



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

Relación del cáncer de mama con la Diabetes Mellitus como factor de riesgo con la población del Hospital Universitario de Puebla. Estudio de casos y controles.

**Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en
Ginecología y Obstetricia.**

Presenta

Francisco Javier Aquino Guerra.

Director

Dr. Alejandro Morales López.

Asesor

Dr. Isaí Villanueva López.
Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez.

H. Puebla de Z. 24 Enero 2021





BUAP.

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

*Par este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Francisco Javier Aquino Guerra**, manifiesto que después de haber revisado su tesis: **"Relación del cáncer de mama con la diabetes mellitus como factor de riesgo en población del Hospital Universitario de Puebla. Estudio de casos y controles"** desarrollado bajo la dirección del **Dr. Alejandro Morales López** y asesoramiento metodológico **Dr. Isai Villanueva López, Dr. Alonso Antonio Collantes Gutiérrez** el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.*

*Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Ginecología y Obstetricia**.*

Emite su voto aprobatorio:

Atentamente
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 19 de enero 2022

M.C. Margarita Serrano Mendoza
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

Hospital
Universitario
de Puebla

25 Poniente 1301, Col. Volcanes
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6362

INDICE

| | |
|---|-------------------------------|
| ANTECEDENTES GENERALES..... | 5 |
| 2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS..... | 11 |
| 3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 17 |
| 4 JUSTIFICACIÓN..... | 18 |
| 5 HIPÓTESIS DE TRABAJO: | 18 |
| 6 OBJETIVOS: | 18 |
| 6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:..... | 18 |
| 7 MATERIAL Y MÉTODO. | 18 |
| 8 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL | 19 |
| 9 MARCO MUESTRAL..... | 19 |
| 10 CRITERIOS DE SELECCIÓN..... | 20 |
| 10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN. | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO. |
| 10.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO. |
| 10.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN. | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO. |
| 11 TIPO DE MUESTREO | 20 |
| 12 TAMAÑO DE LA MUESTRA..... | 20 |
| 13 VARIABLES DEL ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN..... | ¡ERROR! |
| MARCADOR NO DEFINIDO. | |
| 14 ESTRATEGIA DE TRABAJO..... | 21 |
| 15 ANALISIS ESTADÍSTICO | 22 |
| 16 DIAGRAMA DE FLUJO..... | 25 |
| 17 LOGÍSTICA..... | 26 |
| 17.1 RECURSOS HUMANOS | 26 |

| | | |
|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 17.2 | RECURSOS MATERIALES..... | 26 |
| 17.3 | RECURSOS FINANCIEROS..... | 26 |
| 18 | CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 27 |
| 19 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 28 |
| 20 | ANEXOS..... | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO. |
| 21 | AVANCES..... | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO. |
| 22 | BIBLIOGRAFÍA..... | ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO. |

1 ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del organismo, característicamente ocurre una multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales, el cual puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo.

El cáncer es considerado un problema de salud pública ya que es la principal causa de muerte a escala mundial. En febrero de 2013 la Organización Mundial de la Salud (OMS) le atribuyó al cáncer 7,6 millones de defunciones ocurridas en todo el mundo en 2008, esta cifra ha ido en aumento año con año ya que de acuerdo con los datos publicados por la OMS en el año 2015 ocasionó la muerte de 8,8 millones de defunciones en el mundo. Para el 2018 el Globocan reporto la mortalidad en ambos sexos y en todas las edades de 9,6 millones, mientras el número de casos nuevos fue de 18,08 millones. Estimando que casi una de cada 6 defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. De acuerdo con este crecimiento se prevé que el número de defunciones siga aumentando en todo el mundo y supere los 13,1 millones en 2030. Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en países de ingresos bajos y medianos dentro de los cuales se encuentra México (Plummer et al., 2016),(Bray et al., 2018).

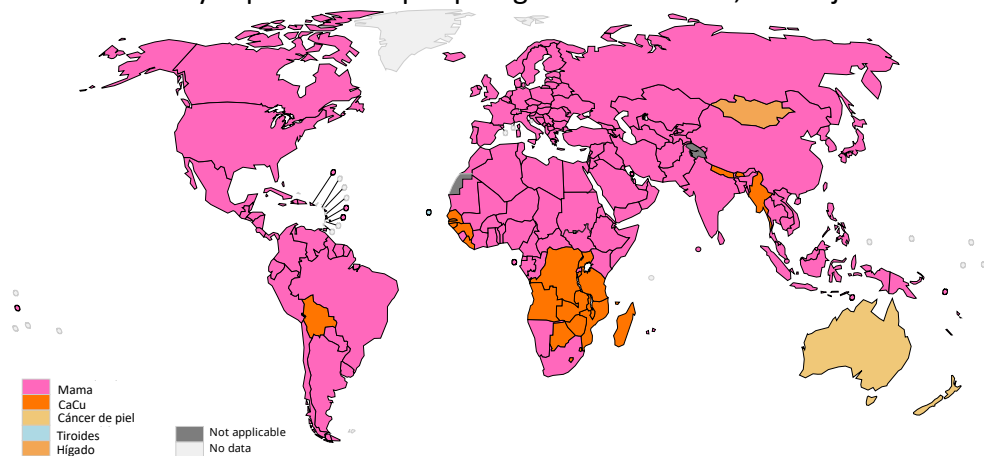
La Organización Globocan en su último reporte del 2020, encontró que el cáncer de mama en mujeres ha ido aumentando año con año, encontrando una cifra de 4.78 millones de casos nuevos y la mortalidad se reportó de 1.36 millones de muertes con una proyección al 2040 de 1.04 millones (siendo mayor que cualquier otro cáncer), representando Latinoamérica casi el 10% de los casos de cáncer de mama a nivel mundial(*Global Cancer Observatory*, n.d.). Los porcentajes de nuevos cánceres y muertes por el mismo en todo el mundo son los siguientes:

| Cáncer | No. De casos nuevos al año | Mortalidad |
|-------------|----------------------------|------------|
| Mama | 2,261,419 | 684,996 |
| Colorrectal | 865,630 | 607,465 |
| Pulmón | 770,828 | 419,536 |
| CaCu | 604,127 | 341,831 |
| Tirodeo | 448,915 | 266,005 |
| Útero | 417,367 | 252,658 |
| Estómago | 369,580 | 219,163 |
| Otros | 2,489,618 | 1,637,669 |

Tabla 1 (Global Cancer Observatory, n.d.)

