

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
**DEPARTAMENTO DE POSGRADO**  
**COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**  
**DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**



**OBESIDAD Y CANCER DE MAMA**

*Tesis para obtener el grado de  
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA*

*Presenta: Esp. en Onc. Jhony Alberto De La Cruz Vargas*

**Directores de Tesis:**

**M. en I.C. Héctor L. Ocaña Servin**  
**PhD. Mario Enrique Arceo Guzmán**

**Revisores:**

***M. en C.S. Luis Guillermo De Hoyos Martínez***  
***Dr. En Hum. Arturo Garcia Rillo***  
***M. en C. Beatriz Elina Martínez Carrillo***

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

**DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

**COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**



**OBESIDAD Y CANCER DE MAMA**

*Tesis para obtener el grado de  
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA*

*Presenta: Esp. en Onc. Jhony Alberto De La Cruz Vargas*

**Directores de Tesis:**

**M. en I.C. Héctor L. Ocaña Servin**  
**PhD. Mario Enrique Arceo Guzmán**

**Revisores:**

***M. en C.S. Luis Guillermo De Hoyos Martínez***  
***Dr. En Hum. Arturo Garcia Rillo***  
***M. en C. Beatriz Elina Martínez Carrillo***

INDICE	Páginas
1. MARCO TEORICO	9-14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	16-17
4. HIPOTESIS DE TRABAJO	18
5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	
a. OBJETIVOS GENERALES	18
b. OBJETIVOS ESPECIFICOS	18
6. MATERIAL Y METODOS	19
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	19-21
6.1 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	22
6.2 CRITERIOS DE INVESTIGACION	23-24
6.3 VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACION	24- 25
6.4 INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION	26
6.5 DESARROLLO DEL PROYECTO	
6.5.1 DESCRIPCION DEL ESTUDIO	26-28
6.6 LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO	
TAMAÑO DE LA MUESTRA	29-31
6.7 CRONOGRAMA	32
6.8 DISEÑO DE ANALISIS	33-34

7	IMPLICACIONES ETICAS	34-36
8	ORGANIZACIÓN	
8.1	TECNICAS MATERIALES E INSTRUMENTOS	37
8.2	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	37
8.3	UTILIDAD	37
9	PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	38-39
10	RESULTADOS	40-56
	DISCUSION	57-63
	CONCLUSIONES	64
	PROPUESTAS/RECOMENDACIONES	65
11	BIBLIOGRAFIA	66-70
12	ANEXOS.	71-76



## OBESITY AND BREAST CANCER RISK IN MEXICAN WOMEN

### ABSTRACT

**Objective.** A case control study was performed to analyze the association between obesity and the risk of developing breast cancer in Mexican women.

**Material and Methods.** In two centers: Acapulco and Toluca from March, 2009 until March, 2010, we included 168 women (84 cases and 84 controls) stratified by age and center. Questionnaire information, anthropometric measures and others clinical conditions were taken and registered. We calculated body mass index (BMI) and waist-to-hip ratio (WHR). Conditional logistic regression was used to estimated odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI 95%).

**Results.** The obesity, the BMI and the WHR are associated with increased risk of breast cancer, OR: 3.09 CI95% 1.64-5.80, 3.10 CI95% 1.65-5.84 and 3.43 CI95% 1.81-6.47 respectively, obtained by bivaried analysis. A positive tendency of risk, it was seen related to diabetes, alcohol and contraceptive oral. (OR: 2.56 CI95% 1.31-5.10, 2.68 CI95% 1.43-5.02 and 2.72 CI95% 1.39-5.41). The smoking appears as a factor of risk (OR: 1.9  $p < 0.03$ ) for the development of the breast cancer. The physical activity and the parity ( $> 4$  sons) showed to be protective factors (OR: 0.71 CI95% 0.17-0.62 and 0.32 CI95% 0.36-1.38). Multivariate analysis model disclose obesity IMC2 (cutoff: 34) with an OR: 32.96 ( $p < 0.002$ ), indicating 32 times more of risk of presenting breast cancer. The parity more than 4 reduces the risk of breast cancer in 0.45 times (OR: 0.45 CI95% 0.19-1.02). The physical activity reduces the risk of presenting breast cancer in 0.39 times (OR: 0.39 CI95% 0.18-0.84  $p < 0.017$ ).

**Conclusions.** This study support that the obesity increases significantly the risk of developing breast cancer. Multiparity and the physical activity act as protective factors in this Mexican population.

Key Words: Obesity, Breast Cancer, Risk Factors.

## OBESIDAD Y RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS

### RESUMEN

**Objetivo.** Realizamos un estudio de casos y controles para analizar la asociación entre obesidad y riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres mexicanas.

**Material y métodos.** En dos centros: Acapulco y Toluca de marzo de 2009 a marzo de 2010, se incluyeron un total de 168 mujeres (84 casos y 84 controles) estratificadas por edad y centro, a quienes se les aplicó un cuestionario y se les realizó medidas antropométricas y otras características clínicas. Se calculó IMC (índice de masa corporal) e ICC (índice cintura cadera). Por regresión logística condicional se determinó el OR (odds ratio) y su IC95%.

**Resultados.** La obesidad, el IMC, el ICC, están asociados a mayor riesgo de cáncer de mama, OR: 3.09 IC95% 1.64-5.80, 3.10 IC95% 1.65-5.84 and 3.43 IC95% 1.81-6.47 respectivamente obtenido por análisis bivariado. Una tendencia positiva de riesgo, fue visto con diabetes, alcohol y anticonceptivos orales. (OR: 2.56 IC95% 1.31-5.10, 2.68 IC95% 1.43-5.02 and 2.72 IC95% 1.39-5.41). El análisis del consumo del tabaco aparece como un factor de riesgo (OR: 1.9  $p < 0.03$ ) para el desarrollo del cáncer de mama. El ejercicio físico positivo y la paridad (>4 hijos) mostraron ser factores protectores (OR: 0.71 IC95% 0.17-0.62 and 0.32 IC95% 0.36-1.38). Por análisis multivariado el IMC2 (punto de corte 34) arrojó un OR: 32.96 ( $p < 0.002$ ), indicando 32 veces más de riesgo de presentar cáncer de mama. La paridad mayor a 4 reduce el riesgo de cáncer de mama en 0.45 veces (OR: 0.45 IC95% 0.19-1.02). El ejercicio físico reduce el riesgo de presentar cáncer de mama en 0.39 veces (OR 0.39 IC95% 0.18-0.84  $p < 0.017$ ).

**Conclusiones.** Se concluye que la obesidad aumenta significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La paridad y el ejercicio físico actúan como factores protectores en la población mexicana estudiada.

Palabras Clave: Obesidad, Cáncer de Mama, Factores de Riesgo.

## 1. ANTECEDENTES:

### *Cáncer de mama, panorama mundial\*:*

El cáncer de mama es de lejos el cáncer más frecuente en la mujer, con un estimado de 1.38 millones de nuevos casos diagnosticados a nivel mundial en el 2008<sup>1</sup> (23% de todos los cánceres), y globalmente ocupa el segundo lugar (10.9 de todos los cánceres). Actualmente se ha convertido en el cáncer más común tanto en países desarrollados como en regiones con países en desarrollo, con alrededor de 690,000 nuevos casos estimado en cada región<sup>1</sup> (razón poblacional 1:4).

Las tasas de incidencia varían de 19.3 por 100,000 mujeres en África oriental, a 89.9 por 100,000 mujeres en Europa Occidental, y son altas (mayores a 80 por 100,000) en regiones desarrolladas (excepto Japón), y bajas (menor a 40 por 100,000) en la mayoría de las regiones en desarrollo<sup>1,2</sup>.

El rango de las tasas de mortalidad es mucho menor (aproximadamente 6-19 por 100,000) debido a la supervivencia más favorable del cáncer de mama en las regiones desarrolladas. Como resultado el cáncer de mama se sitúa como la quinta causa de mortalidad por cáncer en general (458,000 defunciones), pero sigue siendo la causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres, tanto en países en desarrollo (268,000 muertes, 12.7% del total) como en regiones desarrolladas. La mortalidad estimada de 189,000 es casi igual al número estimado de muertes por cáncer de pulmón (188,000 defunciones)<sup>1,2</sup>.

\*(Datos basados en GLOBOCAN 2008 (IARC) *Section of Cancer Information (1/11/2010)*)

*Cáncer de mama, panorama nacional:*

En México, según los datos obtenidos de la Secretaria de Salud y del INEGI<sup>5</sup> a partir del año 2006, el cáncer de mama sobrepasó al cáncer de cuello uterino y ocupa desde ese año el primer lugar en incidencia y mortalidad en la mujer mexicana.

Las fuentes de información de GLOBOCAN 2008<sup>3,4</sup> para México indican que: para una población estimada de 108 millones de habitantes, el total de nuevos casos de cáncer fue de 127,600 casos, con un riesgo de padecer cáncer antes de los 75 años de 13.4% y un riesgo de morir de cáncer antes de los 75 años de 8.2%. La tasa de incidencia para cáncer de mama año 2008, fue 27.2 por 100,000 mujeres (13,939 casos nuevos) y la tasa de mortalidad para cáncer de mama fue de 10.1 (5,217 defunciones)<sup>1-5</sup>.

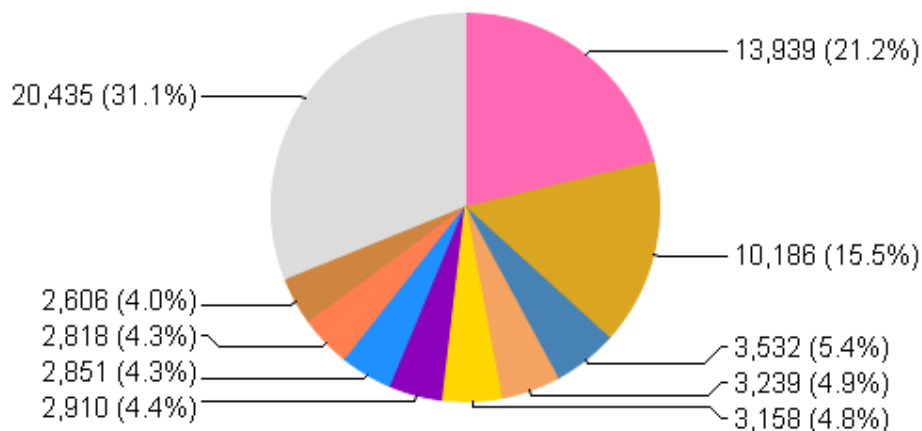
La magnitud de las cifras arriba mencionadas, evidencian que el cáncer de mama es una patología oncológica en aumento a nivel mundial incluido México, alcanzando actualmente un verdadero problema de salud pública.

Fig. 1 y 2. Incidencia y Mortalidad Femenina en México

International Agency for Research on Cancer



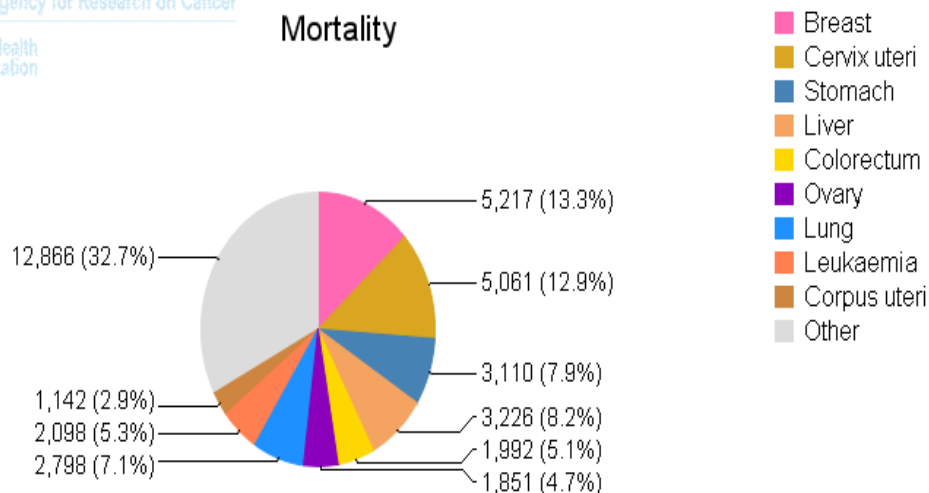
### Incidence



International Agency for Research on Cancer



### Mortality



- Breast
- Cervix uteri
- Stomach
- Liver
- Colorectum
- Ovary
- Lung
- Leukaemia
- Corpus uteri
- Other

*Obesidad panorama actual:*

La obesidad constituye un grave problema de salud pública, resultante de la ingestión de dietas elevadas en alimentos con alta densidad energética, bajos en fibras y al elevado consumo de bebidas con aporte energético, en combinación con una escasa actividad física. Esta última se ha asociado a la urbanización, al crecimiento económico, a los cambios en la tecnología para la producción de bienes y servicios, así como a los actuales estilos de recreación.<sup>6</sup>

En el ámbito poblacional, México cuenta con información de dos encuestas Nacionales de Nutrición previas (1988,1999)<sup>7,8</sup>, y con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT2006c)<sup>9</sup>, las cuales describen la polarización epidemiológica que actualmente vive nuestro país: por un lado, altas cifras de desnutrición y anemia, y por el otro, aumentos sin precedentes en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños en edad escolar, adolescentes y adultos.

Los resultados más relevantes de la ENSANUT 2006<sup>9</sup> demostraron que desde la infancia se están presentando altas cifras de sobrepeso y obesidad en el ámbito nacional. De acuerdo con la distribución del Índice de Masa Corporal ( $IMC=kg/m^2$ ) para la edad, 26% de los escolares en México y uno de cada tres adolescentes presentan exceso de peso, es decir, la combinación de sobrepeso más obesidad. En las personas mayores de 20 años de edad, las prevalencias de sobrepeso y obesidad ( $IMC \geq 25$ ) se han incrementado de manera alarmante; actualmente, 71.9% de las mujeres y 66.7% de los hombres mexicanos tienen exceso de peso. La prevalencia nacional de obesidad fue mayor en mujeres (34.5%) que en hombres (24.2%). La suma de las prevalencias de sobrepeso y obesidad en los mayores de 20 años fue de 71.9% para las mujeres (representando alrededor de 24'910,507 mujeres) y 66.7% de los hombres (representando alrededor de 16'231, 820 hombres). La prevalencia de desnutrición ( $IMC < 18.5$ ) en ambos sexos fue menor a 2 por ciento. En el ámbito nacional, la prevalencia de circunferencia de cintura considerada como obesidad abdominal, fue de 83.6% para las mujeres y 63.8% para los hombres.<sup>9</sup>

La prevalencia de peso excesivo (sobrepeso más obesidad) en Guerrero<sup>9,10</sup> fue de 61.5% en los adultos mayores de 20 años (64.8% para hombres y 59.4% para mujeres). La prevalencia de circunferencia de cintura considerada como obesidad abdominal fue de 73% en el estado, con una marcada diferencia entre sexos: 61.1% hombres y 80.1% mujeres<sup>10</sup>.

Dado que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de enfermedades crónicas, es urgente aplicar estrategias y programas dirigidos a la prevención y control de la obesidad en estos grupos de edad.

Evidencia epidemiológica sugiere que la obesidad está asociada con un incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres, primariamente en población postmenopáusica<sup>11</sup>.

El mecanismo molecular subyacente que relaciona obesidad y cáncer de mama no está completamente dilucidado. Un factor importante que contribuye a la carcinogénesis obesidad-mama, es un exceso en la exposición del epitelio mamario a varias sustancias bioactivas producidas por el tejido adiposo: adipocinas<sup>12</sup>.

Además el tejido adiposo es fuente de estrógenos, insulina e IGF-1, todos ellos involucrados en tumorigenesis mamaria<sup>13,14</sup>.

La más prominente adipocina es la Leptina, conocido como regulador de la ingesta de alimentos y balance energético en el hipotálamo<sup>15</sup>. De manera interesante la Leptina está también implicada en la regulación de las hormonas reproductivas y su funcionamiento<sup>16</sup>. (Zhang et al, 2005)

Notablemente la leptina consistentemente estimula in vitro la proliferación de células epiteliales mamarias benignas y malignas, medidas por síntesis de DNA y produce una sobrerregulación (up-regulation) de la cascada de la proliferación celular<sup>17,18</sup>.

Esta suficientemente establecido que la angiogenesis es necesaria para el crecimiento del tejido adiposo. Angiogenesis y Adipogenesis son procesos temporal y espacialmente conjuntos en la vida prenatal y continúan una interacción reciproca vía un sistema de señales en la vida adulta<sup>19</sup>.

