



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES MEXICANAS
POSTMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. MÓNICA ISABEL MENESES MEDINA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

11 de noviembre de 2014



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.



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



DRA. ALEJANDRA ARMENGOL ALONSO
MÉDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN



DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR ZUBIRÁN

Agradecimientos

A mi madre, por incentivar me siempre y permitirme elegir mi camino en la vida.

A la Dra. Armengol, por su confianza, paciencia, apoyo y ayuda constructiva.

Índice

1. Título de tesis	5
2. Marco teórico	5
2.1 Antecedentes bibliográficos	5
- Introducción	5
- Cáncer de mama	5
- Biología - <i>Receptores hormonales. ERBB2 (HER2). Subtipos biológicos</i>	5
- Etapas y evaluación de riesgo	7
- Patología – <i>Carcinomas no invasores (In Situ) e invasores</i>	8
- Factores de riesgo	9
- Síndrome metabólico	11
- Definición	11
- Prevalencia	13
- Morbilidades asociadas al síndrome metabólico	14
- Síndrome metabólico y cáncer de mama	15
- El síndrome metabólico como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama ..	15
- El síndrome metabólico como factor pronóstico y de recurrencia en cáncer de mama	19
2.2 Planteamiento del problema	22
2.3 Justificación	23
2.4 Hipótesis	24
2.5 Objetivos	25
3. Metodología	26
3.1 Diseño del estudio	26
3.2 Variables	27
3.3 Definición de variables	28
3.4 Análisis estadístico	29
4. Resultados	30
5. Discusión	49
6. Conclusiones	53
7. Referencias bibliográficas	55

1. Título de tesis.

Prevalencia del síndrome metabólico en mujeres Mexicanas postmenopáusicas con cáncer de mama.

2. Marco teórico.

2.1 Antecedentes bibliográficos.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en países desarrollados como en México y representa la primera causa de muerte por neoplasia en el mundo, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales, 70% ocurren en países en vías de desarrollo. Su incidencia oscila considerablemente, siendo más alta en Europa y EUA, aproximadamente 99.4 por 100 mil mujeres, México se encuentra en un nivel intermedio, con tasas de incidencia 4 veces menores, aunque con mayor mortalidad [1]. Sin embargo, se ha observado que su incidencia se encuentra en aumento, esto quizá debido al mayor tamizaje con mamografía y al mayor consumo de alcohol y tabaco en las mujeres [2]. Llama la atención que en México y Latinoamérica su incidencia se encuentra en aumento en la población joven[3]. Por otro lado el síndrome metabólico (SM) ha incrementado también su incidencia en las últimas décadas, principalmente en los países desarrollados, esto aunado al también incremento de la obesidad [4]. México es un país en vías de desarrollo que ocupa uno de los primeros lugares en obesidad a nivel mundial, lo que a su vez incrementa el riesgo de desarrollar SM. Desde principios del siglo pasado se observó que las pacientes con cáncer de mama tenían mayor prevalencia de uno de los componentes del síndrome metabólico, la hiperglucemia, por lo que recientemente se ha venido estudiando esta asociación junto con el resto de los componentes del síndrome [4].

CÁNCER DE MAMA.

Biología.

En nuestra época el diagnóstico, la prevención y el tratamiento se han beneficiado del conocimiento conceptual del cáncer de mama como una enfermedad genética y con lesiones moleculares que terminan en el desarrollo del cáncer. El descubrimiento de tratamientos específicos contra receptores de estrógenos y anti HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, receptor del factor de

crecimiento epidérmico 2) ha permitido el desarrollo de terapias que son efectivas solo en pacientes que expresan estos receptores [5].

Receptores hormonales.

Los estrógenos juegan un papel fundamental en el desarrollo tanto de células del epitelio normal de la mama como en las del cáncer de mama, estos interactúan a través de los receptores de estrógenos (RE) que funcionan como factores de transcripción nuclear, así, la modulación de los niveles de estrógenos son una importante modalidad terapéutica en esta enfermedad. Aproximadamente 70% de los cánceres de mama expresan RE, estos tumores tienden a crecer más lento y parecen mejor diferenciados que aquellos que no expresan estos receptores. Además, la terapia anti estrogénica es efectiva tanto para prevenir la recurrencia como para prolongar la supervivencia una vez que se han desarrollado metástasis [6, 7].

Por otro lado, el receptor de progesterona (RP), regulado por estrógenos, se expresa de forma variable en los tumores que expresan RE, y esta variabilidad tiene relevancia pronóstica. Los tumores que expresan RE pero no RP ocurren principalmente en mujeres de más de 50 años, tienden a ser más aneuploides y se presentan con mayor tamaño e involucro ganglionar en comparación con aquellos con RE (+) y RP (+). Más aún, los tumores que expresan ambos receptores (RE y RP) pueden responder mejor a la terapia anti estrógenica que aquellos que sólo expresan estrógenos [7].

ERBB2 (HER2).

El protooncogén ERBB2 (HER2) codifica un receptor transmembrana de tirosin kinasa que es miembro de una familia de receptores de factores de crecimiento. Su ligando induce la heterodimerización de HER2 con la consiguiente transducción de señales. La amplificación o sobre expresión de HER2 se encuentra hasta en el 20% de los cánceres de mama y se asocia con una presentación clínica más agresiva y menor tiempo de supervivencia que con expresión normal de HER2. Su amplificación permite la expresión de niveles muy altos de la proteína, lo que activa el receptor de tirosin kinasa y con esto la cascada de señalización [8]. La identificación del HER2 como oncogén en el cáncer de mama facilitó el desarrollo de terapias dirigidas a él. Así, el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular de HER2, induce respuesta clínica como agente único, prolonga la supervivencia en combinación con quimioterapia u hormonoterapia, y disminuye la tasa de recurrencia. Otros agentes como el lapatinib (inhibidor de tirosin kinasa anti HER2) y el pertuzumab (anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización entre los miembros de la familia HER), también han mostrado beneficio en la enfermedad metastásica de los cánceres de mama que sobre expresan HER2 [9]. Sin embargo, no todas las pacientes responden a estos agentes, y se estudian actualmente los mecanismos de resistencia, uno de los cuales involucra niveles altos de del IGF1R (insuline-like growth factor-1

receptor, receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) que se piensa evitan el bloqueo de HER2 por trastuzumab [10].