Data source: GLOBOCAN 2020
 Available at Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 International Agency for Research on Cancer 2020

Cáncer con mayor prevalencia por país global en el 2020, en mujeres de todas las edades.

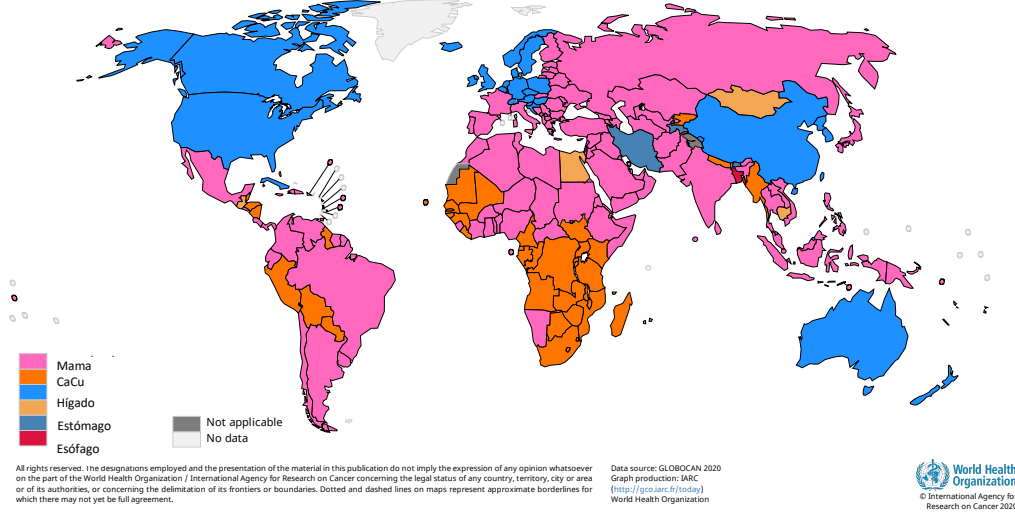


All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

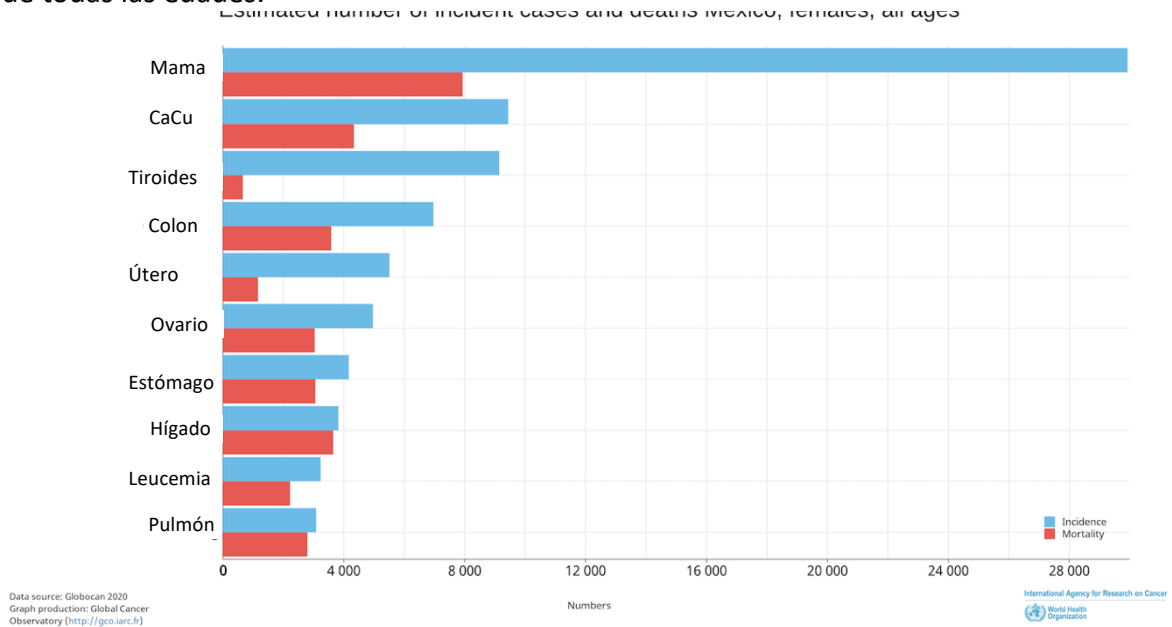
Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: IARC
 (<https://gco.iarc.fr/setting>)
 World Health Organization



Cáncer con mayor mortalidad por país global en el 2020, en mujeres de todas las edades.



Número estimado de incidencia y mortalidad por cáncer en México en el 2020, en mujeres de todas las edades.



Gráfica 1. (Global Cancer Observatory, n.d.)

| Cáncer | No. De casos nuevos al año | Mortalidad |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Mama | 29.929 | 7,931 |
| CaCu | 9,439 | 4,335 |
| Tiroides | 9,142 | 662 |
| Colorrectal | 6,965 | 3,585 |
| Útero | 5,508 | 1,164 |
| Ovario | 4,963 | 3,038 |
| Estómago | 4,164 | 3,060 |
| Hígado | 3,823 | 3,650 |

Tabla 2 (*Global Cancer Observatory*, n.d.)

