulated by tamoxifen and inhibited by the pure antiestrogen ICI 182780. *Cancer Res* 1993;53:5585-8.
49. Candanedo-González F, Pérez-Salazar E. The role of progesterone in breast cancer. *Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO)* 2012;11.Lange CA, Yee D. Progesterone and breast cancer. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4:151-62.
50. Reddy KB, Nabha SM, Atanaskova N. Role of MAP kinase in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:395-403.
51. Sukumar S, Notario V, Martin-Zanca D, Barbacid M. Induction of mammary carcinomas in rats by nitroso-methylurea involves malignant activation of H-ras-1 locus by single point mutations. *Nature* 1983; 306:658-61.
52. Armstrong MJ, Gara JP, Gealy R, 3rd, Greenwood SK, Hilliard CA, Laws GM, et al. Induction of chromosome aberrations in vitro by phenolphthalein: mechanistic studies. *Mutat Res* 2000;457:15-30.
53. Fenech M, Holland N, Chang WP, Zeiger E, Bonassi S. The HUMAN MicroNucleus Project--An international collaborative study on the use of the micronucleus technique for measuring DNA damage in humans. *Mutat Res* 1999; 428:271-83.
54. Bolognesi C, Bruzzi P, Gismondi V, Volpi S, Viassolo V, Pedemonte S, et al. Clinical application of micronucleus test: a case-control study on the prediction of breast cancer risk/susceptibility. *PLoS One* 2014;9:e112354.
55. Dietz DD, Elwell MR, Chapin RE, Shelby MD, Thompson MB, Filler R, et al. Subchronic (13-week) toxicity studies of oral phenolphthalein in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:48-58.
56. Holden HE. Phenolphthalein: a sheep in wolf's clothing? *Environ Mol Mutagen* 1998;31:103-4.