Subtipos biológicos.

La clasificación por subtipo biológico tiene consideraciones pronosticas y de respuesta a tratamiento:

- Basal: tumores triple negativo (RE, RP y HER 2 negativos).
- HER2: tumores con sobreexpresión de HER2 (HER2 positivo)
- Luminal A: tumores con RE y/o RP positivos. Índice de proliferación Ag Ki 67 bajo <14%
- Luminal B: tumores con RE y/o RP positivos. Índice de proliferación Ag Ki 67 bajo >14% [11].

Los subtipos luminales tienen la supervivencia más favorable, mientras que aquellos HER2 positivos y basales son más sensibles a quimioterapia pero tiene peor pronóstico [12, 13].

Además de estos subtipos biológicos, existen múltiples “scores” que correlacionan con pronóstico y proporcionan mayor exactitud que los marcadores histopatológicos tradicionales, principalmente proporcionan herramientas que permiten determinar el valor de la quimioterapia en mujeres con estadios tempranos, en los que muchas pacientes se tratan pero pocas se benefician [5].

Etapas y evaluación de riesgo.

En la evaluación de una paciente con cáncer de mama se debe realizar una historia clínica que incluya los antecedentes personales más importantes (ginecoobstétricos, tabaquismo, alcoholismo y otras comorbilidades), la historia familiar de otros cánceres (cobran relevancia la historia de cáncer de mama y ovario en familiares de primer grado), la exploración física, el estado funcional, la realización de exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función hepática y medición de calcio). Es imperativa la evaluación del estado menopáusico, incluso con medición de niveles de FSH si existen dudas. La evaluación pre quirúrgica incluye el estadio TNM (Tumor, Node and Metastases; tumor, ganglios y metástasis), la evaluación de tejido histopatológico obtenido por biopsia con un reporte del patólogo que incluya el tipo de cáncer, grado histológico, determinación de los RE, RP, HER2 por inmunohistoquímica, FISH (fluorescence *in situ* hybridization, hibridación fluorescente *in situ*) o CISH (chromogenic *in situ* hybridization, hibridación cromogénica *in situ*). Así mismo si se sospecha clínicamente o por ultrasonido involucro ganglionar axilar se debe realizar una biopsia con aguja fina y analizar por patología. Estudios adicionales se solicitarán si se planea terapia neoadyuvante o en las pacientes con adenopatías axilares, tumores grandes (> 5 cm) o si se tienen signos clínicos o de laboratorio que indiquen la presencia de metástasis, aún si el tratamiento pre quirúrgico sistémico no se tiene planeado, estos estudios incluyen la radiografía de tórax, el ultrasonido o la tomografía axial

computada abdominal, y el gammagrama óseo, que permitirán excluir enfermedad metastásica. Las pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos (N0) no se benefician de la estadificación radiológica. La evaluación patológica postquirúrgica de acuerdo al sistema pTNM incluye el número, localización, diámetro máximo del tumor resecado, el número total de los ganglios resecados y el número de ganglios positivos para metástasis, así como la extensión de estas en el ganglio (células tumorales aisladas, micro o macro metástasis). El reporte debe incluir el tipo histológico, el grado del tumor, la evaluación de los márgenes quirúrgicos, incluyendo la localización y distancia mínima del margen, la invasión vascular y linfovascular, así como el estado de los RE, RP y HER2, los marcadores de proliferación como Ki67 pueden aportar información adicional. Los parámetros clínicos se han integrado en “scores” que permiten una estimación precisa de la probabilidad de recurrencia y muerte por cáncer de mama (Ej. *Nottingham Prognostic Index (NPI)* o *Adjuvant* (www.adjuvantonline.com)). Los perfiles de expresión de genes como *Mammaprint* u *Oncotype Dx Recurrence Score* se pueden utilizar para obtener información pronóstica adicional e información predictiva de la respuesta a quimioterapia adyuvante, en particular en pacientes con estadios tempranos y RE positivos [2].

Patología.

Carcinomas no invasores (In situ).

El desarrollo de neoplasias es un proceso de múltiples pasos, y el cáncer de mama invasor tiene una fase pre invasora, el carcinoma *In situ* (CIS), en el que las células epiteliales acumulan múltiples alteraciones genéticas hasta su transformación maligna. Debido a la mayor realización de mamografías como método de tamizaje para el cáncer de mama, sobre todo en países desarrollados el CIS ha incrementado en proporción de 1.4% en 1975, hasta 20% en el año 2000 [5, 14].

Carcinomas invasores.

La mayoría de los cánceres de mama invasores son neoplasias epiteliales, aunque existen otras neoplasias raras como los sarcomas, linfomas y tumores no epiteliales. Los cánceres de mama infiltrantes son histológicamente heterogéneos pero la mayoría de ellos son adenocarcinomas que provienen de los ductos terminales. El carcinoma ductal invasor corresponde al 85% de todas las neoplasias de la mama, mientras que el carcinoma lobulillar representa del 5 al 15%. El pronóstico global de los cánceres invasores lobulillares clásicos es similar al del subtipo ductal, aunque responden poco a la quimioterapia prequirúrgica. Existen muchos sub tipos menos comunes y que tienen un pronóstico más favorable, estos incluyen los mucinosos, papilares, tubulares y adenoideos quísticos, y el mejor pronóstico se asocia a aquellos subtipos histológicos sin involucro ganglionar. Existe otro subtipo, el medular, que cuando se considera atípico lo excluye de los subtipos de buen pronóstico [5].