Los años de vida y productividad perdidos debido al cáncer representan el mayor impacto de las economías nacionales, en comparación con otras causas de muerte. Se estima que el cáncer causa la mayor pérdida económica, dentro de las 15 enfermedades que más muertes causan en el mundo y el cáncer de mama representa un mayor impacto a la economía a nivel mundial reportándose un gasto de cerca de 88 billones de dólares. El impacto económico que representa a nivel mundial es importante existiendo un intenso debate sobre el costo de cáncer y el valor de los nuevos tratamientos, *Jonsson B* y colaboradores realizaron estimaciones sobre el desarrollo del costo del cáncer en la Unión Europea entre 1995 a 2014, dichas estimaciones se enfocaron en: gasto total en salud, medicamentos contra el cáncer y pérdida de producción debido a la mortalidad prematura. Observando un aumento continuo en los gastos, en 1995 se reportó un gasto de € 35.7 mil millones y en 2014 el gasto ascendió a € 83,2 mil millones, el

gasto en medicamentos contra el cáncer fue en el 2005 de € 7,6 mil millones y en el 2014 se reportó un gasto de €19,1 mil millones.(Jönsson et al., 2016).

En México la situación no es muy diferente a la mundial y en las últimas décadas esta patología ha ocupado las 10 principales causas de muerte, el cáncer se ha mantenido en segundo o tercer puesto como una de las principales causas de muerte. Nancy Reynoso en un estudio de proyecciones de mortalidad en la población menciona que las muertes de cáncer próstata, hígado y mama aumentan constantemente cada año, llegando a tasas entre 5 y 6 por 100,000 habitantes. En el caso específico de las mujeres se ha observado una disminución de la mortalidad por cáncer cérvico uterino y un aumento por cáncer de mama, esto se mantendrá por los siguientes años reduciéndose las neoplasias de cérvix a tasas de 5 por 100 mil mujeres; sin embargo, el cáncer de mama superará la tasa de 11 por 100 mil. En el caso del cáncer de ovario se prevé que cause un mayor número de muertes para el año 2020(Reynoso-Noverón & J, 2017). El cáncer impacta también a la familia ya que esta impone estrictas e inmediatas demandas a la totalidad de la familia de las que dependerán el grado de severidad, incapacidad, percepción de la deformación, pronóstico de vida y tipo de tratamiento. Cada integrante se ve afectado emocionalmente, cognitivamente y en su conducta en la vida cotidiana así como en la percepción del sentido de la vida. Durante el proceso de enfermedad las familias viven ciclos repetitivos de enojo, desamparo, frustración, falta de control, de ajuste y readaptación. Se percibe la enfermedad como potencial peligro de desintegración o como una oportunidad para el fortalecimiento, recuperación, adaptación y comprensión de las necesidades y expectativas de cada miembro.

La sobrevivencia de un enfermo también está determinada por la forma en que su familia enfrente la enfermedad. La aplicación de las diferentes estrategias terapéuticas disponibles para el cáncer, provoca una amplia gama de síntomas que afectan la calidad de vida a quien padece la enfermedad y a la familia. Implica para ambos aislamientos sociales, deformación interna y externa de la imagen corporal, rechazo, sobreprotección, invalidez, pérdida del puesto laboral, redistribución de los recursos económicos y planificación con miras al futuro. Por ello es tan importante saber cómo

vive el paciente el proceso de enfermedad, como el entorno en el que lo hace (Hardefeldt et al., 2012).

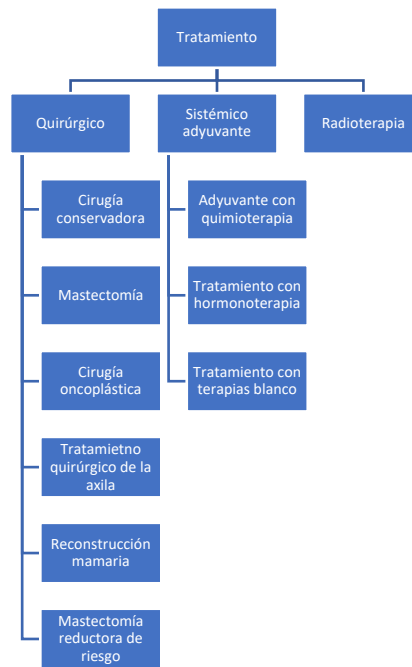


Diagrama 1. (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario., 2019).

Resistencia a la insulina: Estado en que la concentración de insulina está asociada a con una respuesta subnormal a la glucosa.

Diabetes: Grupo de enfermedades con un metabolismo anormal de los carbohidratos que se caracteriza por hiperglicemia(Silvio E Inzucchi & MDBeatrice Lupsa, 2021).

En México la Diabetes ha aumentado desde el 2012 en un porcentaje de 9.67% de las mujeres adultas a 10.3% en el 2016, siendo la segunda causa de mortalidad.

Criterios diagnósticos para Diabetes Mellitus(American Diabetes Association, 2020):

- Hb glucosilada igual o mayor del 6.5%.
- Glucosa en ayuno igual o mayor 126 mg/dl-
- Glucosa igual o mayor a 200 mg/dl a las 2 hrs después de una CTG de 75 gr.
- Glucosa sérica aleatoria igual o mayor a 200 mg/dl, con síntomas clásicos de hiperglicemia

2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte en mujeres entre los 20 a 59 años de edad en los Estados Unidos, en los últimos años la incidencia de este tipo de cáncer ha aumentado por lo que en la actualidad se espera que una de cada 8 mujeres padezca cáncer de mama durante su vida (Ellsworth et al., 2010).

En un estudio realizado en Estados Unidos de América se encontró que el cáncer de mama es el cáncer más común diagnosticado entre la población de mujeres latinas, las mujeres estudiadas en este tipo de población presentaron mal pronóstico, los factores socio económicos y culturales contribuyeron a la disparidad de salud en el cáncer de mama entre las mujeres latinas, pero los factores genéticos siguen siendo una consideración importante pero poco estudiada (Lynce et al., 2016).

México no es la diferencia ya que el cáncer de mama también es el más frecuente en la población femenina desde el año 2006, cuando este superó al cáncer cervicouterino, según las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) para el año 2012 se reportó una incidencia de 26.64 casos por 100,000 mujeres mayores de 20 años, correspondiendo a la segunda causa de muerte por cáncer en ese mismo grupo de edad, representando el 15.4% (Antonio Maffuz-Aziz et al., 2016).

