



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”

TÍTULO:

**ASOCIACIÓN DE USO DE TERAPIA HORMONAL CON CÁNCER DE MAMA Y  
SUBTIPO MOLECULAR EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS DE LA UNIDAD DE  
ONCOLOGÍA MAMARIA DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 “LUIS  
CASTELAZO AYALA” DE ENERO DE 2016 A MARZO 2020.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA: DR. ISMAEL PÉREZ BAUTISTA

ASESOR: DR. MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ VALLE



CIUDAD DE MÉXICO

MAYO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA  
“LUIS CASTELAZO AYALA”  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

Por medio de la presente, informamos que el C. Ismael Pérez Bautista residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, ha concluido la escritura de su tesis: “Asociación de uso de terapia hormonal con cáncer de mama y subtipo molecular en pacientes posmenopáusicas de la unidad de oncología mamaria del hospital de gineco obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” de enero de 2016 a marzo 2020.” con número de registro del proyecto R-2020-3606-028, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

---

**Dr. Oscar Moreno Álvarez**

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chequer**

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

---

**Dr. Sebastián Carranza Lira**

Jefe de la División de Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

---

**Dr. Miguel Ángel López Valle**

Asesor

Jefe de servicio de la unidad de Oncología de Mama

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”

## ÍNDICE

Agradecimientos.....	4
Resumen.....	5
Summary.....	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	20
Pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
Hipótesis.....	22
Material y métodos.....	22
Definición de variables.....	23
Técnicas y procedimientos de recolección de datos .....	25
Análisis estadístico.....	25
Consideraciones éticas.....	26
Organización de la investigación.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33
Anexos.....	38

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, ese ser supremo que me ha dado la oportunidad de la vida, por darme salud, las fuerzas para alcanzar mis metas como persona y como profesional y sobre todos por haberme puesto en el camino correcto donde he encontrado la felicidad.

A mi madre, por ser el pilar más importante de mi vida, por sostenerme cuando he estado a punto de caer, por la motivación constante, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos que me han permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por todo el amor incondicional que me ha dado desde la primera vez que supo de mi existencia.

A mi padre, por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan, por sus valores, sus principios, su carácter, su empeño para conseguir los objetivos. Por mostrarme siempre el coraje para salir adelante a pesar de todas las adversidades.

A mis hermanas por estar siempre al pendiente de mí, por darme ánimos cuando me veían agotado, por ser mis hermanas menores y que por eso no podía desistir nunca, pues siempre vieron en mi un ejemplo a seguir. A mi sobrino Aldo, quien ahora es un motivo de inspiración y felicidad.

A esas personas tan especiales que han estado en mi vida siempre y que nunca me han dejado solo. Quienes me han enseñado que los amigos son aquellas personas que te conocen tal como eres y a pesar de eso siempre se quedan a tu lado. Porque ahora veo cosas que antes no veía, pues ellos me han enseñado a mirar con otros ojos.

A ti, que me has demostrado que el amor solo es una palabra hasta llega alguien para darle sentido. Porque fuiste testigo de todos los momentos buenos y malos que tuve durante la residencia médica y siempre tenías las palabras correctas para animarme y motivarme a seguir de pie. Por recordarme siempre que al final, todo tendría su recompensa. Gracias por inspirarme día con día.

A Sair, por ser una de las mejores personas que he conocido en la vida. Porque a pesar de todas las circunstancias nunca me has dejado de tender la mano, por estar al pendiente de mí en todo momento. Porque solo tú y yo sabemos las horas y horas que pasábamos colgados al teléfono platicando de las cosas que nos sucedían en el hospital y al final escuchar nuestras opiniones nos hacía sentir más tranquilos. Gracias por haberte quedado. Ni toda la vida me alcanzara para pagar todo lo que has hecho por mí.

Un agradecimiento especial a todos mis profesores que he tenido a largo de este enorme camino. Porque sé que sin su cooperación quizá mi presente sería distinto pues han sido ellos quienes me han impulsado a ser mejor cada día y a demostrar que aun cuando se sienta que todo está perdido siempre hay algo más que es para nosotros.

A mi asesor, el Dr. Miguel Ángel López Valle por darme la oportunidad de trabajar con él en este trabajo, por confiar en mi desde la primera rotación en el servicio de Oncología de mama, por apoyarme y orientarme siempre en todo momento.

## RESUMEN

**Introducción:** Desde la introducción de la terapia hormonal hubo preocupaciones teóricas sobre los posibles efectos adversos sobre el cáncer de mama. Hoy sabemos que el riesgo está relacionado con el uso de terapia hormonal combinada y la duración del tratamiento. Estudios sugieren que la terapia hormonal podría producir mayor expresión de receptores hormonales.

**Objetivo:** Demostrar si existe asociación del uso de terapia hormonal con cáncer de mama y subtipo molecular en posmenopáusicas.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo que estudió una población de 1550 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama. El análisis se limitó a posmenopáusicas con y sin antecedente de uso de terapia hormonal. Para calcular el riesgo de cáncer de mama con la terapia hormonal se utilizó razón de prevalencias y Chi cuadrada para la asociación de la terapia hormonal con el subtipo molecular, considerándose significativo valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Los factores de riesgo para cáncer de mama identificados fueron: edad media de la menopausia 47 años, menarca media a los 12 años, multigesta, edad media del primer embarazo a término de 23 años, densidad mamaria B (49.5%) y antecedente de lactancia materna (78.3%). Se encontró la terapia hormonal en el 9.2% con duración media de 0.41 años. La asociación de la terapia hormonal con los subtipos moleculares del cáncer de mama no resultó significativa ( $p > 0.05$ ).

**Conclusiones:** La terapia de hormonal no se asocia al subtipo molecular de cáncer de mama.

**Palabras clave:** terapia hormonal, posmenopausia, cáncer de mama, receptores hormonales.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Since the introduction of hormone therapy there have been theoretical concerns about possible adverse effects on breast cancer. Today we know that the risk is related to the use of combined hormone therapy and the duration of treatment. Studies suggest that hormone therapy may produce greater expression of hormone receptors.

**Objective:** To demonstrate whether there is association of the use of hormone therapy with breast cancer and molecular subtype in postmenopausal.

**Material and methods:** An observational, cross-sectional, retrospective and comparative study was conducted that studied a population of 1550 women diagnosed with breast cancer. The analysis was limited to postmenopausal with and without a history of use of hormone therapy. To calculate the risk of breast cancer with hormone therapy, prevalence and Chi squared ratio were used for the association of hormone therapy with the molecular subtype, considering a significant value of  $p < 0.05$ .

**Results:** The risk factors for breast cancer identified were: mean age of menopause 47 years, mean menarche at 12 years, multigestational, mean age of first pregnancy at 23 years, breast density B (49.5%) and history of breastfeeding (78.3%). Hormone therapy was found in 9.2% with a mean duration of 0.41 years. The association of hormone therapy with molecular subtypes of breast cancer was not significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Hormone therapy is not associated with the molecular subtype of breast cancer.

**Keywords:** hormone therapy, postmenopause, breast cancer, hormone receptors.

## **MARCO TEORICO**

El cáncer de mama es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia a nivel mundial y es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres<sup>1</sup>. Se estiman alrededor de 1.7 millones de casos nuevos cada año y fallecen 522,000 mujeres por año a causa de esta enfermedad. La tasa de mortalidad global es de 13.2 x 100,000 habitantes con rango de 8.8 en Asia hasta 19.7 en Europa occidental <sup>2</sup>.

De acuerdo con la OMS, en los últimos 25 años se ha duplicado el número de nuevos casos anuales, aunque la mortalidad ha disminuido en países desarrollados debido a diagnósticos tempranos y tratamientos más efectivos<sup>3</sup>.

En 2016, la American Cancer Society estimó que 249,260 estadounidenses fueron diagnosticadas con cáncer de mama y 40,890 murieron de la enfermedad solo en los Estados Unidos<sup>1</sup>.

En países subdesarrollados como los de América Latina este cáncer es más frecuente en mujeres de 45 a 75 años. En México, actualmente el cáncer de mama es la neoplasia maligna invasora más común y es la causa más frecuente de muerte por enfermedad maligna en la mujer, constituyendo el 20 a 25% de todos los casos de cáncer en la mujer y contribuyendo con un 15-20% de la mortalidad. En 2015, se reportó a nivel nacional 14.80 casos nuevos por cada 100,000 personas. En las mujeres, alcanza su punto máximo de presentación en el grupo de 60 a 64 años (INEGI, 2015)<sup>3</sup>.

Existen diferencias importantes en la incidencia y mortalidad de la enfermedad entre los estados del norte y los estados del sureste de la República Mexicana. Esto es debido, entre otras razones, al cambio del estilo de vida de la población, que ha adoptado el modelo occidental donde las mujeres en general tienen un nivel de escolaridad más alto y trabajan fuera del hogar, con mayor ingesta de grasas animales, tabaco y alcohol, sedentarismo y sobrepeso, retraso en el inicio de la reproducción, con primer embarazo tardío (>30 años) y ausencia de lactancia, y uso de agentes hormonales en la menopausia<sup>2</sup>.