Factores de riesgo.

Múltiples factores se han asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, entre ellos se incluyen género femenino, edad, historia familiar, factores dietéticos, enfermedad benigna de la mama (mayor en hiperplasia ductal atípica) y la exposición hormonal. Estos factores conllevan un riesgo de leve a moderado, sin embargo se ha estimado que hasta 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen más factores de riesgo identificados que la edad avanzada y el género [15, 16]. El cáncer de mama es una enfermedad causada por la interacción tanto de factores ambientales como genéticos, y aunque existen factores de riesgo, la historia familiar de cáncer de mama es el principal factor que se asocia con la enfermedad. Así, depende la literatura que se revise, las formas familiares representan un 10 a 20% de los casos y parecen tener una patogénesis distinta dependiendo de la susceptibilidad del gen involucrado. Aunque no se han identificado todas las mutaciones, aproximadamente la mitad de los cánceres familiares son causados por mutaciones en los genes supresores de tumores, la mayoría de los cuales tienen funciones implicadas en la preservación de la fidelidad de los genes. Estos genes incluyen el BRCA 1 y 2, otros genes están asociados con síndromes raros como el p53, PTEN y ATM, mientras que existen otros que confieren un riesgo intermedio a moderado como CHEK2, BRIP1, PALB2, NBS1, RAD50, MSH2 y MLH. Recientemente se está estudiando la asociación de genes de baja penetrancia involucrados en el control del ciclo celular, el metabolismo de hormonas esteroideas y caminos de señalización, el estudio de estos genes tiene implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas [15-17].

Debido a los factores hormonales el cáncer de mama tiene un radio mujer:hombre de 150:1. La mayoría de los factores de riesgo hormonales tienen un RR de 2 o menos [16]. Al ser una enfermedad dependiente de hormonas, algunos de los factores que más impacto tienen en el incremento del riesgo de cáncer de mama son la menarca, la menopausia y la edad al momento del primer embarazo. A menor edad de menarca, mayor riesgo (RR 1.3); a mayor edad de menopausia, mayor riesgo (RR 1.2 – 1.5); y a mayor edad al primer embarazo, mayor riesgo (RR 1.7 – 1.9) [17, 18]. El uso de terapia de reemplazo hormonal también incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en el estudio " WHI" se encontró un HR de 1.24 ($p < 0.001$) después de 1 año de uso [19], mientras que en el "Million Women Study" un RR de 1.66 ($p < 0.001$) [20].

Aunque la mayoría de las mujeres no tiene historia familiar de la enfermedad y solo un 5-10% de los cánceres de mama tienen predisposición genética, la historia familiar se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollarlo. El riesgo se incrementa 1.5 a 3 veces si se tiene una hermana o madre con cáncer de mama, sin embargo, aún con familiares afectados el riesgo es heterogéneo y tiene que ver con la edad al diagnóstico, el número de familiares afectados y el parentesco [15].

En relación a la enfermedad benigna de la mama la que se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama es la proliferativa, sin atipia (RR 1.5 – 2,) con atipia (RR 4 – 5). En las pacientes con enfermedad proliferativa con atipia y con familiares de primer grado afectadas, este riesgo es 11 veces mayor que el de las mujeres con enfermedad no proliferativa, y la propia enfermedad benigna proliferativa de la mama es más frecuente en las familiares de pacientes con cáncer de mama [21].

La densidad mamaria ha surgido como un predictor de riesgo de cáncer de mama, además de que dificulta su detección. La densidad mamaria se refiere al porcentaje de área densa de la mama en una mastografía, la grasa aparece radiolúcida y se observa oscura en la mamografía, mientras que el tejido epitelial y estromal es radio denso y se observa blanco. Las mujeres con más de 75% de tejido denso en una mamografía tienen de 4 a 6 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama comparado con aquellas con poca o nula densidad [22, 23].

La exposición a radiación ionizada también se ha visto que incrementa el riesgo de cáncer de mama, particularmente el riesgo se incrementa cuando la radiación se recibió a edades tempranas [16]. Esta observación se hace evidente en las mujeres sobrevivientes de linfoma de Hodgkin, quienes tienen mayor riesgo de cáncer de mama que la población general, el riesgo parece depender de la dosis recibida y la edad al momento de recibirla. Aquellas que recibieron dosis > 4Gy tienen un RR de 3.2 (IC 95%, 1.4 – 8.2, p=0.006), y este se incrementa a 8 (IC 95%, 2.6 – 26.4, p<0.001) en las que recibieron > 40 Gy [24]. Quienes la recibieron a mayor edad tienen también más riesgo de cáncer de mama (10 – 16 Vs < 10 años, RR 1.9) [25].

Existe una gran variabilidad internacional en la incidencia de cáncer de mama, en que los países con mayor ingesta de grasas tienen mayor riesgo de desarrollarlo lo que sugiere que un mayor consumo de grasas podría incrementar el riesgo, aunque en la mayoría de los estudios, no de forma significativa (RR 1.05, IC 95%, 0.94 – 1.16); este riesgo parece estar en relación al consumo mismo, así como a la mayor prevalencia de obesidad en estos países, que a su vez, condiciona la presencia de síndrome metabólico [26]. Actualmente los factores metabólicos y su asociación con el cáncer de mama son objeto de múltiples estudios. Ya a finales del siglo XIX se describió la asociación entre hiperglucemia y diabetes con el cáncer de mama, y desde 1950 se ha descrito que las pacientes con cáncer de mama tienen mayor prevalencia de diabetes comparadas con mujeres sin cáncer [16]. Existen reportes en los que se ha observado que mujeres premenopáusicas con IMC altos tienen menor riesgo de presentar cáncer de mama (RR 0.83, IC 95%, 0.76 – 0.90), mientras que en las postmenopáusicas el riesgo se incrementa (RR 1.21, IC 95%, 1.01-1.43) [27]. El menor riesgo en premenopáusicas parece estar en relación al mayor número de ciclos menstruales anovulatorios, lo que disminuye la exposición hormonal, mientras que el mayor riesgo en postmenopáusicas parece asociarse a un aumento de peso en la menopausia, lo cual podría incrementar la carga hormonal derivada del tejido graso [27, 28].