El GLOBOCAN en su reporte del 2018 menciona que el número de casos nuevos de cáncer de mama fue de 2,088,849 %, mientras que el número de casos nuevos para el cáncer cervicouterino fue de 569,847. Mientras que el número total de muertes fue de 9,555,027. el cáncer de mama representó el 6.6% con un total de 626,679. La mortalidad y la incidencia del cáncer varían sustancialmente de un país a otro de acuerdo al grado de desarrollo económico, a los factores sociales y al estilo de vida asociados. Es de destacar que muchos datos no están disponibles

en la mayoría de los países de ingresos bajos y medios. (Bray et al., 2018)

En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años se estimó en 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados en donde se reportó una sobre vivencia del 80% estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer (DOC) y de recibir un tratamiento óptimo(Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario., 2019).

El cáncer de mama tiene una etiología compleja donde la susceptibilidad está influenciada por factores genéticos, epigenéticos y ambientales (Ellsworth et al., 2010).

Los factores de riesgo descritos son los siguientes (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario., 2019):

a) Biológicos:

- Sexo femenino
- Menarquia temprana
- Menopausia tardía
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedente de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarquía antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años)
- Exposición de por vida a hormonas endógenas, especialmente estrógenos y andrógenos lo cual promueve la carcinogénesis de la mama
- Densidad mamaria
- Ser portadora de los genes BRCA1 y BRCA2

b) Iatrogénicos o ambientales

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento (in útero o en la adolescencia)

- Radioterapia en el tórax.

c) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nuligesta
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Uso de anticonceptivos orales
- Terapia de remplazo hormonal

d) Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 gr/día.
- Tabaquismo

Actualmente está descrito como es que la obesidad, diabetes y síndrome metabólico están independientemente asociadas con un periodo libre de enfermedad disminuido, así como la eficacia del tratamiento.

El aumento de [O-GlcNAc transferasa](#) (OGT) promueve en las células cancerígenas aumento en la proliferación celular y evitan la vía de la apoptosis. Altos niveles de glucosa intracelular facilitan el crecimiento del cáncer y las células madres provocando cambios en la programación metabólica de glicólisis anaeróbica a aeróbica (Kim et al., 2019).

Dowling en el 2015 indentificó que la mama expresa altos niveles de receptor a la insulina y que el aumento de la misma está asociada a recurrencia y muerte. En sus estudios del 2018 Whaldan-Alaswad describió que las proteínas transportadoras en la membrana celular más frecuentes que se encontraron en el cáncer de mama fueron GLUT 1 y GLUT 3(Dowling et al., 2015)(RS Wahdan-Alaswad et al., 2018).

En la bibliografía actual, aún existen discrepancias en cuanto a la Diabetes como riesgo de cáncer de mama. Revisión del 2015 que evaluó 10,153 artículos de

MEDLINE y SciELO que tenía como objetivo comparar la literatura de América Latina acerca del riesgo y conocimiento del cáncer de mama, sólo 47 artículos cumpliendo los criterios de exclusión de los cuáles sólo 1 estudio en Uruguay identificó la Diabetes como factor de riesgo(Ferreira et al., 2017).

3 *Genética y Cáncer Ginecológico*

Las mutaciones hereditarias se han asociado con el 10 al 15% de todos los cánceres de mama; sin embargo, la etiología de la enfermedad en la mayoría de las mujeres parece ser esporádica y carece de antecedentes familiares significativos. Debido a que el cáncer de mama esporádico puede estar influenciado por una serie de factores ambientales y del estilo de vida mencionados anteriormente, así como por las variantes comunes de bajo riesgo en varios genes, se han desarrollado varios modelos en un intento de cuantificar el riesgo de cáncer de mama individualizado (Ellsworth et al., 2010).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con una etiología compleja que se desarrolla a partir de diferentes tipos de linaje celulares, progresa a lo largo de múltiples vías moleculares y demuestra una amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento. En la actualidad el enfoque de “atención estándar” para el tratamiento de pacientes con cáncer está siendo reemplazado por la “medicina personalizada “ la cual está basada en las características moleculares de cada paciente, con la finalidad de maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios (Ellsworth et al., 2010).

La influencia de variantes genéticas y cambios en la expresión genética ha tomado gran importancia, como lo han demostrado los múltiples reportes de identificación de mutaciones en genes de alta penetrancia como BRCA 1 y BRCA 2 para cáncer de mama principalmente. Las diferencias observadas entre los tejidos sanos y con el cáncer, cada vez son mejor comprendidas, debido al desarrollo de nuevas técnicas que permiten los análisis de los genomas completos. Estos avances en la medicina genómica han permitido la identificación de marcadores de diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento de diferentes tipos de cáncer. En general existen cambios en el tumor que promueve el proceso de oncogénesis, en el cual la célula adquiere nuevas funciones como son: 1) capacidad replicativa ilimitada,

2) Angiogénesis sostenida, 3) evasión de apoptosis, 4) Autosuficiencia de señales de crecimiento, 5) Inestabilidad a señales anti crecimiento y por último, 6) Invasión de tejidos y metástasis. (Douglas Hanahan & Weinberg, 2000) (D Hanahan & Weinberg, 2011).

Del total de las pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama, del 5 al 10% forman parte del síndrome hereditario y 25 a 40% de estas son menores de 35 años. Aproximadamente 20% de los pacientes tienen familiares en primer grado o segundo grado con antecedente de cáncer de mama, lo que se considera una presentación familiar. En este caso las edades al momento del diagnóstico coinciden con lo esperado para la población general e incluso pueden identificarse factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad, distinta a los síndromes de cáncer hereditario. (Chávarri-Guerra et al., 2012) (Buys et al., 2017). Los genes relacionados con el cáncer hereditario de mama pueden dividirse en los que confieren alta susceptibilidad para el desarrollo del cáncer (mayor del 50%) entre estos están los genes de BRCA 1, BRCA 2, CDH 1, NF1, PTEN, TP 53, STK 11, moderada susceptibilidad del 20 al 50% están los genes ATM, BRIP 1, CHEK 2, PALB 2, RAD 50 y NBS 1 y de baja susceptibilidad; menos del 20% se encuentran los genes FGFR 2, LSP 1, MAP3K1, TGFB 1 y TOX (Ripperger et al., 2009).