### **Factores de riesgo**

Décadas de investigación epidemiológica han llevado a la identificación de una serie de factores de riesgo de cáncer de mama<sup>4</sup>. Es probable que sea causado por una combinación de factores hormonales, factores genéticos, factores fisiológicos no hormonales, factores



ambientales y de estilo de vida, algunos de los cuales pueden modificarse mediante intervenciones preventivas. La investigación continúa identificando otros factores de riesgo, así como otros han sido refutados o se han encontrado que tienen una asociación no concluyente<sup>5</sup>.

Factores genéticos: se sabe que los factores genéticos están involucrados en aumentar el riesgo de varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. Aproximadamente del 5 al 10% de esta neoplasia es atribuible a factores genéticos. Los genes de susceptibilidad más comunes son BRCA1, BRCA2, PTEN (síndrome de Cowden) y TP53 (síndrome de Li-Fraumeni). La investigación continúa explorando genes de susceptibilidad adicionales, así como las interacciones gen-ambiente. Para las personas con mutaciones BRCA1 o BRCA2, el riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama a los 70 años es de aproximadamente 55-65% para BRCA1 y 45-47% para BRCA2. Las pruebas genéticas requieren experiencia en laboratorio y servicios de asesoramiento genético, que a menudo no están disponibles en entornos de bajos recursos<sup>2,5</sup>.

Antecedentes familiares: el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con el número de familiares de primer grado afectados. Se cree que esto se debe a una combinación de factores, tanto heredados (aunque no a un gen específico) como ambientales<sup>5,6</sup>. En un análisis de datos de 52 estudios epidemiológicos, el riesgo de aumentó significativamente para las mujeres con familiares de primer grado (RR para 1 familiar, 2.14 [IC 95% 1.92 a 2.38]; 2 familiares, 3.84 [IC 95%, 2.37 a 6.22], y  $\geq 3$  familiares, 12.05 [IC 95%, 1.70 a 85.16])<sup>7</sup>.

Antecedentes personales de cáncer de mama: para las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama existe un mayor riesgo de desarrollarlo nuevamente en la misma mama o en la glándula contralateral. Estimaciones sugieren un aumento del 4% a 7.5 años<sup>5</sup>.

Edad: el riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad y en algunas poblaciones que tienen una larga expectativa de vida, el riesgo de por vida podría ser tan alto como 1 de cada 8 mujeres. El impacto de la edad en la incidencia está menos estudiado, pero se vuelve cada vez más importante a medida que mejora la esperanza de vida<sup>2,5</sup>.

Estilo de vida y peso: El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad y, dado que en México esta condición está presente en un porcentaje muy elevado de la población; representa un serio problema de salud pública con alto impacto en

la sociedad<sup>2</sup>. Se cree que esta asociación está relacionada, al menos en parte, con el papel de los adipocitos en la contribución a los niveles de hormonas circulantes ya que los andrógenos se convierten en estrógenos en estas células periféricas. Los niveles de estrógeno de las mujeres también varían según su edad, por lo que el efecto de la obesidad depende del estado menopáusico de las mujeres. Siendo así, que las mujeres posmenopáusicas se ven más afectadas. Adicionalmente, las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que desarrollan obesidad tienen un mayor riesgo de recurrencia o de segundos primarios. Algunos expertos sugieren que hasta un 20% de los casos de cáncer de mama podrían evitarse aumentando la actividad física y evitando el aumento de peso<sup>5</sup>.

Exposición a radiación ionizante terapéutica: la exposición a radiación terapéutica ionizante del tórax a una edad temprana aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Con mayor riesgo si se expone a los 10–14 años. El riesgo disminuye dramáticamente si la radiación se administra después de los 40 años. Por ejemplo, la radiación terapéutica a una edad temprana para el tratamiento del linfoma de Hodgkin se asocia con un mayor riesgo. Sin embargo, no hay datos que sugieran que las prácticas actuales de radioterapia administradas como parte del tratamiento del cáncer de mama aumenten el riesgo de desarrollar un segundo evento. Además, la mastografía y las radiografías de tórax no parecen aumentar el riesgo<sup>2, 5</sup>.

Factores reproductivos: Los factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama están asociados con factores reproductivos que extienden la exposición natural a las hormonas producidas por los ovarios<sup>5</sup>. En un metaanálisis de 13 estudios realizado por Nelson y cols. se encontró que la menarca a los 15 años o más se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama en comparación con la edad de referencia de 13 años (RR 0.87 [IC 95%, 0.78 a 0.97]). También indicó que las mujeres nulíparas tenían un riesgo significativamente mayor que las mujeres multíparas (RR, 1.16 [IC 95%, 1.04 a 1.26]), el riesgo se redujo significativamente para las mujeres con 3 o más nacimientos en comparación con las mujeres nulíparas (RR 0.73 [IC 95%, 0.61 a 0.87]). En otro metaanálisis de 5 estudios en donde se evaluaba la edad de las mujeres al primer nacimiento y su asociación con el riesgo de cáncer de mama se reportó que las mujeres que tuvieron su primer hijo a la edad de 30 años o más tenían un mayor riesgo que el grupo de mujeres de 25 a 29 años (RR, 1.20 [IC, 1.02 a 1.42]). Caso contrario que sucede con la lactancia materna, la cual se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama (RR, 0,87 [IC, 0,77 a 0,98]), particularmente cuando se realizó por 12 meses o más (RR, 0.85 [IC, 0.73 a 0.99])<sup>7</sup>.

Uso de anticonceptivos orales: los resultados de estudios clínicos sugieren que existe un ligero aumento el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de los anticonceptivos orales principalmente en pacientes con duración de uso mayor a 10 años y antes de tener el primer hijo. Reportando en usuarias actuales hasta un RR significativamente elevado (RR multivariante, 1.33; IC 95%, 1.03-1.73). Se ha mencionado que la edad y otros factores de riesgo de cáncer de mama no modifica apreciablemente la asociación entre el uso actual de anticonceptivos orales y el cáncer de mama<sup>8</sup>.

Hormonas sexuales endógenas y el uso de hormonas exógenas: las hormonas sexuales endógenas juegan un papel en el crecimiento y la proliferación de las células mamarias. Los niveles elevados o prolongados de estas se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas<sup>5</sup>. Las hormonas ováricas endógenas son más relevantes para la enfermedad con receptor de estrógeno positivo que para la enfermedad con receptor de estrógeno negativo<sup>9</sup>. El uso prolongado de terapia hormonal combinada (estrógeno con medroxiprogesterona) se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. En un gran ensayo aleatorizado, las mujeres que tomaron la combinación de estrógeno y medroxiprogesterona durante más de cinco años después de la menopausia tuvieron un mayor riesgo de ser diagnosticadas con cáncer de mama. Ahora se recomienda que la terapia hormonal use solo para indicaciones específicas (como síntomas menopáusicos significativos)<sup>2, 5</sup>.

Densidad mamaria: Los resultados de un estudio publicado por Nelson, indicaron un mayor riesgo de cáncer de mama para las categorías BIRADS 3 (RR, 1.62 [IC, 1.51 a 1.75]) y BIRADS 4 (RR, 2.04 [IC, 1.84 a 2.26]) y un riesgo reducido para la categoría 1 (RR, 0.46 [IC, 0.37 a 0.58])<sup>7</sup>.

Raza: las disparidades en la incidencia y el pronóstico del cáncer de mama entre mujeres negras y blancas han sido bien documentadas. Aunque las mujeres de raza negra tienen una menor incidencia de cáncer de mama que las mujeres blancas, tienen una mortalidad general más alta. Mientras que las mujeres blancas tienen más probabilidades de ser diagnosticadas a una edad más avanzada y de tener una enfermedad con receptores hormonales positivos, las mujeres afroamericanas son diagnosticadas con mayor frecuencia a edades más tempranas y con subtipos moleculares más agresivos, como el cáncer de mama triple negativo. Las razones por las cuales las mujeres de piel oscura

tienen más probabilidades de ser diagnosticadas con tipos agresivos de cáncer son complejas y no se comprenden completamente<sup>10</sup>.

Consumo de alcohol: el uso nocivo de alcohol se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Los expertos comentan que hasta el 14% podrían ser evitados<sup>2,5</sup>. Hay datos emergentes que sugieren que el consumo de alcohol puede promover el crecimiento y la propagación de células neoplásicas a través de múltiples mecanismos, incluida la estimulación del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), el estrés oxidativo y la estimulación de la angiogénesis tumoral, entre otros<sup>10</sup>.

Diabetes mellitus: en un metaanálisis que analizó más de 1,9 millones de personas se encontró que las personas que padecían diabetes tuvieron un riesgo 23 % más alto de padecer cáncer de mama y un 38 % más de probabilidades de morir a causa de esta enfermedad en comparación con las personas que no tenían diabetes. Según otra investigación, el riesgo de padecer cáncer de mama está relacionado con la diabetes y la obesidad. Aun no es bien conocido con exactitud por qué padecer diabetes u obesidad aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama. Aunque una de las razones podría ser la hiperinsulinemia que presentan estas pacientes, lo que podría promover la aparición y el crecimiento celular anormal en la glándula mamaria<sup>5</sup>.