SÍNDROME METABÓLICO.

Definición.

El SM consta de un grupo de factores interconectados que incrementan de forma directa el riesgo de enfermedades coronarias, otras formas de enfermedades ateroscleróticas y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (RM 3.3, IC 95%, 2.27 – 4.80) [29, 30]. Existen muchos estudios epidemiológicos en los que se ha confirmado el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en relación a la presencia de SM (RR 2.35, IC 95%, 2.02 – 2.73), incremento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular (RR 2.40, IC 95%, 1.87 – 3.08), mayor riesgo de infarto agudo al miocardio (RR 1.99, IC 95%, 1.61 – 2.46) y EVC (RR 2.27, IC 95%, 1.80 – 2.85) [31]. Es un síndrome asociado al estilo de vida (sobrepeso, obesidad, inactividad física y dieta rica en carbohidratos) y a predisposición genética, que incrementa su incidencia rápidamente en los países occidentales [32].

Este síndrome fue descrito inicialmente por Reaven como síndrome X, después nominado por sí mismo como *Síndrome Metabólico*, con la hipótesis de que era un elemento crucial en el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular y DM2 [33]. A partir de entonces muchos grupos y organizaciones han propuesto sus propias definiciones que se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Definiciones del SM en adultos.

	WHO ¹ 1998 [34]			EGSIR ⁴ 1999 [35]	NECEP:ATPIII ⁷ 2001 [36]	AACE ⁸ 2003 [37]
	IMC ² > 30	Hombre Mujer	ICC ³ > 0.9 ICC > 0.85	CC ⁵ > 94 cm CC > 80 cm	CC > 102 cm CC > 88 cm	IMC ≥ 25
Dislipidemia	Triglicéridos	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
	Hombre HDL	< 40 mg/dl	< 39 mg/dl	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl	< 40 mg/dl
	Mujer HDL	< 50 mg/dl	< 39 mg/dl	< 50 mg/dl	< 50 mg/dl	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 140/90 mmHg		≥ 140/90 mmHg ⁶	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glucosa	> 100 mg/dl		≥ 110 mg/dl	> 100 mg/dl	Intolerancia a carbohidratos	
Microalbuminuria	Radio albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g		-----	-----	-----	

Cuadro 2. Continúa.

		IDF ⁹ 2005 [38]	AHA/NHLBI ¹⁰ 2004 [39]	Definición consenso 2009 (IDF/AHA/NHLBI) ¹¹ [40]
Obesidad abdominal	IMC	Hombre	CC > 94 cm	CC ¹² > 94 cm
	> 30	Mujer	CC > 80 cm	CC > 80 cm
Dislipidemia	Triglicéridos		> 150 mg/dl	> 150 mg/dl
	Hombre HDL		< 40 mg/dl	< 40 mg/dl
	Mujer HDL		< 50 mg/dl	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg		≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg
Glucosa	≥100 mg/dl		≥100 mg/dl	≥100 mg/dl
Microalbuminuria	-----		-----	-----

1 World Health Organization (Organización Mundial de la Salud): incluye necesariamente el criterio de glucosa más otros dos.

2 IMC: Índice de Masa Corporal.

3 ICC: Índice Cintura Cadera.

4 European Group for the Study of Insuline Resistance criteria (Grupo Europeo para el Estudio de Resistencia a la Insulina): incluye necesariamente resistencia a la insulina más otros dos criterios.

5 CC: Circunferencia de Cintura.

6 Tomando medicamentos antihipertensivos.

7 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (Panel del Programa Nacional para el Tratamiento del Colesterol en Adultos): requiere tres o más criterios.

8 American Association of Clinical Endocrinology (Asociación Americana de Endocrinología Clínica): requiere el criterio de hiperglucemia más otros dos.

9 International Diabetes Federation (federación Internacional de Diabetes): incluye necesariamente obesidad central más otros dos criterios.

10 American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional de la Sangre, Corazón y Pulmón): requiere de al menos tres criterios.

11 Cumplir tres o más criterios.

12 Se utiliza la CC de acuerdo a la población, en este caso se utiliza la recomendada para población latina. Este punto de corte surgió a partir de estudios en población Asiática en los que se observó que disminuirlo incrementaba la sensibilidad y especificidad para detectar DM2, de 67 a 69%, y de 52 a 56%, respectivamente (OR para detectar más DM2 de 1.8, IC 95%, 1.12 – 2.83 para mujeres, y de 2.87, IC 95, 1.38 – 5.98, para hombres) [41]. Posteriormente, la IDF recomendó utilizar este mismo corte para población Latina, a partir de entonces se realizaron estudios, uno de ellos en México. Se encontró que la sensibilidad para detectar DM2 y HAS utilizando esta definición de CC fue de 85.34% (LR + 1.1) y de 86.7% (LR + 1.34); mientras que utilizando la definición con CC > 88 cm la sensibilidad disminuía a 59.49% (LR + 1.34) para DM2, y 52.41% (LR + 1.21) para HAS [42].

Aunque ya existe una definición consensada (se marca en gris), existen aún muchas controversias en cuanto a la definición de este síndrome, por lo que en año 2009 se propuso que no debería existir ningún componente obligatorio para definir SM, si no que cada componente individual se debería considerar un predictor de riesgo importante [40].

Prevalencia.

