

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA
CÁNCER DE MAMA**

MARIO DANIEL CASTRO ALDECOA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de**

Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Septiembre 2019



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.121.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Mario Daniel Castro Aldecoa

Registro Académico No.: 200817175

No. de CUI: 1625455762201

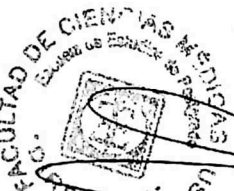
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA**

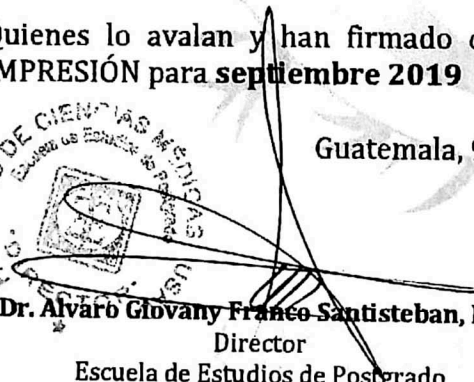
Que fue asesorado por: Dr. Hugo Raúl Castro Salguero, MSc.


Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **septiembre 2019**

Guatemala, 9 de septiembre de 2019




Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Ciudad de Guatemala, 24 de octubre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría En Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS–

Presente

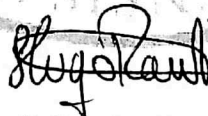
Respetable Dr. Walter García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Mario Daniel Castro Aldecoa, carné 200817175**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

“Obesidad como Factor de Riesgo para Cáncer de Mama”

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **Castro Aldecoa**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Hugo Raúl Castro Salguero
Médico Internista Oncólogo Médico.
Colegiado No. 9,571
Unidad de Estudios Médicos
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Hugo Raúl Castro Salguero, MSc.

Asesor de Tesis

Ciudad de Guatemala, 24 de octubre de 2018

Doctor

Jorge Alexander Walter García

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

Presente


Respetable Dr. Walter García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Mario Daniel Castro Aldecoa, carné 200817175**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula:

"Obesidad como Factor de Riesgo para Cáncer de Mama"

Luego de la revisión, hago constar que el **Dr. Castro Aldecoa** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MD

Revisor de Tesis

Dr. Jorge Luis Ranero Meneses
JEFE DE SERVICIO MEDICO
COL. 8.252
UTI-UCIA H.G.E.-I.G.S.S.



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Jorge Alexander Walter García**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

De: Dra. María Victoria Pimentel Moreno
Unidad de Tesis

Fecha Recepción: 07 de septiembre 2018

Fecha de dictamen: 29 de enero 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

MARIO DANIEL CASTRO ALDECOA

"OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA"

Sugerencias de la Revisión: Autorizar examen privado.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. María Victoria Pimentel Moreno, M.Sc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo
MVPM/karin

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	17
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	18
V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
VIII. ANEXO	41

ÍNDICE DE TABLAS

1. Análisis estadístico de comparación entre pacientes con diagnóstico de cáncer y sin diagnóstico de cáncer los factores de riesgo del estudio.	26
2. Análisis estadístico de comparación entre pacientes con diagnóstico de cáncer y sin diagnóstico de cáncer los factores de riesgo del estudio sin menopausia	27
3. Análisis estadístico de comparación entre pacientes con diagnóstico de cáncer y sin diagnóstico de cáncer los factores de riesgo del estudio con menopausia.	27
4. Análisis estadístico de comparación de características del tumor entre pacientes obesas y no obesas	27

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad es un factor de riesgo para cáncer de mama, ambas enfermedades presentan un aumento en la incidencia y se prevé que esta tendencia continúe, por lo que estudios en nuestra población para identificar factores de riesgo modificables que influyan en la prevención del cáncer debería ser prioridad en los sistemas de salud ya que la carga económica que representa el tratar el cáncer de mama es importante para países en vías de desarrollo como Guatemala, por lo que el presente estudio realizado en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social pretende establecer la relación como factor de riesgo de la obesidad para el desarrollo de cáncer de mama.

Objetivo: Establecer si el ser obeso aumenta el riesgo de cáncer de mama. Diseño: El presente estudio es un estudio no experimental, explicativo, retrospectivo, transversal, de casos y controles.

Lugar: Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Departamento de Oncología Médica.

Material y métodos: Una muestra de 429 paciente, de los cuales 110 formaron el grupo control de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, durante el 2011 al 2016. El análisis estadístico se realizó con estadística no paramétrica dado que la distribución era distinta a la normal, de la misma manera que el análisis de correlación, para las variables numéricas y para las variables categóricas estimación de riesgo. Finalmente se buscó la relación entre la expresión de receptores aislados del tumor y la obesidad, y la correlación entre el tamaño tumoral y el índice de masa corporal.

Resultados: Existe una relación directa entre el tamaño tumoral al momento del diagnóstico y el índice de masa corporal, los receptores aislados en el tumor no se relacionan con la obesidad.

Conclusiones: la obesidad aumenta 3.146 veces el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres ($p < 0.001$)

I. INTRODUCCION

Actualmente el cáncer de mama es de las enfermedades neoplásicas, la más frecuente en mujeres en el mundo, más de la mitad de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama perecerán a causa de la enfermedad. Hoy en día la mortalidad con las nuevas terapias va en descenso, sin embargo, se estima que en 10 años las neoplasias ocuparan la primera causa de muerte en el mundo.

(1)

De la misma manera la obesidad es una pandemia en aumento y se considera que el 30% de la población mundial vive con esta patología, la cual aumenta el riesgo de enfermedades crónicas, degenerativas y cáncer. La obesidad, se considera factor de riesgo para el cáncer de mama, debido a que desencadena una vías de señalización que inducen un estado inflamatorio, cambios en el metabolismo y vías de señalización dependientes de hormonas, inducidos por el tejido adiposo, el cual funciona con autonomía de señalización autocrina, paracrina y endocrina, estos cambios inducen a la estimulación de las células tumorales para su proliferación y supervivencia. La obesidad se asocia también a masas tumorales de mayor tamaño al momento del diagnóstico, mayor porcentaje de recaída y mortalidad en comparación a las pacientes no obesas.

(2)

El cáncer de mama y la obesidad son patologías en las que se prevé un aumento progresivo en el futuro, por lo que ambas patologías se deben considerar como un problema de salud pública. Actualmente el paradigma de asociar cáncer con muerte se ha modificado a lo largo de los años, con los avances en terapias diana, que mejoran la calidad de vida, la supervivencia y el porcentaje de curación.

Pero en países como Guatemala en los que, como la detección temprana y el acceso a terapias blanco, no es una realidad para la población en toda la república. Creo que fortalecer medidas en atención primaria, para la modificación de factores de riesgo, previo al desarrollo de la enfermedad y por lo tanto en disminución de la incidencia de cáncer, debería ser una de las prioridades de investigación en el cáncer de mama en países como Guatemala. Por lo que este trabajo pretende determinar si existe asociación entre la obesidad y el desarrollo de cáncer de mama. Se procedió a analizar las pacientes atendidas en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el periodo comprendido entre el año 2002 al 2016. Llevando a cabo un estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal con el fin de servir de fuente de información para futuras investigaciones centradas en la relación entre obesidad y cáncer mama, y servir de base para la implementación de medidas en el control de estado nutricional previo al desarrollo del cáncer. En este estudio la obesidad es un factor de riesgo independiente para cáncer de mama con un ($p < 0.001$). además de esto el índice de masa corporal se correlaciona con el tamaño tumoral al diagnóstico ($p < 0.001$).

II. ANTECEDENTES

El cáncer es la instauración de un tumor el cual se forma por un conjunto de células, las cuales se diferencian en formas primitivas, aumentando en número, aumentando su supervivencia. Finalmente superando las capacidades del huésped para mantenimiento del tejido tumoral y la vida del organismo. La carcinogénesis comienza usualmente por mutaciones en el ADN, las cuales se adquieren por acciones ambientales, como sustancias químicas, radiación o exposición a ciertos virus, o como parte de la herencia de una línea germinal, esto se conoce como iniciación. Esta lesión genética se puede producir en cualquier parte del genoma, aunque se conocen dianas principales responsables de algunos tumores, estos son los genes reguladores normales, los cuales se conocen como protooncogenes, genes supresores de tumores, genes de regulación de la apoptosis, y genes de reparación del ADN. Por lo que la pérdida de la función de estos genes lleva a una proliferación celular descontrolada provocando de esta manera la aparición del cáncer. Una vez que la lesión genética se produce en una célula, el daño provoca una replicación sin control lo cual se denomina promoción, posterior a lo cual inicia el proceso de transformación en la cual las mutaciones continuaran confiriendo distintas características a las células tumorales para modificar su entorno y continuar sobreviviendo y le confiere un fenotipo maligno las células tumorales, una vez que la multiplicación tumoral lleva a la formación de una masa se denomina progresión. (3)

El cáncer de mama continúa siendo una de las neoplasias más comunes en las mujeres y una de las principales causas de muerte por cáncer en los países desarrollados. (1)

Algunos factores asociados al aumento de riesgo de desarrollar esta enfermedad con una relación directa son la edad, antecedente familiar, el riesgo asociado al

perfil genético y dentro de estas la obesidad dado que induce alteraciones metabólicas y endocrinológicas se considera que existe una fuerte asociación de padecer cáncer de mama. Aunque es innegable que la carga genética juega un papel importante, únicamente el 10% de los cánceres de mama responden a alteraciones del genoma. Por lo que el 90% de los casos aún siguen sin explicación, por esto que es indiscutible que la biología del cáncer es una interacción entre factores genéticos y exposiciones ambientales. (1)

De los factores de riesgo actualmente más aceptados para cáncer de mama son, los factores reproductivos, el consumo de alcohol, el uso de hormonas exógenas, el tabaquismo y el síndrome metabólico. El cual se relaciona es del tipo de dieta, la falta de actividad física, predisponiendo al desarrollo de obesidad, aumento el riesgo de padecer cáncer de mama. (2)

El cáncer y la obesidad son patologías frecuentes que causan alto impacto en el mundo. La relación entre estas dos enfermedades continua en estudio, ambas patologías son frecuente y con alto impacto en la sociedad. La obesidad en repuesta al tipo de alimentación ocasiona cabios endocrinos que se cree es el responsable del aumento del riesgo, la incidencia y la progresión de algunos tumores, como adenocarcinoma de próstata, cáncer de mama y cáncer de colon. Dentro de los tumores relacionados con la obesidad se distinguen dos grandes grupos, las que son producto de la influencia de las hormonal, y las son favorecidos por distintos factores de la dieta. (4)

Por lo tanto, profundizar en los mecanismos intrínsecos y la conexión con el medio extrínseco que lleva a que se desarrolle el cáncer, aumentan la propensión a padecerla y cuales son prevenibles es fundamental con el fin de lograr establecer programas de prevención primaria para el cáncer de mama debiera ser una de prioridades en el abordaje de la enfermedad.