Por todo lo arriba mencionado resulta interesante investigar la obesidad y su asociación de riesgo con el desarrollo de cáncer de mama.

Estudios experimentales y clínicos son necesarios para desarrollar este concepto y particularmente en cáncer de mama tanto hormono-dependiente e independiente donde las opciones preventivas y terapéuticas son limitadas.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer de mama es un problema de salud alrededor del mundo que afecta a todos los estratos sociales. Las variaciones en la edad de inicio del cáncer de mama pueden ser inherentes a las modificaciones de ciertos factores como la obesidad y el estilo de vida.

La relación entre obesidad y cáncer se ha conocido desde hace muchos años, y su interacción con el resto de los factores de riesgo, por lo que es importante analizar principalmente la obesidad y sus variables relacionadas en la génesis del cáncer de mama y su interacción con otros parámetros clínicos, y así proponer su aplicación en la prevención y la detección oportuna del cáncer de mama. Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

### **¿Existe asociación entre obesidad y desarrollo de cáncer de mama en mujeres mexicanas?**

*¿En mujeres mexicanas, mayores de 25 años de edad, obesas y no obesas del Estado de México y de Guerrero, cual es la asociación entre obesidad y desarrollo de cáncer de mama?*

### **3. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

Las instituciones del Sector Salud reflejan un agotamiento severo frente a una población en pleno proceso de envejecimiento. Proyecciones poblacionales de la CONAPO<sup>20</sup> muestran los cambios en la estructura demográfica mexicana, si en el año 2000 las personas mayores de 60 años representaban el 7% de la población en el 2025 representarán el 13% y en el 2050 más del 25%, que oscilará entre 30 a 35 millones de mexicanos. El número de mujeres de 25 años o más alcanzará los 38.8 millones; es decir casi un tercio de la población total, con sus respectivas consecuencias en la demanda de servicios de salud.

Además el patrón de mortalidad dominado por enfermedades infecciosas, las cuales representaban el 46% de las causas de muerte, se ha revertido a tal punto que, en 2005 alrededor de 75% de las muertes fueron causadas por enfermedades no transmisibles, mientras que en 1955 una de cada dos muertes sucedía antes de los cinco años, actualmente la mitad sucede después de los 62 años, pero ahora son causadas por enfermedades crónico degenerativas, como la diabetes, enfermedades del corazón, cerebrovasculares, pulmonares, hipertensivas y cáncer<sup>20</sup>.

El común denominador de las enfermedades crónico-degenerativas es el sobrepeso y la obesidad, problemas que afectan a cerca del 70% de la población (mujeres 71.9%, hombres 66.7%) entre los 30 y 60

años. Datos no publicados del 2010, estiman que la prevalencia global de obesidad en mujeres mexicanas oscila de 35-45%.

Cada vez más emergen evidencias acerca del efecto oncogénico de la diabetes tipo II y el síndrome metabólico, ambas directamente relacionadas a obesidad. Dentro de esas evidencias los datos epidemiológicos están en primera línea<sup>21</sup>. Existe una relación causal en relación al género, situación geográfica-étnica y diferentes tipos de tumores correlacionados a diabetes tipo II y síndrome metabólico<sup>22</sup>. Los supuestos mecanismos patogénicos son la obesidad, citocinas (secretadas excesivamente en el tejido adiposo), hiperglucemia permanente y postprandial, hiperinsulinismo e insulinoresistencia, otros factores de crecimiento proinsulínicos: factor de crecimiento insulínico similar-1 (IGF-1), moléculas oxígeno-reactivas, **angiogenesis**, inflamación y los múltiples efectos de citocinas inflamatorias<sup>23</sup>. Los mecanismos del síndrome metabólico constituyen factores de riesgo tanto para la aterosclerosis como para tumores malignos. Estos nuevos conocimientos emergentes pueden proveer nuevas líneas de investigación en el tratamiento y prevención de dichos procesos patológicos. El presente estudio propone formalizar una base de datos además de contribuir a la generación de nuevo conocimiento que permita comprender mejor la relación entre *obesidad y cáncer de mama, así como su interacción con otras variables clínicas*, y esto nos ayude a generar propuestas dirigidas a mejorar la detección oportuna del cáncer de mama así como su prevención.

#### **4. HIPOTESIS:**

H0: Hipótesis Nula.

“No existe asociación entre obesidad y desarrollo de cáncer de mama”.

OR=1

H1: Hipótesis de Trabajo.

“Existe asociación de riesgo entre obesidad y desarrollo de cáncer de mama”

OR>1

#### **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

##### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la asociación entre obesidad y desarrollo del cáncer de mama, así como con los parámetros clínicos y antropométricos en mujeres mexicanas.

##### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la asociación entre obesidad y riesgo de desarrollar cáncer de mama.
- Determinar si existe asociación entre variables socio demográficas, clínicas, etc. en pacientes con cáncer de mama y obesidad.
- Definir parámetros antropométricos y grupos de riesgo en mujeres mexicanas con obesidad y cáncer de mama.

## 6. MATERIAL Y METODOS

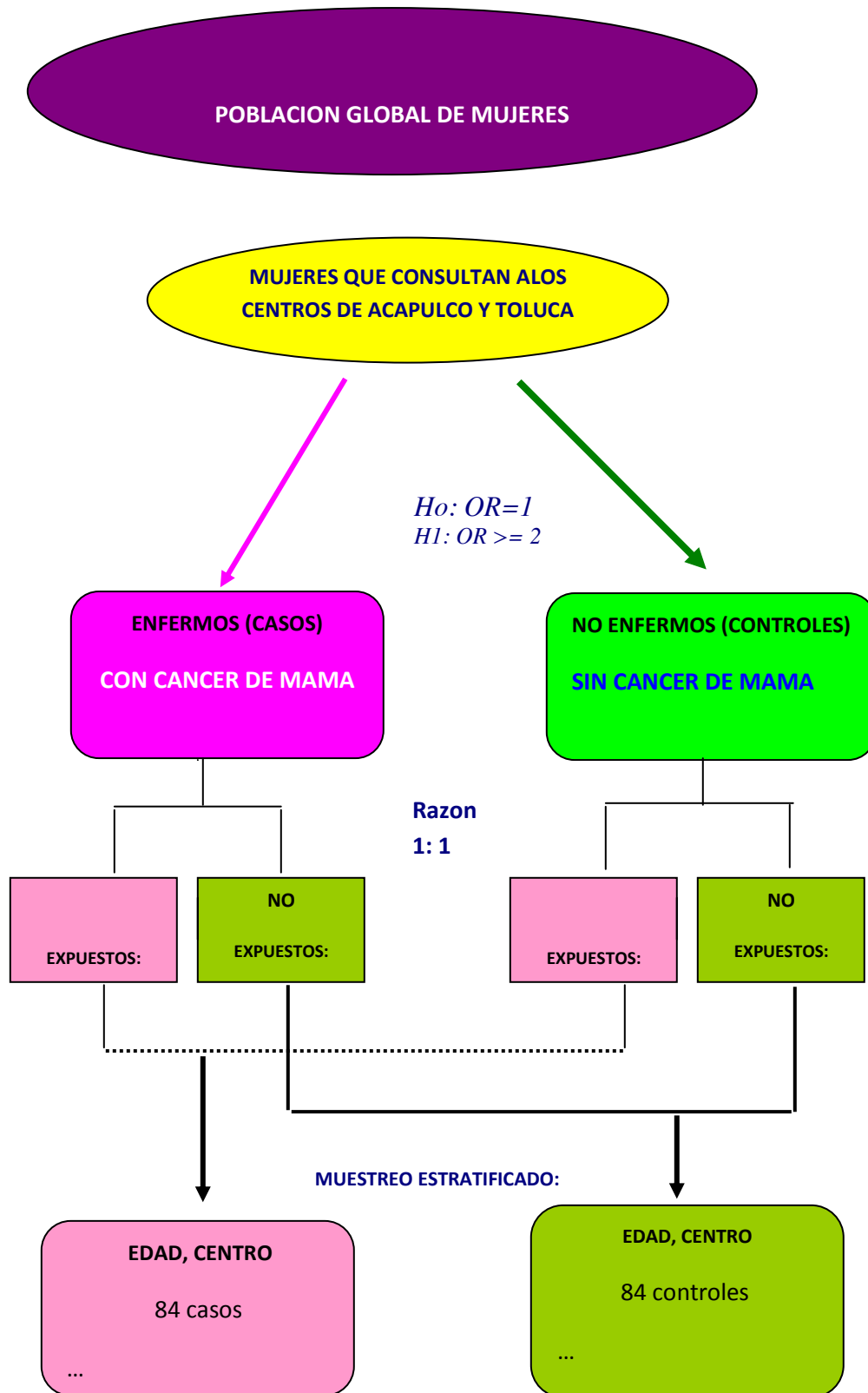
### 6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es: Estudio Observacional, Analítico de Casos y Controles, realizado en 2 Centros participantes: Acapulco y Toluca, desde marzo de 2009 a marzo de 2010.

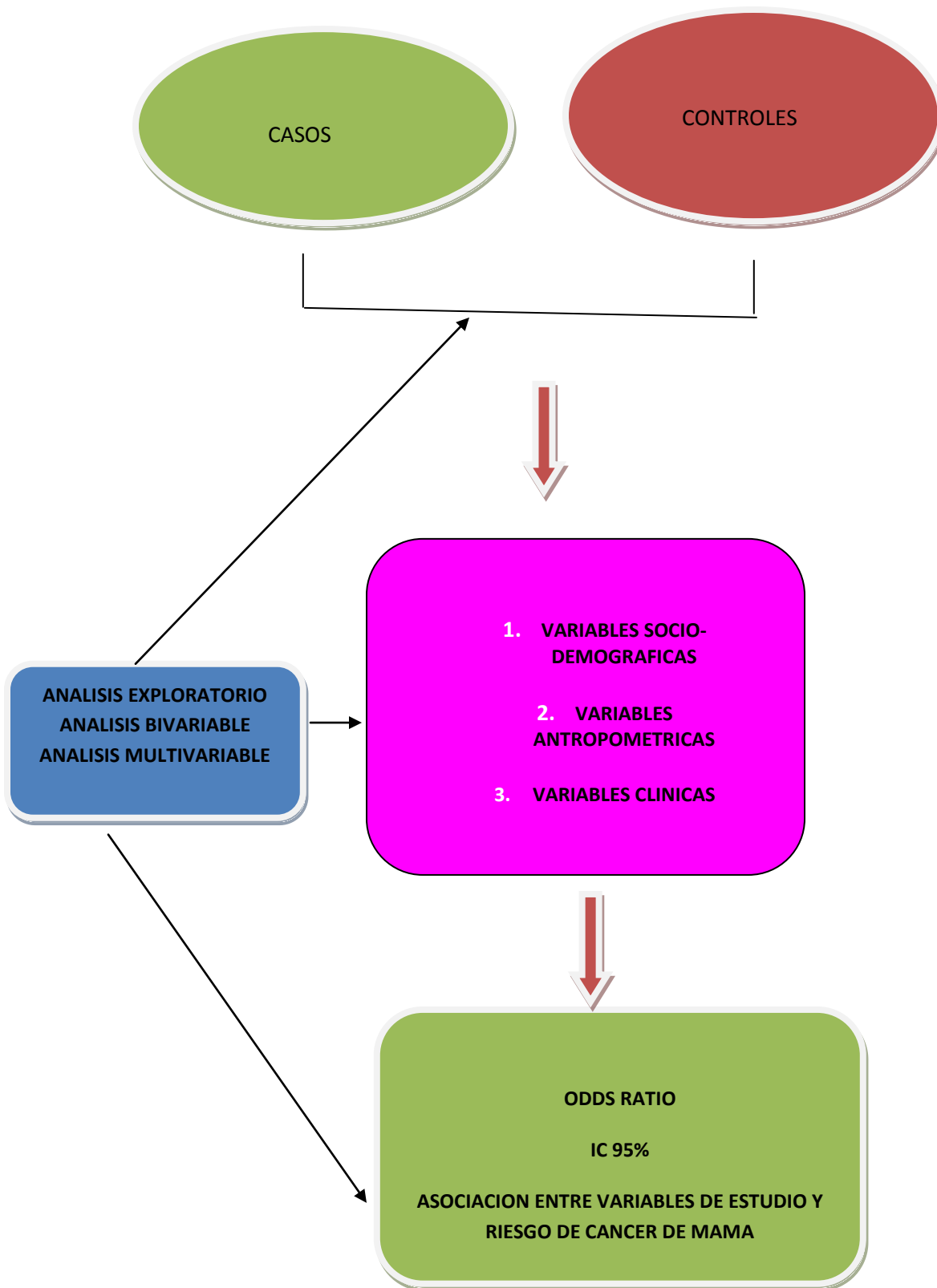
Se eligió este diseño por ser adecuado en tiempo y forma para la hipótesis de trabajo, y porque nos daría la base de asociación entre obesidad y cáncer de mama para proponer posteriormente un estudio prospectivo, experimental. Actualmente los estudios de casos y controles van más allá de la investigación etiológica, y se aplican a enfermedades crónicas y poco frecuentes, pero también son útiles para problemas de salud comunitaria. La ventaja en relación a ensayos clínicos es que estos últimos son costosos, poco factibles y algunas veces con limitantes de problemas éticos.

Con la aceptación y aprobación del estudio por el comité de investigación y ética hospitalario se realizó un estudio de casos y controles en 84 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (obesas y no obesas) que cumplan con los criterios de inclusión y que acepten la participación en el estudio previa firma de la carta de consentimiento informado, utilizando a 84 pacientes como controles (obesas y no obesas) seleccionándose por edad y centro participante y asegurando mediante exploración física mamaria, ultrasonografía y/o mastografía la exclusión de aquellas mujeres que presenten cáncer de mama, en el momento de la selección.

DISEÑO ESQUEMATICO:



**ANALISIS ESQUEMATICO**



## 6.2 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

El universo de trabajo está definido por la población de mujeres de Acapulco y Toluca mayores de 25 años.

La muestra del estudio resulta:

*Definición de Casos:* Se consideró como casos a las mujeres de 25 años o más de edad, con reciente diagnóstico de cáncer de mama (en los últimos 6 meses) con confirmación histopatológica (Biopsia o PAAF: punción aspiración con aguja fina), vistas en ambos centros participantes y que reunieron los criterios de inclusión y aceptaron participar del estudio.

*Definición de Controles:* Se definió como control a las mujeres de 25 años o más de edad, sin diagnóstico de cáncer de mama: por examen clínico, mastografía y/o ultrasonido, usuarias de los centros participantes en Toluca y Acapulco, y provenientes de la misma población de los casos. Los controles fueron incluidos simultáneamente de ambos centros en el mismo periodo de estudio, debían reunir los criterios de inclusión de controles y fueron seleccionados por muestreo aleatorio simple del listado de pacientes con mastografía normal, incluidos por edad similar a los casos ( $\pm 5$  años) y que aceptaran participar del estudio.

La razón caso-control fue de 1:1, seleccionados por fecha de enrolamiento ( $\pm 3$  meses) por cada caso se incluyó un control.

Los Controles pertenecen a mujeres sin cáncer de mama extraídas de las mismas poblaciones: casos y controles de Acapulco y casos y controles de Toluca, estratificados por edad. El grupo de casos y de controles son similares, tanto en expuestos (obesidad) como en no expuestos (sin obesidad), solo se diferencian en que los casos tienen el diagnóstico de cáncer de mama y los controles no.



### 6.3 CRITERIOS DE INVESTIGACION

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

#### CASOS:

1. Que acepte participar del estudio y firme su consentimiento informado, en uno de los Centros participantes.
2. Femenino mayor de 25 años de edad.
3. Expuestos: Obesidad con  $IMC > 30$  o mayor de 27 en pacientes con talla baja.
4. No expuestos: No obesas, con  $IMC < 30$  o menor de 27 en pacientes con talla baja.
5. Con diagnostico histopatológico confirmado de cáncer de mama avanzado, etapa clínica III y IV.

#### CONTROLES:

1. Que acepte participar del estudio y firme su consentimiento informado
2. Femenino mayor de 25 años de edad.
3. Expuestos: Obesidad con  $IMC > 30$  o mayor de 27 en pacientes con talla baja.
4. No expuestos: No obesas, con  $IMC < 30$  o menor de 27 en pacientes con talla baja.
5. Negativo a diagnostico de Cáncer de Mama, al momento de su ingreso al estudio.