Debido a las múltiples definiciones la prevalencia del SM varía de acuerdo a los criterios que se utilicen así como a la población que se estudie, aunque claramente y sin importar la definición, su prevalencia está aumentando en todas las sociedades occidentales, probablemente debido a la epidemia de obesidad mundial [29]. En relación a la obesidad en México, de acuerdo a la última encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT 2012) el 70% de la población general adulta tiene sobrepeso u obesidad [43]. Resulta alarmante el incremento que se tuvo con respecto a un par de décadas atrás, en que se reportaba una prevalencia de obesidad según la ENEC 1993 de 21.5%, según la ENSA 2000 de 24% y de acuerdo a la ENSANUT 2006 de 30%. Por otro lado si se utiliza el corte de obesidad abdominal que recomienda la IDF la prevalencia de obesidad abdominal en México se incrementa a 61% en hombres y a 85% en mujeres [42]. La prevalencia del SM varía de un 20 a 40% a nivel mundial, y al igual que la obesidad, también ha incrementado su prevalencia en México de 26% en 1993, hasta casi 50% según la definición que se utilice (Cuadro 2) para ENSANUT 2006.

Cuadro 2. Prevalencia del SM en México según ENSANUT 2006 [32].

		NCEP 2001	AHA/NHLBI 2005	IDF 2005
		(%)	(%)	(%)
Género	Hombre	30.3	34.7	46.4
	Mujer	42.2	47.4	52.7
Grupo de edad	20 – 39	23.8	27.9	36
	40 – 59	50	56.2	64.9
	60 y más	56.3	60.8	67.9

Las prevalencias obtenidas según este estudio son similares a las obtenidas en otros estudios como el de Ford y colaboradores, en el que entre las mujeres México – Americanas fue de 37.8% [44]. Otro estudio el “Hispanic population – based studies, 2003” encontró una prevalencia de 26.6% [45]. Por otro lado, en el estudio CARMELA - 2008 se observó que la población urbana mexicana tiene mayor susceptibilidad a presentar SM, pues la prevalencia más alta obtenida fue en población Mexicana, 27.2% de la población total, 28% para mujeres [46]. Finalmente, la cohorte prospectiva de ES Maestras (Estudio de Salud de las Maestras) realizada en mujeres Mexicanas encontró una prevalencia de 39 a 51% en mujeres postmenopáusicas según el estado de la república estudiado, y de 21 a 40% en las premenopáusicas [47].

En números crudos, se estima que en México más de 17 millones de mexicanos tienen SM, y que este número se puede incrementar a 23 millones según la definición que se utilice [32].

Morbilidades asociadas al SM.

En sí mismo, este síndrome incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (RM 2 – 3) y de DM2 (RM 4 – 6), e incrementa 1.5 veces la mortalidad por cualquier causa. De hecho, el riesgo cardiovascular asociado a SM es mayor que la suma de cada una de sus partes [29]. En países en vías de desarrollo incluso se ha propuesto a uno de sus componentes, la obesidad abdominal, herramienta sencilla y poco costosa, para la detección de DM2 e hipertensión arterial sistémica (HAS) [42].

Existe evidencia proveniente de estudios epidemiológicos que sugieren que el SM podría ser un factor etiológico importante para el desarrollo y progresión de ciertos tipos de cánceres e incluso para la mortalidad asociada al cáncer. Según un metaanálisis publicado en el año 2008, en mujeres, entre los principales cánceres asociados a este síndrome se encuentra el cáncer de mama, con un RR de 1.56 (IC 95%, 1.08 – 2.24, p=0.017) [48].

El SM como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Se ha observado que la mayoría de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama no mueren por esta enfermedad, si no que ésta se vuelve una enfermedad crónica y la mayoría de ellas desarrollan obesidad, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y diabetes; estas pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar SM, el cual incrementa el riesgo de mortalidad, por cada 5 kg de aumento de peso se incrementa 13% el riesgo de morir por cáncer y 19% de morir por enfermedades cardiovasculares [49-52].

Con base en lo antes mencionado se han realizado estudios que evalúan la asociación del SM en conjunto, o cada con cada uno de sus componentes por separado con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Estos estudios se han realizado en múltiples poblaciones con resultados heterogéneos, aunque en general mostrando una asociación positiva. Las principales poblaciones estudiadas son las europeas, norteamericanas, asiáticas, y muy poco la latinoamericana. Sobre este tema existen 2 metaanálisis, uno publicado en el año 2007 [4] y otro en el 2013 [53].

El metaanálisis publicado en el año 2007, de Xue y colaboradores incluyó 26 estudios realizados en Estados Unidos de América (EUA), Italia, Japón, Suecia, Dinamarca, Reino Unido, Canadá, Alemania, Países Bajos y Corea. Este estudio se enfocó en la DM2 y su asociación con el cáncer de mama.

Se observó que las pacientes con cáncer de mama tenían más frecuentemente historia de diabetes (IR 1.15, IC 95%, 1.12 – 1.19, $p < 0.05$). Cuando se estratificó por estado de menopausia se observó que esta asociación positiva se mantenía solo en las pacientes postmenopáusicas con una RM de 1.19 (IC 95%, 1.15 – 1.23), mientras que en las premenopáusicas RM 0.94 (IC 95%, 0.80 – 1.10). Así mismo se realizó un sub análisis por tipo de diabetes, encontrándose una asociación más fuerte con la DM2, IR de 1.18 (IC 95%, 1.13 – 1.23), lo cual, hipotetizaron, es consistente con que la DM2 podría promover el desarrollo de cáncer de mama a través de hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y algunas alteraciones en otras hormonas como el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF – 1). Otro factor evaluado fue la mortalidad asociada a la presencia de DM2 en cáncer de mama; los hallazgos fueron que las mujeres con DM2 al momento del diagnóstico del cáncer fueron más susceptibles de morir por el tumor que aquellas sin DM2, con un HR de 1.27 (IC 95%, 1.11 – 1.45), esto sugerente de que la presencia de DM2 incrementa la mortalidad posiblemente acelerando el crecimiento tumoral debido a la alteración presente en el IGF-1 [4].