La obesidad es una enfermedad crónica, la cual se caracteriza por la acumulación excesiva de reservas energéticas del organismo en forma de grasas, lo cual conlleva al aumento de peso, esta patología supone una enfermedad con graves consecuencias sobre la salud de quien la padece, así como el costo en salud para las complicaciones médicas de los pacientes obesos lo que ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a considerar la obesidad como una epidemia mundial. La etiología es múltiple y sumamente compleja, ya que en ella se encuentran implicados factores genéticos que predisponen a ser obeso y factores ambientales, la obesidad se define como una persona que tiene un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o superior a 30 Kilogramos por metro cuadrado. Y según su topografía se presentan dos formas una denominada central o androide la cual se correlaciona con un mayor riesgo de trastornos metabólicos severos y enfermedades cardiovasculares, y la segunda forma u obesidad ginecoides que está relacionado con alteraciones mecánico osteoarticulares, trastornos venos en miembros inferiores. (4)

El síndrome metabólico es actualmente una de las pandemias globales en los últimos 25 años y el cual se prevé que seguirá en aumento, los componentes básicos de esta enfermedad, son la obesidad, la resistencia a la insulina, la alteración en las lipoproteínas, la hipertrigliceridemia, disminución de la lipoproteína de alta densidad y el aumento de la presión arterial. (3) Demostrado en el estudio NHANESIII (Third Nacional and Nutricion Examinacion Survey) (4), en el cual la el 24% de los individuos evaluados cumplían con los criterios del, III Panel de Expertos para la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol en Adultos (ATP III) (5). Interesante de este estudio, es de resaltar es el hecho, de que los factores más significativos para desarrollar síndrome metabólico fueron, ser mujer, la obesidad y niveles bajos de lipoproteína de alta densidad.

Por lo que se infiere, que al ser dos de los factores más importantes para el desarrollo de síndrome metabólico, son la obesidad y ser mujer, siendo estos factores de riesgo asociados a cáncer de mama, en la medida en que la prevalencia

en la población con síndrome metabólico aumente, de la misma manera aumentarían los casos de cáncer de mama en la población mundial. (6,7)

Con respecto a la relación entre la obesidad y cáncer de mama. Se especula que el alto contenido en lípidos en la dieta, favorece el crecimiento mamario, conllevando a alteraciones hormonales y metabólicas desencadenadas por el acumulo de calorías y el desarrollo de obesidad, responsable del aumento del riesgo de cáncer de mama, además de su asociación a un peor pronóstico en la evolución de la enfermedad. (8)

Dentro de los factores metabólicos y hormonales que intervienen en la formación de las neoplasias, la insulina como hormona promotora de crecimiento tisular, es uno de los ejemplos de señalización hormonal de tumores dependientes de señalización endocrina, pero en conjunto es escasa la información de como los múltiples componentes del síndrome metabólico intervienen en la génesis de la neoformación de tejido y la expresión de un fenotipo maligno de este. Aunque epidemiológicamente las pacientes que tienen de cáncer de mama, tienen una mayor de padecer diabetes tipo 2, hipertensión y dislipidemia en comparación con mujeres sin enfermedad neoplásica, aun es incierto y desconocido si estas patologías son consecuencia de la enfermedad neoplásica, o son responsables de aumento de riesgo de padecerla. Sin embargo, en las fases avanzadas de la enfermedad, no hay asociación de obesidad abdominal o sobrepeso, probablemente secundario a la pérdida de peso por la evolución natural de la enfermedad. (9)

Pasanisi P. y colaboradores estudiaron el valor pronóstico de tener síndrome metabólico con cáncer de mama, en base a su estado con respecto a la menopausia y como influían estos factores en la recurrencia de la enfermedad en un seguimiento durante 5 años. El estudio concluye que una paciente postmenopáusica, con cáncer de mama y que padecen síndrome metabólico, presenta 3 a 7 veces más riesgo de recaída en comparación con las pacientes que no padecían síndrome metabólico.

En este estudio se concluyó también que es la convergencia de los distintos criterios para síndrome metabólico los responsables del aumento de riesgo de recaída, y que ninguno de los componentes por si solos demostró ser factor independiente de riesgo de recaída. (10)

Actualmente las pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas y obesas tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama que las no obesas, sin embargo, en las pacientes previo a la menopausia la obesidad no aporta riesgo de padecer la enfermedad. (11-13)

La obesidad no solo se asocia a un aumento de riesgo de cáncer de mama, sino que un aumento de la mortalidad, aumento de desarrollar metástasis, tumores de mayor tamaño al diagnóstico y riesgo más elevado de recaída posterior a concluir tratamiento con respuesta favorable al compararlas con pacientes no obesas. (14,15)

De esta misma forma, una mujer con obesidad y cáncer de mama, incrementa el riesgo de muerte, en comparación con paciente no obesas (16). En un ensayo clínico de 495,477 mujeres americanas con cáncer de mama y su seguimiento por 16 años, se determinó que las mujeres obesas presentaron un riesgo relativo de muerte 2.12 veces mayor al compararlas con mujeres con un Índice de masa corporal menor a 25. (15)

Los mecanismos por los cuales la obesidad promueven la tumorigénesis no son del todo claros, sin embargo, para su análisis, puntos principales asociados a este son: El papel de los estrógenos, la hiperinsulinemia como respuesta a la resistencia a la insulina, y el papel del tejido adiposo como órgano metabólicamente activo.

Los estrógenos son fundamentales para el crecimiento del tejido mamario normal y su papel juega un rol central en el desarrollo del cáncer de mama en humanos y en la progresión de la enfermedad. (17) Por esto la exposición a estrógenos o el

incremento de la expresión del receptor para estos en las células epiteliales mamarias, aumentan el riesgo del apareamiento de una neoplasia mamaria. (8) Los altos niveles de estrógenos y adiposidad en las mujeres posmenopáusicas se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama. (18) Los estrógenos para su biosíntesis necesitan de una aromatasa (aromatasa citocromo P450), que transforma los andrógenos de 19 átomos de carbono por medio de aromatización, provocando la generación de un anillo fenólico de estrógenos de 18 carbonos. En una mujer posterior a la menopausia los principales lugares de biosíntesis de estrógenos con actividad de aromatasa, son el tejido adiposo en la mama, el abdomen, muslos y glúteos. Al mismo tiempo la biosíntesis de estrógenos se encuentra aumentada en las mujeres con obesidad. Además de esto los niveles locales de estrógenos en los tumores mamarios son 10 veces mayores en las mujeres obesas en comparación con las mujeres con un índice de masa corporal menor a 25, en las mujeres postmenopáusicas, posiblemente por la inducción de aumento en la producción de aromatasa por la interacción de tumor con el tejido graso (19).

Los adipocitos secretan factores como el Factor Alfa de Necrosis Tumoral (TNF- α) y la Interleucina 6 (IL-6), estimula la producción de aromatasa. De la misma forma el consumo de calorías estimula la secreción adrenal de andrógenos, disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales y por lo tanto un aumento de la aromatización de los andrógenos en el exceso de tejido graso. Todo esto conlleva a un aumento de estrógenos circulantes, lo cual muy probablemente sea la causa biológica de asociar obesidad y cáncer de mama en la menopausia. Niveles elevados de estradiol, total y libre aumentan el riesgo de cáncer de mama en la menopausia (20,21).