## CRITERIOS DE EXCLUSION:

### CASOS Y CONTROLES

1. Pacientes en los que no se disponga de datos necesarios y suficientes para el estudio.
2. Pacientes en los que no se cumpla o complete alguna fase del estudio.
3. Retiro de consentimiento informado.

## 6.4 VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACION

### VARIABLES PREDICTORAS O DE EFECTO (INDEPENDIENTES):

- Obesidad
- IMC
- ICC
- Paridad
- Diabetes
- Tabaco
- Alcohol
- Ejercicio
- Anticonceptivos Hormonales
- Otros.

### VARIABLE DE EFECTO O DESENLACE (DEPENDIENTE):

- Cáncer de Mama

## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
SEXO	Diferencia física de los órganos sexuales que distingue al individuo en hombre-mujer	Características fenotípicas de hombre/Mujer	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
ÍNDICE DE MASA CORPORAL: IMC	Indicador antropométrico de la relación entre el peso y la estatura que permite identificar sobrepeso u obesidad	Cálculo basado en el peso dividido por la estatura al cuadrado en Kg. / m <sup>2</sup>	Cuantitativa Continua	Kg / m <sup>2</sup>
TENSION ARTERIAL: TA	Fuerza que se aplica sobre las paredes de las arterias a medida que el corazón bombea sangre a través del cuerpo	Presión arterial determinada por esfigmomanómetro de mercurio, se mide de acuerdo a las disposiciones de la NOM-030-SSA2-1999.	Cuantitativa continua	mm de Hg
Diabetes	Elevación de los niveles de glucemia en ayunas.	Dos o más valores elevados de glucemia por arriba de 120 mg/dl.	Cuantitativa Continua	mg / dl.
Uso de Anticonceptivos Orales	Utilización de medicamentos para la prevención de la concepción y la fecundación.	Se interrogó sobre el uso de anticonceptivos orales y el tiempo de utilización.	Cualitativa ordinal	SI NO
Ejercicio	Realización de actividad física programada aeróbica.	Se interrogo sobre la realización de actividad física programada aeróbica	Cualitativa ordinal	SI NO
Paridad	Número total de hijos que presento en su vida.	Se interrogo sobre el número real de hijos que tuvo.	Cuantitativa Discreta	Número de hijos.
Diámetro Cintura	Circunferencia medida a nivel de la cintura. Indicador de obesidad central.	Calculo basado en la medición con una cinta métrica colocada a nivel de las crestas iliacas.	Cuantitativa Continua	cm.
Índice Cintura Cadera: ICC	Relación o índice entre el diámetro de cintura y cadera	Se obtiene midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos.	Cuantitativa Continua	cm.
Alcohol	Consumo de bebidas alcohólicas.	Antecedente de consumo leve a moderado de alcohol	Cualitativa Ordinal	SI NO
Tabaquismo.	Uso de tabaco.	Antecedente de consumo de tabaco	Cualitativa Ordinal	SI NO

## 6.5 INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

1. Cuestionario Sistematizado para casos y controles ( ver anexo 3)
2. Expedientes clínicos de los casos (cáncer de mama)
3. Estadímetro de pared marca SECA: para Talla.
4. Cinta métrica de fibra de vidrio marca Gülick: ICC.
5. Equipo marca TANITA TBF-300: Peso y Grasa.

## 6.6 DESARROLLO DEL PROYECTO

### **Descripción del Estudio**

#### **Primera Fase;**

Se invitó a participar del estudio a las pacientes con cáncer de mama obesas y no obesa vistas en el Centro Oncológico Acapulco e IMSS-Toluca, mujeres mayores de 25 años que cumplan con los criterios de inclusión.

Se realizaron pláticas dirigidas a las potenciales participantes sobre los objetivos del estudio, la importancia de su participación y los potenciales beneficios que pudieran brindar los resultados del trabajo, así como sobre la forma correcta de responder a los cuestionarios.

Las encuestas fueron tomadas por un investigador coordinador, que fue responsable de la supervisión y revisión del llenado completo y

correcto de las encuestas aplicadas. La información de los casos se complementó con los expedientes clínicos de dichas pacientes en ambos Centros participantes.

### **Segunda Fase:**

Comprende la identificación de las mujeres mayores de 25 años de edad que cumplan con los criterios de inclusión y que acudan a la Unidad Oncológica del CENTRO ONCOLÓGICO ACAPULCO y el IMSS-Toluca, Delegación Estado de México poniente, con diagnóstico de cáncer de mama los casos y sin él los controles, obesas con un IMC > 30 y mujeres con cáncer de mama no obesas IMC<30.

La información sobre características demográficas y sociales se colectó a base de reactivos estándar para recolección de datos sobre: edad, sexo, composición familiar, estado civil, escolaridad, categoría laboral.

Estos cuestionarios colectaron también datos sobre la historia familiar de cáncer, y otros antecedentes personales: tabaco, alcohol, uso de anticonceptivos hormonales, así como antecedente de diabetes, hipertensión arterial, etc.

Se llevarán a cabo también algunas mediciones clínicas como el peso, la talla y los perímetros de cintura y cadera de las participantes.

Las mediciones de distribución de grasa corporal se realizan por medio de mediciones con cinta métrica: perímetro de cintura, a la altura de la cicatriz umbilical, y cadera, en su perímetro más ancho.

### **Mediciones antropométricas:**

La talla se midió en un estadímetro de pared marca SECA; pegado en la pared (0-200 cm.), se coloca al individuo de pie, descalzo, pies juntos, rodillas estiradas, talones glúteos y espalda en contacto con la pared, cabeza erguida (posición en plano de Frankfurt) y haciendo contactar con la misma un tope móvil se registra la medida en cm.

La circunferencia de cintura y de cadera se midió con cinta métrica de fibra de vidrio marca Gülick; el peso y la grasa corporal serán determinados con un equipo marca TANITA TBF-300 con precisión de 100 g (capacidad de 200 Kg.). Que cuenta con detección de impedancia bioeléctrica; Antes de iniciar la medición se controla la precisión de la báscula, la medición se realiza con la paciente con ropa ligera y sin zapatos, sin apoyarse en ningún sitio, se registra el peso completo en kilos y gramos.

El Índice de Masa Corporal (IMC) y el Índice Cintura/Cadera serán calculados a partir de las mediciones anteriores.

### **6.7 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

El periodo de estudio abarco de marzo de 2009 a marzo de 2010.

**Unidad de análisis:** Mujeres de 25 a 80 años de edad usuarias de los servicios de las Unidades Médicas CENTRO ONCOLOGICO ACAPULCO y del IMSS Toluca, Estado de México.

**Unidad de muestreo:** Pacientes del Centro Oncológico Acapulco-FOMEX-Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guerrero

y de las Unidades de Medicina familiar del IMSS, Unidad de Medicina ambulatoria del IMSS-Toluca.

### **Tiempo aproximado de duración del estudio:**

La duración aproximada del proyecto es de 18 meses, con cortes semestrales y se realizará de acuerdo al cronograma de actividades.

## **6.8 TAMAÑO DE MUESTRA**

Se incluyeron 168 pacientes como casos y controles los cuales fueron obtenidos según la fórmula de Fleiss para el tamaño de la muestra.

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

**N= 168**

### Análisis para el Cálculo del Tamaño de la Muestra Casos y Controles

#### Estimación de una ODDS RATIO

En los estudios de casos y controles, la magnitud de la asociación se estima mediante la odds ratio (OR). Se trata de una asociación similar a la de la estimación de un RR, en la que debe conocerse la proporción de exposición esperada en los controles (P1) y fijar la magnitud de OR

que se desea detectar. Análogamente a la situación anterior, la proporción esperada de exposición entre los casos es:

$$P2 = \frac{(P1)(OR)}{[1 + P1(OR - 1)]}$$

Aplicando la formula arriba mencionada, y según la tabla E se determina:

P1= 40 % de Obesidad en Controles= 0.4

P2= 70% de Obesidad en Casos= 0.7

La obesidad en mujeres Mexicanas va de 40-60 %.

OR: 3

N-teórico = 70 x Grupo.

Corrección por Pérdidas o datos incompletos: 20%

N-ajustado= 84 por Grupo. (84 casos y 84 controles): 168.

Los datos necesarios para la estimación del tamaño de la muestra en un diseño de casos y controles son: prevalencia estimada de la exposición en el grupo control ( $P_0$ ), la magnitud de la asociación expresada en razones de momios, probabilidad de error tipo I o Alfa, probabilidad de error tipo II o B, y el poder estadístico de la prueba (1-B).



En nuestro protocolo el tamaño de la muestra para un nivel de significancia de un 95% (el riesgo alfa= 0.05 bilateral), un poder de 90% (riesgo beta: 1-Poder.  $\beta=0.10$ ) y un estimado mínimo de OR=3, con un control por caso, y una prevalencia estimada de exposición en el grupo control (obesidad de 40%), se requieren un total de 168 pacientes.

## 6.8 CRONOGRAMA

El siguiente protocolo se llevara a cabo de acuerdo al siguiente cronograma de actividades.

### **CRONOGRAMA DE GANTT**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>TIEMPO</b>	<b>1er. Trimestre</b>	<b>2º. Trimestre</b>	<b>3er. Trimestre</b>	<b>4º. Trimestre</b>
Captación de pacientes	Ideal Real	XXX	XXXXXXX		
Medidas Antropométricas	Ideal Real	XXX	XXXXXXX	XXXXXXXXX	
Laboratorio (NA)	Ideal Real	XXX	XXXXXXX		
Recolección y almacenamiento de datos	Ideal Real			XXX	XXX
Tabulación de resultados	Ideal Real			XXX	XXX
Conclusiones y publicación	Ideal Real			XXXX	XXXXXXXXX
Preparación trabajo final	Ideal Real				XXXXXXX
Presentación de la Tesis	Ideal Real				XXXXXXXXXX

Cuarto Semestre: Agosto –Noviembre de 2010.

## 6.9 DISEÑO DE ANALISIS

Todos los datos fueron guardados en una base electrónica, utilizando el paquete estadístico "*Software Statistical Package for Social Sciences*" SPSS versión 16.0

En una primera etapa se utilizaron los métodos habituales de análisis univariado exploratorio, observando la distribución de las variables de interés por estadística descriptiva. La diferencia entre casos y controles, se analizaran utilizando pruebas estadísticas no paramétricas [*Chi cuadrada, para comparar distribuciones de frecuencia*] o paramétricas (*T de Student*), evaluando la consistencia, de acuerdo a la distribución de las variables de interés.

En una segunda etapa, se realizó un análisis bivariado por regresión logística condicionada de un factor (OR crudos).

En una tercera etapa, finalmente un análisis multivariado con *regresión logística* para casos y controles para estimar Odds Ratio ajustados e Intervalos de Confianza de 95% para la asociación entre riesgo de cáncer de mama y las variables de estudio. Todos los datos son presentados en cuadros y gráficas. El análisis multivariado y la estratificación previa de los pacientes nos permitieron controlar las variables de confusión.

Finalmente como medida de impacto se utilizó el riesgo atribuible poblacional (RAP) para casos y controles, calculado a partir de la siguiente fórmula:

$$RAP = \frac{PE (OR - 1)}{PE (OR - 1) + 1}$$

En donde PE: Proporción de la población expuesta.

OR: Odds Ratio.

## **7. IMPLICACIONES ETICAS**

a) El proyecto fue registrado y autorizado por los comités de investigación y ética institucional.

b) Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado previo a su participación en el estudio y permitir que la información registrada en los cuestionarios, más la información adicional derivada de estudios de laboratorio y gabinete así como de algunas muestras biológicas sea manejada por los investigadores responsables

c) Para garantizar la confidencialidad de los participantes, a su ingreso se les proporcionó un número de folio que los identificó durante todo el estudio, anotando únicamente en una base de datos especial que

manejarán únicamente los investigadores responsables del proyecto el nombre y dirección del participante para posibles aclaraciones.

Dicho consentimiento informado será realizado respetando los criterios de voluntario, libre, informado, confidencial y con posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento.

Por tratarse de un estudio observacional, sin manipulación de variables o intervención experimental, no presenta dilemas éticos propios de los ensayos clínicos y/o riesgos de exposición innecesarios.

El presente estudio se hizo acorde a la "Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial" que establece los principios éticos para las investigaciones médicas en los seres humanos. Asamblea General 52<sup>a</sup>, en Edimburgo, Escocia en Octubre de 2000. Que tiene como principios básicos para toda la investigación médica: *Es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.*

Para tomar parte de un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen en relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en la investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

Esta investigación de acuerdo con la "Ley General de Salud" de México y con su "Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud" en su Título 2<sup>o</sup>, Capítulo 1<sup>o</sup>, Artículo 17, Fracción I, se consideró como "Investigación sin riesgo". Ya que en este estudio se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de

expedientes clínicos y otros en los que no se le identifiquen ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Este estudio se apegó a los postulados de Helsinki, se requirió del consentimiento informado y autorizado por los pacientes, toda la información fue confidencial y se apego a las normas de buena práctica clínica.

## **8. ORGANIZACIÓN**

### **8.1 TÉCNICAS, MATERIALES E INSTRUMENTOS**

Todas las mediciones serán estandarizadas y realizadas por personal previamente entrenado y homogeneizado para reducir las variaciones inter e intra-observador, utilizando la técnica de Martorell.

### **8.2 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.**

Se llevará a cabo mediante supervisiones programadas para cubrir cada uno de los apartados descritos en el protocolo así como para capacitar adecuadamente a los integrantes del equipo es decir, co-investigadores, encuestadores, médicos, químicos, enfermeras, secretarias y demás personal.

### **8.3 Utilidad:**

- La obesidad y el cáncer de mama constituyen actualmente enfermedades crónicas de gran importancia en México, y son verdaderos problemas de salud pública a nivel mundial.
- Un mayor conocimiento de la relación entre obesidad y riesgo de cáncer de mama, así como las otras variables de estudio y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, nos permitiría intervenir en las poblaciones de riesgo con medidas preventivas y correctivas, diagnósticos oportunos y nuevas posibilidades terapéuticas y pronósticas.

**9. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO***Áreas de Aplicación:****SALUD PÚBLICA, ONCOLOGIA, GINECOLOGIA, METABOLISMO.***

Autofinanciamiento, así como la colaboración con organizaciones privadas.

**Costo del estudio con el desglose:**

	Costo unitario	Gasto mensual	Número de unidades	tiempo meses	Total
<b>Gasto Corriente</b>					
Transporte y viáticos		1500	1	12	18000
Congresos		2	20000	1	40000
<b>Subtotal</b>					<b>58000</b>
Enfermeras en salud pública	8-14Hrs y de 14-16:00hrs	4500	4	4	72000
Apoyo para recursos humanos		3000	1	12	36000
Administrador		1000	1	12	12000
Capturista	8:00-15:00 hrs	3000	1	6	18000
<b>Subtotal</b>					<b>138000</b>
<b>Gasto Inversión</b>					
Computadora		1	30000	1	30000
Software transcribir		1	4000	1	4000
Impresora/fotocopiadora		1	20000	1	20000
<b>Subtotal</b>					<b>54000</b>
Impresión instrumentos		5	2500	1	12500
Mensajería		1	3000	3	9000
Edición artículos inglés		2	10000	1	20000



<b>Subtotal</b>					<b>41500</b>
<b>Insumos</b>					
Bascula TANITA		1000	1	2	2000
Baumanómetro		400	1	1	400
Estetoscopio		1200	1	1	1200
Cinta métrica		50	2	1	100
Estadímetro		800	1	1	800
<b>Subtotal</b>					<b>4500</b>
<b>Subtotal</b>					<b>133200</b>
<b>Gasto Corriente</b>					<b>138000</b>
<b>Gasto de Inversión</b>					<b>41000</b>
<b>Insumos</b>					<b>4500</b>
<b>Total</b>					
					<b>183,500</b>

## 10. RESULTADOS.

### Características de la población de estudio

De los 200 pacientes invitados al estudio, 168 de ellos: 84 casos y 84 controles reunieron los criterios y accedieron a ser incluidos a participar. Los casos fueron seleccionados según el diseño inicial, tomando en cuenta los parámetros de edad y centro de inclusión, a razón de un control para cada caso seleccionado. Los casos excluidos no mostraron diferencias significativas en las variables de interés.

De la población analizada, las características de selección se muestran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. CARACTERISTICAS DE CASOS Y CONTROLES POR VARIABLES DE ESTRATIFICACION**

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	Valor p*
<b>EDAD</b>	50.69±11.25	48.95±13.03	NS
<b>SEXO</b>			
<b>FEM</b>	84 (100%)	84 (100%)	NS
<b>MAS</b>	----	----	
<b>CENTRO</b>			
<b>ACAP</b>	40 (47.62%)	40 (47.62%)	NS
<b>TOLU</b>	44 (52.38%)	44 (52.38%)	
* p-Value = T de Student			
P=0.356 para edad.			