Por otro lado, aunque no se especifica el riesgo exacto, se evaluaron también los componentes del SM por separado. Se encontró que un IMC alto se asocia de forma inversa con el riesgo de cáncer de mama

en premenopáusicas, y de forma positiva en las pacientes postmenopáusicas; mientras que los hallazgos son heterogéneos en relación al ICC o la CC. En el estudio de Kaaks y cols. (n=11 663) no se observó asociación significativa entre peso (p=0.97), IMC (p=0.73), CC (p=0.45) o ICC (p=0.97) y mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con cáncer de mama, sin distinguir en el estado hormonal. Sin embargo, en el sub análisis de población postmenopáusica si se encontró asociación con significancia estadística entre ICC y mayor riesgo de cáncer de mama (RR 2.63 para ICC > 0.8, IC 95%, 1.09 – 6.35, p=0.007) [54]. Por otro lado, en el estudio de Sonnenschein y cols. (n=259) si se encontró una asociación positiva entre ICC y mayor riesgo de cáncer de mama tanto para mujeres premenopáusicas (RR 1.72, IC 95%, 1.00 – 3.1) como para postmenopáusicas (RR 2.36, IC 95%, 1.4 – 3.9) [55]. Folsom y cols. observaron que las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama tenían una ICC mayor (delta 0.013 U, P=0.030), mayor ganancia ponderal a partir de los 18 años (delta 2.7 kg, p=<0.01) y mayor IMC (delta 0.6 kg/m², p=0.08) que los controles sanos seleccionados de forma aleatoria [56]. En el Nurses' Health Study, Huang y cols. reportaron una asociación significativa positiva entre CC y cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas independientemente del IMC (RR 1.83, IC 95%, 1.12 – 2.99) [57]. den Tonkelaar y cols. observaron una asociación positiva significativa para CC y mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (RR 2.86, IC 95%, 1.12 – 7.32, P=0.08). La asociación no se mantuvo significativa para ICC (RR 1.89, IC 95%, 0.80 - 4.48, p=0.11) [58]. El estudio Europeo dirigido por Lahmann y cols. encontró una asociación positiva en mujeres postmenopáusicas no usuarias de anticonceptivos orales entre cáncer de mama e IMC > 25 (RR 1.3, IC 95%, 1.12 – 1.51, p=0.0012) y > 30 (RR 1.31, IC 95%, 1.08 – 1.59), mientras que la asociación fue positiva pero sin significancia estadística para CC (p=0.192) e ICC (p=0.740). En las mujeres premenopáusicas no se encontró asociación en ninguna de las variables estudiadas (IMC, CC e ICC) [59].

En relación a la HAS solo en 3 estudios se observó un mayor riesgo, principalmente en aquellas de 50 años o más. Soler y cols. reportaron una RM 1.5 (IC 95%, 1.1 – 2) en mujeres postmenopáusicas con IMC > 25 [60]. Largent y cols. reportaron una RM de 2.3 (IC 95%, 1.12 – 4.71) también en mujeres postmenopáusicas con IMC > 25, [61].

En cuanto a la dislipidemia, se ha hipotetizado que el colesterol incrementa el riesgo de cáncer de mama al ser este un precursor de hormonas esteroideas. La mayor parte de los estudios realizados reportan niveles bajos de c-HDL y elevados de colesterol total y c-LDL en mujeres con cáncer de mama, principalmente en postmenopáusicas. Kaye y cols. observaron un incremento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres con dislipidemia no tratada (RR 1.6, IC 95, 1.1 2.5) [62]. Hoyer y cols. encontraron una asociación inversa entre los niveles de c-HDL y el riesgo de cáncer de mama (RR 0.3, IC 95%, 0.1 – 0.8, para las mujeres con niveles séricos de c-HDL en la quintila más alta) [63]. En el estudio de Ferberg y cols. (N=47 382) se encontró también una asociación inversa entre los niveles séricos de c-HDL y el riesgo de cáncer de mama, principalmente entre las mujeres con IMC > 25 (RR 0.43, IC 95%, 0.28 – 0.67,

$p < 0.001$) [64]. La potencial asociación entre niveles elevados de c-HDL y menor riesgo de cáncer de mama se explicaría debido a que los niveles bajos de c-HDL podrían ser un marcador de un exceso relativo de andrógenos; después de la menopausia, los estrógenos formados a partir de la aromatización en tejido adiposo de los andrógenos son un importante estímulo para la carcinogénesis en las mamas. [60] Por otro lado, en pacientes sin diagnóstico de DM2 los niveles elevados de glucosa se asociaron también con un mayor riesgo de cáncer de mama, HR 1.38 (IC 95%, 1.02 – 1.86), con resultados heterogéneos en cuanto al estado de menopausia. Finalmente, en relación a resistencia a la insulina, se ha reportado una asociación directa entre los niveles séricos de insulina con recurrencia y muerte por cáncer de mama (premenopausia RM 3.72, IC 95%, 1.32 – 10.47. Mayores de 50 años RM 1.35, IC 95%, 1.00 – 1.85). La conclusión de este metaanálisis fue que la evidencia epidemiológica sugiere una asociación modesta entre la presencia de DM2 y la incidencia de cáncer de mama, y que la historia de DM2 se asocia con un riesgo de 16% de desarrollar cáncer de mama, principalmente entre las postmenopáusicas [4].