Otro factor asociado con la obesidad en la región abdominal es la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, lo cual se asocia a un aumento de cáncer de mama (2). Esta asociación se autoalimenta dado que no es claro si esta es una consecuencia de la enfermedad tumoral o es la causa de la enfermedad, pero la evidencia apunta que la alteración en la intolerancia a la glucosa conlleva a alteraciones lipoproteicas

con potencial aterogénico y al desarrollo de hipertensión, creando el círculo vicioso e induciendo el desarrollo de síndrome metabólico. Las mujeres con cáncer de mama temprano, sin diabetes se ha observado que el aumento del índice de masa corporal y el apareamiento de prediabetes se asocia a un riesgo más elevado de mortalidad y de recaída independientemente de los receptores hormonales del tumor. (22) Los niveles plasmáticos de insulina se asocian a un aumento significativo en la propensión a padecer cáncer de mama, al analizar mujeres diabéticas que fueron llevadas a biopsia de tumoraciones mamarias con un riesgo más elevado de malignidad en las pacientes con diabetes (23). Por lo que la resistencia a la insulina se podría decir en este caso que es suficiente para aumentar el riesgo de cáncer de mama aun en ausencia de obesidad, la insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) actúan como mitogénicos, ya que regulan el crecimiento, diferenciación y transformación celular (8), concentraciones elevadas de insulina provocan dentro de sus efectos metabólicos, al activar su receptor, la síntesis de ADN y la proliferación celular in vivo, del mismo modo que el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), la hiperinsulinemia en si tiene acción tumorigénica al influenciar de forma indirecta la síntesis de IGF-1, la cual es crucial para el desarrollo de cáncer de mama. (24)

Los componentes de factor de crecimiento insulínico están implicados en la progresión del cáncer de mama, de estos tanto el tipo 1 como el tipo 2, son péptidos mitógenos y anti apoptóticos que influyen la proliferación celular. La mitad de los tumores primarios de mama sobre expresa el receptor para factor de crecimiento insulínico tipo 1, en comparación al tejido mamario normal, por lo que se ve más influenciado su potencial oncogénico. Sin embargo, la expresión de IGF-1 no influye en el pronóstico de la enfermedad o se correlaciona, con otras variables como de la edad de presentación, el tamaño tumoral al momento del diagnóstico, el estatus ganglionar o el grado de diferenciación histológica, por lo que carece de valor pronostico el realizar este marcador. Sin embargo, la inactivación del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1, conduce a la reducción del crecimiento tumoral y del apareamiento de metástasis (25). Allen publicó un estudio en el cual

no se establece relación lineal entre las concentraciones de IGF-1 y el Índice de Masa Corporal (26). Sin embargo, la evidencia es controversial ya que niveles elevados de IGF-1 se correlacionan con el aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y en mujeres postmenopáusicas no se estableció aumento del riesgo (27,28). Por lo tanto, aunque los niveles de IGF-1 y el cáncer de mama están relacionados, ambos aumentados en mujeres obesas postmenopáusicas, no se correlacionan directamente, pero es un importante factor patológico que conecta la obesidad y el riesgo de cáncer mamario. La diabetes tipo 2 se asocia a un riesgo levemente elevado de desarrollar cáncer de mama 1.17 veces más riesgo versus comparadoras no diabéticas el cual fue independiente de otros factores. (29,30)

Tanto el efecto de la insulina y el papel de los estrógenos actúan sinérgicamente, en el crecimiento del tejido mamario, dado que parte de las acciones de la insulina es mediada por la interacción de la vía metabólica de la acción del receptor de estrógenos en las células del tejido mamario. Por lo tanto, la asociación de ambas hormonas se asocia a un efecto proliferativo y tumorigénico. (8) Ya que los estrógenos estimulan de forma indirecta la proliferación celular por mecanismos como la activación de la transcripción de un mayor número de receptores estrogénicos, o en forma directa por la activación de vías intracelulares. Del mismo modo tanto el IGF-1 y el estradiol juntos, aumentan la activación transcripcional de receptores estrogénicos a niveles mayores que los observados por estimulación hormonal individual sugiriendo sinergia. La respuesta mitótica muy probablemente de la interacción de la vía insulina y el IGF-1 interactúan con el estrógeno, en el tejido epitelial mamario. (31)

Los adipocitos y sus funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas, forman una nueva hipótesis en la relación del cáncer de mama y la obesidad, ya que la obesidad se considera un tumor endocrino, (32) los adipocitos, anteriormente considerados células de almacenamiento energético, actualmente se reconocen como células dinámicas y con actividad endocrina las cuales son capaces de secretar, citoquinas, polipéptidos y moléculas similares a hormonas, tanto los adipocitos, como las células

epiteliales forman una parte importante de la masa humana, en algunos tumores mamarios el poco tejido conectivo existente hace que la interacción entre las células tumorales y los adipocitos sea mayor que con cualquier otro tejido, una vez que el tumor atraviesa la membrana basal e infiltran barreras fibrosas, lo cual permite interacción de señalización celular e interacciones entre ambos tejidos, y los adipocitos a su vez ejercen estimulación directa para el crecimiento tumoral. Los adipocitos maduros in vitro promueven la proliferación de células cancerosas de mama. (33)

El metabolismo lipídico en el cáncer de mama es distinto a otros tumores, la mayoría suele cursar con valores disminuidos de lípidos plasmáticos, sin embargo, los pacientes con cáncer de mama se han asociado a un aumento de colesterol, triglicéridos, y disminución de lipoproteína de alta densidad, probablemente vinculado al componente hormonal y metabólico del cáncer de mama. (34-37)

Subbaiah y col, sugieren que los desórdenes lipídicos de algunos tumores malignos se manifiestan con la disminución del proceso de la esterificación del colesterol, y al analizar el cáncer de mama se relacionó a un aumento de colesterol libre y disminución del colesterol esterificado, probablemente por la disminución de la enzima lecitina colesterol aciltransferasa, a cargo de la esterificación (38) y la actividad reducida de la enzima con la presencia de la alteración de las lipoproteínas. Esto ocasiona inhibición en el transporte del colesterol, alterando la vía metabólica de este. Los pacientes con cáncer de mama presentan disminución del colesterol la lipoproteína de alta densidad (HDL), a expensas de la sub fracción HDL-2, lo cual podría estar relacionado con deficiencias en el momento de la formación de las sub fracciones HDL durante el transporte del colesterol, lo cual influenciado por fallas en la esterificación del colesterol sobre las lipoproteínas precursoras (39).

Un estudio de cohorte prospectivo en noruega en el cual participaron 38,823 mujeres, postmenopáusicas y con sobrepeso, demostró asociación entre niveles

bajos de HDL y cáncer de mama independiente de otros factores de riesgo, infiriendo que los niveles bajos de HDL reflejan un perfil hormonal desfavorable con aumento de factores mitogénicos (40). Reafirmando la interacción entre alteraciones metabólicas y carcinogénesis. Las apoproteínas pueden afectar su concentración en relación al desarrollo del cáncer de mama, de forma más acentuada que los lípidos. El aumento de la relación apoproteína A-1 y la apoproteína B es un factor con valor predictivo elevado en la recurrencia de cáncer de mama a los tres años (41). Sin embargo, no todos los ensayos concluyen una relación entre las lipoproteínas y el cáncer de mama. Dado que no se tomaron en cuenta en estos ensayos factores como riesgo de cáncer de mama o pacientes con la enfermedad manifiesta, o el seguimiento desde el diagnóstico de cáncer y la evolución. Y tampoco se ha establecido una relación entre las alteraciones de las lipoproteínas y su relación con factor de riesgo con la obesidad, o con la grasa abdominal. Los pacientes con cáncer de mama en su mayoría presentan un perfil lipídico compatible con síndrome metabólico, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL y mayor grado de distribución de grasa abdominal en comparación a las mujeres sin cáncer de mama y estos son independientes del estatus menopáusico (39). Por lo que en concerniente al cáncer de mama y las lipoproteínas aun es escasa la información y se necesitan más estudios, abordando distintas fases de la enfermedad, en paciente sin la enfermedad, y la propensión o factor independiente de las lipoproteínas en ausencia de otros factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama para concluir interpretaciones más certeras.

En cuando la inflamación desencadenada por el síndrome metabólico y su asociación a cáncer de mama, dado por la liberación de adipocitoquinas producidas por el tejido adiposo, responsable del rol de este estado, es otro componente importante en la patogénesis de la enfermedad. el marcador de elección para la inflamación es la Proteína C Reactiva (PCR), medida por métodos de alta sensibilidad. Las pacientes posmenopáusicas obesas con reciente diagnóstico de cáncer de mama presentan valores mayores de PCR en comparación a sus controles no obesas, y los niveles de PCR se correlacionaron directamente con el perímetro de

cintura, lo cual indica que el tejido adiposo visceral y el estado proinflamatorio están asociados, siendo independiente el riesgo ocasionado por la inflamación, de otros factores como la edad y el estado de la menopausia. (42)

Así también el tejido adiposo juega un papel importante en modular la resistencia a la insulina a través de la liberación de citoquinas y adiponectinas, que ejercen un efecto deletéreo en los mecanismos de señalización de las células B pancreáticas, hígado y tejido adiposo. (43) La producción de interleucinas aumenta la producción de PCR y las citoquinas juegan un rol importante regulando la síntesis de estrógenos en tejidos periféricos por medio de la aromatasa (44). La IL6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica, la cual ejerce un estímulo de crecimiento en células tumorales mamarias, por lo tanto, parece ser que el aumento de Interleucina 6, en la síntesis de estrógenos y el crecimiento celular mamario es un punto de conexión entre la inflamación del síndrome metabólico y el cáncer de mama. Tanto la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa en paciente con sobrepeso, resistencia a la insulina y cáncer de mama en estadios tempranos previo a cirugía se encuentra aumentado en comparación con pacientes sin sobre peso o resistencia a la insulina. (45)

Los niveles elevados de IL-6 se asocian a corta sobrevida y mal pronóstico en cáncer de mama avanzado. Otro punto que avala el rol proinflamatorio del síndrome metabólico en la génesis del cáncer de mama es la menor incidencia de esta enfermedad en mujeres con inmunosupresión. (46)

La hipertensión arterial como componente del síndrome metabólico, con una génesis multifactorial, por aumento de la rigidez de la pared arterial. El aumento de la insulina circulante aumenta la retención de sodio a nivel renal, por estimulación del sistema renina angiotensina aldosterona, y aumento del tono simpático lo cual se asocian fuertemente a disfunción endotelial expresando como, microalbuminuria el cual aumenta el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la relación con el cáncer de mama en el estudio del Proyecto North Karelia a través del Registro del Cáncer en Finlandia sobre casi 10000 mujeres estudiadas prospectivamente por 27 años

revelo que la incidencia de cáncer de mama en post menopaúsicas en hipertensas es similar a la población sana, sin embargo, la falta de tratamiento de la misma se asoció a un aumento del riesgo de cáncer de mama. (47)