Aparte de la carga genética para el cáncer de mama, está descrito como niveles fisiológicos de glucosa menor a 5 mmol/L inhiben de manera efectiva las señales de transducción pro-carcinogénicas en las variantes celulares SKR3 y MDA-MB-468 (R Wahdan-Alaswad et al., 2013).

La prevalencia de la mutación germinal de los genes BRCA 1 y BRCA 2 en la población en general se ha calculado en 0.1% a 0.2%; las mutaciones en estos genes son responsables de 3 a 8% de todos los casos de cáncer de mama. Sin embargo, las mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA2, explican hasta 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama y causan el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (SCMOH).

Cuando se es portador de mutaciones patogénicas en el gen BRCA 1, se tiene un riesgo acumulado (hasta los 70 años) para el desarrollo de cáncer de mama de hasta 85% y para BRCA2 de hasta 80%. Para el cáncer de ovario el riesgo es de

hasta 44% con BRCA 1 y de 27% con BRCA 2, otros tumores asociados son: cáncer de orofaringe, páncreas y vía biliar, colon, gástrico, próstata, endometrio y piel (melanoma)(Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario., 2019). En aquellas mujeres que desarrollan diabetes tipo 2 y obesidad, el riesgo de cáncer de mama aumenta hasta 20% (Wolf et al., 2005).

Alteraciones en la regulación del metabolismo de los carbohidratos para preferir glicólisis aeróbica es una características del cáncer. Esta reprogramación metabólica es alcanzada por una compleja coordinación de los redes de regulación involucradas: Fosfatidilinositol 3 Kinasa(PI3K), proteína kinasa B (Akt), diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), y 5 AMP-activada proteína kinasa.

En orden para cumplir con los requerimientos de glucosa de fuentes extracelulares, las células cancerígenas, frecuentemente regulan en la membrana a las proteínas transportadoras de glucosa conocidas como GLUTs, así como cofactores que puedan facilitar este proceso (Lin et al., 2017).

En nuestro país a partir del 2007, el seguro popular (SP) incorporó el cáncer de mama al programa denominado de gastos catastróficos, el cual garantiza la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todos los estadios. En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del SP atendidos en el INCan y en el FUCAM en la ciudad de México, así como en el ISSEMyM en Toluca, se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades (hipertensión 21%. Diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%) (Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario., 2019) (Ellsworth et al., 2010).

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- Actualmente en México la Diabetes tiene una prevalencia de 6.4 millones de personas.
- Actualmente hay muchas campañas para la prevención del cáncer de mama, sin embargo hay una mala percepción de los factores de riesgo para la enfermedad por parte de la población, considerando por un lado que el uso de cualquier terapia hormonal sea un FR y no tomar en cuenta la Diabetes Mellitus como uno.
- ¿Cuál es la relación del cáncer de mama con la diabetes mellitus como factor de riesgo?

5 JUSTIFICACIÓN

- En México hay 3 guías oficiales para seguir el manejo actual del cáncer de mama: la guía de práctica clínica, el Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama y la norma oficial mexicana, de éstos 3 documentos, ninguna considera que la Diabetes Mellitus sea un factor de riesgo para cáncer de mama a pesar de la evidencia científica de que el control glucémico tiene un efecto directo en el pronóstico de la paciente.

6 HIPÓTESIS DE TRABAJO:

- 1 Hay un mayor riesgo de cáncer de mama en pacientes portadoras de Diabetes Mellitus a aquellas que no.

7 OBJETIVO GENERAL:

- Analizar la relación entre cáncer de mama y Diabetes Mellitus como factor de riesgo.

8 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Generar un grupo de casos y uno de controles, con IMC y edad similares.
- Calcular el OR de la Diabetes Mellitus para el cáncer de mama.
- Crear tablas y gráficos para exponer el análisis de los resultados del estudio.

9 MATERIAL Y MÉTODO.

Tipo de estudio: Casos y controles

Diseño del estudio:

| | |
|--|---------------|
| • Por el objetivo | Comparativo |
| • Por la intervención | Observacional |
| • Por la temporalidad | Transversal |
| • Por la obtención de los datos | Retrolectivo |
| • Por componentes de grupo | Homodémico |

Tabla 3.

10 UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

- Archivo del Hospital Universitario de Puebla.
- Servicio de Radiología del Hospital Universitario de Puebla.
- Partirá del 1/enero/2019 al 10/10/2021.

11 MARCO MUESTRAL

11.1 Universo de estudio.

- Grupo de casos: Pacientes que se tomó biopsia de mama en el servicio de radiología del Hospital Universitario y se integró el diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Universitario de Puebla.
- Grupo control: Pacientes con último BIRADS calificación II, sin antecedente de cáncer de mama.

11.2 Población elegible

- Grupo de casos: Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama del Hospital Universitario de Puebla de enero del 2016 - diciembre del 2020.
- Grupo control: Pacientes sin diagnóstico de cáncer de mama valoradas en el Hospital Universitario de Puebla de enero del 2016 - diciembre del 2020.

12 CRITERIOS DE SELECCIÓN

| Casos | Controles |
|--|---|
| Criterios de inclusión | Criterios de inclusión |
| Pacientes femeninos | Pacientes femeninos sin diagnóstico de cáncer de mama |
| Mayores de 18 años | Mayores de 18 años |
| Toma de biopsia de mama con reporte histopatológico positivo para cáncer de mama | |
| Criterios de exclusión | Criterios de exclusión |
| Antecedente de neoplasias previas | Antecedente de neoplasias previas |
| No se pueda acceder a la HC de la paciente | No se pueda acceder a la HC de la paciente |
| No se cuente con expediente clínico completo | No se cuente con expediente clínico completo |
| Criterios de eliminación | Criterios de eliminación |
| | |

Tabla 4.