Globalmente las características sociodemográficas, por estado civil, 142 mujeres eran casadas, 23 solteras y 3 de ellas separadas. Respecto a ocupación 99 de ellas amas de casa, 56 empleadas y 13 ocupación diferente. Por nivel de educación, 33 mujeres eran analfabetas, 50 hasta primaria, 34 hasta secundaria, 36 bachillerato y 15 universitarias. El 21.4% reportaron positivas para tabaco y un 33% respondieron ingerir bebidas alcohólicas. Respecto a otras patologías el 27.4% tenían diagnóstico previo de diabetes y el 22% de ellas hipertensión arterial. Respecto a ejercicio, el 41.7 % respondió que realizaban algún tipo de ejercicio, y un 58.3% nunca realiza ejercicio.

Cuando comparamos casos y controles, no hubo diferencias significativas en relación a las variables socio-demográficas estudiadas, estado civil obtuvimos que: casadas 70 (83.3%) en casos, y 72 (85.7%) en controles, en relación a ocupación ama de casa: 47 (56%) y 52 (61.9) respectivamente. En cuanto a educación evaluamos el porcentaje de analfabetismo obteniendo 22 (26.2%) y 11 (13.1%) respectivamente. En cuanto a ejercicio o actividad física (al menos 3 veces por semana) el 61 (72.6%) en los casos y 39 (46.4%) en los controles respondieron positivamente.

La distribución de las pacientes según los cuatro subgrupos casos y controles, obesas y no obesas se muestra en el cuadro 2 y la figura 1.

El histograma de la edad se muestra en la Fig. 2. La comparación por edad en casos y controles en la Fig.3

**Cuadro 2. DISTRIBUCION SEGÚN LOS CUATRO SUBGRUPOS**

**CUATRO\_SUBGRUPOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	<b>CASOS OBESAS</b>	57	33.9	33.9	33.9
	<b>CASOS NO OBESOS</b>	27	16.1	16.1	50.0
	<b>CONTROLES OBESAS</b>	34	20.2	20.2	70.2
	<b>CONTROLES NO OBESAS</b>	50	29.8	29.8	100.0
	<b>Total</b>	168	100.0	100.0	

**Fig. 1. DISPERSION SEGÚN IMC Y SUBGRUPOS DE PACIENTES**

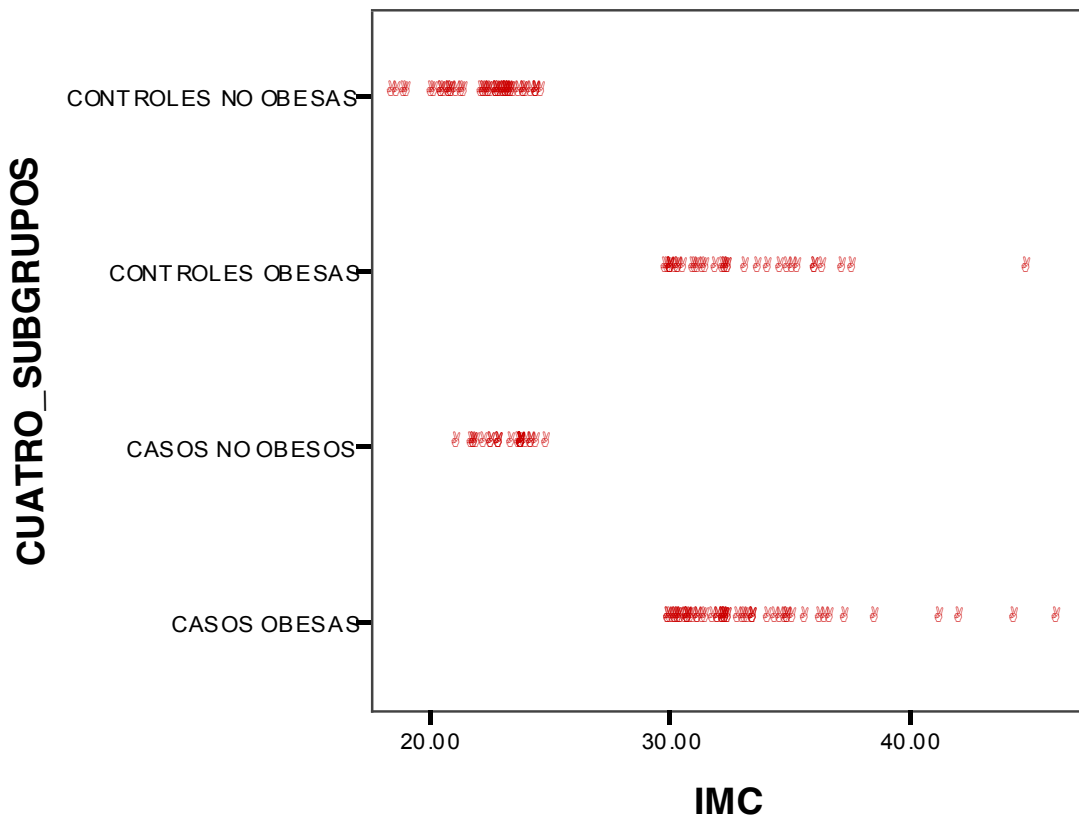
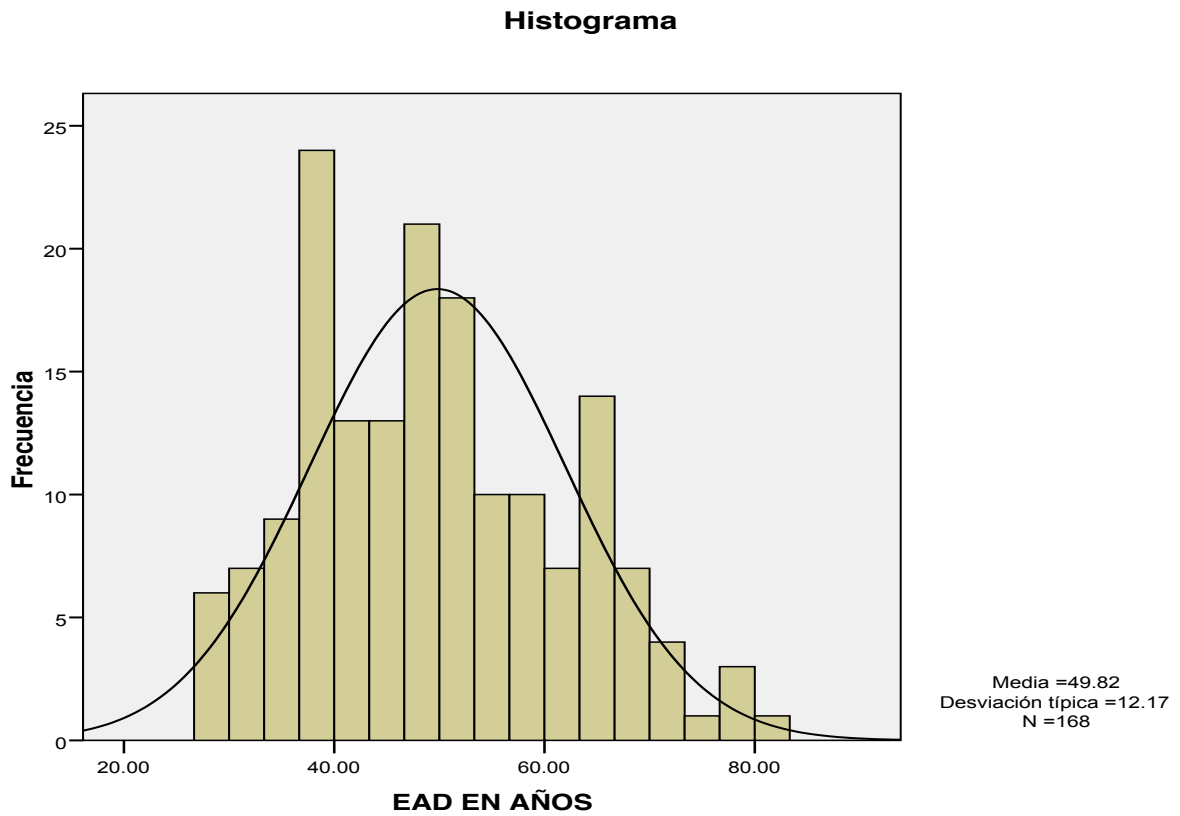


Fig. 2 HISTOGRAMA DE CASOS Y CONTROLES POR EDAD



**Cuadro 3. ESTADISTICOS POR EDAD**

**Estadísticos**

EAD EN AÑOS

N	Válidos	168
	Perdidos	0
Media		49.8214
Mediana		48.5000
Moda		40.00(a)
DE		12.16962
Varianza		148.100
Mínimo		29.00
Máximo		81.00
Suma		8370.00
Percentiles	25	40.0000
	50	48.5000
	75	59.0000

a Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Fig. 3 GRAFICO DE CAJAS.

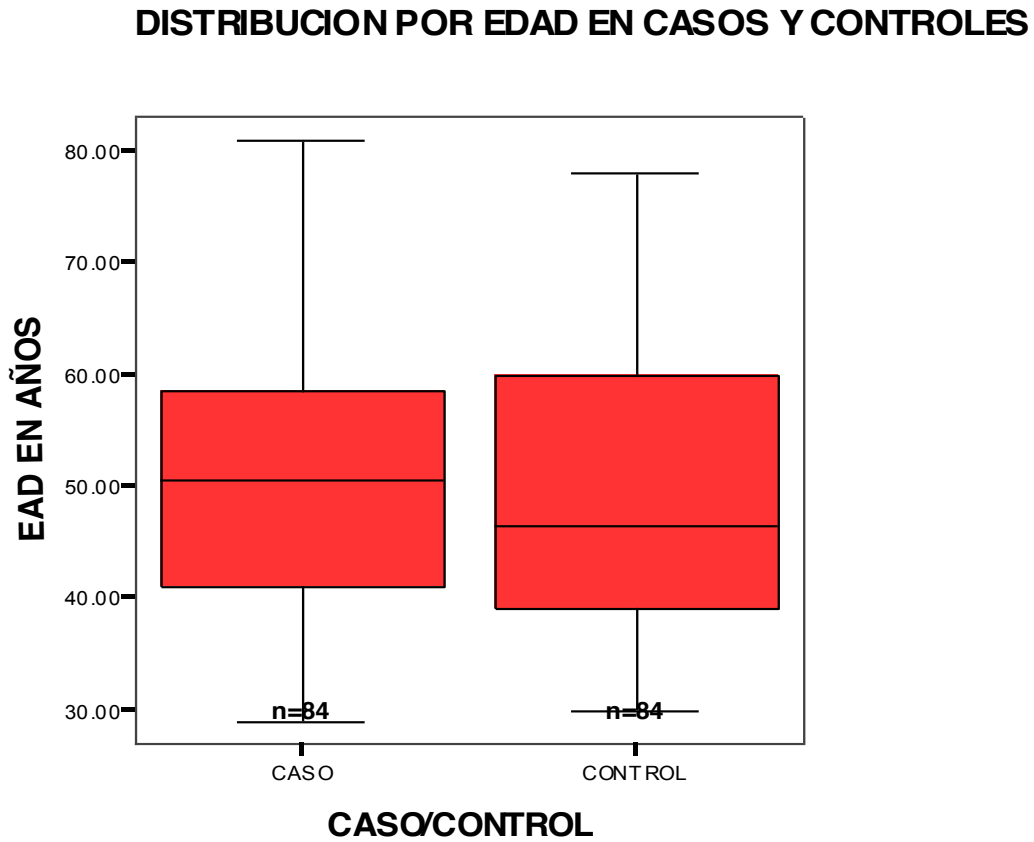


Fig. 4 GRAFICO DE CAJAS

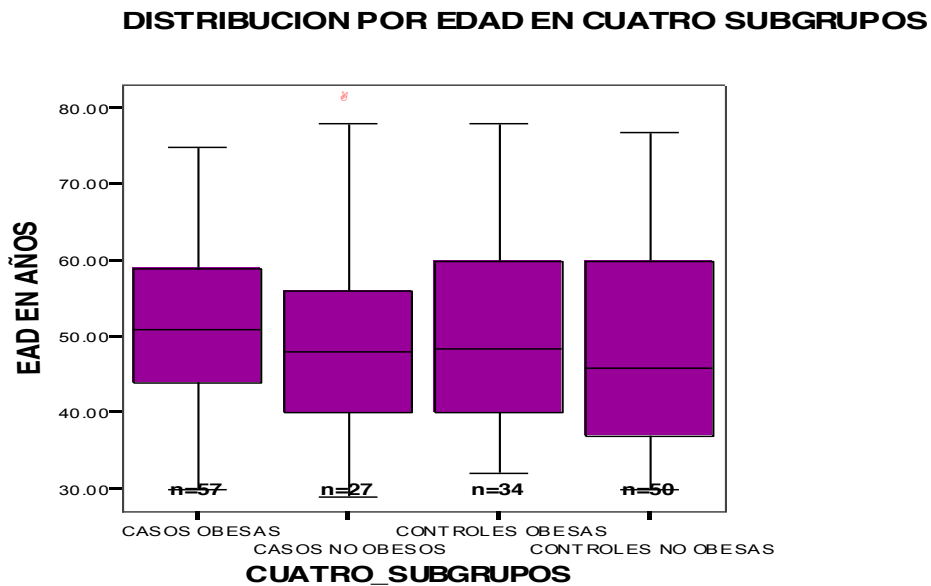
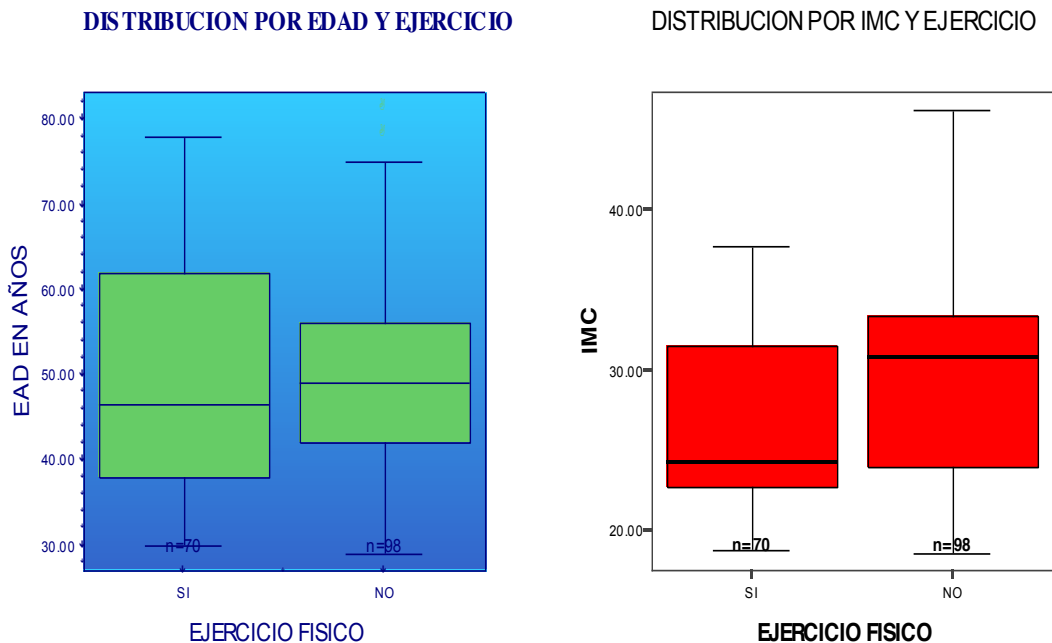


Fig. 5 y 6. GRAFICO DE CAJAS



Quando analizamos el Índice de Masa Corporal (IMC), como marcador de obesidad, dividimos en nuestro estudio a las pacientes en 4 grupos: no obesas (IMC<30), obesidad leve (IMC: 30-33.9), obesidad moderada (IMC: 34-37.9) y obesidad severa (IMC>38). El cuadro 4 muestra los estadísticos de IMC.

**Estadísticos**

CUADRO 4. INDICE DE MASA CORPORAL

N	Válidos	168
	Perdidos	0
Media		28.4883
Mediana		30.2000
Moda		24.00
DE.		5.89922
Varianza		34.801
Mínimo		18.60
Máximo		46.20
Suma		4786.04
Percentiles	25	23.2250
	50	30.2000
	75	32.5000

CUADRO 5 GRADOS DE OBESIDAD

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO OBESAS	77	45.8	45.8	45.8
	OBESIDAD LEVE	63	37.5	37.5	83.3
	OBESIDAD MODERADA	22	13.1	13.1	96.4
	OBESIDAD SEVERA	6	3.6	3.6	100.0
	Total	168	100.0	100.0	

Fig. 7 GRAFICO DE CAJAS.