El efecto de la obesidad como factor de riesgo para padecer cáncer de mama, depende principalmente del estado hormonal, las mujeres que son obesas tienen un mayor riesgo de morir por cáncer de mama después de la menopausia en comparación con las pacientes no obesas, y cabe resaltar que la concentración plasmática de estrógenos es 50 a 100 veces más alta en obesas que en pacientes delgadas, esto se explica ya que antes de la menopausia los ovarios son los responsables de suministrar los estrógenos el cual se origina del tejido adiposo, sin embargo luego de la menopausia el tejido graso es la principal fuente de estrógenos, por lo que los tejidos sensibles o dependientes de estrógeno para la regulación de su crecimiento se ven expuestas a un mayor estímulo en el caso de las pacientes obesas lo que conlleva a un crecimiento tumoral acelerado (48,49), otro dato relevante es que una paciente con obesidad ofrece dificultad para la detección del tumor ya que pacientes con un índice de masa corporal mayor de 27.5 kilogramos por metro cuadrado se detecta en fases más avanzadas que en pacientes delgadas. Otro factor relacionado con tasas de mortalidad más elevadas por cáncer de mama en mujeres obesas es la dificultad que ofrece la detección del tumor, el cual generalmente es detectado en etapas más avanzadas en pacientes con un IMC mayor de 27,5 kg/m² que en pacientes delgadas (50).

Por eso se estima que en promedio en estados unidos fallecen entre 11000 y 18000 muertes anuales prevenible en paciente mayores de 50 años si el índice de masa corporal se mantuviera inferior a 25. (51)

Se realizó un estudio el cual recogió historias clínicas de 524 mujeres diagnosticadas y tratadas con cáncer de mama durante un año, para determinar la asociación del estado nutricional y su asociación con la relación a la edad del diagnóstico del tumor, y determinar la implicación de la obesidad en relación a con la edad de menarquia, el cual determino una relación significativa entre el estado

nutricional y la edad a la cual fueron diagnosticadas con cáncer de mama la cual fue inversa a mayor índice de masa corporal menor la edad del diagnóstico de la enfermedad, y de igual forma una relación inversamente proporcional del índice de masa corporal y el apareamiento de la menarquia. Varonesi y colaboradores en el 2005, determinaron que la edad de la menarquia influye como factor de riesgo para algunos tipos de tumores, una vez que se da el primer ciclo menstrual se aumenta la adiposidad corporal, el exceso de esta adiposidad es necesario para sé de la menarquia y por lo tanto la mayor obesidad visceral predispone a una menarquia más temprana. (52)

Se realizo un estudio en el cual se reclutaron 118 mujeres con obesidad y cáncer de mama con el objetivo de analizar la asociación de estos factores y la edad al momento del diagnóstico, todas las paciente fueron tratadas y diagnosticadas entre los años 2009 y 2011, se dividieron en dos grupos uno con sobrepeso y otro con sobrepeso u obesidad, concluyendo una relación estadísticamente significativa con el sobrepeso y una edad más temprana de diagnóstico en comparación con las pacientes con peso normal. (53)

Finalmente, El índice de marca corporal se usa generalmente como marcador individual de adiposidad, el cual se considera que una persona sana se debería tener un índice de masa corporal entre 18.5 y 24.99. La cantidad de pacientes que viven con obesidad ha aumentado al doble en los últimos 30 años, estimando que el mundo 300 millones de mujeres adultas son obesas. Un índice de masa corporal mayor a 25 implica aumento de riesgo para, cardiopatías, eventos vasculares cerebrales, diabetes, y cáncer. La obesidad se relaciona con el incremento de riesgo de cáncer de mama, con un mayor tamaño tumoral, con mayor probabilidad de numero de ganglios axilares positivos y a crecimiento tumoral más acelerado y hasta un 50% de los casos de cáncer de mama en mujeres post menopaúsicas se asocian a obesidad. (52)

Por lo que, de la evidencia actual, se deduce la necesidad de trabajos a gran escala que puedan confirmar el valor predictivo del síndrome metabólico para el cáncer de mama. Mientras tanto, la evaluación de los componentes del síndrome metabólico y su vinculación con el cáncer de mama aportarán conocimiento al estudio de los factores de riesgo de este tipo de cáncer, en especial de los modificables, permitiendo tomar medidas preventivas primarias que podrían influir favorablemente sobre la ocurrencia y, tal vez, en la recurrencia del cáncer.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- 3.1.1 Establecer si el ser obeso aumenta el riesgo de cáncer de mama y este es un factor independiente de otros factores de riesgo.

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Establecer si el índice de masa corporal influye en el tamaño de presentación del cáncer de mama al momento del diagnóstico.
- 3.2.2 Establecer si la obesidad se relaciona o no con la expresión de receptores de progesterona en las pacientes con cáncer de mama
- 3.2.3 Establecer si la obesidad se relaciona o no con la expresión de receptores de estrógenos en las pacientes con cáncer de mama
- 3.2.4 Establecer si la obesidad se relaciona o no con la expresión de receptores de HER-2 en las pacientes con cáncer de mama

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo De Estudio

El presente estudio es un estudio observacional, explicativo, retrospectivo, transversal.

4.2 Población

Pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en instituto guatemalteco de seguridad social al área de consulta externa autonomía y al hospital general de enfermedades, durante el periodo de enero de 2011 a diciembre 2016, durante este tiempo se atendieron un total de 1850 pacientes.

4.3 Selección y Tamaño De La Muestra.

Dado que para el muestro de este estudio se tomó como población los 1850 pacientes por lo que en base a este universo se procedió a realizar el cálculo de la muestra.

Para la cual utilizare la siguiente formula:

$$\frac{k^2 N p q}{e^2 (N - 1) + k^2 p q}$$

Donde N representa la población

k: es la constante asumiendo un 95% de confianza tomando el valor, asumiendo que la muestra se aproxima a una distribución normal. Tomando como constante 1.96.

p: 0.5 asumiendo como probabilidad de que la mitad de la muestra presente la característica de interés en este caso padecer cáncer de mama.

q: 0.5 asumiendo como probabilidad de que la mitad de la muestra no presente la característica de interés en este caso padecer cáncer de mama.

e: es el error asignando un 5% del mismo para el cálculo de la muestra.

De la muestra obtenida 1850 paciente la muestra calculada fue de 319 paciente. De la base de datos obtenida de los registros del seguro social se procedió a seleccionar por aleatorización 319 casos de la población. Dado que el objetivo principal de este estudio es determinar el riesgo de cáncer de mama asociado a obesidad por cada 3 pacientes de la muestra se seleccionó un controlador sano 3:1 obtenido bajo los mismos criterios de los pacientes de la población sin embargo sin diagnóstico de cáncer de mama un total de 110 controles para el objetivo primario el total de pacientes para este estudio fue de 439 pacientes atendidos en la unidad de consulta externa y hospital general de enfermedades del seguro social. Y obtenidos de los registros de todos los pacientes atendidos durante la unidad temporal previamente abordada.

4.4 Unidad De Análisis

Para el estudio se contempló dentro del mismo todas las mujeres que asistieron a la unidad de consulta externa o al hospital general de enfermedades con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2016.

4.5 Criterios de inclusión y exclusión

4.5.1 Inclusión.

- Pacientes mujeres.
- Mayores de 18 años.
- Previa autorización por medio de consentimiento informado.
- Asistir durante enero de 2011 a diciembre de 2016 al instituto guatemalteco de seguridad social, durante los meses de enero a diciembre.
- Peso y talla de la paciente al firmar el consentimiento informado.
- Diagnóstico de cáncer de mama para los casos.

4.5.2 Exclusión.

- Pacientes que no se encuentren en la capacidad de leer y comprender por si mismos el consentimiento informado.
- Pacientes que no hablen español o exista barrera lingüística.

- Paciente desnutrida en las cuales se atribuya dicho diagnostico a la progresión de la enfermedad.
- Padecer cáncer de mama para el grupo de casos.

4.6 Variables Estudiadas

Las variables obtenidas de la muestra fueron las siguientes divididas en dos grupos para el posterior análisis estadístico categóricas y numéricas

Numéricas: Edad, Peso, Talla, Índice de masa corporal, tamaño del tumor primario en centímetros.

Categóricas: Menopausia, Diabetes, Hipertensión, Receptor de estrógenos, Receptor de progesterona, receptor HER-2, Antecedentes familiares, metástasis, obesidad.

Variable aleatoria

Obesidad. Para esto se utilizó variable de índice de masa corporal dicotomizada siendo obesas con índice de masa corporal mayor o igual a 30 y ausencia de obesidad con un índice menor.

Variable Fija

Diagnóstico de cáncer de mama, o ausencia del dicotimizada en sí o no.

4.7 Operacionalización De Las Variables

Variable	Definición teórica.	Definición operacional.	Tipo de variable.	Escala de medición.	Unidad de medida.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Edad en años del sujeto participante.	Numérica.	Razón.	Años.