## **USO DE TERAPIA HORMONAL**

La menopausia es un proceso natural que ocurre en todas las mujeres que viven lo suficiente y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se define como la ausencia de menstruación durante 1 año y es debido a la pérdida de la actividad ovárica. Este periodo, que inicia en promedio a los 51 años, marca el final de la vida reproductiva de una mujer y puede llegar a ser una etapa complicada debido a los cambios físicos que se presentan. Muchas mujeres no experimentan síntomas climatéricos, algunas solo presentan síntomas leves que no requieren un tratamiento médico activo. Sin embargo, una proporción sustancial de mujeres (alrededor del 20%) experimenta síntomas molestos, como bochornos, insomnio y labilidad emocional. En mujeres sintomáticas, el diagnóstico de menopausia debe basarse únicamente en la edad y la ciclicidad menstrual. Sin embargo, la medición de hormona folículo estimulante (FSH) solo es valiosa en mujeres más jóvenes con síntomas en los que el diagnóstico es incierto<sup>11</sup>.

La privación de estrógenos después del estado de la menopausia puede afectar varios aspectos de la salud que determinan los síntomas vasomotores (SVM), el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), la disfunción cognitiva, las alteraciones del sueño y los cambios en el metabolismo óseo<sup>12</sup>. Dado que los síntomas de la menopausia moderada a grave pueden afectar negativamente la calidad de vida y la expectativa de salud de una mujer, está indicado el tratamiento<sup>13</sup>.

Terapia hormonal (TH) es un término amplio utilizado para describir el uso de estrógenos y/o la combinación de estrógeno-progestágeno indicado en las mujeres para el tratamiento de los SVM y SGM<sup>12, 14</sup>.

Es importante destacar que la TH es solo una parte de la estrategia general de manejo para las mujeres menopáusicas, que incluye cambios en el estilo de vida destinadas a promover y mantener una buena salud como adoptar una dieta baja en azúcar y grasas, actividad física regular, consumo moderado de alcohol, control de peso (índice de masa corporal (IMC) < 30 kg / m<sup>2</sup>) y suspensión del uso de tabaco<sup>15</sup>.

El enfoque terapéutico para manejar a las mujeres menopáusicas tiene un objetivo doble pero continuo: abordar los síntomas y reducir los resultados adversos postmenopáusicos a largo plazo. Dado que la importancia relativa de estos objetivos variará según la fase de la menopausia, el tratamiento debe ser personalizado. Antes de prescribir la TH, es importante evaluar los factores de riesgo coexistentes para determinar si es apropiada para la paciente<sup>13</sup>.

Los principales factores de riesgo para el uso de TH incluyen edad avanzada (> 60 años), obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares (p. Ej., dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus) y antecedente personal o familiar de tromboembolismo venoso (TEV). Las contraindicaciones y/o precauciones incluyen sangrado vaginal anormal no diagnosticado, trastorno tromboembólico activo o infarto de miocardio de fase aguda, cáncer de mama, endometrial o cáncer de ovario sospechoso o activo, enfermedad hepática activa con pruebas de función hepática anormales y porfiria cutánea tardía<sup>13</sup>. La buena comunicación entre el médico y el paciente es esencial para el éxito del tratamiento. La TH no es una "opción de estilo de vida", sino que es una estrategia terapéutica validada que puede mejorar la salud y el bienestar de las mujeres<sup>16</sup>.

TH abarca diferentes medicamentos, incluidos los estrógenos, los progestágenos, las combinaciones de estrógeno + progestágeno, una combinación de estrógenos conjugados y bazedoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), es decir, complejo de estrógenos selectivo de tejidos (TSEC), entre otros<sup>17</sup>.

**Estrógenos.** El estrógeno es el componente activo primario de la TH y es el "estándar de oro" reconocido para tratar los síntomas de la menopausia, especialmente los síntomas vasomotores. Los estrógenos utilizados incluyen estrógenos equinos conjugados (EEC), estrógenos conjugados sintéticos, 17 $\beta$ -estradiol micronizado, estriol, valerato de estradiol y hemihidrato de estradiol<sup>17</sup>. Se prefiere el 17-beta estradiol sobre otros estrógenos porque es estructuralmente bioidéntico al estrógeno principal secretado por el ovario. En cuanto al régimen de uso, un enfoque útil puede ser comenzar con dosis bajas y luego aumentar hasta la dosis efectiva más baja que sea consistente con los objetivos de tratamiento de la mujer<sup>18</sup>. Aunque parece haber diferencias relativamente menores en la eficacia entre los estrógenos, sus perfiles de riesgo-beneficio difieren<sup>17</sup>.

**Progestágenos:** La progesterona endógena desempeña un papel esencial en el ciclo menstrual, induciendo la transformación secretora del endometrio<sup>19</sup>. Entre los progestágenos se incluyen: la progesterona y una gama de compuestos sintéticos estructuralmente relacionados con la progesterona o la testosterona que tienen efectos beneficiosos potenciales variables en los sistemas cardiovascular, nervioso, la mama y los huesos<sup>20</sup>. Si bien la selección del "mejor" progestágeno para su uso en un paciente individual requiere una mayor aclaración, hay evidencia que sugiere que la didrogesterona y la progesterona micronizada tienen mejores perfiles de riesgo que el acetato de medroxiprogesterona, y están asociadas con un menor riesgo de cáncer de mama en comparación con otros progestágenos<sup>21</sup>.

**Combinación estrógeno con progestágeno:** dado que la exposición crónica de estrógeno sin oposición aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial después de tan solo 6 meses de uso, todas las mujeres con un útero intacto necesitan que se agregue un progestágeno al estrógeno como prevención<sup>18,19</sup>. La dosis y la duración del progestágeno por ciclo dependen del tipo y la dosis de estrógeno que se administra, y debe alinearse con la efectividad endometrial según lo evaluado en estudios clínicos que involucran biopsias endometriales<sup>21</sup>.

Existen diferentes regímenes de TH. El cíclico o secuencial implica la administración diaria de estrógenos, con la adición de progestágeno durante 10 a 14 días al mes (hemorragias mensuales) o durante 10 a 14 días cada 13 semanas (hemorragias cada 3 meses). Este régimen minimiza el riesgo de cáncer endometrial asociado con el estrógeno sin oposición. Otro enfoque implica la administración continua de estrógenos y progestágenos, pero a una dosis más baja de progestágenos que puede minimizar el riesgo asociado de cáncer de mama; este régimen elimina el sangrado por abstinencia y promueve la amenorrea<sup>22</sup>. En mujeres perimenopáusicas, la TH secuencial debe consistir en una dosis de estrógeno comparativamente baja y una dosis de progestágeno más alta, ya que la producción de estradiol ovárico endógeno puede permanecer relativamente alta durante esta fase. Este tipo de régimen generalmente causa hemorragias regulares por abstinencia de progestágenos, lo que puede ser valioso para las pacientes que han experimentado hemorragias irregulares debido a su etapa perimenopáusica<sup>13</sup>.

Para las mujeres que no pueden tolerar un régimen de progesterona oral cíclico o continuo, las alternativas incluyen: uso vaginal de progesterona micronizada, DIU liberador de levonorgestrel y estrógeno/bazedoxifeno conjugado. Este último previene la hiperplasia endometrial inducida por estrógenos, por lo que no es necesario administrar un progestágeno<sup>18</sup>.

Las opciones de tratamiento están disponibles en una amplia gama de dosis y están formuladas para administración oral, transdérmica o vaginal. La TH no exhibe un efecto per se con respecto a los efectos secundarios o eventos adversos; cada producto tiene su propio perfil de riesgo-beneficio<sup>13</sup>.

Las pautas internacionales recomiendan que se inicie la TH tan pronto como aparezcan los signos o síntomas de la menopausia, que en la mayoría de las mujeres sucede cuando tienen entre 45 y 55 años. La Sociedad Norteamericana de Menopausia, sugiere comenzarla antes de los 60 años o dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia porque la relación beneficio-riesgo es más favorable<sup>15</sup>

En las mujeres con factores de riesgo de cáncer de mama, se debe considerar cuidadosamente el equilibrio riesgo-beneficio antes de prescribir la TH. La elección de la formulación puede mitigar algunos riesgos<sup>13</sup>. Las usuarias pueden permanecer en tratamiento indefinidamente (de por vida si está indicado), o al menos hasta el momento en que el paciente solicite suspenderlo. Sin embargo, se recomienda una monitorización

regular con ajustes en el tipo, la dosis y/o la vía de administración de acuerdo con las circunstancias cambiantes del paciente y los objetivos del tratamiento, que van desde el alivio de los síntomas hasta la prevención de signos intermedios y/o tardíos<sup>23</sup>. La vía de administración depende de las circunstancias individuales de una mujer, incluida la presencia de factores de riesgo. La primera prioridad en la selección de un régimen es la seguridad, seguida de la preferencia<sup>13</sup>.