El metaanálisis más reciente que evalúa la asociación entre SM y cáncer de mama fue publicado por Esposito y colaboradores en el año 2013. Este análisis incluyó 9 estudios publicados entre los años 2009 y 2012, se incluyeron 6417 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama de 7 distintos países (EUA, Austria, Suecia, Noruega, Italia, Suiza, Japón y Uruguay). Este estudio analizó la asociación tanto del SM como de cada uno de sus componentes individuales. De forma global el SM se asoció con un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama (RR 1.52, IC 95% 1.20 – 1.93, $p < 0.001$). Esta asociación fue significativa independientemente del país estudiado, incluyendo la población estadounidense (RR 1.24, IC 95% 1.05 – 1.46, $p = 0.013$) y europea (RR 1.44, IC 95%, 1.04 – 2, $p = 0.027$), e independientemente de la definición de SM utilizada, mientras que en ninguno de los estudios incluidos se encontró una asociación negativa. Las poblaciones con los riesgos más altos fueron la Uruguaya y la Japonesa.

En cuanto a los componentes individuales del SM, la RR para mayores valores de IMC/CC fue de 1.12 ($p = 0.068$), para hiperglucemia de 1.19 ($p = 0.005$), para HAS 1.13 ($p = 0.027$). Dos estudios mostraron asociación negativa para mayores valores de IMC/CC e hiperglucemia, y solo uno para HAS y cáncer de mama en postmenopausia. No se encontró asociación entre niveles elevados de triglicéridos en 7 estudios, sin embargo, en aquellos en los que se midió HDLc se observó un mayor riesgo asociado a niveles bajos de HDLc (RR 1.39, $p = 0.008$). La RR total para cada componente del SM fue menor que la obtenida para el síndrome completo, RR 1.52 (IC 95%, 1.2 – 1.93, $p < 0.001$), cuadro 3.

Cuadro 3. Razón de riesgo de cáncer de mama para cada uno de los componentes del SM.

Componente	RR de cáncer de mama (IC 95%)	P
IMC alto	1.12 (0.99 – 1.27)	0.068
Hiperglucemia	1.19 (1.06 – 1.34)	0.005
HAS	1.13 (1.01 – 1.26)	0.027
Triglicéridos elevados	1.08 (0.95 – 1.23)	0.248
HDLc bajo	1.39 (1.09 – 1.77)	0.008

Se marcan en gris las asociaciones significativas.

Los componentes individuales del SM asociados de forma significativa con mayor riesgo de cáncer de mama fueron hiperglucemia, HAS y niveles séricos bajos de c-HDL. No se encontró asociación significativa con IMC y nivel de triglicéridos (ver tabla 4) [53].

En México comienzan a aparecer los primeros estudios sobre este tema. En el año 2013 se publicó el primero de ellos, se evaluó la presencia de SM en 158 pacientes con distintos tipos de cáncer. De estos pacientes, 88 mujeres tenían el diagnóstico de cáncer de mama y se encontró una RM de 2.4 ($p=0.05$) para la presencia de más de 3 componentes del SM, sin especificar el estado de menopausia. De cada uno de los componentes la asociación fue significativa para IMC > 25, OR 8.5 ($p=0.004$) y triglicéridos > 150 mg/dl, RM 1.38 ($p=0.05$), estas asociaciones no se ajustaron a factores de riesgo ya conocidos que podrían también incrementar el riesgo (historia familiar, menarca, menopausia, uso de ACO, TRH, tabaquismo y/o alcoholismo) [65].

Recientemente se han publicado dos estudios más. En uno de ellos se exploró la prevalencia del SM así como de cada uno de sus componentes. El primer estudio se realizó en un hospital de segundo nivel de atención de la ciudad de México perteneciente al ISSSTE. De forma prospectiva entre mayo de 2011 y mayo de 2012 se incluyeron 100 mujeres (no se especificó el estado de menopausia) con supervivencia media de 2 años a partir del diagnóstico de cáncer. Se encontró que hasta el 57% de las pacientes supervivientes a cáncer de mama tenían SM, 82% sobrepeso/obesidad, 50% dislipidemia, 16% hipertensión y 57% glucosa alterada en ayunas o diagnóstico de diabetes. Con estos hallazgos ellos sugieren que el riesgo cardiovascular que confiere el SM se incrementa por el tratamiento del cáncer de mama (cardiotoxicidad producida por la quimio y radioterapia), y que esto podría explicar porque en su serie apenas el 10% de las pacientes con cáncer de mama sobreviven más de 10 años, por lo que los autores concluyen que es necesario realizar más estudios en México, y en caso de persistir este patrón, sistematizar la detección de SM en las pacientes supervivientes a cáncer de mama en sus consultas de seguimiento [66]. El segundo estudio publicado en México evaluó si el estado pre diabético y la diabetes misma son factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres sin historia familiar de este

cáncer. Se trata de un estudio de casos (n=240) y controles (n=406) realizado de forma prospectiva entre agosto de 2011 y junio de 2013 en un centro de referencia de Salud Pública afiliado al IMSS en el estado de Nuevo León, México. Se encontró que la pre diabetes incrementa el riesgo de cáncer de mama en mujeres post menopáusicas (RM 2.08, IC 95%, 1.1 – 3.96) así como la diabetes (RM 2.85, IC 95%, 1.55 – 5.26) sin importar el tiempo de evolución (mediana seguimiento 7 años), no así en la premenopausia, estado en el que la asociación no fue significativa. Además se encontró que la obesidad central, manifestada por una circunferencia de cintura > 88 cm, fue más prevalente en las pacientes con cáncer de mama que en los controles, (85.5 Vs 68.8%, $p < 0.001$), la obesidad manifestada por IMC > 30 kg/m² también fue más prevalente en las pacientes con cáncer de mama, pero sin significancia estadística (48.5 Vs 43.2%, $p = 0.42$). Sus conclusiones fueron que las mujeres postmenopáusicas con glucosa alterada en ayuno, intolerancia a carbohidratos y diabetes deben ser consideradas una población más vulnerable al desarrollo de cáncer de mama, y proponen que si se disminuyen los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en la glucosa, podría disminuir la incidencia de dos causas primarias de morbi – mortalidad en México, diabetes y cáncer de mama [67].