Tamaño del tumor al diagnostico	Tamaño en centímetro de tumor primario al momento del diagnóstico en tomografía.	Tamaño reportado en tomografía de tórax al momento del diagnostico	Numérica	Razón	Centímetros.
Antecedentes	Antecedente de cáncer de mama en familiares de la paciente	Antecedentes de cáncer de mama de la paciente	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Receptor de estrógenos	Grupo de receptores celulares activados por estradiol o estrógenos.	Receptor en la biopsia del diagnóstico.	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Receptores de progesterona	Receptores celulares activados por progesterona.	Receptor en la biopsia del diagnóstico.	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Receptores HER-2	Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.	Receptor en la biopsia del diagnóstico.	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Obesidad.	Índice de masa corporal > a 30 kg/m ² .	Obesidad o ausencia de ella.	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Cáncer de mama.	Diagnostico histológico de	Diagnóstico de cáncer de mama o no.	Categórica.	Nominal.	Si o No.

	cáncer de mama.				
Diabetes mellitus	Cumpliendo criterios de diagnóstico o antecedente documentado por medico al momento del diagnostico	Antecedente de diabetes	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Hipertensión	Cumpliendo criterios de diagnóstico o antecedente documentado por medico al momento del diagnostico	Antecedente de hipertensión	Categórica.	Nominal.	Si o No.
Metástasis	Enfermedad definida según el TNM como M1 al momento del diagnostico	Enfermedad metastásica al momento del diagnóstico	Categórica.	Nominal.	Si o No.

4.8 Instrumentos Para La Recolección De Información

Se procedió a la recolección de datos de cada paciente, al llenar la ficha de recolección de datos asignada cada sujeto de investigación (Anexo 1). La cual aprobada por el comité docente al momento de avalar el protocolo.

4.9 Procedimientos Para La Recolección De Información

Para la recolección de datos se procede a explicar la metodología a continuación. Aclarando algunos aspectos importantes.

Se solicitó el aval de las autoridades del comité docente de Medicina Interna del IGSS, para la aprobación del protocolo de investigación. Facultad de Ciencias Médicas, en el área de postgrado. Se solicitó el aval de las autoridades del departamento de oncología médica, perteneciente a la jefatura de medicina interna del Hospital General de enfermedades, obteniéndolos en el año 2016 al momento de la autorización del protocolo de este estudio clínico.

La manera en que se prosiguió fue la siguiente.

Una muestra estimada de la población de 1850 pacientes de 319 pacientes durante el periodo de tiempo previamente estipulado. Y 110 paciente formaron el grupo control de manera aleatoria 3:1.

De la base de datos obtenida de enero de 2011 a diciembre 2016 conformada por 1850 pacientes se procedió de manera aleatoria a obtener 319 casos. Y de la misma forma 110 pacientes control aleatorizados de los pacientes que asistieron en este espacio temporal sin diagnóstico de cáncer de mama.

Una vez seleccionados los casos se procedió a revisar el expediente clínico de los sujetos de investigación seleccionados.

De los expedientes físico, electrónico de cada paciente se procedió a llenar la ficha de recolección de cada caso seleccionado.

Finalizada la recolección de datos cada ficha se asignó un número correlativo desde la primera recolección de datos hasta la última para facilitar la tabulación durante el análisis estadístico de los 319 casos y para los controles un numero correlativo desde la primera recolección acompañado de la letra c para 110 casos.

Posterior a la fase de recolección todos los datos fueron tabulados en el programa Excel y PSPP versión 1.0.1 para posterior análisis.

4.10 Procedimientos Para Garantizar Aspectos Éticos De La Investigación

En esta investigación se aplicó los principios establecidos por la Asociación Médica Mundial (AMM) promulgadas en la declaración de Helsinki, en la que prevalece el principio de no lesión y no agresión al paciente durante el proceso de la investigación. Los fines de esta investigación fueron estrictamente científicos.

Entre los principios éticos están el respeto a la autonomía, el cual implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones. En este caso no se realizó consentimiento informado ya que se tomaron datos de las papeletas.

Otro principio ético es la beneficencia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado. En esta investigación, no se consideró este principio ya que se estaba recolectando datos para hacer análisis estadísticos descriptivos.

La categoría de riesgo correspondiente para esta investigación es la categoría I La categoría I (sin riesgo): estudios que utilizan técnicas comparativas y observacionales, no se realiza ninguna intervención con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio.

En este trabajo de investigación los pacientes no son expuestos a ningún tipo de riesgo por lo que no se ve comprometida la ética médica.

4.10 Procedimientos del Análisis De Información

Posterior a la tabulación de datos obtenidos por medio del instrumento se procederá a realizar el análisis estadístico para obtener resultado de la información recolectada. Con el programa Excel y PSPP versión 1.0.1

Para la información demográfica y caracterización clínica media y desviación estándar para variables cualitativas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Para el análisis primariamente se procederá a comprobar la normalidad de la muestra para la selección del estadístico de prueba.

Para las variables numéricas la distribución fue distinta a la normal por lo que para comparar relación entre variables se utilizó U de Man Whitney. Y para la relación entre variables categóricas Chi cuadrado de homogeneidad coeficiente de correlación por jerarquías de spearman y el coeficiente de determinación para correlación.

Análisis bivariado y multivariado para las distintas variables como predicción de cáncer de mama sin embargo la única variable relacionada fue obesidad por lo que se procedió a calcular R y R^2 para dicha variable por regresión binomial.

Y una vez establecida la misma se procederá a la estimación de riesgo por medio de riesgo relativo para cuantificar el riesgo de padecer cáncer de mama en base a ser obeso o no en los participantes.

V. RESULTADOS

Tabla 1. Comparación entre factores de riesgo y cáncer de mama.

Variables	Diagnóstico de cáncer		Control	OR	(IC 95%)	p-valor
	n=319	n=110				
Edad X(DE)	55(9)	54 (9)				0.803
IMC X(DE)	26(4)	25 (4)				0.006
Diabetes f (%)	98 (22)	31 (7)	1.13	(0.700-1.824)		0.354
Hipertensión f (%)	151 (35)	45 (10)	1.29	(0.837-2.014)		0.268
Menopausia f (%)	208 (48)	73 (17)	0.963	(0.609-1.522)		0.827
Antecedente f (%)	165 (38)	55 (12)	1.07	(0.695-1.653)		0.420
Obesidad f (%)	117 (27)	58 (10)	3.146	(2.010-4.923)		<0.001

*n=muestra, X=media, DE=Desviación estándar, f=frecuencias, %=porcentaje, OR= Riesgo relativo, IC= Intervalo de confianza, p=valor de significancia estadística IMC=Índice de masa corporal.

Al analizar la muestra, Se procedió a realizar U de Mann Whitney, para variables numéricas estableciendo diferencia entre las medias del índice de masa corporal de los pacientes con cáncer de mama en comparación con los pacientes sin cáncer, así como chi cuadrado de homogeneidad y riesgo relativo para las variables categóricas. Obteniendo 3.146 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama en las pacientes que presentaban obesidad en comparación con sus controles sanos, con un p valor < 0.001. (Tabla 1) En el subgrupo en el cual se analizó pacientes sin menopausia, con una muestra de 148 pacientes, se realizó U de Mann Whitney para las variables numéricas, y chi cuadrado de homogeneidad para variables categóricas, de los factores de riesgo analizado para este subgrupo el p valor fue >0.05 por lo que ninguno fu estadísticamente significativo. (Tabla 2) En el subgrupo de pacientes post menopaúsicas se analizaron 281 pacientes, la obesidad se relacionó con el cáncer de mama con p valor < 0.05, para la prueba de chi cuadrado de homogeneidad, y 2.566 veces más riesgo de padecer cáncer de mama al ser obesa y se menopáusica, La prueba de U de Mann Whitney con un valor de p<0.05 fue significativo al establecer diferencia entre el índice de masa corporal y el padecer cáncer de mama.

Tabla 2. Comparación entre factores de riesgo y cáncer de mama, en pacientes sin menopausia.

Variables	Diagnóstico de cáncer		Control			
	N	n=111	n=37	OR	(IC 95%)	p-valor
Edad X(DE)		49 (7)	48 (8)			0.674
IMC X(DE)		27 (4)	25 (3)			0.062
Diabetes f (%)		43 (29)	9 (6)	1.8	(0.793-4.086)	0.173
Hipertensión f (%)		50 (34)	15 (10)	1.135	(0.536-2.403)	0.849
Obesidad f (%)		36 (24)	18 (12)	0.5	(0.235-1.064)	0.081
Antecedente f (%)		59 (40)	21 (14)	0.814	(0.431-1.937)	0.815

*n=muestra, X=media, DE=Desviación estándar, f=frecuencias, %=porcentaje, OR= Riesgo relativo, IC= Intervalo de confianza, p=valor de significancia estadística, IMC=Índice de masa corporal.

Tabla 3. Comparación entre factores de riesgo y cáncer de mama, en pacientes post menopáusicas.

Variable	Diagnóstico de cáncer		Control			
	N	n=208	n=73	OR	(IC 95%)	p-valor
Edad X(DE)		58 (8)	58 (8)			0.72
IMC X(DE)		27 (4)	26 (4)			0.032
Diabetes f (%)		53 (19)	19 (7)	1.15	(0.479-1.573)	0.647
Hipertensión f (%)		98 (35)	28(10)	1.4	(0.817-2.416)	0.233
Obesidad f (%)		125 (44)	27(9)	2.566	(1.480-4.448)	0.019
Antecedente f (%)		103(37)	33(12)	1.21	(0.685-1.995)	0.589

*n=muestra, X=media, DE=Desviación estándar, f=frecuencias, %=porcentaje, OR= Riesgo relativo, IC= Intervalo de confianza, p=valor de significancia estadística, IMC=Índice de masa corporal.

Tabla 4. Relación entre obesidad y receptores tumorales al momento del diagnóstico.