DISTRIBUCION POR IMC Y GRADO DE OBESIDAD

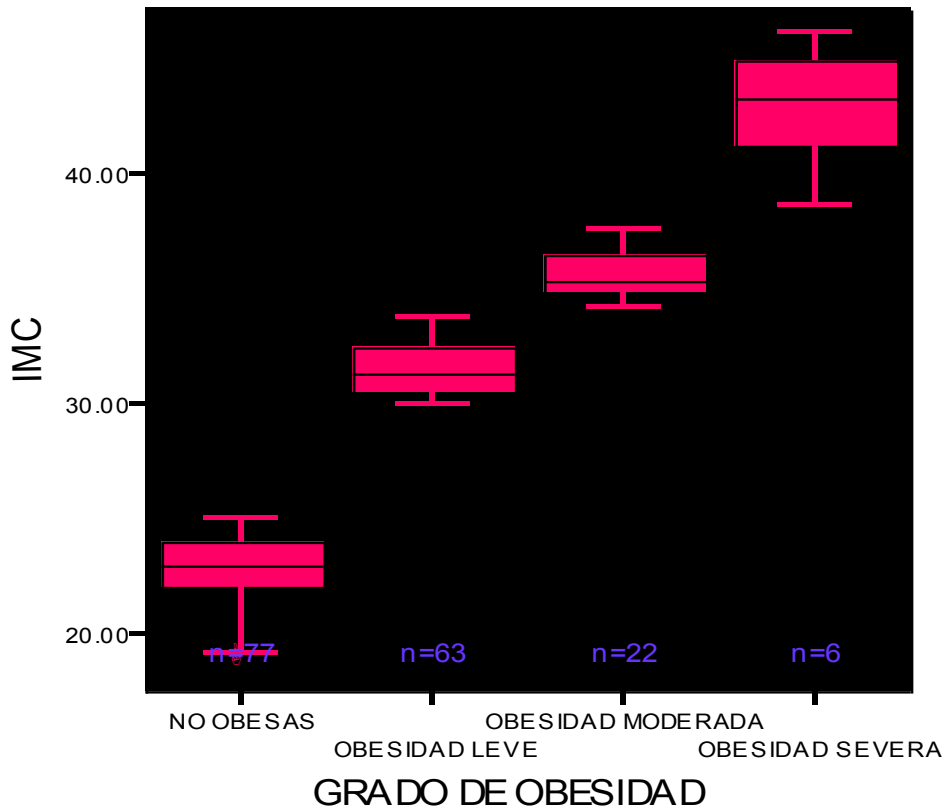
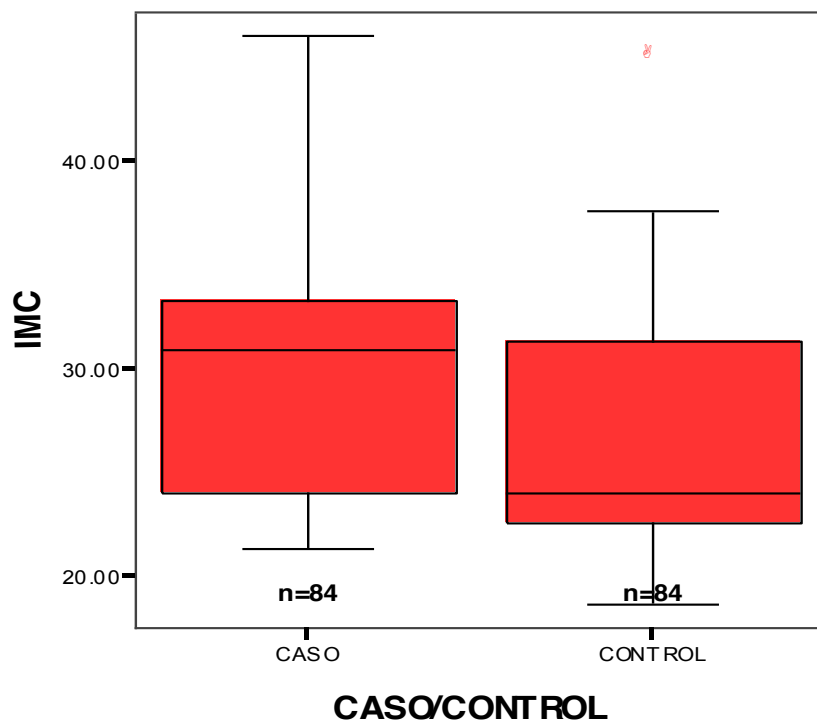


Fig. 8 GRAFICO DE CAJAS



**DISTRIBUCION POR IMC Y CASOS Y CONTROLES**

Claramente la media del IMC en los casos estuvo por arriba de 30, y la media del IMC en los casos alrededor de los 25.

Los cuartiles 25 y 75 de casos y controles aparecen separados y diferentes.

Cuadro 6. Características Cuantitativas (medias) de Casos y Controles

VARIABLE	CASOS	CONTROLES	p*
Edad	50.69±11.25	48.95±13.03	0.356
Menarca	11.77±0.99	13.94±1.31	NS
Edad al primer Embarazo	22.33±6.78	20.52±4.49	0.043
Paridad	4.29±2.44	4.09±2.95	0.635
Menopausia	47.69±8.91	43.7±1.34	0.008
IMC	31.23±5.74	26.24±5.06	0.000
* Prueba de linealidad			

Luego analizamos el Índice Cintura Cadera (ICC), como otro marcador importante de obesidad.

Grafico 9. Histograma del ICC.

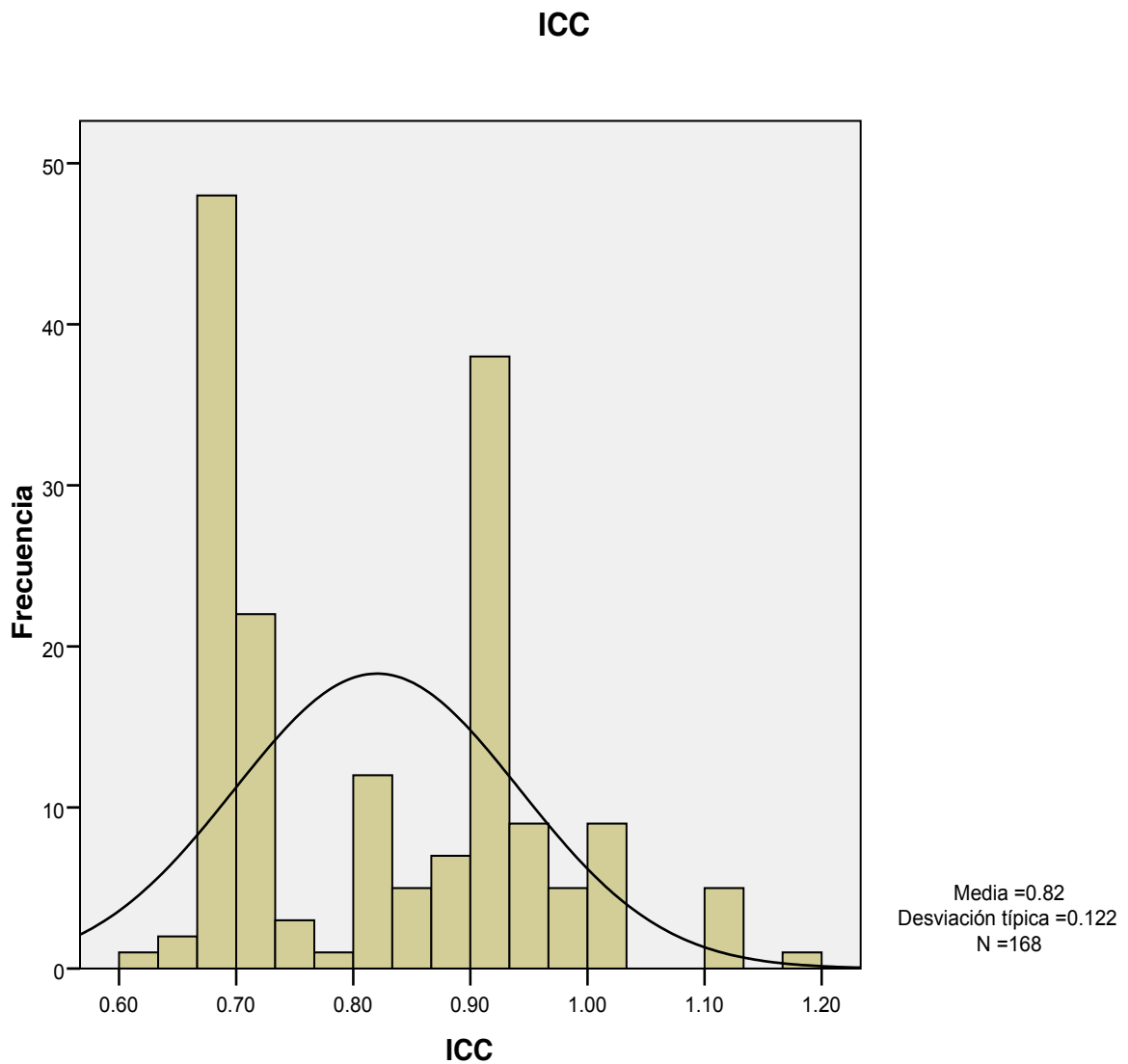
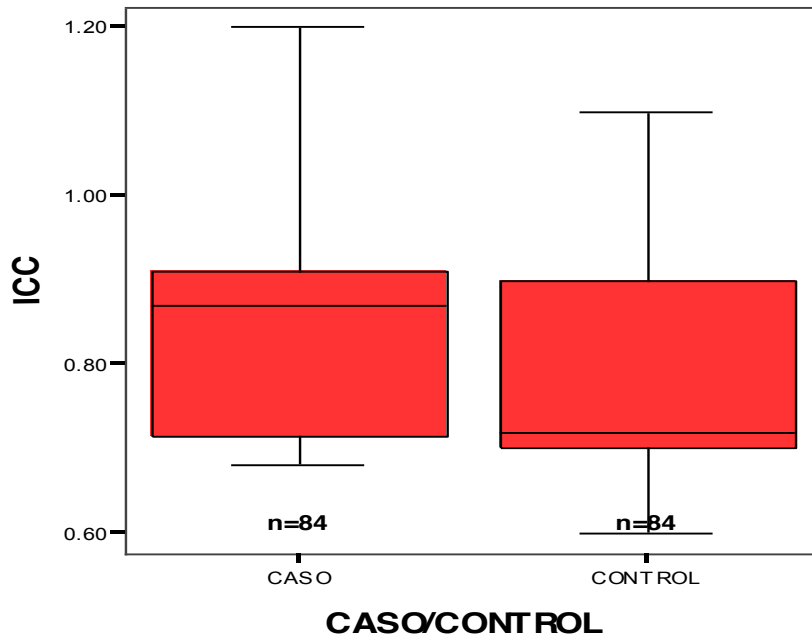


FIGURA 10 Y 11 GRAFICO DE CAJAS

**DISTRIBUCION POR ICC Y CASOS Y CONTROLES**



**DISTRIBUCION POR ICC Y CUATRO SUBGRUPOS DE PACIENTES**

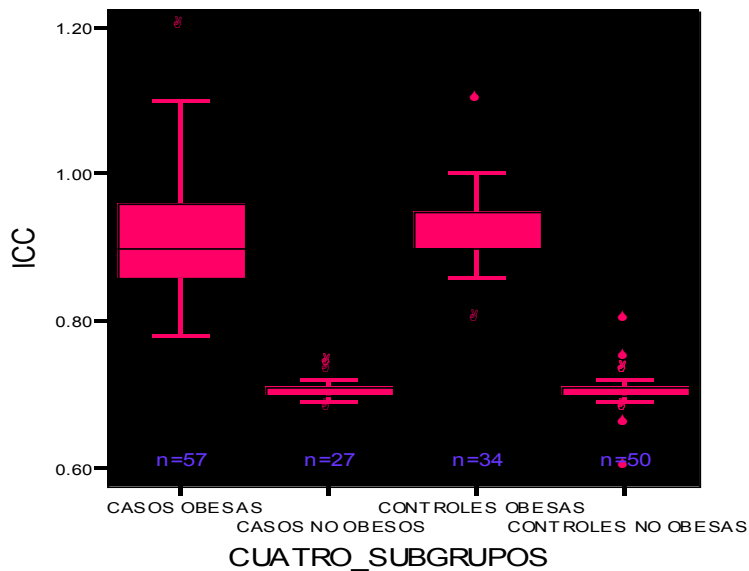
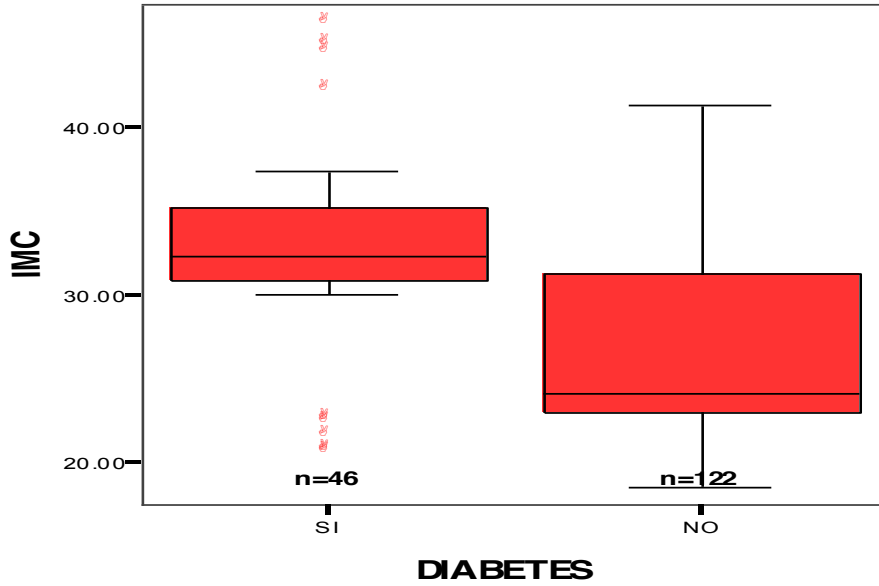


FIGURA 12 y 13 GRAFICOS DE CAJAS.

**IMC Y DIABETES**



**ICC Y DIABETES**

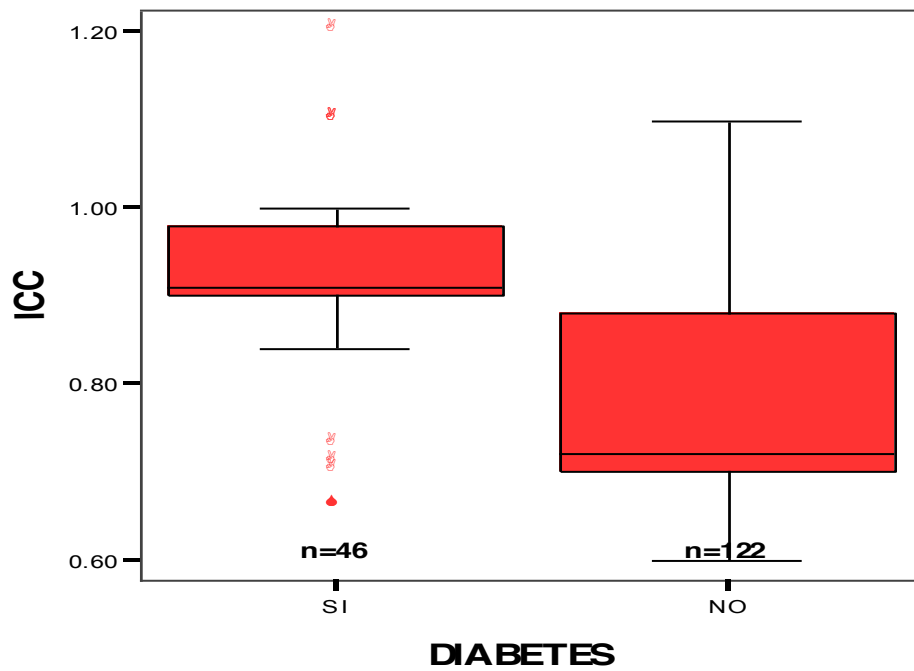
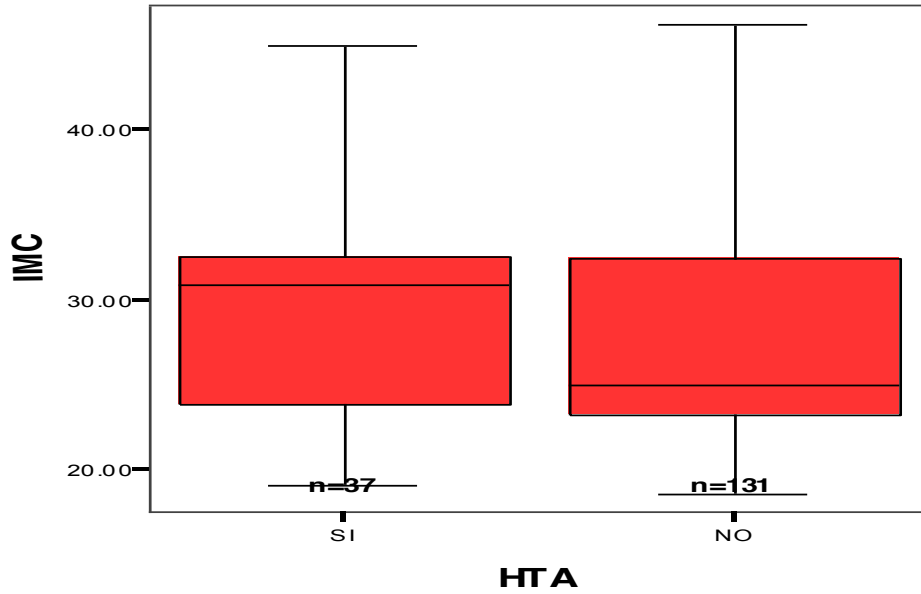


FIGURA 14 y 15 GRAFICOS DE CAJAS.