## **TERAPIA HORMONAL Y EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA.**

El uso de terapia hormonal (TH) en forma de estrógenos sin oposición (sin progestágenos) se introdujo por primera vez en la práctica clínica en la década de los cuarenta como prevención para la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis<sup>24</sup>. Comenzó a ganar una popularidad generalizada en los Estados Unidos de América en los años sesenta y principios de los setenta hasta el punto de surtir hasta 28 millones de recetas por año. Desde su introducción como tratamiento, hubo preocupaciones teóricas sobre los posibles efectos adversos sobre el cáncer de mama y endometrio. Los primeros estudios definitivos que demuestran una relación causal entre el cáncer de endometrio y la terapia con estrógenos se publicaron en mediados de la década de los setenta<sup>25</sup>. Mientras que la mayor incidencia de cáncer de mama entre las mujeres que usaban estrógenos exógenos se informó inicialmente en 1976<sup>26</sup>. Esto condujo a una marcada disminución en el número de recetas de esta categoría de medicamentos. Posteriormente, se definieron nuevas estrategias en cuanto a la administración para proteger el endometrio de los efectos del estrógeno que consistían en agregar progestágenos<sup>25</sup>.

La evidencia directa de que las progestinas podrían ser dañinas en términos de riesgo de cáncer de mama se presentó por primera vez en 1989, en una cohorte prospectiva de mujeres suecas, en donde Bergkvist *et al.* encontró un riesgo moderadamente mayor de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal, particularmente durante períodos de uso de más de 6 años, encontrando un riesgo 4.4 veces mayor<sup>27</sup>. Ese mismo año, un artículo publicado en *The Lancet* describió las limitaciones del estudio y concluyó que los datos de Bergkvist no deberían influir en cambiar el consejo a las pacientes<sup>28</sup>. Un informe posterior sobre esta cohorte con estimaciones de riesgo más precisas mostró un aumento más modesto con riesgo relativo de 1.7 (IC del 95% = 1.1 a 2.7) después de 9 años de uso<sup>29</sup>.



Después de más de cuatro décadas de uso de estrógenos en la práctica clínica, se propuso una estrategia para la evaluación definitiva de este enfoque bajo el impulso directo de la Dra. Bernadine Healy, la primera directora de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. En consecuencia, en 1993, se creó la iniciativa Women's Health Initiative (WHI) que consistía en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en 27,000 mujeres posmenopáusicas que evaluaban por separado el estrógeno más progestágeno (en mujeres con un útero intacto) y el estrógeno solo (en mujeres con histerectomía previa)<sup>30</sup>.  
31.

Los resultados reportaron una serie de resultados adversos, incluido un exceso de riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso (TEV) y cáncer de mama, pero un menor riesgo de fracturas y cáncer de colon<sup>32</sup>.

En el ensayo clínico que evaluó el estrógeno más progestágeno en mujeres postmenopáusicas sin histerectomía previa, la intervención se interrumpió temprano después del seguimiento medio de 5.6 años, cuando surgieron pruebas sustanciales de un efecto adverso sobre el riesgo de cáncer de mama en un 24% (P= 0.003). Sin embargo, el aparente aumento en el riesgo de cáncer de mama con estrógenos conjugados equinos más medroxiprogesterona versus placebo no fue significativo después de ajustar las variables de confusión<sup>33</sup>.

Mientras tanto, en el ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo que evaluó el estrógeno solo en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa, la intervención terminó con un seguimiento medio de 7.1 años debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y la ausencia de un beneficio clínico general, a pesar de una disminución en el riesgo de fractura. El uso de estrógeno solo se asoció con una incidencia estadísticamente significativa de 33% menor de cáncer de mama (P=0.03). Después de un seguimiento más prolongado (10.7 años en promedio), el uso de estrógeno solo se asoció con una incidencia estadísticamente significativa de 23% menor de cáncer de mama invasivo (P = 0.02). significativa. Además, los análisis de subgrupos sugirieron que el estrógeno solo puede estar asociado con resultados más favorables en mujeres más jóvenes en comparación con mujeres mayores<sup>34,35</sup>.

En el 2012, Anderson y cols. publicaron un estudio aleatorizado que incluía mujeres de edades comprendidas entre 50 y 79 años con histerectomía previa al tratamiento con estrógenos equinos conjugados versus placebo. Las pacientes que recibieron estrógenos

solos tuvieron una reducción significativa en la incidencia general de cáncer de mama después de un seguimiento prolongado de 11.8 años (HR 0.77, IC 0.62–0.95,  $p = 0.02$ ), especialmente en el carcinoma ductal infiltrante (HR 0.67, IC 0.51–0.88). No surgieron diferencias para los tumores con receptores positivos y negativos<sup>36</sup>.

La actualización de los resultados del ensayo WHI publicada en 2013 con un seguimiento prolongado posterior a la intervención de 13 años analizó a 27,347 pacientes tratados con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg / día) con acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg / día) o solo estrógenos conjugados. Durante la fase de intervención el riesgo para el cáncer de mama fue 1.24 (IC 1.01–1.53) con uso de terapia hormonal combinada y 0.79 (IC 0.62–1.02) con uso de estrógenos solos. El uso de estrógeno más progestágeno aumentó significativamente el riesgo de cáncer de mama durante el seguimiento acumulativo (1.28, IC 1.11–1.48). Por el contrario, el uso de estrógenos sin oposición parecía reducir significativamente el riesgo durante el tiempo de seguimiento acumulativo (0,79; IC: 0,65 a 0,97)<sup>37</sup>.

En el 2017, se observaron resultados similares en un metaanálisis de 22 estudios y el metaanálisis actualizado del Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) de 18 ensayos. Ambos incluyeron el WHI, y la edad media de las mujeres fue > 60 años. Con base en su metaanálisis, el USPSTF continúa recomendando el uso de terapia hormonal combinada y estrógeno sin oposición (mujeres con histerectomía) para la prevención de afecciones crónicas. Sin embargo, no abordan el uso de TH para los síntomas de la menopausia, ni presentan los datos WHI que muestran los bajos riesgos absolutos en las mujeres menopáusicas más jóvenes<sup>32</sup>.

Lo que se sabe actualmente es que el riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal parece estar relacionado con el uso de terapia hormonal combinada (estrógeno más progestágeno) y la duración del tratamiento. Sin embargo, el riesgo real es bajo, estimado en <1 caso por 1000 mujeres entre las usuarias, que es menor que el riesgo asociado con factores endógenos como el aumento de la densidad mamaria o factores de estilo de vida como la obesidad, la inactividad física y el consumo de alcohol<sup>19</sup>.

El pensamiento actual es que es poco probable que la terapia hormonal cause cáncer de mama per se, pero puede tener un efecto promotor en los tumores existentes. Es decir, se ha visto que en un pequeño número de mujeres que reciben TH (aproximadamente 8 de cada 10,000), esta puede aumentar la posibilidad de diagnóstico de presunto cáncer de

mama preexistente<sup>17</sup>. Curiosamente, un análisis de pacientes con cáncer de mama posmenopáusico informó tasas de supervivencia más altas entre las usuarias que entre las que nunca la usaron<sup>38</sup>.

### **POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN MEDIADORES DE LA TERAPIA HORMONAL EN EL CÁNCER DE MAMA.**

Típicamente el estrógeno estimula la proliferación de células mamarias e inhibe la apoptosis<sup>39</sup>. Se han identificado dos vías que regulan la apoptosis inducida por estrógenos: la vía mitocondrial intrínseca independiente del receptor, que implica la liberación del citocromo C y la vía reguladora mediada por el receptor de la hormona extrínseca, que implica un aumento en el ligando Fas<sup>40</sup>.

También se han descrito las interacciones entre el estrógeno y el ADN mitocondrial, así como la activación mediada por el receptor de estrógenos de membrana de la señalización del segundo mensajero y la proteína quinasa<sup>41</sup>.

Los hallazgos en la clínica y preclínicos, sugieren que el cáncer de mama que se presenta en mujeres posmenopáusicas solo puede desarrollarse a un rango limitado de exposición a estrógenos. Como resultado, un cambio sustancial en el ambiente estrogénico, ya sea aumentándolo con el uso exógeno de estrógenos o disminuyendo el estrógeno con un inhibidor de la aromatasa, puede inhibir el crecimiento del tumor de mama<sup>24</sup>.

Un período de privación de estrógenos también puede dar como resultado una expresión mejorada del receptor de estrógenos, por lo que incluso niveles bajos de estrógenos endógenos pueden estimular el crecimiento de tumores de mama. Esta acción puede estar mediada no solo por una mayor expresión del receptor alfa de estrógenos sino también por una mayor expresión de las vías MAP quinasa y mTOR<sup>42</sup>.

Los resultados en un estudio demostraron que algunas pacientes con cáncer de mama metastásico que había progresado después de un período de uso de inhibidores de aromatasa (es decir, privación de estrógenos) posteriormente presentaron regresión en respuesta al uso de dosis relativamente bajas de estradiol<sup>43</sup>.

Mientras que el estrógeno solo y el estrógeno combinado con progestina tienen diferentes influencias sobre el riesgo de cáncer de mama, los mecanismos que median estos efectos diferenciales en la mama no están establecidos firmemente<sup>44</sup>.

Sin embargo, hay estudios preclínicos que sugieren que la progesterona produce la estimulación de la proliferación de células mamarias y la angiogénesis<sup>45</sup>. Lo que conduce al crecimiento y la diseminación metastásica de cánceres, así como a la estimulación de las células madre mediante un mecanismo asociado al receptor paracrino que involucra el ligando del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL)<sup>46</sup>.