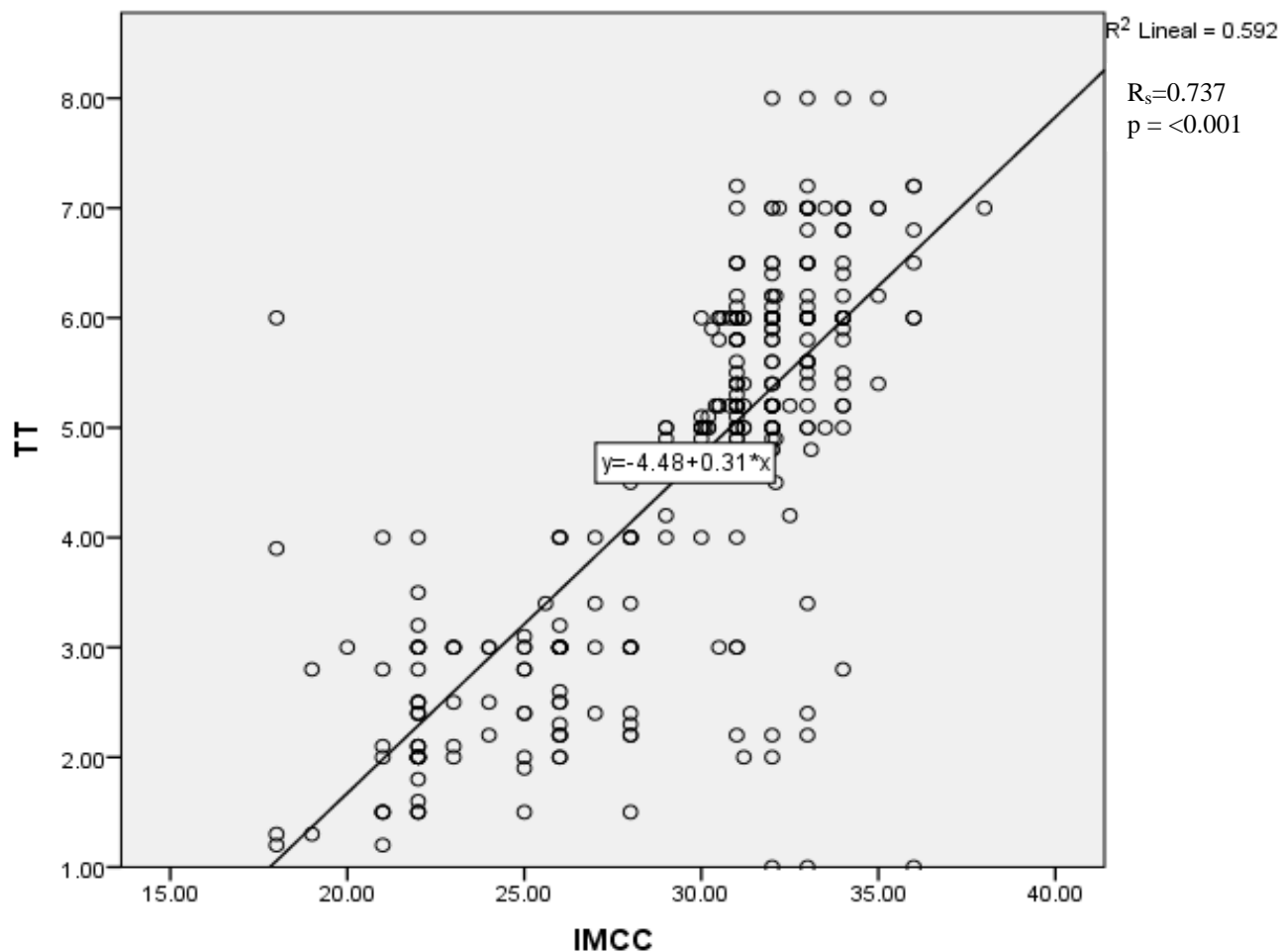
Variable	Obesas		No obesas		OR	(IC 95%)	P=valor
	n=319		n=319				
Progesterona f (%)	94 (29)	144 (45)			1.65	(0.951-2.849)	0.083
Estrógenos f (%)	93 (29)	153 (48)			1.24	(0.714-2.156)	0.491
Her-2 f (%)	37 (11)	49 (15)			0.72	(0.445-1.165)	0.187
Metástasis f (%)	57 (15)	95 (28)			1.15	(0.658-2.030)	0.613

*n=muestra, f=frecuencias, %=porcentaje, OR= Riesgo relativo, IC= Intervalo de confianza, p=valor de significancia estadística, Her-2= receptor tipo 2 de crecimiento epitelial humano.

Se procedió a realizar chi cuadrado de homogeneidad con el fin de identificar relación entre el ser obesa y presentar un mayor riesgo de tener al momento del diagnóstico, receptores tumorales positivos, ninguno se relacionó con la obesidad

ya que el valor p fue <0.05 , de igual manera la posibilidad de tener enfermedad metastásica no se relacionó a la obesidad, y tampoco aumento el riesgo de presentación de metástasis al momento del diagnóstico.

Grafica 1. Análisis de correlación entre Índice de Masa Corporal y el tamaño tumoral al momento del diagnóstico.



*TT= Tamaño del Tumor al momento del diagnóstico, R^2 = Coeficiente de determinación, R_s = Rho de Spearman, p =significancia de la prueba, IMCC=Índice de masa corporal en pacientes con cáncer.

Se procedió a realizar el análisis de correlación entre el índice de masa corporal y el tamaño de la masa tumoral al momento del diagnóstico, ya que la distribución es distinta a la normal se procedió a realizar coeficiente de correlación por jerarquías de spearman buscando

dependencia entre ambas variables obteniendo un $R_s=0.737$ ($p<0.001$), lo que establece una relación directamente proporcional, lo que indica que entre mayor sea el número del índice de masa corporal mayor será el tamaño tumoral, comuna buena correlación, sin embargo el coeficiente de determinación $R^2=0.592$ lo cual da una moderada predicción del modelo para predecir el tamaño tumoral en base al índice de masa corporal, únicamente en el 60% de los casos analizados con el modelo. (Figura 1)

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS

6.1 Discusión y Análisis

La relación entre cáncer de mama y los factores de riesgo del estudio, para la muestra de estudio se observa que la edad no es un factor relacionado a padecer cáncer de mama. a diferencia del índice de masa corporal en el cual los pacientes con cáncer de mama presentaron una media mayor de índice de masa corporal en comparación con los pacientes sin cáncer. Tanto la diabetes, la hipertensión, el antecedente de menopausia no se relacionaron al cáncer de mama y no aumentaron el riesgo de padecerlo, sin embargo, la obesidad con un $p < 0.0001$ aporta a las pacientes de este estudio un riesgo de 3.146 veces más riesgo de padecer cáncer al ser la paciente obesa en comparación con sus controladores sanos. Con respecto a la bibliografía mundial el 90% de casos de cáncer de mama no se relaciona con factores genéticos, si no con la propensión y exposición a factores ambientales que favorecen la presentación de la enfermedad, y de la misma manera la obesidad es aceptada mundialmente como un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama (1,2). Esto probablemente explica por qué el antecedente de cáncer de mama por sí solo, no es significativo para desarrollar cáncer de mama. Otro hallazgo importante es el hecho de que en el estudio el estado menopaúsico no aporoto relación con el hecho de desarrolla cáncer de mama, y la literatura reporta actualmente que la mujeres que presentan obesidad posterior a la menopausia, tienen mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama, sin embargo en las pacientes que son obesas previo a la menopausia, esto no aumento el riesgo de desarrollar la enfermedad, en la tabla uno se puede concluir que para la población estudiada el hecho de ser obesa independiente mente del estado menopaúsico se asocia a un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama. (11-13) Si bien La diabetes tipo dos se asocia a un riesgo de 1.17 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama versus comparadoras no diabéticas (29,30), en la población estudiada la diabetes mellitus tipo 2 no se asoció a un aumento significativo del riesgo de desarrollar cáncer de mama. De la misma manera que la hipertensión, la relación con el cáncer de mama en el estudio del Proyecto North Karelia a través del Registro del Cáncer en Finlandia sobre casi 10000 mujeres estudiadas prospectivamente por 27 años revelo que la incidencia de cáncer de mama en post menopaúsicas en hipertensas es similar a la población sana. (47) Lo cual de la misma manera que la población analizada no aumento significativamente el riesgo de desarrollar cáncer mama.

Dado que el análisis la menopausia, no aporta riesgo a la incidencia de cáncer de mama, se procedió a analizar la parte de la muestra de las pacientes que no habían cursado menopausia al momento del estudio, sin embargo, en el sub análisis de este grupo de pacientes ninguna de las variables analizadas apporto un riesgo significativo para desarrollar cáncer de mama en comparación con el control. Esto en concordancia con la literatura mundial en el que la obesidad en mujeres post menopaúsicas y su papel en la génesis del cáncer de mama aun es incierta. (11-13)

Se realizó en estudio del subgrupo de pacientes post menopaúsicas un total de 281 pacientes, al analizar este subgrupo, tanto el índice de masa corporal, como la obesidad son factores de riesgo para padecer cáncer de mama en este sub análisis, la paciente con obesas posterior a la menopausia tienen 2.566 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con las mujeres que no cursan con obesidad. Un ensayo clínico con 524 pacientes en las cuales se analizó el hecho de ser obesas y el riesgo de padecer cáncer de mama, en el cual entre otros resultados demostró que la obesidad se asoció a una mayor incidencia de la enfermedad(52), de la misma forma 118 mujeres con reciente diagnóstico de cáncer de mañana, durante un reclutamiento de 3 años demostró que las pacientes obesas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y el ser obeso y tener menopausia se asoció un riesgo mayor de padecer la enfermedad. (53)

Dado que la obesidad como factor de riesgo se asocia a una actividad metabólica, hormonal e inflamatoria, la alta carga hormonal favorecería a la mayor expresión de receptores hormonales en los tumores de mama. (19) Se procedió a analizar si la obesidad era un factor de riesgo para expresión de receptores de progesterona, estrógenos o el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano, sin embargo la expresión no se asoció a un aumento de riesgo de positivar dichos receptores, de la misma manera la literatura reporta que la obesidad se relaciona, con un mayor riesgo de presentar al momento del diagnóstico enfermedad metastásica sin embargo en la población estudiada la obesidad no se relacionó con aumento de riesgo de presentar enfermedad metastásica. (50).