13 TIPO DE MUESTREO

- Tipo de muestreo consecutivo no probabilístico.

14 TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Por conveniencia.

15 VARIABLES DEL ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN.

| Variable | Categoría | Escala | Unidad de medición | Definición operacional |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------|---|
| Talla | Cuantitativa | Nominal | m | Longitud de la paciente. |
| Peso | Cuatitativa | Nominal | kg | Representación en kg de la gravedad aplicada por la persona. |
| Edad | Cuantitativa | Discreta | Años | Número de años registrados en el expediente médico |
| IMC | Cuantitativa continua | Nominal | Kg/m ² | Es una razón matemática que asocia la masa y a talla de un individuo |
| Tabaquismo | Cualitativa dicotómica | Continua | Sí/No | Paciente que consume o tiene antecedente de tabaquismo. |
| Alcoholismo | Cualitativa dicotómica | Continua | Sí/No | Paciente que consume más de 3 bebidas alcohólicas por día. |
| Antecedentes familiares de cáncer | Cuantitativa | Discreta | Número de familiares con cáncer | Número de familiares de primera y segunda línea con antecedentes de cáncer reportados en el expediente. |
| Menarca | Cuantitativa | Discreta | Años | Edad de la paciente cuando tuvo su primera menstruación acorde expediente médico. |
| Diabetes | Cualitativa | Nominal dicotómica | Sí/No | Diagnóstico en expediente médico de diabetes mellitus previo al de cáncer de mama |

Tabla 5.

16 ESTRATEGIA DE TRABAJO.

El proyecto se sometió a evaluación por parte del Comité de Ética e Investigación del Hospital universitario de Puebla, a fin de obtener la autorización y número de registro correspondientes.

Una vez autorizado el protocolo de estudio, se identificará a las pacientes con toma de biopsia en el servicio de radiología que se integre el diagnóstico de cáncer de mama por patología, que cumplan con los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión. Posteriormente se revisará el expediente médico para identificar que variables presentan las pacientes y determinar el OR de cada una y comparar la intolerancia a los carbohidratos con el resto.

Se recabarán los datos en la hoja de recolección de datos, se vaciarán en una hoja de Excel y se analizarán en el programa estadístico SPSS. Se presentarán y difundirán los resultados.

17 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En virtud de que este será un estudio exploratorio solo haremos estadística descriptiva y analítica cuantitativa y cualitativa acorde a los hallazgos encontrados.

Análisis estadístico

OR E IC 95%

| | Cáncer | Sanos |
|--------------|-------------|-------|
| Casos | A | B |
| Control | C | D |
| Odds Ratio | (a/c)/(b/d) | |
| Ln(OR) | ln(OR) | |
| Upper 95% CI | | |
| Lower 95% CI | | |

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln(OR) \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

18 RESULTADOS

La asociación encontrada en este estudio de casos y controles para Diabetes Mellitus y cáncer de mama ha sido la única variable significativa, obteniendo un OR de 4.8, 95% CI 1.26-18.78.

Las pacientes con cáncer y control tenían una edad similar de 57.5 y 57.3 años respectivamente e IMC de 28.0 y 27.5 kg/m².

RESULTADOS

| Estimación de riesgo | | | |
|---|-------|--------------------------------|----------|
| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
| | | Inferior | Superior |
| Razón de ventajas para CANCER DE MAMA (SI / NO) | 4.875 | 1.265 | 18.782 |
| Para cohorte DM2 = SI | 3.818 | 1.159 | 12.581 |
| Para cohorte DM2 = NO | 0.783 | 0.642 | 0.956 |
| N de casos válidos | 86 | | |

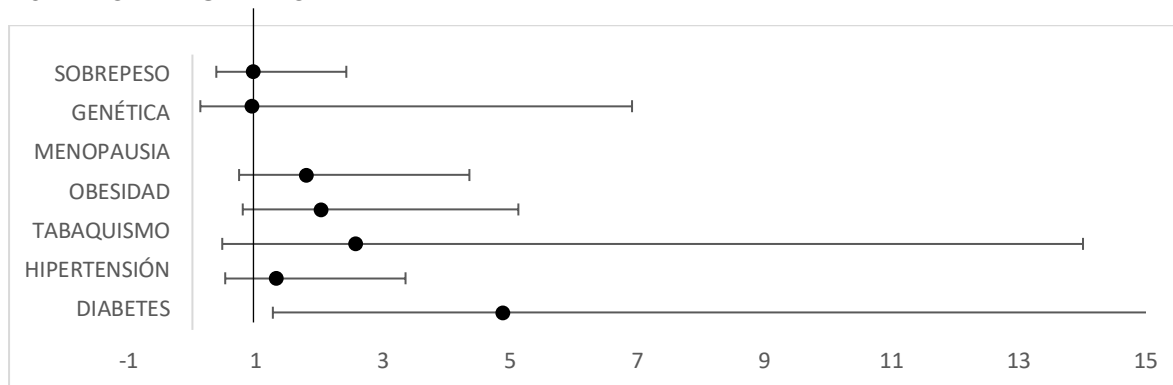
Tabla 6.

| Pruebas de chi-cuadrado | | | | | |
|----------------------------|--------------------|----|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | Valor | df | Significación asintótica (bilateral) | Significación exacta (bilateral) | Significación exacta (unilateral) |
| Chi-cuadrado de Pearson | 6.047 ^a | 1 | 0.014 | | |
| Prueba exacta de Fisher | | | | 0.021 | 0.013 |

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.33.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 7.

18.1 FORREST PLOT



Gráfica 2.

19 DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio, es el producto de una investigación retrospectiva de 4 años, realizada en la población del Hospital Universitario de Puebla, y es importante considerar por las características de la población.