Todo lo anterior, representan hasta el momento los mediadores potenciales de la influencia adversa de agregar progestágeno a estrógeno en riesgo de cáncer de mama. Dados los hallazgos complejos, dependientes de la condición y conflictivos de los estudios experimentales, se necesitan más estudios clínicos para aclarar la influencia del progestágeno en el cáncer de mama humano<sup>24</sup>.

## **RECEPTORES HORMONALES EN CÁNCER DE MAMA**

Los estrógenos son también responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blanco a través de receptores específicos, mismos que en el carcinoma tienen expresión alterada<sup>47</sup>.

El estudio de los receptores hormonales (RH) se inició en los años setenta, en busca de un factor predictivo para distinguir la subpoblación de carcinomas mamarios que se beneficiarían con el tratamiento endocrino<sup>48</sup>.

Aproximadamente el 60-70% de los tumores mamarios presentan receptores de estrógenos y/o de progesterona en la superficie de sus células y pueden por tanto responder a esta forma de tratamiento. Existen tres tipos posibles de receptores hormonales en las células del cáncer de mama: el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP) y el receptor de andrógeno (RA). El más importante de ellos es el primero ya que es el que determina en mayor medida la sensibilidad a un tratamiento hormonal. El RP puede ser negativo y a pesar de ello la enfermedad responder a la hormonoterapia. El RA es un tipo especial de receptor que se puede encontrar en ciertos tipos de cáncer de mama, pero normalmente no se suele utilizar para recomendar o no un tratamiento hormonal concreto<sup>49</sup>.

Los RH se relacionan con la respuesta del tumor a la terapia hormonal, ya que su expresión positiva confiere mejor pronóstico que la ausencia de expresión de estos. La presencia de RE en el tumor es un predictor de la respuesta a la terapia endocrina al igual que el RP, ya que la síntesis de RP es estrógeno dependiente, su presencia indica la capacidad de

sintetizar productos bajo la acción reguladora estrogénica y seguir teniendo respuesta endocrina<sup>48</sup>.

El comportamiento de la enfermedad positiva a los receptores hormonales (RH+) es diferente del de aquella con receptores hormonales negativos (RH -) en cuanto a su agresividad, a la evolución de la enfermedad, el tiempo y sitio de recurrencia. Las pacientes con tumores RH positivos experimentan durante su vida un riesgo constante de recurrencia tardía, así como de muerte relacionada con cáncer<sup>50</sup>.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

A casi dos décadas de la histeria masiva que surgió después de la publicación de los hallazgos preliminares de WHI y The Million women study, la perspectiva parece estar cambiando, pues se han demostrado también los beneficios del uso de la terapia hormonal en pacientes apropiadas. Sin embargo, hoy día, el uso de la TH combinada de estrógeno con progestágeno aún se asocia como factor que influye en el desarrollo de cáncer de mama en algunas poblaciones estudiadas, pero cabe mencionar que la mayoría de los estudios realizados previamente solo han incluido el uso de medroxiprogesterona como progestágeno y las poblaciones son diferentes en muchos aspectos a nuestra población mexicana. Por lo que sería importante conocer si nuestras pacientes presentaron influencia de la terapia hormonal indicada previo al diagnóstico de cáncer de mama. Así mismo, investigar la repercusión de la terapia hormonal con el subtipo molecular del cáncer de mama. Por lo anterior, se realiza la siguiente pregunta de investigación.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación del uso de terapia hormonal con cáncer de mama y subtipo molecular en pacientes posmenopáusicas de la unidad de oncología mamaria del Hospital de Gineco Obstetricia No 4 “Luis Castelazo Ayala”?

### **JUSTIFICACIÓN**

La relación entre el uso de la terapia hormonal y el riesgo de cáncer de mama ha sido investigada en muchos estudios epidemiológicos cuyos resultados han llevado a la conclusión de que los tratamientos menopáusicos de estrógeno más progestágeno influyen en el desarrollo de cáncer en la glándula mamaria humana. No obstante, debemos tener

claro aspectos importantes que pueden producir diferentes resultados. Primero, el cáncer de mama es multifactorial y se puede considerar una enfermedad sistémica. En segundo lugar, la terapia hormonal combinada puede tener diferentes resultados en cada paciente. Por último, sabemos que la población mexicana difiere en ciertos aspectos genéticos y presenta cambios en el estilo de vida que la hacen diferente al resto de la población y más susceptible a otras enfermedades, lo que podría arrojar diferentes resultados con estudios realizados anteriormente.

Por otro lado, los estudios sobre la relación entre el uso de terapia hormonal y el subtipo molecular de cáncer de mama han reportado resultados muy controversiales y difíciles de interpretar para evaluar la significancia clínica. Desde el punto de vista de la paciente con cáncer de mama, la pregunta sobre si haber tomado hormonas como tratamiento para los síntomas de la menopausia las pone en un pronóstico mejor o peor es muy relevante. Ya que sabemos que el cáncer de mama con receptores hormonales positivos tiene un pronóstico más favorable que la enfermedad con receptores hormonales negativos debido a una expresión de mayor diferenciación y comportamiento menos agresivo.

Saber si la terapia hormonal presenta influencia para el desarrollo de cáncer de mama en nuestra población es muy importante, pues de no ser así cambiaríamos el panorama sobre los efectos que se han atribuido a estos medicamentos desde hace décadas.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Demostrar si existe asociación del uso de terapia hormonal con cáncer de mama y subtipo molecular en pacientes posmenopáusicas de la unidad de oncología mamaria del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala".

### **Objetivos específicos**

- Determinar el riesgo de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas con antecedente de uso de terapia hormonal.
- Investigar el resultado que se produce sobre los receptores hormonales en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y antecedente de uso de terapia hormonal en comparación con las pacientes premenopáusicas.
- Identificar los principales factores de riesgo para cáncer de mama que presentaban nuestras pacientes al momento del diagnóstico.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

### **Hipótesis general**

- No existe asociación entre el uso de terapia hormonal con cáncer de mama y receptores hormonales positivos.

### **Hipótesis específica**

- La terapia hormonal no aumenta el riesgo de cáncer de mama en las pacientes.
- Se encontrará un porcentaje mayor del 60% de receptores hormonales positivos de cáncer de mama en pacientes que hayan usado anteriormente terapia hormonal.

### **Hipótesis Nula**

- Existe asociación en el uso de la terapia hormonal, el cáncer de mama y el subtipo molecular.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo en el que se estudiaron un total de 1550 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en la unidad de oncología mamaria del Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” durante el periodo de enero de 2016 a marzo de 2020, de ellas 1,122 pacientes cumplieron los criterios de selección de la muestra, las cuales fueron incluidas de manera no probabilística.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes mujeres con menopausia al momento del diagnóstico de cáncer de mama.
- Pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama confirmado por reporte histopatológico.
- Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y con reporte de inmunohistoquímica para receptores hormonales.
- Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y antecedente de uso de terapia hormonal.
- Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y sin antecedente de uso de terapia hormonal.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes no derechohabientes del Instituto Mexicano del seguro Social.
- Pacientes sin expediente físico y/o electrónico.
- Pacientes con datos incompletos en el expediente físico o electrónico.
- Pacientes sin reporte histopatológico de cáncer de mama.
- Pacientes sin reporte de inmunohistoquímica para receptores hormonales.

## DEFINICIÓN OPERACIONAL, ESCALAS DE MEDICIÓN Y UNIDAD DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES			
Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Terapia hormonal</b>	Sistema de tratamiento médico indicado para mejorar los síntomas de la menopausia causados por la disminución en la síntesis de estrógenos y progestágenos endógenos.	Dicotómica	SI NO
<b>Tipo de terapia hormonal</b>	Existen dos esquemas de tratamiento de TH: sólo con estrógenos, exclusiva para mujeres hysterectomizadas en las que no existe riesgo de cáncer de endometrio, y la terapia combinada de estrógenos más progestágenos.	Cualitativa	Sola Combinada

VARIABLES DEPENDIENTES			
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Cáncer de mama</b>	Tumor maligno que se origina en el tejido de la glándula mamaria. Proliferación desordenada de células tumorales que proceden del tejido glandular de la mama y tienen capacidad de invadir los tejidos sanos adyacentes y órganos alejados e implantarse en ellos.	Cualitativa	SI NO



<b>Receptores hormonales de estrógeno y progesterona.</b>	Son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes.	Nominal	SI NO
<b>Menopausia</b>	Cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva, después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas.	Cuantitativa	Razón
<b>Duración de la terapia hormonal</b>	Número de años en que se administraron estrógenos y/o progesterona.	Cuantitativa continua	Ordinal
<b>Edad</b>	Tiempo en años de vida de un individuo desde su nacimiento.	Continua	Años
<b>Menarca</b>	Edad a la que se presenta la primera menstruación.	Cuantitativa	Años
<b>Gestas</b>	Número total de embarazos que ha tenido una mujer.	Cuantitativa	Número cardinal
<b>Cesáreas</b>	Número de nacimientos por vía abdominal.	Cuantitativa	Número cardinal
<b>Partos</b>	Número de nacimientos por vía vaginal.	Cuantitativa	Número cardinal
<b>Abortos</b>	Número de pérdidas de la gestación antes de las 22 semanas o con productos con peso menor a 500g.	Cuantitativa	Número cardinal
<b>Edad de la paciente del primer embarazo a término.</b>	Edad de la mujer a la que presento el primer embarazo a término.	Cuantitativa	Número cardinal
<b>Densidad mamaria</b>	La proporción de mama constituida por tejido conectivo y epitelial. Estudiada a través de la mamografía.	Dicotómica	Según el ACR (Colegio Americano de Radiología): A, B, C, D
<b>Lactancia materna</b>	Ingesta de leche materna lo que excluye el consumo de cualquier otro alimento que no sea el que se deriva del pecho materno.	Nominal	SI NO
<b>Obesidad</b>	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Nominal	Razón