**IMC E HTA**



**ICC E HTA**

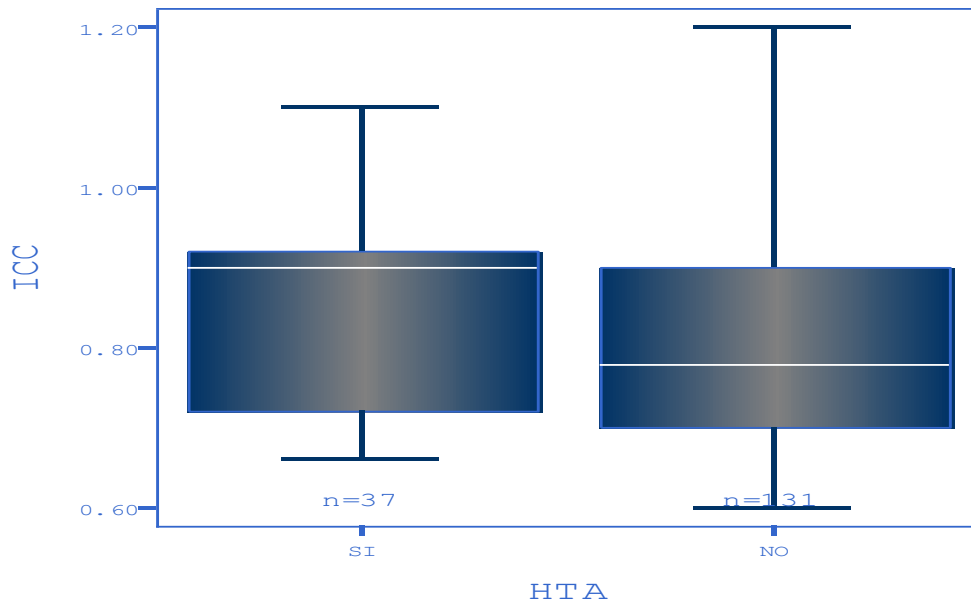
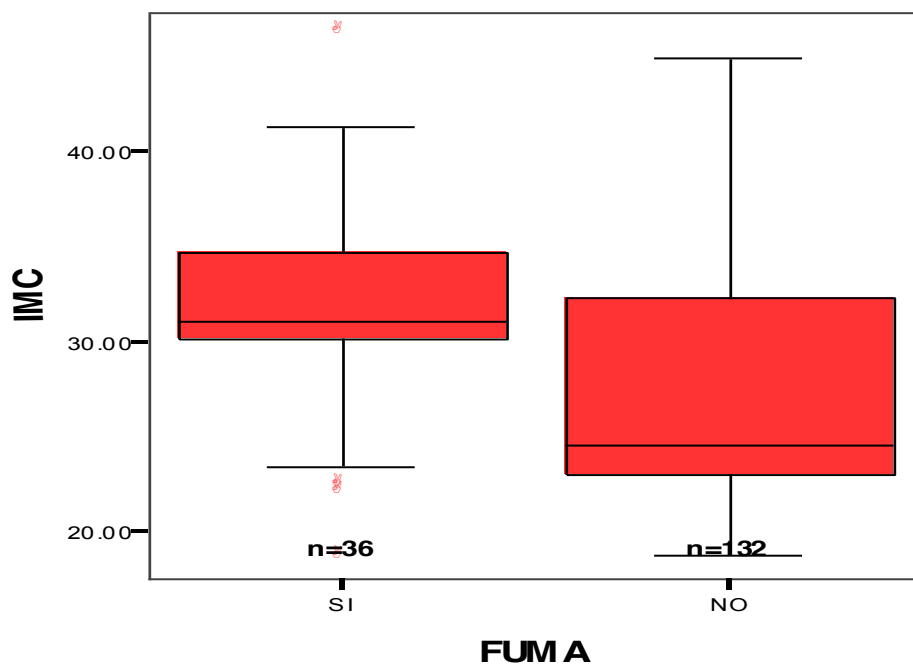


FIGURA 16 y 17 GRAFICOS DE CAJAS.

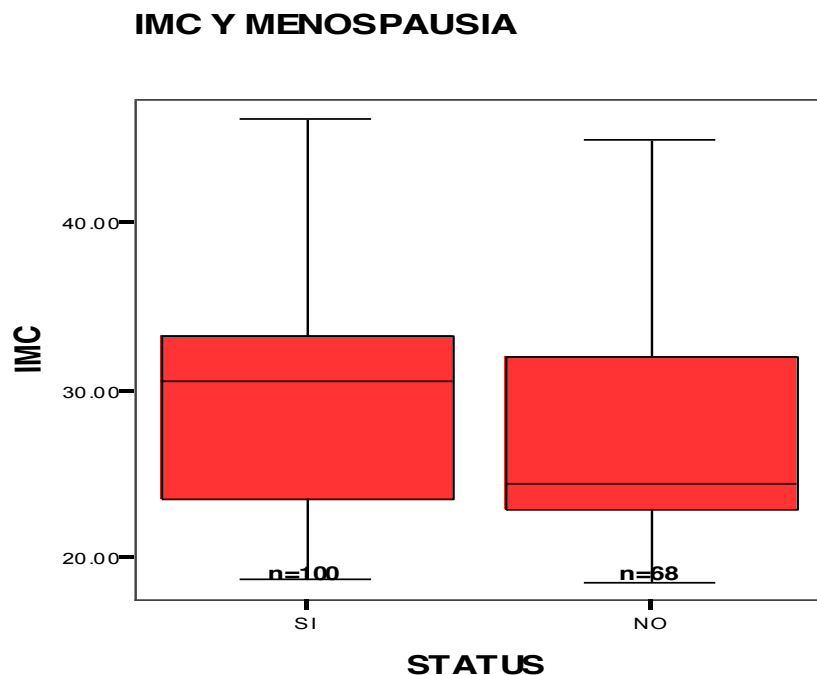
**IMC Y TABAQUISMO**



**IMC Y ALCOHOL**



FIGURA 18 GRAFICO DE CAJAS



CUADRO 7: ESTATUS DE MENOPAUSIA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	100	59.5	59.5	59.5
	NO	68	40.5	40.5	100.0
	Total	168	100.0	100.0	

**Estadísticos**

CUADRO 8. EDAD A MENOPAUSIA

N	Válidos	81
	Perdidos	87
Media		44.0864
Mediana		45.0000
Moda		45.00
De		8.03305
Varianza		64.530
Mínimo		.00
Máximo		58.00
Suma		3571.00
Percentiles	25	44.0000
	50	45.0000
	75	47.5000



## Análisis Bivariado.

Cuadro 9. Factores de riesgo para cáncer de mama por modelo de regresión logística bivariada

<b>VARIBALE</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Obesidad</b>	3.09	1.64-5.80	<b>0.000</b>
<b>Tabaco</b>	1.9	1.03-3.73	<b>0.03</b>
<b>Alcohol</b>	2.68	1.43-5.02	<b>0.02</b>
<b>Diabetes</b>	2.56	1.31-5.01	<b>0.05</b>
<b>A.C.O.</b>	2.72	1.39-5.41	<b>0.03</b>
<b>Ejercicio</b>	0.32	0.17-0.62	<b>0.01</b>
<b>Paridad</b>	0.71	0.36-1.38	<b>0.3</b>
<b>ICC (&lt;&gt;0.75)</b>	3.43	1.81-6.47	<b>0.000</b>
<b>IMC(&lt;&gt;30)</b>	3.10	1.65-5.84	<b>0.000</b>
<b>IMC2(&lt;&gt;34)</b>	39.31	5.19-297.62	<b>0.000</b>

\* Prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow X2.

## Análisis de Regresión Logística Multifactorial

El análisis multivariado permitió establecer que las únicas variables que permanecen en el modelo son la obesidad por IMC2, con un OR de 32.96 cuando se comparan las mujeres con un IMC con un punto de corte de 34, indicando que las mujeres con IMC>34 tiene 32 veces más el riesgo de presentar cáncer de mama. La paridad mayor a 4 reduce el riesgo de cáncer en 0.45 veces, y el ejercicio en 0.39 veces, contrarrestando el efecto de la obesidad. Las tres variables explicarían cerca del 40-50 % del riesgo atribuible poblacional.

### Cuadro 10. Análisis de Regresión Logística Multifactorial

#### Casos y Controles: Factores de Riesgo para Cancer de Mama

Variable	OR	IC 95%	p value*	RAP %
<b>OBESIDAD</b> "IMC2"	<b>32.96</b>	<b>3.47 – 313.25</b>	<b>0.002</b>	<b>92</b> <b>(45)&amp;</b>
<b>PARIDAD</b>	<b>0.45</b>	<b>0.19 – 1.02</b>	<b>0.05</b>	<b>22</b>
<b>EJERCICIO</b>	<b>0.39</b>	<b>0.18 – 0.84</b>	<b>0.017</b>	<b>26.7</b>

\* Valor p: Chi cuadrado.  
OR: Odds Ratio. Valor  
RAP: Riesgo Atribuible Poblacional

RAP=  $PE(OR-1)/PE(OR-1)+1$   
&: Obesidad Cruda

## DISCUSION

En este estudio nosotros hayamos un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama asociado a la obesidad. Los criterios de comparabilidad, representatividad y homogeneidad de los casos y controles fueron planeados y considerados en el diseño y desarrollo del estudio.

El ejercicio físico positivo y la paridad (>4 hijos) mostraron ser factores protectores. (OR: 0.71 y 0.32). Estos resultados son consistentes con otros estudios de casos y controles publicados así como estudios de cohorte.

La obesidad y sus medidas antropométricas derivadas: índice de masa corporal (IMC) e índice cintura cadera (ICC), mostraron asociación directa con el riesgo de cáncer de mama evaluado por el OR. Algunos autores proponen la "historia de IMC" como un reflejo más exacto del peso y la talla en los últimos 20 años, ya que el valor actual aislado del IMC puede presentar variaciones a lo largo de la vida, incluso verse afectado por el diagnostico reciente de cáncer de mama subyacente en los casos.

La obesidad, el IMC, el ICC, están asociados a mayor riesgo de cáncer de mama, OR: 3.09, 3.10 y 3.43 respectivamente obtenido por análisis bivariado. Cuando establecimos el IMC<sup>2</sup>, con punto de corte de IMC mayor o menor a 34, el OR se eleva drásticamente a 39.31.

Una tendencia positiva de riesgo, fue visto con diabetes, alcohol y anticonceptivos orales. (OR: 2.56, 2.68 y 2.72). El análisis del consumo del tabaco aparece como un factor de riesgo (OR: 1.9) para el desarrollo del cáncer de mama.

El modelo de análisis multivariado permitió documentar que las únicas variables que permanecen en el modelo fueron:

- IMC2 (punto de corte 34) con un OR: 32.96, indicando 32 veces más de riesgo de presentar cáncer de mama.
- La paridad mayor a 4 reduce el riesgo de cáncer de mama en 0.45 veces (OR: 0.45).
- El ejercicio físico reduce el riesgo de presentar cáncer de mama en 0.39 veces. (OR0.39).

Como medida de impacto evaluamos el RAP: riesgo atribuible poblacional para casos y controles. Las variables explicarían cerca del 40-50% del riesgo atribuible poblacional. El RAP de 45% para obesidad cruda, significa la proporción de la enfermedad que se evitaría si se lograra erradicar la exposición (obesidad). El factor protector de paridad mayor a 4 y el ejercicio físico (RAP: 22% y 26%), tienden a neutralizar el efecto del riesgo asociado a obesidad cruda.

Una interrogante interesante es ¿porque la mujer mexicana tiene el cáncer de mama casi una década antes que sus pares americanas (USA y Canadá)? Este tema fue abordado por Cuevas y Col.\* Pero la segunda interrogante es ¿porque la Incidencia del Cáncer de Mama es más baja en la mujer mexicana en relación a sus vecinas americanas? Ya que la prevalencia de obesidad vista en México, es cada vez más, similar a la de sus vecinos de América del Norte, resulta interesante señalar, que las mujeres mexicanas presentan un índice histórico de natalidad elevado, una edad del primer hijo en edades tempranas y lactancia prolongada positiva y múltiple (sobre todo en los estados del sur de México), sumado a que el ejercicio físico habitual de la población femenina rural y no rural vinculado a los roles socio-culturales femeninos, podría en parte explicar las diferencias en las tasas de incidencia del cáncer de mama de México (relativamente bajas) en relación a USA y Canadá(altas).

La metodología del análisis estadístico tiene importancia en los resultados obtenidos y le da fortaleza al presente estudio. Dicho análisis se efectuó en tres niveles, un primer análisis exploratorio descriptivo, un segundo análisis de OR crudas por método de regresión bivariado y un tercer análisis multivariado por regresión logística múltiple, obteniendo OR ajustados, para demostrar las asociaciones con la variable dependiente (cáncer de mama).

Estudios ecológicos, retrospectivos y prospectivos han permitido identificar algunas variables que aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Entre los factores protectores se puede destacar una dieta con alto contenido de alimentos ricos en carotenos, verduras, frutas, hidratos de carbono y aceite de oliva. También se han demostrado menor riesgo en mujeres con mayor paridad y con aumento de la actividad física<sup>26-30</sup>. Inversamente una dieta alta en calorías, grasas (especialmente saturadas), carnes y la presencia de obesidad representan factores de riesgo. Factores no nutricionales que actuarían en la misma dirección son los antecedentes familiares de cáncer y el consumo de alcohol<sup>31-35</sup>.

Numerosos estudios internacionales publicados han establecido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.<sup>11,36</sup>. Específicamente la relación entre obesidad evaluada por IMC y riesgo de cáncer de mama difiere en mujeres pre y posmenopáusicas. IMC tiene una fuerte asociación positiva con cáncer de mama posmenopáusica y una aparente correlación inversa con riesgo de cáncer premenopáusica<sup>37</sup>. Sin embargo, la obesidad central, principalmente medido por IC e ICC, puede incrementar el riesgo de cáncer de mama tanto en población pre y posmenopáusica<sup>11</sup>. En nuestro estudio las mujeres con cáncer de mama (casos), presentaron un mayor IMC, ICC que los sujetos control (cuadro 6 y 9). La obesidad central puede tener un importante rol en la génesis del cáncer de mama en mujeres asiáticas<sup>38</sup> y probablemente en mujeres mexicanas.

En el estudio realizado por Calderon A y col.<sup>39</sup> hallaron un OR: 1.49 para una edad de primer embarazo a termino mayor a 25 años, el primer embarazo a temprana edad ofrece un efecto protector cuando se completa el embarazo.