El estudio actual encuentra una relación entre la Diabetes y el cáncer de mama entre pacientes que cuentan con características en edad y peso similares, además que tomar en cuenta que muchas de estas pacientes están en tratamiento con metformina, droga que disminuye el OGT haciendo que las células cancerígenas entren en apoptosis y considerándose actualmente como parte del tratamiento adyuvante en las pacientes (Kim et al., 2019). Diferentes metanálisis que se han desarrollado, apoyan la evidencia de que la DM es un factor de riesgo para el cáncer de mama (Boyle et al., 2012) (Hardefeldt et al., 2012).

Los resultados encontrados en este estudio de casos y controles han encontrado una relación significativa entre la diabetes tipo 2 con el cáncer de mama, con un aumento de riesgo de 4.8 veces de presentarlo y un valor de p significativo de 0.014.

México está en los primeros países de pacientes con DM, esto acorde a la Federación Internacional de Diabetes y se proyecta que a futuro así se mantendrá (*International Diabetes Federation - Home*, n.d.), el estudio nos confirma la importancia del tamizaje en pacientes de 40-70 años.

Estudios con una mayor muestra son necesarios, para confirmar la relación previamente descrita.

20 CONCLUSIONES

La homogeneidad de este estudio con similitud en edad e índice de masa corporal que por si mismas son factores de riesgo para cáncer de mama, con una duración de 4 años de estudio, hacen que sus resultados sean representativos de su población.

Hay que considerar que al no ser un hospital de referencia, la población estudiada fue limitada, ya que fue un estudio de casos y controles con menos de 100 pacientes estudiados, sin embargo, puede ser los cimientos para la realización de estudios con un mayor número de pacientes.

Las pacientes portadoras de Diabetes Mellitus deben ser identificadas por el ginecólogo y hacer énfasis en la realización de sus estudios de tamizaje de mastografía y ultrasonido de mama para la detección temprana de alguna neoplasia.

21 DIAGRAMA DE FLUJO.

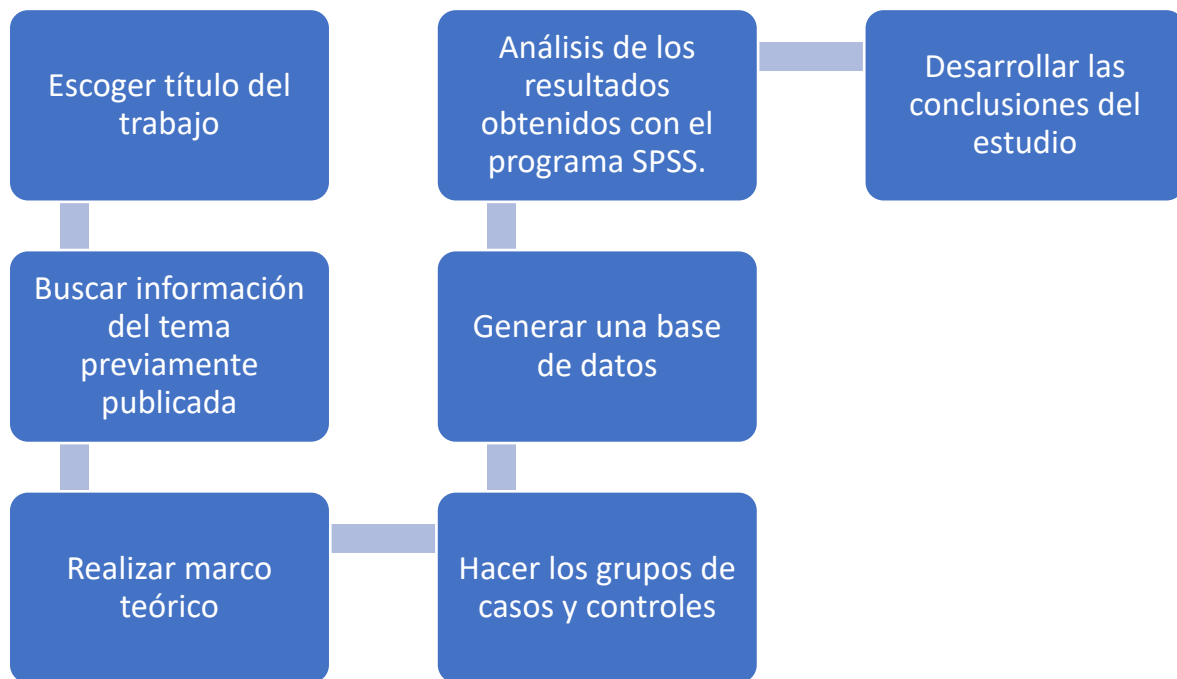


Diagrama 2.

22 LOGÍSTICA

22.1 Recursos Humanos

Investigadores:

- M.C. Dr. Isaí Villanueva López: Director de Tesis. Contribuirá en el desarrollo y redacción tanto del protocolo de investigación y del manuscrito final, al término del proyecto de investigación, asesoría de tesis y difusión de resultados.
- M.C. Dr. Alejandro Morales López Director externo de Tesis. Contribuirá en el desarrollo y redacción tanto del protocolo de investigación y del manuscrito final, al término del proyecto de investigación, asesoría de tesis y difusión de resultados.
- Dr. Alonso Antonio Collantes Gutierrez. Contribuirá en el desarrollo y redacción tanto del protocolo de investigación y del manuscrito final, al término del proyecto de investigación, asesoría de tesis y difusión de resultados.
- Médico Francisco Javier Aquino Guerra. Alumno de posgrado en especialización médica en Ginecología y obstetricia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Análisis de expedientes médicos, aplicación de instrumentos para la recolección de datos, análisis de resultados, redacción de tesis y difusión de resultados.

22.2 Recursos Materiales

- Acceso a expediente médico, material de papelería, computadora, software estadístico SPSS versión 25.

22.3 Recursos Financieros

- Recursos del Servicio de Ginecología y Obstetricia, Oncología y Radiología del Hospital Universitario de Puebla.