Se procedió a realizar un análisis de correlación entre el índice de masa corporal y el tamaño tumoral al momento del diagnóstico, obteniendo un Rho de Spearman de 0.737, lo cual indica una buena correlación directa, con un valor de $p (< 0.001)$ por lo que se puede concluir que, a mayor índice de masa corporal, mayor será el tamaño del tumor al momento del diagnóstico. Esto concuerda con lo reportado en la literatura, ya que a mayor índice de masa corporal, se asocia a diagnóstico de enfermedad más avanzada, mayor mortalidad y mayor riesgo de padecer cáncer de mama y se sospecha que la causa sería el aumento de los depósitos grasos en la glándula mamaria lo que dificulta el diagnóstico oportuno en pacientes con enfermedad maligna y las consecuencias de la obesidad asociando comorbilidades crónicas al cáncer de mama en la pacientes lo que influiría en la mortalidad.(50)

6.2 Alcances y Limitaciones

El estudio explora la población de pacientes atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, actualmente el único centro de la institución que atiende paciente con cáncer de mama, sin embargo, no fueron tomados en cuenta otros centros de atención de pacientes con cáncer que funcionan en Guatemala, dentro de las limitaciones encontradas es la falta de registro y datos confiables de la situación actual de cáncer de mama en Guatemala, para el 2006 la estadística nacional de cáncer de mama establece una prevalencia de 351 casos, mientras que el registro del seguro social duplica este valor por lo que es difícil establecer la situación real del cáncer de mama en la república, el estudio se realizó en un único centro como se planteó anteriormente por lo que los datos no se pueden generalizar a la realidad nacional, el tiempo de muestreo fue corto lo cual limita el estudio de factores de riesgo que por lo general obedecen a poblaciones sanas y su evolución en el tiempo, por lo que será necesario para futuros estudios tomar esto en cuenta.

6.3 Conclusiones

6.3.1 La obesidad representa un riesgo de 3.146 veces más de desarrollar cáncer de mama en comparación con las pacientes no obesas.

6.3.2 El índice de masa corporal se asocia a un mayor tamaño del tumor al momento del diagnóstico con una relación directa y una buena correlación.

6.3.3 La expresión del tumor de receptores de progesterona no se asocia a la obesidad.

6.3.4 La expresión del tumor de receptores de estrógenos no se asocia a la obesidad.

6.3.5 La expresión del tumor de receptores de HER-2 no se asocia a la obesidad.

6.4 Recomendaciones

6.4.1 La obesidad representa un factor de riesgo para cáncer de mama en las mujeres, por lo que establecer programas en el primer nivel de atención para el control de peso y adopción de estilos de vida saludable, es una medida justificada para disminuir la incidencia de cáncer de mama.

6.4.2 Programas más estrictos de tamizaje en la población obesa, es una opción para evitar el diagnóstico de cáncer de mama avanzado en esta población la cual esta en riesgo de desarrollar la enfermedad y de un diagnóstico tardío.

6.4.3 Esclarecer el rol específico de la obesidad y su relación con el cáncer de mama para establecer medidas preventivas dirigidas a los pacientes con propensión a desarrollar cáncer de mama debería ser una de las líneas de investigación continua para disminuir la prevalencia del cáncer de mama.

6.4.4 La realización de estudios multicéntricos, o internacionales para validar la reproducibilidad de los datos de este estudio deben ser necesarios para generalizar estos resultados obtenidos para la población nacional o mundial.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Parkin D M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cáncer Statistics. *Cáncer Journal Clinics* [en línea]. 2005 [citado 10 Abr 2018]; 55 (2):74-108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761078>
2. Stoll B A. Upper Abdominal Obesity, Insulin Resistance and Breast Cancer Risk. *Int J Obese Relate Metabolic Disorder*. [en línea]. 2002 [citado 10 Abr 2018]; 26(6):747-53 3. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12037643>
3. Bulun S E, Mahendroo M S, Simpson E R. Aromatase gene expression in adipose tissue: relationship to breast cancer. *J Steroid Biochem Molecular Biology* [en Línea]. 1994 [citado 10 Abr 2018]; 49(4-6):319-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043495>
4. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence Of The Metabolic Syndrome Among US Adults: Findings From The third National Health and Nutrition Examination Survey. *J.A.M.A.* [en línea]. 2002 [citado 10 Abr 2018]; 287(3):356-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790215>
5. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood, Colesterol In Adults. Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* [en línea]. 2001 [citado 10 Abr 2018]; 285(19):2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486
6. Stoll B A. Western Nutrition And The Insulin Resistance Syndrome: A Link To Breast Cancer. *European Journal Clinic Nutrition* [en línea]. 1999 [citado 10 Abr 2018]; 53(2):83-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10099938>
7. Vainio H, Bianchini F. Weight contol and physical activity in cáncer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* [en línea]. 2002 [citado Abr 2018]; 2: 94-100. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570341>
8. Lorincz A M, Sukumar S. Molecular Links Between Obesity and Breast Cancer. *Endocrinology Relate Cáncer* [en línea]. 2006 [citado 10 Abr 2018]; 13(2):279-92. doi: 10.1677/erc.1.00729
9. Sinagra D, Amato C, Scarpilta AM, Brigandi M, Amato M, Saura G, Latteri MA. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk. *European Review of Medical Pharmacological Sciences* [en línea]. 2002 [citado 10 Abr 2018]; 6(2-3):55-9. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/12708611>

10. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic Syndrome As a Prognostic Factor For Breast Cancer Recurrences. *International Journal of Cancer* [en línea]. 2006 [citado 10 Abr 2018]; 119:236-8. doi: 10.1002/ijc.21812
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and Hormonal Contraceptives: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 53.297 Women With Breast Cancer and 100.239 Women Without Breast Cancer From 54 Epidemiological Studies. *Lancet* [en línea]. 1996 [citado 10 Abr 2018]; 347:1713-996. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656904>
12. Lahmann P H, Hoffmann K, Allen N, et al. Body Size And Breast Cancer Risk: Findings From The European Prospective Investigation Into Cancer And Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer* [en línea]. 2004 [citado 10 Abr 2018]; 111:762-71. doi: 10.1002/ijc.20315
13. Van den Brandt P A, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled Analysis Of Prospective Cohort Studies On Height, Weight, And Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology* [en línea]. 2000 [citado 10 Abr 2018]; 152:514-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997541>
14. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS et al. International Breast Cancer Study Group. Body Mass Index As A Prognostic Feature In Operable Breast Cancer: The International Breast Cancer Study Group Experience. *Annals of Oncology* [en línea]. 2004 [citado 10 Abr 2018]; 15:875-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151943>
15. Calle E E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun M J. Overweight, Obesity, And Mortality From Cancer In A Prospectively Studied Cohort Of U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* [en línea]. 2003 [citado 10 Abr 2018]; 348:1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423
16. Carpenter C L, Ross R K, Paganini-Hill A, Bernstein L. Effect Of Family History, Obesity And Exercise On Breast Cancer Risk Among Postmenopausal Women. *International Journal of Cancer* [en línea]. 2003 [citado 10 Abr 2018]; 106:96-102. doi: 10.1002/ijc.11186
17. Clemons M, Goss P. Estrogen And The Risk Of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* [en línea]. 2001 [citado 10 Abr 2018]; 344:276-85. doi: 10.1056/NEJM200101253440407

18. Verkasalo P K, Thomas H V, Appleby P N, Davey G K, Key T J. Circulating Levels Of Sex Hormones And Their Relation To Risk Factors For Breast Cancer. A Cross Sectional Study in 1902 Pre-And Postmenopausal Women. *Cáncer Causes Control* [en línea]. 2001 [citado 10 Abr 2018]; 12:47-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227925>
19. Bulun S E, Mahendroo M S, Simpson E R. Aromatase Gene Expression In Adipose Tissue: Relationship To Breast Cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [en línea]. 1994 [citado 10 Abr 2018]; 49(4-6):319-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8043495>
20. Cauley J A, Lucas F L, Kuller L H, Stone K, Browner W, Cummings S R. Elevated Serum Estradiol And Testosterone Concentrations Are Associated With A High Risk For Breast Cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Annales of Internal Medicine* [en línea]. 1999, [citado 10 Abr 2018]; 130:270-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10068384>
21. Toniolo P, Levitz M A, Zeleniuch-Jacquotte. A Prospective Study Of Endogenous Estrogens And Breast Cancer In Postmenopausal Women. *Journal of National Cancer Institute* [en línea]. 1995 [citado 10 Abr 2018]; 87(3):190-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/87.3.190>
22. Goodwin P J, Ennis M, Pritchard K I, Trudeau M E, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N. Fasting Insulin And Outcome In Early-Stage Breast Cancer: Results Of A Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* [en línea]. 2002[citado 10 Abr 2018]; 20(1):42-51. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.42
23. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeownEyssen G, Page D, Goodwin PJ. Insulin And Related Factors In Premenopausal Breast Cancer Risk. *Breast Cancer Research and Treatment* [en línea]. 1998 [citado 11 Abr 2018]; 47(2):111-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497099>
24. Kazer R R. Insulin Resistance, Insulin-Like Growth Factor I And Breast Cancer: A Hypothesis. *International Journal of Cancer* [en línea]. 1995 [citado 11 Abr 2018]; 62(4):403-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910620408>
25. Shimizu C, Hasegawa T, Tani Y, Takahashi F, Takeuchi M, Watanabe T, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y. Expression Of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor In Primary Breast Cancer: Immunohistochemical Analysis. *Human Pathology* [en