	Estimada por un índice de masa corporal mayor o igual a 30.		
<b>Diabetes mellitus</b>	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina	Cualitativa	SI NO
<b>Tabaquismo</b>	Adicción a la nicotina del tabaco	Cualitativa	SI NO
<b>Alcoholismo</b>	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito.	Cualitativa	SI NO
<b>Antecedente familiar de cáncer de mama</b>	Presencia de cáncer de mama en hermanas, hijas o madre.	Cualitativa	SI NO

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Posterior a la aceptación del protocolo de la presente investigación, se conformó la muestra del estudio por medio de colección de los expedientes clínicos de las pacientes y fueron incluidos en el estudio de manera consecutiva y sin ceguera; posteriormente se analizó detalladamente el expediente clínico en físico y/o electrónico consultando variables sociodemográficas, información concreta sobre la edad del diagnóstico del cáncer de mama, el momento del diagnóstico de la menopausia y edad de inicio de la terapia hormonal. Además de las variables relacionadas con otros factores de riesgo del cáncer de mama como antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama, consumo de alcohol y tabaco, diagnóstico de diabetes mellitus, antecedentes reproductivos (número de gestaciones, edad de la paciente al nacimiento de su primer hijo, antecedente de lactancia y número de meses de lactancia acumulada), BIRADS, densidad mamaria e índice de masa corporal al momento del diagnóstico de cáncer de mama. De los reportes histopatológicos, se obtuvo la información sobre el diagnóstico histológico del cáncer de mama y estado de los receptores hormonales realizados a través de inmunohistoquímica. Todos los datos obtenidos fueron registrados en el instrumento de recolección de datos, para posteriormente realizar los análisis descriptivos e inferenciales.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis descriptivo fue llevado a cabo por medio del cálculo de media y de desviación estándar como medidas de tendencia central de dispersión respectivamente para las

variables de tipo cuantitativo, mientras que para las variables cualitativas se calcularon la frecuencia y porcentajes.

Para el cálculo del riesgo de cáncer de mama con la terapia hormonal se utilizaron medidas relativas de tipo razón de prevalencias. Para determinar la asociación de la terapia hormonal con el subtipo de cáncer de mama se utilizó la prueba Chi cuadrada, considerándose como significativo un valor p menor de 0.05. Para los cálculos se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics en su versión 25.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO**

1. El investigador garantiza, que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto se consideró como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R-2020-3606-028.
  - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron los datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, **no se requirió carta de consentimiento informado.**
  - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

## **ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El protocolo fue sometido al Comité de Ética en Investigación y al Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”. Una vez aprobado, se realizó la recolección de datos, el análisis estadístico y se elaboró el reporte que tiene como resultado final la presentación de esta tesis.

### **Programa de trabajo**

El estudio se llevó a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”.

## **RECURSOS HUMANOS**

- Dr. Miguel Ángel López Valle  
Jefe de la Unidad de “Oncología mamaria”  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de gineco obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
- Dr. Ismael Pérez Bautista  
Residente de cuarto año  
Especialidad en ginecología y obstetricia  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de gineco obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”

## **RECURSOS MATERIALES**

1. Material de oficina (hojas, lápices, plumas).
2. Equipo de cómputo e impresora.

## **RECURSOS FINANCIEROS**

No se contó con ningún patrocinio. Los gastos generados del presente estudio de investigación fueron absorbidos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

De 1,550 mujeres con cáncer de mama atendidas en el hospital de gineco obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala” en el periodo del enero de 2016 a marzo de 2020; 394 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama antes de la menopausia motivo por el que fueron excluidas del estudio. 1,148 mujeres eran posmenopáusicas al momento del diagnóstico de cáncer de mama, pero de este grupo, 26 pacientes no cumplieron con los criterios de selección. Por tal motivo, del total de pacientes solamente se evaluaron a 1122 mujeres.

De las 1,122 mujeres menopáusicas con cáncer de mama, la terapia hormonal, se reportó en el 9.2% (103 pacientes), mientras que estuvo ausente en el 90.8% (1019 pacientes). (Tabla 1).

Los receptores de estrógenos se mostraron positivos en el 73.6% (826 pacientes), mientras que en el restante 26.4% (296 pacientes) se mostraron negativos. Los receptores de progesterona se mostraron positivos en el 56.0% (628 pacientes), mientras que en el restante 44.0% (494 pacientes) se mostraron negativos. (Tabla 2).

El subtipo molecular más frecuente fue luminal A con el 71.4% (801 pacientes), seguido de basal con el 14.7% (165 pacientes), HER2 con el 7.0% (78 pacientes), luminal B con el 4.9% (55 pacientes) y, por último, no valorable con el 2.0% (23 pacientes). (Tabla 3).

La duración de la terapia hormonal tuvo una media de  $0.41 \pm 1.78$  años, con un mínimo de 0 años y un máximo de 23 años. (Tabla 4).

La edad de la menopausia tuvo una media de  $47.78 \pm 5.74$  años, con un mínimo de 9 años y un máximo de 60 años. (Tabla 4).

La edad de la menarca tuvo una media de  $12.79 \pm 1.63$  años, con un mínimo de 7 años y un máximo de 19 años. (Tabla 4).

El número de gestas tuvo una media de  $3.20 \pm 2.15$ , con un mínimo de 0 gestas y un máximo de 14 gestas. (Tabla 4).

La edad al primer embarazo a término tuvo una media de  $23.39 \pm 5.76$  años, con un mínimo de 12 años y un máximo de 45 años (Tabla 4).

La densidad mamaria más prevalente fue B con el 49.5% (555 pacientes), seguido de C

con el 37.2% (417 pacientes), seguido de A con el 12.7% (142 pacientes), y por último D con el 0.7% (8 pacientes). (Tabla 5).

La lactancia se reportó en el 78.3% (878 pacientes), mientras que el restante 21.7% (244 pacientes) no reportó lactancia. (Tabla 6)

La obesidad se presentó en el 33.6% (377 pacientes), mientras que estuvo ausente en el restante 66.4% (745 pacientes). (Tabla 6)

La diabetes se presentó en el 15.4% (173 pacientes), mientras que no se reportó en el restante 84.6% (949 pacientes). (Tabla 6).

El tabaquismo se reportó en el 22.3% (250 pacientes), mientras que no se reportó en el restante 77.7% (872 pacientes). (Tabla 6).

El alcoholismo se presentó en el 10.0% (112 pacientes), mientras que no se reportó en el restante 90.0% (1010 pacientes). (Tabla 6).

El antecedente familiar de cáncer de mama se reportó en el 11.1% (124 pacientes), mientras que no se reportó en el restante 88.9% (998 pacientes). (Tabla 6).

La terapia hormonal no mostró diferencias estadísticamente significativas sobre los receptores de estrógeno positivos (77.7% vs 73.2%,  $p=0.328$ ). (Tabla 7)

La terapia hormonal no mostró diferencias estadísticamente significativas sobre los receptores de progesterona positivos (63.1% vs 55.3%,  $p=0.126$ ). (Tabla 8).

La terapia hormonal no mostró diferencias estadísticamente significativas sobre el subtipo molecular, para luminal A (74.8% vs 71.1%,  $p=0.428$ ), para luminal B (5.8% vs 4.8%,  $p=0.649$ ), para HER2 (6.8% vs 7.0%,  $p=0.948$ ), y para basal (12.6% vs 14.9%,  $p=0.531$ ). Por lo que se asume que los subtipos moleculares se comportan igual en pacientes con o sin terapia hormonal. (Tabla 9).

## **DISCUSIÓN**

Posterior al análisis de los resultados, se encontró que la terapia hormonal fue reportada en un porcentaje muy bajo (9.2%) por lo que no se consideró como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Resultado que se muestra discordante con el hallazgo de

Jones et al <sup>51</sup>, donde el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico aumentó con el uso de terapia hormonal, y el aumento del riesgo fue mayor con la combinación estrógeno más progestágeno que con las formulaciones de estrógeno solo.

El bajo riesgo que representó la terapia hormonal en el presente estudio se ve reforzada por el hecho que, en los casos que se reportó, esta terapia tuvo una duración media de 0.41 años que es muy breve para suponer que esta induzca los cambios necesarios para el desarrollo del cáncer de mama. Este resultado se encuentra respaldado por Yoo et al <sup>52</sup>, donde los riesgos ajustados para la incidencia de cáncer de mama en mujeres que habían utilizado terapia de reemplazo hormonal durante <2 años, 2 a 5 años y  $\geq 5$  años fueron 1.08 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.04–1.12), 1.33 (IC del 95%: 1.25–1.40) y 1.72 (IC del 95%: 1.63-1.82), respectivamente. La incidencia acumulada de cáncer de mama se relacionó linealmente con la duración de la terapia hormonal. También Jones et al <sup>51</sup>, encontró que el riesgo relativo de cáncer de mama aumentó con la mayor duración de la terapia de reemplazo hormonal, a 3.27 a los 15 años de uso.