La obesidad como factor de riesgo fueron mostrados en los estudios de Michell K y col.<sup>40</sup> y en el realizado por Fioretti y Col.<sup>41</sup> La obesidad está considerada como factor de riesgo sobre todo en mujeres posmenopáusicas, debido a que estas mujeres tienen concentraciones séricas bajas de la globulina fijadora de hormonas sexuales, y por lo tanto concentraciones más altas de estrógenos biodisponibles que una mujer delgada.<sup>42,43</sup> Además después de la menopausia, los estrógenos plasmáticos proceden fundamentalmente del tejido adiposo por conversión extraglandular de andrógenos a estrona<sup>43</sup>.

El tabaco como factor de riesgo fue citado en el trabajo publicado por Chen C y col.<sup>44</sup> quienes hallaron un OR de 3.82 y refuerzan nuestros resultados de OR 1.9

De manera interesante el consumo de alcohol positivo (1-3 copas por día), como posible factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, cuenta cada vez más con mayores evidencias y está actualmente bajo intensa investigación. Incluso pequeñas cantidades de alcohol pueden incrementar el riesgo de cáncer de mama, alrededor de 7-11%<sup>45-49</sup>.

Pocos estudios han evaluado el efecto de la actividad física sobre el cáncer de mama en la población hispana. Un estudio interesante realizado en el Centro de Investigación en Salud Poblacional del Instituto Nacional de Salud Publica, Cuernavaca Morelos, por Sandra Patricia Ortiz Rodriguez<sup>50</sup>, donde evalúa la "Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas", reportó que en mujeres

posmenopáusicas se observó una reducción del riesgo de cáncer de mama por cada hora semanal adicional de actividad física moderada (OR: 0.91 IC95% 0.85-0.97), concluyendo que la actividad física reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas posmenopáusicas, no alcanzando significancia estadística en mujeres pre menopáusicas. Este estudio encontró una reducción del riesgo de enfermar en el rango de 8-33%, similar al RAP de ejercicio obtenido en nuestro estudio de 26.7 %.

Las limitaciones de nuestro diseño de estudio, nos exigen a tomar consideraciones de análisis, interpretación y aplicación de los resultados.

El análisis de la obesidad y su asociación con el cáncer de mama, representa un problema metodológico complejo. En primer lugar el cáncer en general y el cáncer de mama en particular, constituye una enfermedad crónica multifactorial, donde múltiples factores ambientales (>90%) interactúan entre sí de manera diversa, dinámica, cambiante y a veces paradójica, sumado a las particularidades y diferentes patrones y perfiles genéticos (5-10%) tanto individuales como poblacionales, nos muestra que aún queda mucho camino por recorrer, antes de armar este difícil rompecabezas. La variabilidad biológica, de la multiplicidad de factores interactuando simultáneamente en una paciente in vivo, difícilmente puedan ser abarcados integralmente en un modelo de investigación clínica.

Por tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, los sesgos a tomar en cuenta son:

- Sesgos de memoria, al responder y completar el cuestionario.
- Sesgo del entrevistador, diferente en cada Centro (Acapulco y Toluca).

- Posible sesgo de selección de controles, dado la imposibilidad de detectar cánceres incipientes por los métodos actuales.

Los hallazgos del presente estudio deben ser tomados con cautela, por el tamaño de la muestra, el alcance de la fuerza de asociación del diseño del estudio, y los posibles sesgos que limitan su inferencia causal, por lo que los resultados deben ser confirmados en futuros estudios prospectivos y experimentales. Los estudios de casos y controles no tienen como objetivo principal el de generalizar sus hallazgos, sino el de apoyar relaciones causa efecto, que tendrán que ser verificadas mediante estudios analíticos con un mayor poder en la escala de causalidad.

Más recientemente la comunidad médica científica mundial, fue acumulando el "cuerpo creciente" de evidencias biológicas y moleculares de la asociación entre obesidad y cáncer de mama<sup>51</sup>. Primero la leptina es un péptido hormonal que es sintetizado y secretado principalmente por el tejido adiposo. Las concentraciones plasmáticas de leptina están en proporción directa con la masa adiposa. Entre otras funciones es mitogénica y proangiogénica. Puede estar involucrada en la oncogénesis, especialmente en el desarrollo de cáncer de mama, colon y prostata<sup>52</sup>. En segundo lugar la leptina modula la síntesis de estrógenos y la actividad del receptor alfa de estrógenos. Produce además una sobre regulación de la expresión del gen de la aromatasa y la actividad aromatasa en células MCF-7, llevando a un incremento en la síntesis de estrógenos. Tanto la leptina como el receptor de leptina parecen estar significativamente sobre expresados en tejidos de cáncer de mama en relación a epitelios no tumorales<sup>53</sup>. Además de los niveles circulantes séricos de leptina, quizás sea más importante la producción local de leptina. En tercer lugar el proceso de angiogenesis resulta crucial en el inicio y desarrollo de las neoplasias epiteliales, adipogenesis y angiogenesis son procesos íntimamente ligados<sup>54</sup>, y el tejido adiposo constituye una fuente



significativa de factores angiogénicos<sup>55</sup>. Por último los valores séricos elevados de insulina y del IGF-1 (usualmente elevados en personas obesas) se han propuesto como predictores intermedios para el cáncer de mama. El IGF-1 parece estar involucrado en la oncogénesis y en la resistencia en algunos tumores. De manea interesante el IGF-1 parece estar relacionado inversamente con la actividad física<sup>56,57</sup>. Estas y otras hipótesis contribuyen a explicar la patogénesis de cáncer de mama y su relación a la obesidad.

Actualmente nuestro Grupo de trabajo está conduciendo un estudio, para evaluar la asociación de obesidad y desarrollo de cáncer de mama, vinculado a marcadores séricos moleculares: Leptina, Adiponectina, IGF-1, Insulina, VEGF.

## CONCLUSIONES

En el presente trabajo presentamos evidencias de asociación entre obesidad y cáncer de mama, así como de otras variables que aumentan el riesgo y posibles factores protectores. Los resultados de nuestra tesis, rechaza la hipótesis nula y acepta la hipótesis de trabajo.

Presentamos también, una síntesis de la plausibilidad clínica y epidemiológica disponible, de la plausibilidad estadística y finalmente la creciente plausibilidad biológica y molecular de dicha asociación.

De los resultados obtenidos inferimos que la prevención de la obesidad puede tener un efecto significativo en reducir el riesgo de cáncer de mama y dada su reconocida asociación con otras enfermedades crónicas, resulta una meta deseable en la práctica médica cotidiana y en políticas de salud para los tomadores de decisiones. Considerando los resultados limitados que se obtienen para controlar la obesidad en la población adulta, el mayor esfuerzo debe orientarse a la promoción de la salud desde las primeras etapas de la vida.

*"El aumento en la prevalencia de obesidad en los últimos 10 años en México es alarmante, ya que ocurre en todos los grupos de edad. Es urgente aplicar estrategias integrales y programas dirigidos a la prevención y control de la obesidad del niño, el adolescente y el adulto".*

## PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES:

1. Desarrollar e implementar programas de salud y educación tendientes a modificar y fomentar un estilo de vida saludable (dieta, control de peso, ejercicio físico, abandono de hábitos tóxicos, etc.). Estos programas son costo/beneficio atractivos.
2. Identificar las mujeres con sobrepeso y obesidad, y llevar acciones que modifiquen y reduzcan los factores de riesgo para cáncer de mama y paralelamente otras enfermedades crónicas.
3. La utilización clínica práctica del IMC y del ICC, deben ser validados en México, como pruebas iniciales de cribado, por ser económicas y reproducibles.
4. Búsqueda continua de nuevos marcadores séricos y moleculares de obesidad y riesgo de cáncer de mama, para optimizar la aplicación de estudios de diagnóstico temprano y oportuno del cáncer de mama, optimizando el uso limitado de recursos disponibles.
5. La actividad física moderada disminuye el riesgo de cáncer de mama, más notorio en las mujeres posmenopáusicas. Por lo anterior se sugiere implementar políticas públicas orientadas a estimular la práctica de la actividad física en el ámbito familiar, laboral y comunitario.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Summary. Link: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>
2. WHO, IARC. World Cancer Report 2008. Peter Boyle and Bernard Levin: 412-417.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. Mexico Breast Cancer Incidence and Mortality in 2008. Summary. Link: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=484>
4. Dirección General de Epidemiología en México, Dirección de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades No Trasmisibles. Ciudad de México: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) 2005.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: INEGI. Mortalidad por Cancer de Mama. Link: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2009/>
6. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006. Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf>
7. Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, González-de Cossio T, Hernández-Prado B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado Nutricio en Niños y Mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
8. Rivera J, Sepúlveda-Amor J. Conclusions from the Mexican National Nutrition Survey 1999: Translating results into nutrition policy. *Salud Publica Mex* 2003;45(S4):S565-S575.
9. Rivera-Dommarco J, Cuevas-Nasu L, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Ávila-Arcos MA, Jimenez-Aguilar A. Estado Nutricio. En: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. México, 2006. pp 85-103.
10. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 Resultados por entidad federativa, Guerrero. Primera edición, diciembre de 2007.
11. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004;23:6365-6378.
12. Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C (2007) Mechanism of disease: adipokines and breast cáncer-endocrine and paracrine mechanism that

- connect adiposity and breast cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 345-354.
13. Frûhbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol.* 2008;456:1-22.
  14. Vona-Davis L, Rose DP. *Jun*;14(2):189-206. Review.
  15. Auwerx J, Staels B (1998) Leptin. *Lancet* 351: 737-742.
  16. Zhang F, Chen Y, Heimann M, Dimarchi R, (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm* 71:345-372.
  17. Dieudonne MN, Machinal-Quelin F, Serazin-LeroyV, LeneveuMC, Pecquery R, GiudicelliY. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293: 622-8.
  18. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin: a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1704-11.
  19. Neels JG, Thinnes T, Loskutoff DJ. Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. *FASEB J.* 2004 Jun;18(9):983-5. Epub 2004 Apr 14.
  20. Proyecciones de la Población de México 2005-2050. Consejo Nacional de Población: CONAPO. Noviembre de 2006. <http://www.conapo.gob.mx/00cifras/proy/Proy05-50.pdf>
  21. Jose Angel Córdoba Villalobos: Sobrepeso y Obesidad, problemas de salud publica en México. *Cir Ciruj Vol* 77: 6: 421-422, Diciembre 2009.
  22. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.* 2002 Sep;3(9):565-74.
  23. Guastamacchia E, Resta F, Triggiani V, et al. Evidence for a putative relationship between type 2 diabetes and neoplasia with particular reference to breast cancer: role of hormones, growth factors and specific receptors. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004;4:59 -66.
  24. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity adipocytokines and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev.* 2004 Aug;5(3):153-65.
  25. Yin N, Wang D, Zhang H, et al. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin. *Cancer Res* 2004;64:5870-5.
  26. Papa V, Belfiore A. Insulin receptors in breast cancer: biological and clinical role. *J Endocrinol Invest* 1996;19:324-33. [Medline].
  27. KIMMICK GG, BELL RA, BOSTICK RM. Vitamin E and breast cancer: a review. *Nutr Cancer* 1997; 27 (2): 109-17. [ [Links](#) ]

28. LONGNECKER MP, NEWCOMB PA, MITTENDIRF R, GREENBERG ER, WILLETT WC. Intake of carrots, spinach, and supplements containing vitamin A in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 Nov; 6: 887-92. [ [Links](#) ]
29. STOLL BA. Macronutrient supplements may reduce breast cancer risk: how, when and which?. *Eur J Clin Nutr* 1997 Sep; 51:573-7. [ [Links](#) ]
30. JÄRVINEN R, KNEKT P, SEPPÄNEN R, TEPPONEN L. Diet and breast cancer risk in a cohort of Finnish women. *Cancer Lett* 1997 Mar; 114 (1-2) :251-3. [ [Links](#) ]
31. MORALES M, JIMÉNEZ MC, ALMENAR D, LLÓPIS A. Effect of the ingestion of food and gynecologic risk factors on breast cancer risk in Valencia. *Nutr Hosp* 1998 Nov-Dec; 13: 325-9. [ [Links](#) ]
32. MEZZETTI M, LA VECCHIA C, DECARLI A, BOYLE P, TALAMINI R, FRANCESCHI S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998 Mar; 90: 389-94. [ [Links](#) ]
33. FAVERO A, PARPINEL M, FRANCESCHI S. Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study. *Biomed Pharmacother* 1998; 52:109-15. [ [Links](#) ]
34. VIEL JF, PERANAU JM, CHALLIER B, FAIVRE NAPPEZ I. Alcoholic calories, red wine consumption and breast cancer among premenopausal women. *Eur J Epidemiol* 1997 Sep; 13: 639-43. [ [Links](#) ]
35. EGAN KM, STAMPFER MJ, ROSNER BA, TRICHOPOULOS D, NEWCOMB PA, TRENTHAM DIETZ A, LONGNECKER MP, MITTENDORF R, GREENBERG ER, WILLETT WC. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 May; 7: 359-64. [ [Links](#) ]
36. Stoll BA (1994) Breast Cancer: the obesity connection. *Br J Cancer* 69: 799-801.
37. Van de Brand PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, et al. (2000) Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 152: 514-527.
38. Ng EH, Gao F, Ji CY. (1997) Risk factors for breast carcinoma in Singaporean Chinese woman: the role of central obesity. *Cancer* 80: 725-731.

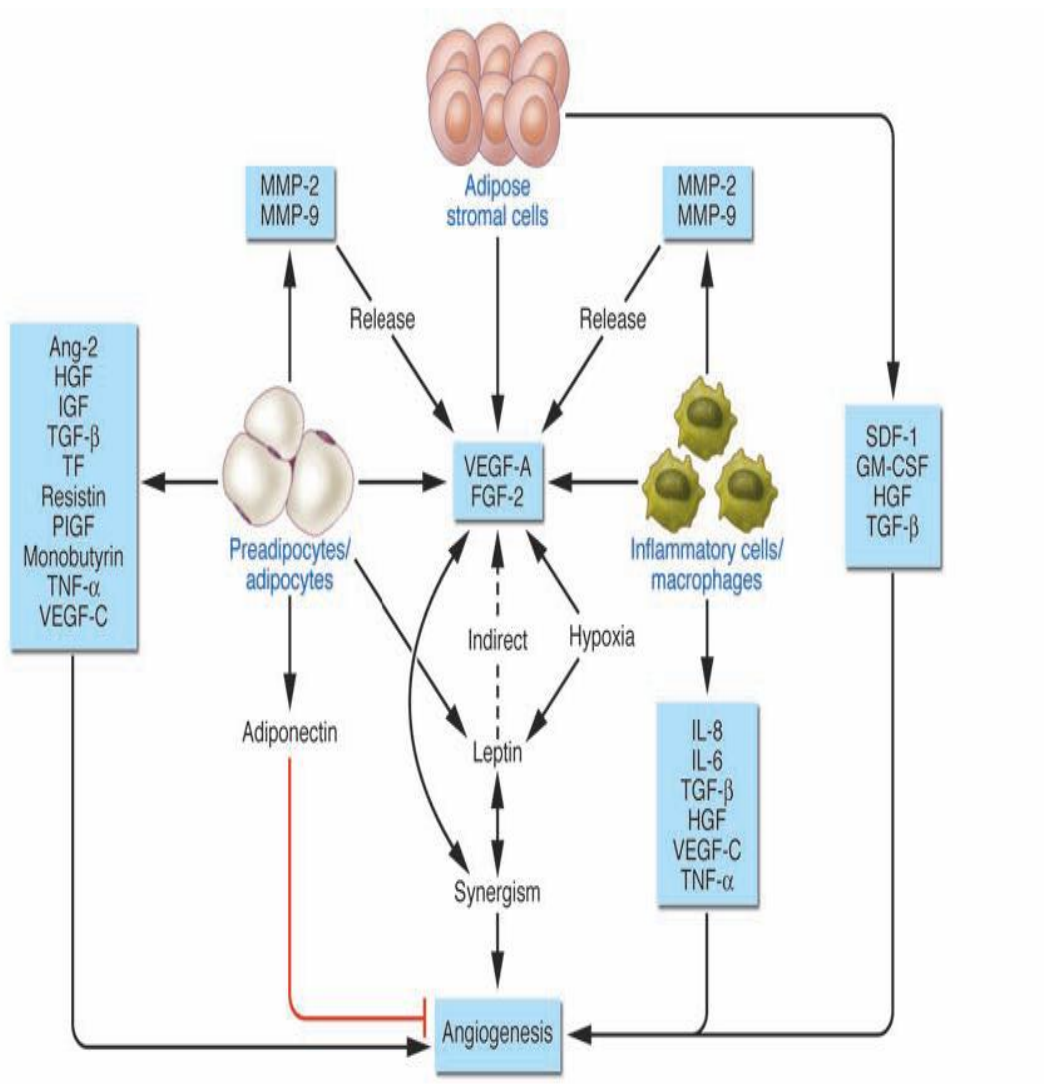
39. Calderon A, Uriel F, Cardenas R, Gonzalez J, et al. Risk factors of breast cancer in Mexican women. *Salud publica de Mexico*, 2000; 42:26-30.
40. Michels K, Trichopoulos D, Robins J, Rosner B et al. Birth weight as a risk factor for breast cancer. *The Lancet* 1996; 348:1542-1546.
41. Fioretti F, Tavani A, Bosetti C, La Vecchia C et al. Risk factors for breast cancer in nulliparous women. *British Journal of Cancer*, 1999;79:1923-1928.
42. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *The New England Journal*, 2001;344:276-283
43. Huang Z, Hankinson S, Colditz G, Stampfer M. et al. Efectos duales del peso y del aumento del peso sobre el riesgo de cancer de mama. *JAMA(ed.esp)*, 1998;7:167-174
44. Chen C, David A, Nunnerley H, Michell M, et al. Adverse life events and breast cancer: case-control study. *BMJ*,1995;311:1527-1530
45. Smith-Warner, S., et al., Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*, 1998. 279: p. 535-40. [PubMed](#)
46. Key, J., et al., Meta-analysis of Studies of Alcohol and Breast Cancer with Consideration of the Methodological Issues. *Cancer Causes Control*, 2006. 17(6): p. 759-770. [PubMed](#)
47. Hamajima, N., et al., Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 2002. 87(11): p. 1234-45. [PubMed](#)
48. Zhang, S.M., et al., Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*, 2007. 165(6): p. 667-76. [PubMed](#)
49. Longnecker, M., Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control*, 1994. 5: p. 73-82. [PubMed](#)
50. Sandra Patricia Ortiz-Rodriguez et al. Actividad fisica y riesgo de cancer de mama en mujeres mexicanas. *Salud publica de Mexico*, vol 50; 2. Marzo-abril de 2008.
51. M-H Wu, Y-C Chou, G-C Hsu, C-H Chu, C-P Yu and C-A Sun. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* (2009) 100(4), 578-582.
52. Garofalo C, Koda M, Cascio S, et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Research* 2006 March 1, 12(5):1447-53.
53. Barb D, Pazaitou-Panayiotou K, Mantzoros CS. Adiponectin: a link between obesity and cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Aug;15(8):917-31. Review.