- línea]. 2004 [citado 11 Abr 2018]; 35(12):1537-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619214>
26. Allen N E, Appleby P N, Kaaks R, Rinaldi S, Davey G K, Key T J. Lifestyle Determinants Of Serum Insulinlike Growth-Factor-I (IGF-I), C-Peptide And Hormone Binding Protein Levels In British Women. *Cancer Causes Control* [en línea]. 2003[citado 11 Abr 2018]; 14(1):65-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12708727>
27. Toniolo P, Bruning P F, Akhmedkhanov A, Bonfrer J M, Koenig K L, Lukanova A, Shore R E, Zeleniuch-Jacquotte A. Serum Insulin-Like Growth Factor-I And Breast Cancer. *International Journal of Cancer* [en línea]. 2000 [citado 11 Abr 2018]; 88(5):828-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11072255>
28. Muti P, Quettrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schunemann H J, Ram M, Freudenheim J L, Sieri S, Trevisan M, Berrino F. Fasting Glucose Is A Risk Factor For Breast Cancer: A Prospective Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* [en línea]. 2002 [citado 11 Abr 2018]; 11(11):1361-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12433712>
29. Michels K B, Salomon C G, Hu F B, Rosner B A, Hankinson S E, Colditz G A, Manson J E, Nurses' Health Study. Type 2 Diabetes And Subsequent Incidence Of Breast Cancer In The Nurses Health Study. *Diabetes Care* [en línea]. 2003 [citado 11 Abr 2018]; 26(6):1752-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766105>
30. Mink P J, Shahar E, Rosamond W D, Alberg A J, Folsom A R. Serum Insulin And Glucose Levels And Breast Cancer Incidence: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *American Journal of Epidemiology* [en línea]. 2002 [citado 11 Abr 2018]; 156(4):349-52. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/156/4/349/112462>
31. Clarke R B, Howell A, Anderson E. Type I Insulinlike Growth Factor Receptor Gene Expression In Normal Human Breast Tissue Treated With Estrogen And Progesterone. *Britihs Journal of Cancer* [en línea]. 1997 [citado 11 Abr 2018]; 75(2):251-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010034>
32. Dizdar O, Alyamac E. Obesity: An Endocrine Tumor? *Medical Hypotheses* [en línea]. 2004 [citado 11 Abr 2018], 63(5):790-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488649>

33. Manabe Y, Toda S, et al. Mature Adipocytes, But Not Preadipocytes, Promote The Growth Of Breast Carcinoma Cells In Collagen Gel Matrix Culture Through Cancer-Stromal Cell Interactions. *Journal of Pathology* [en línea]. 2003 [citado 11 Abr 2018]; 201(2):221-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517839>
34. Goodwin P J, et al. Elevated Levels Of Plasma Triglycerides Are Associated With Histologically Defined Premenopausal Breast Cancer Risk. *Nutrición and Cancer* [en línea]. 1997 [citado 11 Abr 2018]; 27(3):284-92. doi: 10.1080/01635589709514539
35. Kumar K, Thangaraju M, Sachdanandam P. Changes Observed In Antioxidant System In The Blood Of Postmenopausal Women With Breast Cancer. *Biochemistry International* [en línea]. 1991 [citado 11 Abr 2018]; 25(2):371-80. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/1789800>
36. Alexopoulos C G, Blatsios B, Avgerinos A. Serum Lipids And Lipoprotein Disorders In Cancer Patients. *Cancer* [en línea]. 1987 [citado 11 Abr 2018]; 60(12):3065-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3677028>
37. Michalaki V, Koutroulis G, Syrigos K, Piperi C, Kalofoutis A. Evaluation Of Serum Lipids And High-Density Lipoprotein Subfractions (HDL2, HDL3) In Postmenopausal Patients With Breast Cancer. *Molecular Cell Biochemical* [en línea]. 2005 [citado 11 Abr 2018]; 268(1-2):19-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15724433>
38. Subbaiah P V, Liu M, Witt T R. Impaired Cholesterol Esterification In The Plasma In Patients With Breast Cancer. *Lipids* [en línea]. 1997 [citado 11 Abr 2018]; 32(2):157-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9075205>
39. Schreier L, Berg G, Basilio FM, Lopez G I, Etkin A E, Wikinski R L. Lipoprotein Alterations, Abdominal Fat Distribution And Breast Cancer. *Biochemistry Molecular Biology International* [en línea]. 1999 [citado 11 Abr 2018]; 47(4):681-90. Disponible en: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1080/15216549900201743>
40. Gaard M, Tretli S, Urdal P. Risk Of Breast Cancer In Relation To Blood Lipids: A Prospective Study Of 31,209 Norwegian Women. *Cancer Causes Control* [en línea]. 1994 [citado 11 Abr 2018]; 5(6):501-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7827236>
41. Lane D M, Boatman K K, Mc Conathy W J. Serum Lipids And Apolipoproteins In Women With Breast Masses. *Breast Cancer Research and Treatment* [en línea]. 1995 [citado 11 Abr 2018]; 34(2):161-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7647333>

42. Pearson T, Mensah G A, et al. Centers For Disease Control And Prevention; American Heart Association. Markers Of Inflammation And Cardiovascular Disease: A Statement For Healthcare Professionals From The Centers For Disease Control And Prevention And The American Heart Association. *Circulation* [en línea]. 2003 [citado 11 Abr 2018]; 107(3):499-511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12551878>
43. Lagathu C, Bastard J P, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic Interleukin-6 Treatment Increase IL-6 Secretion And Induced Insulin-Resistance In Adipocyte: Prevention By Rosiglitazone. *Biochemical Biophysical Research Communication* [en línea]. 2003 [citado 11 Abr 2018]; 311:372-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14592424>
44. Purohit A, Newman S P, Reed M J. The Role Of Cytokines In Regulating Estrogen Synthesis: Implications For The Etiology Of Breast Cancer. *Breast Cancer Research* [en línea]. 2002 [citado 11 Abr 2018]; 4(2):65-9. Disponible en: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr425>
45. Gonullu G, Ersoy C, Ersoy A, Evrensel T, Basturk B, Kurt E, Oral B, Gokgoz S, Manavoglu O. Relation Between Insulin Resistance And Serum Concentrations Of IL-6 And TNF-Alpha In Overweight Or Obese Women With Early Stage Breast Cancer. *Cytokine* [en línea]. 2005 [citado 11 Abr 2018]; 31(4):264-9. Disponible en <https://europepmc.org/abstract/med/15955709>
46. Chen C, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone Replacement Therapy In Relation To Breast Cancer. *J.A.M.A.* [en línea] 2002 [citado 11 Abr 2018]; 287(6):734-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11851540>
47. Lindgren A, Pukkala E, Tuomilehto J, Nissinen A. Incidence Of Breast Cancer Among Postmenopausal, Hypertensive Women. *International Journal of Cancer* [en línea]. 2007 [citado 11 Abr 2018]; 121(3):641-4. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.22689>
48. Van den Brandt P A, Spiegelman D, Yuan S S, et al. Pooled Analysis Of Prospective Cohort Studies On Height, Weight, And Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology* [en línea], 2000 [citado 11 Abr 2018]; 152(6):514–527. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997541>
49. Trentham-Dietz A, Newcomb P A, Storer B E, et al. Body Size And Risk Of Breast Cancer. *American Journal Of Epidemiology* [en línea], 1997 [citado 11 Abr 2018];

145(11):1011–1019.

Disponible

en:

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009057>

50. Chagpar A B, McMasters K M, Saul J, Nurko J, Martin R C 2nd, Scoggins C R, Edwards M J. Body Mass Index Influences Palpability But Not Stage Of Breast Cancer At Diagnosis. *American Surgery* [en línea], 2007 [citado 11 Abr 2018]; 73(6):555-560. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17658091>
51. Petrelli J M, Calle EE, Rodriguez C, Thun M J. Body Mass Index, Height, And Postmenopausal Breast Cancer Mortality In A Prospective Cohort Of U.S. Women. *Cancer Causes and Control* [en línea], 2002 [citado 11 Abr 2018]; 13(4):325–332. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074502>
52. Aguilar C, et al. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria* [en línea], 2011[citado 11 Abr 2018]; 26(4):899-903. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v26n4/33_original_28.pdf
53. Aguilar C, Sánchez N, et al. Sobrepeso/Obesidad En Mujeres Y Su Implicación En El Cáncer De Mama; Edad De Diagnóstico. *Nutrición Hospitalaria* [en línea]. 2012 [citado 11 Abr 2018]; 27(5):1643-1644. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000500040

VIII. ANEXOS

7.1 Anexo 1.

Boleta de Recolección de Datos

Obesidad como Factor de Riesgo para cáncer de mama

Estudio transversal retrospectivo, en pacientes en del instituto guatemalteco de seguridad social de año 2002 al año 2016

Servicio		Edad	
-----------------	--	-------------	--

Sexo		No° paciente	
-------------	--	---------------------	--

Antecedentes patológicos

Menopausia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Peso		Kilogramos
Talla		Centímetro
Obesidad	IMC	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Tamaño del tumor al Dx		centímetros
Metástasis	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Antecedente de Ca de mama	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Diabetes	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Hipertensión	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

Cáncer de mama

Estadio		Clasificación histopatológica
Receptores	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Estrógeno Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Progesterona Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> HER2 Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARACÁNCER DE MAMA" para propósitos de consulta académica. Sin Embargo, quedan Reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.