En otro hallazgo importante del presente estudio, los subtipos moleculares no mostraron diferencias entre las pacientes con terapia de reemplazo hormonal y aquellas pacientes que no la recibieron, en todos los casos el valor p fue mayor de 0.05 por lo que se consideró que este factor no condiciona la aparición de algún determinado tipo en específico. Este resultado es controversial en los diversos reportes de la literatura clínica; existiendo estudios que concuerdan con la presente investigación como la de Özsoy et al <sup>53</sup>, quien no identificó ninguna relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de cáncer de mama ( $p = 0.6$ ), este mismo autor detalla que una posible explicación radica en el hecho de que las tasas de uso de terapia de reemplazo hormonal fueron bajas (7% en toda la serie).

Caso contrario de los resultados del análisis de Wunderle et al <sup>54</sup>. el cual proporciona evidencia de que los pacientes que estaban usando terapia de reemplazo hormonal en el momento del diagnóstico de cáncer de mama eran más propensas a desarrollar cáncer de mama luminal A y menos probable cáncer de mama luminal o cáncer de mama HER2 positivo. Por el contrario, las pacientes que habían interrumpido la terapia de reemplazo hormonal o nunca la habían utilizado tenían menos probabilidades de ser diagnosticadas con cáncer de mama luminal A y tenían más probabilidades de ser diagnosticadas con cáncer de mama luminal B o cáncer de mama HER2 positivo.

En la misma línea, Tamimi et al <sup>55</sup> reportó una asociación significativa entre la terapia hormonal con estrógenos solos (HR = 1.4, IC 95% 1.1-1.7) y la terapia con estrógeno más progestina (HR = 1.5, IC 95% 1.2-2.0) y el riesgo de tumores luminal A, pero no luminal B (P = 0.004). El tratamiento con estrógeno más progestina también se asoció con tumores de tipo basal (HR = 1.8, IC del 95%: 1.0 a 3.4) y no clasificados (HR = 2.9, IC del 95%: 1.1 a 7.6), pero no de tipo luminal B o HER2.

Se cree que la terapia de reemplazo hormonal aumenta los niveles de hormonas sexuales en circulación y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el desarrollo del cáncer de mama es compleja y heterogénea. La combinación y los tipos de terapia de reemplazo hormonal, la edad de la menopausia, la edad de inicio de la terapia de reemplazo hormonal y otros factores de riesgo de cáncer de mama están asociados con el riesgo de cáncer <sup>53</sup>.

Los factores de riesgo para cáncer de mama hallados en el presente estudio fueron: edad media de la menopausia de 47 años, menarca media de 12 años, ser multigesta, edad al primer embarazo a término media de 23 años, densidad mamaria B (49.5%) y antecedentes de lactancia materna (78.3%). Estos factores se encuentran en concordancia con los reportes de diversos autores: Sun et al <sup>56</sup> reportó que los factores reproductivos como la menarquia temprana, la menopausia tardía, la edad avanzada del primer embarazo y la baja paridad pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. Cada retraso de 1 año en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 3%. Cada retraso de un año en la menarquia o cada nacimiento adicional reduce el riesgo de cáncer de mama en un 5% o un 10%, respectivamente.

Además, Yoo et al <sup>52</sup> encontró que las mujeres con mamas densas (densidad 51-75%, Hazard ratio 1.28, IC 95% 1.22-1.35; densidad 76-100%, Hazard ratio 1.29, IC 95% 1.18-1.41) tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con mujeres con mamas de densidad dispersa (densidad 25-50%, Hazard ratio 1.18, IC 95% 1.12-1.24).

Una gran limitación del presente estudio radica en que no se calcularon las asociaciones de los factores de riesgo con los subtipos de cáncer, a pesar que Yang et al <sup>57</sup> encontró que los tumores de tipo basal se relacionaron con la edad más temprana de la menarquia y el IMC más alto, mientras que los tumores luminales A se relacionaron con la edad media más avanzada en el primer parto a término.



Además, Rosato et al <sup>58</sup> describió que los factores reproductivos están fuertemente asociados con el estado del receptor de estrógeno, con diferencias en los odds ratios entre el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo y negativo para la paridad (OR: 0.7 frente a 0.9 para  $\geq 3$  nacimientos frente a las pacientes nulíparas) y la edad al primer nacimiento (OR: 1.6 frente a 1.2 para la edad  $\geq 30$  frente a  $< 25$  años).

Por último, Abdel-Rahman et al <sup>59</sup> reportó que si bien el cáncer de mama luminal se asoció con la raza blanca y las condiciones hiperestrogénicas (incluida la nuliparidad, el índice de masa corporal alto y la exposición a la terapia hormonal), la edad más joven y la raza negra se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama ER- / Her2-.

## **CONCLUSIONES**

El estudio encontró que la utilización de terapia de reemplazo hormonal no se asocia a algún tipo específico de subtipo molecular de cáncer de mama, además de hallarse como factores de riesgo de cáncer de mama: edad de la menopausia de 47 años, menarca a los 12 años, ser multigesta, edad al primer embarazo a término 23 años, densidad mamaria B y antecedentes de lactancia materna.

Esta ausencia de asociación puede deberse a limitaciones metodológicas, ya que en un estudio futuro podrían incluirse para contraste de poblaciones un grupo de control que permita comparar estadísticamente ambas poblaciones.

El presente estudio muestra la necesidad de futuras investigaciones que aborden esta problemática de manera prospectiva para evitar los sesgos inherentes a una población estudiada retrospectivamente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NCCN Evidence Blocks TM. Breast Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020.
2. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. GAMO. 2019;8(1):5-73.
3. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). 2009.
4. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, et al. Riesgo de cáncer de mama por factores de riesgo modificables y no modificables entre mujeres blancas en los Estados Unidos. JAMA Oncol. 2016;2(10):1295-1302.
5. Union for International Cancer Control [Internet]. Geneva, Switzerland: UICC global cancer control; 2017 [citado 23 Jun 2020]. Prevention: Breast Cancer Risk Factors and Prevention; [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.iccp-portal.org/resources/knowledge-summaries-comprehensive-breast-cancer-control-breast-cancer-risk-factors-and>.
6. Lee A, Mavaddat, N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: un modelo integral de predicción del riesgo de cáncer de mama que incorpora factores de riesgo genéticos y no genéticos. Genet Med. 2019;21:1708-1718.
7. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156:635-648.
8. Hunter DJ, Colditz G, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(10):2496-2502.
9. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012;13(11):1141-1151.
10. Brigid K, Port E, TariKing S. The effect of modifiable risk factors on breast cancer aggressiveness among black and white women. The American Journal of Surgery. 2019;218 (4):689-694.

11. Lumsden MA, Davies M, Sarri G. Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205-1206.
12. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, et al. N. Current evidence of the oncological benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicine (Kaunas).* 2019;55(9):a573.
13. Palacios S, Stevenson J, Schaudig K, et al. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health.* 2019;15:1-8.
14. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-753.
15. Baber RJ, Panay N, Fenton A- and the IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109-150.
16. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause.* 2013;20(10):1098-1105.
17. Gambacciani M, Biglia N, Caruso S, et al. Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecol.* 2018;70:24-34.
18. Martin K, Barbieri R. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acceso abril 10, 2020).
19. De Villiers TJ, Pines A, Panay N. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16(3):316-337.
20. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, et al. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013;34(2):171-208.
21. Palacios S, Mejia A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(11):1515-1525.
22. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric-* 2016;19(4):316-328.
23. Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diabetes Res.* 2015;

24. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(7):517-527.
25. Ross R, Paganini A, Peggy C, et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(4):328-332.
26. Hoover R, Gray LA, Cole P. Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med.* 1976;295(8):401-405.
27. Bergkvist L, Adami H, Persson I. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen progestin replacement. *N Engl J Med.* 1989;321(5):293-297.
28. Hormone replacement therapy and cancer: is there cause for concern. *Lancet.* 1989; 2(8659):368–369.
29. Yuen J, Persson I, Bergkvist L, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer mortality in Swedish women: results after adjustment for 'healthy drug-user' effect. *Cancer Causes Control.* 1993;4(4):369-374.
30. Anderson GL, Manson J, Wallace R, et al. Implementation of the Women's Health Initiative study design, *Ann Epidemiol.* 2003;13(9):S5-17.
31. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
32. Martin K, Barbieri R. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acceso abril 10, 2020).
33. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas.* 2006;55(2):103-115.
34. Anderson GL, Limacher M, Assaf R, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(14):1701-1712.
35. Lacroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health risks and benefits 5 years after stopping randomized treatment with conjugated equine estrogens in postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA.* 2011;305(13):1305-1314.
36. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy:

- Extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):476-486.
37. Manson JE, Chlebowski DR, Stefanick ML, et al. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368.
  38. Christante D, Pommier S, Garreau J. Improved breast cancer survival among hormone replacement therapy users is durable after 5 years of additional follow-up. *Am J Surg.* 2008;196(4):505-511.
  39. Dunbier AK, Martin LA, Dowsett M. New and translational perspective of estrogen deprivation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;340(2):137-141.
  40. Lewis JS, Jordan VC. Estrogen regulation of apoptosis: how can one hormone stimulate and inhibit? *Breast Cancer Res.* 2009;11(3):206. DOI:10.1186/bcr2255.
  41. Chen JQ, Brown TR, Yager JD. Mechanisms of hormone carcinogenesis: evolution of views, role of mitochondria. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 630:1-18.
  42. Santen RJ, Song RX, Zhang Z, et al. Adaptive hypersensitivity to estrogen: mechanisms and clinical relevance to aromatase inhibitor therapy in breast cancer treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;95(5):155-165.
  43. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs. high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer. *JAMA.* 2009;302(7):774-80.
  44. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, et al. Progestagen component in combined hormone replacement therapy in postmenopausal women and breast cancer risk: a debated clinical issue. *Gynecological Endocrin.* 2009;25(12):807-815.
  45. Liang Y, Besch C, Brekken RA, et al. Progestin-dependent progression of human breast tumor xenografts: a novel model for evaluating anti-tumor therapeutics. *Cancer Res.* 2007;67(20):9929-9936.
  46. Beleut M, Rajaram RD, Caikovski M, et al. Two distinct mechanisms underlie progesterone-induced proliferation in the mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(7):2989-2994.
  47. Clemons M, Goss P. estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl Med* 2001;344(4):276-85.
  48. Ortiz M, Sánchez JD, Mora I. Expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu en muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama. *Rev Sanid Milit Mex.* 2012;66(4):172-180.

49. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología; 2020 [citado 16 Abril 2020]. Hormonoterapia y cáncer de mama; [aprox. 7 p.] Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-y-como-funciona-la-hormonoterapia?>
50. González I, Villarreal C, Juárez O, et al. Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR). *Gac Mex Oncol*. 2015;14(5):277-292.
51. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *British Journal of Cancer* 2016; 115:607–615
52. Yoo TK, Han KD, Kim DH, et al. Hormone replacement therapy, breast cancer risk factors and breast cancer risk: a nationwide population-based cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020; 29(7):1341-1347
53. Özsoy A, Barça N, Dölek BA, et al. The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study. *Eur J Breast Health* 2017; 13:145-149
54. Wunderle M, Pretscher J, Brucker SY, et al. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(2):453-461
55. Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131:159–167
56. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int. J Biol Sci* 2017; 13(11):1387-1397
57. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, et al. Differences in Risk Factors for Breast Cancer Molecular Subtypes in a Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(3):439–443
58. Rosato V, Bosetti C, Negri E, et al. Reproductive and hormonal factors, family history, and breast cancer according to the hormonal receptor status. *Eur J Cancer Prev*. 2014; 23:412-417
59. Abdel-Rahman O, Tang PA, Cheung WY. Subtype-specific risk factors for postmenopausal breast cancer: findings from the PLCO trial. *Clin Transl Oncol* 2020; 22(10):1885-1891

Tabla 1: Distribución de la terapia hormonal en las pacientes estudiadas.

	Frecuencia	Porcentaje
Si	103	9.2%
No	1019	90.8%
Total	1122	100.0%

Tabla 2: Distribución del estado encontrado de los receptores de estrógeno y progesterona en las pacientes estudiadas.

		Frecuencia	Porcentaje
Receptores de estrógeno	Positivos	826	73.6%
	Negativos	296	26.4%
Receptores de progesterona	Positivos	628	56.0%
	Negativos	494	44.0%



Tabla 3: Distribución del subtipo molecular en las pacientes estudiadas

	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	801	71.4%
Luminal B	55	4.9%
HER2	78	7.0%
Basal	165	14.7%
No valorable	23	2.0%
Total	1122	100.0%

Tabla 4. Estadísticos de las pacientes estudiadas.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Duración de la terapia hormonal	1122	0	23	0.41	1.784
Edad de la menopausia	1122	9	60	47.7897	5.74808
Edad de la menarca	1122	7	19	12.79	1.638
Número de gestas	1122	0	14	3.20	2.158
Edad del primer embarazo a término	1002	12	45	23.39	5.765

Tabla 5: Distribución de la densidad mamaria en las pacientes estudiadas

Densidad	Frecuencia	Porcentaje
A	142	12.7%
B	555	49.5%
C	417	37.2%
D	8	0.7%
Total	1122	100.0%

Tabla 6: Distribución de otros factores de riesgo para cáncer de mama en las pacientes estudiadas.

Factor de riesgo	Escala de medición	Frecuencia	Porcentaje
Lactancia materna	Si	878	78.3%
	No	244	21.7%
Obesidad	Si	377	33.6%
	No	745	66.4%
Diabetes mellitus	Si	173	15.4%
	No	949	84.6%
Tabaquismo	Si	250	22.3%
	No	872	77.7%
Alcoholismo	Si	112	10.0%
	No	1010	90.0%
Antecedente familiar de cáncer de mama	Si	124	11.1%
	No	998	88.9%

Tabla 7: Asociación de la terapia hormonal con receptores de estrógeno positivo en las pacientes estudiadas.

		Terapia hormonal				Valor p
		Si		No		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Receptores de estrógeno positivo	Si	80	77.7%	746	73.2%	0.328
	No	23	22.3%	273	26.8%	
	Total	103	100.0%	1019	100.0%	

Tabla 8: Asociación de la terapia hormonal con receptores de progesterona positivo en las pacientes estudiadas

		Terapia hormonal				Valor p
		Si		No		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Receptores de progesterona positivo	Si	65	63.1%	563	55.3%	0.126
	No	38	36.9%	456	44.7%	
	Total	103	100.0%	1019	100.0%	

Tabla 9: Asociación de la terapia hormonal con subtipo molecular en las pacientes estudiadas.

		Terapia hormonal				Valor p
		Si		No		
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Subtipo molecular	Luminal A	77	74.8%	724	71.1%	0.428
	Luminal B	6	5.8%	49	4.8%	0.649
	HER2	7	6.8%	71	7.0%	0.948
	Basal	13	12.6%	152	14.9%	0.531
	No especificado	0	0.0%	23	2.3%	0.123
	Total	103	100.0%	1019	100.0%	

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ASOCIACIÓN DE TERAPIA HORMONAL CON CÁNCER DE MAMA Y SUBTIPO MOLECULAR EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA MAMARIA DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA" DE ENERO DE 2016 A MARZO DE 2020.

Fecha de recolección: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

AHF:

Antecedente de cáncer de mama:  SI  NO

Antecedente de otro (s) cáncer:  SI  NO

Especifique: \_\_\_\_\_

BCRA:  SI  NO Tipo:  1  2

APP:

Tabaquismo:  SI  NO Alcoholismo:  SI  NO

Obesidad:  SI  NO Talla: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

Diabetes Mellitus:  SI  NO Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

A.G.O:

Menarca: \_\_\_\_\_ Gestas: \_\_\_\_\_ Partos: \_\_\_\_\_ Césareas: \_\_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_\_

F.U.M: \_\_\_\_\_ Menopausia:  Natural  Quirúrgica

Lactancia:  SI  NO Tiempo de lactancia en meses: \_\_\_\_\_

Edad del primer embarazo a término: \_\_\_\_\_ Densidad mamaria: \_\_\_\_\_

Edad del diagnóstico de cáncer de mama: \_\_\_\_\_

¿Uso terapia hormonal de la menopausia?  SI  NO Edad de inicio: \_\_\_\_\_

Indicación:  SOB  Sx perimenopáusico  GSM  Otros

Duración de Terapia hormonal de la menopausia: \_\_\_\_\_

Tipo de THM:  Estradiol 1 mg/d  Estradiol 2 mg/d  Estradiol transdérmico 0.05

EEC 0.625 mg/d  ECC 1.25 mg/d  Estrogeno / bazedoxifeno

Estrogeno / AMP  Estrogeno /progesterona Micronizada

Otros: \_\_\_\_\_ Especifique: \_\_\_\_\_

Tipo histológico de cancer de mama: \_\_\_\_\_

Estado de receptores:	RE	Positivo	Negativo		
	RP	Positivo	Negativo	< 20%	>20%
	HER 2	Positivo	Negativo		
	Ki 67			<20%	>20%





**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3606.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 010 024

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121

FECHA Lunes, 10 de agosto de 2020

Dr. Miguel Angel López Valle

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE USO DE TERAPIA HORMONAL CON CÁNCER DE MAMA Y SUBTIPO MOLECULAR EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS DE LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA MAMARIA DEL HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA" DE ENERO DE 2016 A MARZO 2020**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3606-028

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
Dr. Oscar Moreno Alvarez  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**



**Declaración de Autenticidad y No Plagio**

Por el presente documento, yo Ismael Pérez Bautista, alumno de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “Asociación de uso de terapia hormonal con cáncer de mama y subtipo molecular en pacientes posmenopáusicas de la unidad de oncología mamaria del hospital de gineco obstetricia no. 4 “Luis Castelazo Ayala” de enero de 2016 a marzo 2020” y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Ismael Pérez Bautista

**NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE**

**Ciudad de México, a mayo de 2021**