54. Lijnen HR, Angiogenesis and obesity. *cardiovasc res* 2008 May 1;78 (2): 286-94.
55. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity . *J Clini Inves.* 2007 sep;117(9): 2362-8.
56. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity , adipocytokines and insulin resistance in breast cancer .*Obes Rev.* 2004 Aug;5(3): 153-65.
57. Chlebowski RT, Pettinger M, Steafanick ML, Howard BV, Mossavar-Rahmani Y, Mc Tiernan A, Insulin, physical activity, and caloric intake in postmenopausal women: breast cancer implications. *J Clin Onco* 2004;22:4507-4513



## XI. ANEXOS.

### 1. Regulación de la Angiogenesis en el Tejido Adiposo.



Regulation of adipose tissue angiogenesis by multiple factors. Diversity of cell populations in the adipose tissue, including preadipocytes and adipocytes, ASCs, and inflammatory cells contributes to production of multiple angiogenic factors and inhibitors that regulate adipose angiogenesis. Interplay between different factors could result in angiogenic synergism. For example, leptin and VEGF-A or FGF-2 could synergistically stimulate angiogenesis. Tissue hypoxia could further upregulate expression levels of VEGF and leptin. MMPs could increase bioavailability of angiogenic factors by release of the matrix-bound VEGF.

## 2. Obesity and Breast Cancer

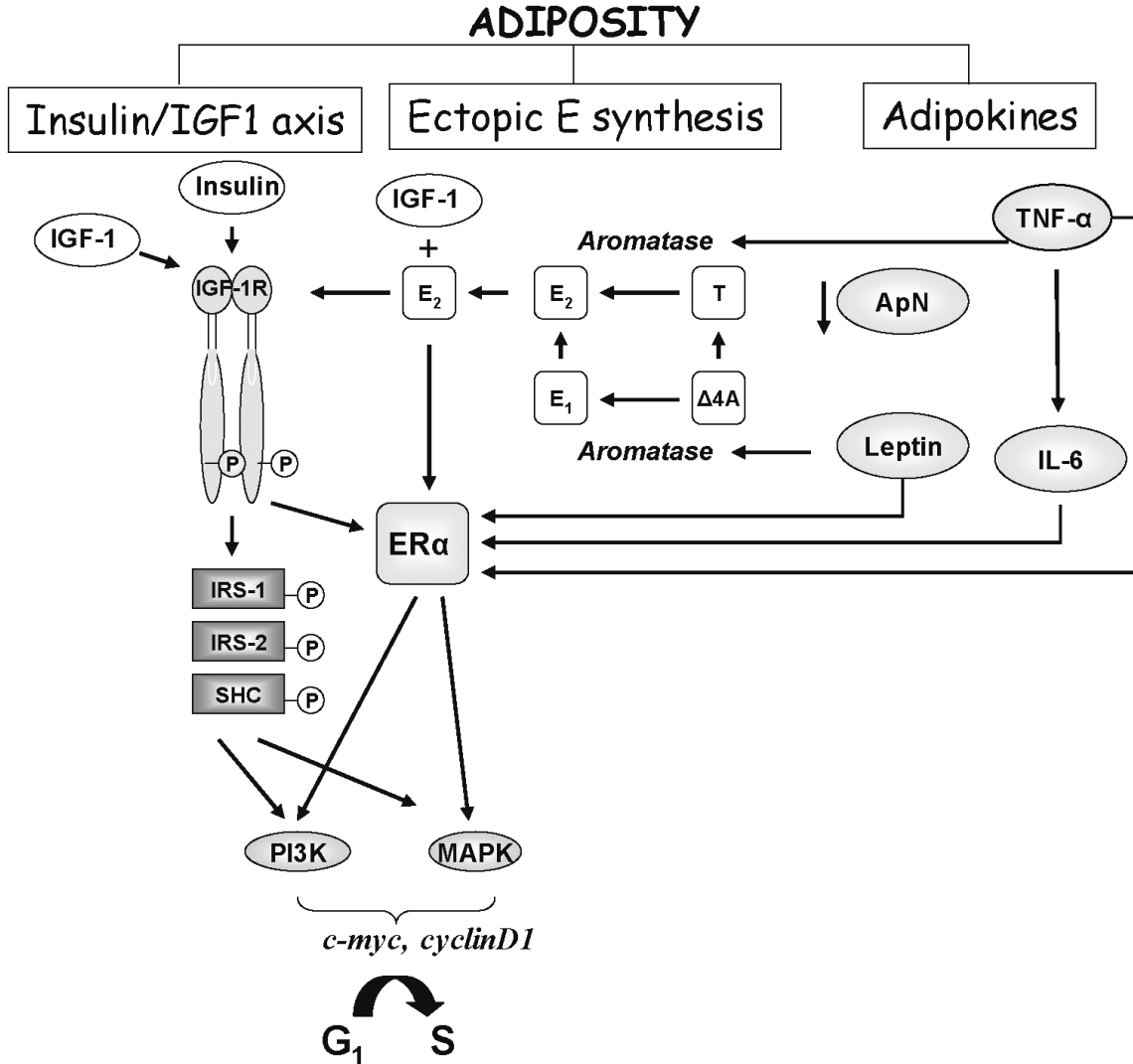



Figure 1 Molecular mechanisms supporting a causal link between obesity and breast cancer. This scheme integrates the three prevailing hypotheses on pathways important to the association of obesity with breast cancer. In obesity, levels of insulin and IGF-1 are elevated, while the adipocytes serve as both a peripheral site of estrogen aromatization and as a paracrine/endocrine source of multiple secretory adipokines. The net result of the actions of all these factors is to support and promote tumorigenesis and tumor progression. E<sub>2</sub>, estradiol; E<sub>1</sub>, estrone; T, testosterone; Δ4A, Δ4A-androstenedione; ApN, adiponectin; PI3K, phosphoinositide 3-kinase.

**3. INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION: CUESTIONARIOS**



**A O G**  
Acapulco Oncology Group  
A State Clinical Research Group

*CONDICIONES DE SALUD, SOBREPESO Y OBESIDAD EN MUJERES DE 25 A 65 AÑOS DEL ESTADO DE GUERRERO, LA OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CANCER DE MAMA*

FOLIO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ ENTREVISTADOR: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

AFILIACION: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

SEXO: M  F  ESTADO CIVIL: CASADA  SOLTERA  VIUDA  SEPARADA

FECHA NAC: \_\_\_\_\_ ORIGINARIA: \_\_\_\_\_ RESIDENTE: \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_  
CALLE No MUNICIPIO

OCCUPACION: AMA DE CASA  OBRERA  EMPLEADA  OTRA: \_\_\_\_\_  
ESPECIFIQUE

RELIGION: CATOLICA  CRISTIANA  TESTIGO JEHOVA  OTRA: \_\_\_\_\_  
ESPECIFIQUE

REALIZA ALGUNA ACTIVIDAD FISICA: NO  SI  CUANTO TIEMPO \_\_\_\_\_

ESCOLARIDAD: ANALFABETA  PRIM INCOMPLETA  PRIMARIA COMPLETA   
 SEC INCOMPLETA  SEC COMPLETA  TECNICA/COMERCIAL   
 BACHILLERATO  PROFESIONAL

FUMA: NO  SI   
 1-5CIG XMES  1-5CIGXSEM  1-5 CIG X DIA  CAJETILLAXDIA  :1 CAJ X DIA

TOMA BEBIDAS ALCOHOLICAS: NO  SI   
 1-3 COPAS XMES  1-3 COPAS X SEMANA  1-3COPASXDIA  >3 COPAS X DIA

DROGAS: NO  SI   
 1 VEZ X MES  1 VEZ X SEMANA  1 VEZ X DIA  >1VEZXDIA

QUE TIPO DE AGUA CONSUME: POTABLE  HERVIDA  GARRAFON  POZO

ALERGIAS: NO  SI  ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_

CIRUGIAS: NO  SI  ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_

ENFERMEDADES CRONICAS: NO  SI  ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO PARA ESTA ENFERMEDAD		<input type="checkbox"/> NO	<input checked="" type="checkbox"/> SI	ESPECIFIQUE _____
TRANSFUSIONES SANGUINEAS		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	PRESENTO REACCION ADVERSA <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
FRACTURAS		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	PARTE DEL CUERPO _____
FAMILIARES CON DIABETES MELLITUS		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	HIPERTENSION ARTERIAL <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI
CANCER		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	ESPECIFIQUE FAMILIAR _____
		TIPO DE CANCER _____		
CANCER DE MAMA		<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SI	QUIEN _____
ACUDE CON MEDICO FAMILIAR:		CON REGULARIDAD <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
		UNICAMENTE CUANDO ESTA ENFERMA <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
		LLEVA CONTROL GINECOLOGICO <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI		
MENARCA	EDAD _____	MENOPAUSIA:	EDAD _____	
CICLOS MENSTRUALES REGULARES		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	RITMO _____
EMBARAZOS		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	CUANTOS _____
ABORTOS		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	CUANTOS _____
PARTOS		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	CUANTOS _____
CESAREAS		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	CUANTOS _____
EDAD DEL PRIMER EMBARAZO DE TERMINO: _____				
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	EDAD _____
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES _____				
CONTROL DE LA NATALIDAD:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	DIU <input type="checkbox"/> OTB/SALPINGOCLASIA <input type="checkbox"/>
CONDON		<input type="checkbox"/>	RITMO	<input type="checkbox"/> HORMONALES <input type="checkbox"/> TIPO _____
TIEMPO DE USO HORMONAL		<1 AÑO <input type="checkbox"/>	1-3 AÑOS <input type="checkbox"/>	3-5 AÑOS <input type="checkbox"/> >5 AÑOS <input type="checkbox"/>
SE HA REALIZADO EXAMENES PARA DETECCION OPORTUNA DE CANCER DE MAMA		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CUAL: EXPLORACION MANUAL		<input type="checkbox"/>	MASTOGRAFIA	<input type="checkbox"/> ULTRASONIDO <input type="checkbox"/>
HA TENIDO Dx DE CANCER DE MAMA:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	FECHA _____
HA SEGUIDO TRATAMIENTO:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	

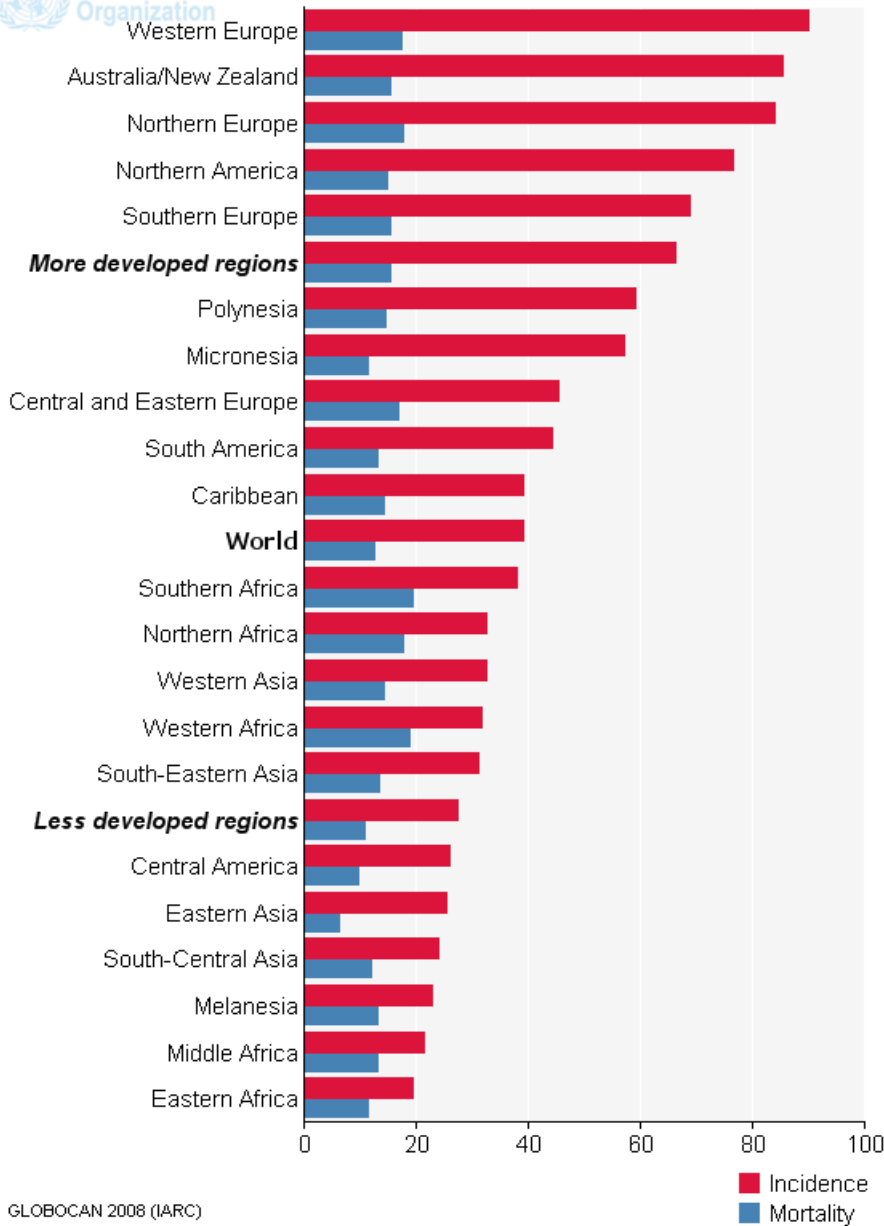
**Interpretación del valor de odds ratio**

Valor odds ratio	Intervalo de confianza		Tipo de asociación
	Inferior	Superior	
1			No evidencia de asociación
Mayor de 1	>1	>1	Significativa, riesgo
Mayor de 1	< 1	> 1	No significativa
Menor de 1	< de 1	< de 1	Significativa, protección
Menor de 1	< de 1	> de 1	No significativa

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2008 (IARC)

GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information (1/11/2010)

**"Los muy gruesos tienden a morir antes que los delgados"**

- Hipócrates

"Las personas obesas fallecen más bien por **enfermedades** agudas y sofocaciones, y a menudo mueren de **muerte** repentina; lo que no sucede casi nunca a las personas delgadas"

- Cornelio Celso