23 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | 2020 | | | | 2021 | 2021 | 2021 |
|------------------------------|---------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|
| | ENE/MAR | ABR/JUN | JUL/SEPT | OCT/DIC | ENE-MAR | ABR-JUL | AGO-OCT |
| Aprobación y registro | | | | | | | |
| Revisión bibliografía | | | | | | | |
| Redacción | | | | | | | |
| Obtención de datos | | | | | | | |
| Análisis de datos | | | | | | | |
| Entrega de tesis | | | | | | | |

24 ASPECTOS ÉTICOS

- El presente protocolo procurará mantener respeto y cordialidad durante el desarrollo del estudio, se resolverá cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 17 categoría II. Investigación con riesgo nulo.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 47 categoría I.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.
- La declaración de Helsinki.
- El código Nüremberg.

25 BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. (2020). *Standars of medical care in diabetes-2020*. 43.
- Antonio Maffuz-Aziz, Sonia Labastida-Almendaro, & Sergio Rodríguez-Cuevas. (2016). Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *CIRUGÍA Y CIRUJANOS*, 85. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.08.004>
- Boyle, P., Boniol, M., Koechlin, A., Robertson, C., Valentini, F., Coppens, K., Fairley, L.-L., Boniol, M., Zheng, T., Zhang, Y., Pasterk, M., Smans, M., Curado, M. P., Mullie, P., Gandini, S., Bota, M., Bolli, G. B., Rosenstock, J., & Autier, P. (2012). Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 107(9), 1608–1617. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.414>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Buys, S., Sandbach, J., Gammon, A., Patel, G., Kidd, J., Brown, K., Sharma, L., Saam, J., Lancaster, J., & Daly, M. (2017). A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*, 123(10), 1721–1730. <https://doi.org/10.1002/CNCR.30498>
- Chávarri-Guerra, Y., Villarreal-Garza, C., Liedke, P., Knaul, F., Mohar, A., Finkelstein, D., & Goss, P. (2012). Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *The Lancet. Oncology*, 13(8). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70246-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70246-2)
- Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. (2019). *Consenso Cancer de mama 2019* (8th ed.).
- Dowling, R. J., Niraula, S., Chang, M. C., Done, S. J., Ennis, M., McCready, D. R., Leong, W. L., Escallon, J. M., Reedijk, M., Goodwin, P. J., & Stambolic, V. (2015). Changes in insulin receptor signaling underlie neoadjuvant metformin administration in breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Research 2015 17:1*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S13058-015-0540-0>
- Ellsworth, R. E., Decewicz, D. J., Shriver, C. D., & Ellsworth, D. L. (2010). Breast Cancer in the Personal Genomics Era. *Current Genomics*, 11(3), 146.

<https://doi.org/10.2174/138920210791110951>

- Ferreira, A., Freitas, A., & Weller, W. (2017). Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. *Ciencia & Saude Coletiva*, 22(1), 135–149. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017221.09272015>
- Global Cancer Observatory. (n.d.). Retrieved October 11, 2021, from <https://gco.iarc.fr/>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
- Hanahan, Douglas, & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hardefeldt, P. J., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2012). Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*, 19(6), 793–803. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0242>
- International Diabetes Federation - Home. (n.d.). Retrieved October 11, 2021, from <https://idf.org/>
- Jönsson, B., Hofmarcher, T., Lindgren, P., & Wilking, N. (2016). The cost and burden of cancer in the European Union 1995-2014. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 66, 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.022>
- Kim, M. Y., Kim, Y. S., Kim, M., Choi, M. Y., Roh, G. S., Lee, D. H., Kim, H. J., Kang, S. S., Cho, G. J., Shin, J. K., & Choi, W. S. (2019). Metformin inhibits cervical cancer cell proliferation via decreased AMPK O-GlcNAcylation. *Animal Cells and Systems*, 23(4), 302–309. <https://doi.org/10.1080/19768354.2019.1614092>
- Lin, D.-S., Kao, S.-H., Ho, C.-S., Wei, Y.-H., Hung, P.-L., Hsu, M.-H., Wu, T.-Y., Wang, T.-J., Jian, Y.-R., Lee, T.-H., Chiang, M.-F., Lin, D.-S., Kao, S.-H., Ho, C.-S., Wei, Y.-H., Hung, P.-L., Hsu, M.-H., Wu, T.-Y., Wang, T.-J., ... Chiang, M.-F. (2017). Inflexibility of AMPK-mediated metabolic reprogramming in mitochondrial disease. *Oncotarget*, 8(43), 73627–73639. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.20617>
- Lynce, F., Graves, K. D., Jandorf, L., Ricker, C., Castro, E., Moreno, L., Augusto, B., Fejerman, L., & Vadaparampil, S. T. (2016). Genomic Disparities in Breast Cancer Among Latinas. *Cancer Control : Journal of the Moffitt Cancer Center*, 23(4), 359–372. <https://doi.org/10.1177/107327481602300407>
- Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., Ferlay, J., Bray, F., & Franceschi, S. (2016). Global

- burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet. Global Health*, 4(9), e609-16. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
- Reynoso-Noverón, & J, Nt.-D. (2017). Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. *Redalyc.Org*.
- Ripperger, T., Gadzicki, D., Meindl, A., & Schlegelberger, B. (2009). Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 17(6), 722–731. <https://doi.org/10.1038/EJHG.2008.212>
- Silvio E Inzucchi, & MDBeatrice Lupsa. (2021). *Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults - UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults>
- Wahdan-Alaswad, R, Fan, Z., Edgerton, S., Liu, B., Deng, X., Arnadottir, S., Richer, J., Anderson, S., & Thor, A. (2013). Glucose promotes breast cancer aggression and reduces metformin efficacy. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 12(24), 3759–3769. <https://doi.org/10.4161/CC.26641>
- Wahdan-Alaswad, RS, Edgerton, S., Salem, H., & Thor, A. (2018). Metformin Targets Glucose Metabolism in Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Oncology Translational Research*, 4(1). <https://doi.org/10.4172/2476-2261.1000129>
- Wolf, I., Sadetzki, S., Catane, R., Karasik, A., & Kaufman, B. (2005). Diabetes mellitus and breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 6(2), 103–111. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)01736-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)01736-5)