El SM como factor pronóstico y de recurrencia en cáncer de mama.

Además de influir como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, la evidencia actual orienta a que el SM en conjunto, o algunos de sus componentes individuales, podrían influir en el pronóstico, con un mayor riesgo de recurrencia y una presentación más agresiva en las pacientes con ambas enfermedades. Así, se ha observado que a mayor IMC, mayor riesgo de recurrencia y peor pronóstico. El incremento de IMC se asoció con mayor mortalidad, RR de 1.34 para IMC 25 – 29.9 (IC 95%, 1.23 – 1.46), RR de 1.63 para IMC de 30 a 34.9 (IC 95%, 1.44 – 1.85), RR 1.70 para IMC de 35 – 39.9 (IC 95%, 1.33 – 2.17) y RR de 2.12 para IMC > 40 (IC 95%, 1.41 – 3.19). Incluso al momento del diagnóstico del cáncer, un IMC > 30 se asocia con un RR de 1.88 (IC 95%, 1.56 – 2.27) de morir por cáncer. Además, parece ser que la quimioterapia y la terapia hormonal son menos efectivas en pacientes con IMC > 30 [68]. También, la obesidad podría estar asociada con menores rangos de auto detección, diagnóstico tardío e involucro ganglionar o a distancia al diagnóstico (RM 1.57, IC 95%, 1.15 – 2.14) [69].

En un estudio Italiano que incluyó 110 pacientes se observó que en conjunto el SM tiene un HR de 2.4 (IC 95%, 1.1 – 5.3) para recurrencia. Si se asocia el SM con niveles elevados de testosterona (>0.40 ng/ml) el HR se incrementa a 6.7 (IC 95%, 2.3 – 19.8). Ninguno de los componentes individuales se asoció de forma significativa con peor pronóstico [51]. Otro estudio Europeo que incluyó 105 pacientes en el que se estudiaron mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama encontró que la obesidad (IMC > 30) se asoció de forma positiva con tumores de mayor tamaño ($p=0.021$) y estadio clínico tardío ($p=0.022$), mientras que la presencia de SM con estadios clínicos tardíos al momento del diagnóstico

($p=0.022$) y presencia de actividad ganglionar ($p= 0.028$). Por sí mismo el hiperinsulinismo se ha relacionado de forma significativa con estadios clínicos avanzados y actividad ganglionar al diagnóstico ($p= 0.030$), entre los diversos efectos metabólicos de la insulina, actúa como factor de crecimiento influenciando en la proliferación celular [70].

Goodwin y colaboradores ($n=535$) encontraron que comparado con las pacientes con los niveles más bajos de insulina, aquellas con niveles mayores tienen 2 veces más riesgo de recurrencia a distancia (HR 2.32, IC 95%, 1.39 - 3.86), y al menos 3 veces más mortalidad (HR 2.85, IC 95%, 1.48 - 5.50) [71]. La presencia del SM parece estar en relación con un fenotipo de tumor más agresivo, por lo que la presencia de SM o sus componentes podrían constituir un factor fundamental en el potencial metastásico y pronóstico de las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama. Existe un estudio que involucró 12 915 pacientes en el que valoraron las alteraciones metabólicas y parámetros de resistencia a la insulina al momento del diagnóstico del cáncer y posteriormente al completar la adyuvancia. Se encontraron incrementos significativos en los niveles de HbA1c (delta 4.49 mmol/ml, $p=0.04$), el índice HOMA (delta 0.58, $p<0.001$), porcentaje de grasa corporal (delta 1.37%, $p=0.03$). Además se incrementó de forma significativa el número de pacientes con diagnóstico de SM (de 20 a 30%, $p=0.03$) [72].

Un meta análisis que incluyó 8 estudios ($n=213\ 075$) demostró que después de una media de seguimiento de 9.4 años, las pacientes supervivientes al cáncer de mama incrementaron en promedio 5.2 kg [73]. La estabilidad en el peso en los primeros años después del diagnóstico se ha asociado con menor mortalidad [50, 74].

Recientemente se publicó un metaanálisis en el que se estudió la asociación entre obesidad y supervivencia después del diagnóstico de cáncer de mama. Se revisaron 82 estudios, se incluyeron 213 075 pacientes, se registraron 41 477 muertes. Para el IMC al diagnóstico, comparado con mujeres con IMC normal la RR de mortalidad fue de 1.41 (IC 95%, 1.29 - 1.53) para obesidad con un IMC > 30, de 1.07 (IC 95%, 1.02 - 1.12) para sobrepeso con un IMC 25 - 29.9. Entre las mujeres con obesidad la suma de la RR para premenopáusicas fue de 1.75 (IC 95%, 1.26 - 2.41), mientras que para las postmenopáusicas fue de 1.34 (IC 95%, 1.18 - 1.53). Por cada 5 kg/m² de incremento en el IMC antes, < 12 meses después y > 12 meses después del diagnóstico, el riesgo de mortalidad por cáncer se incrementó en 18% (RR 1.14, IC 95%, 1.05 - 1.24, $p=0.01$) y 29% (RR 1.29, IC 95%, 0.97 - 1.72, $p=0.10$), respectivamente. Se concluyó que la obesidad se asocia con pobre supervivencia, y que el sobrepeso se asocia también con mayor mortalidad [73].

Actualmente se están llevando a cabo protocolos de estudio en los que se combina actividad física con cambios nutricionales en las pacientes con cáncer de mama y SM, los resultados publicados hasta el momento señalan que si disminuye la prevalencia de este síndrome en las pacientes, sin embargo aún

no se ha observado el efecto sobre el comportamiento en la recurrencia del cáncer a largo plazo [74-78].

2.2 Planteamiento del problema.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en países desarrollados como en México, representa la primera causa de muerte por neoplasia en el género femenino en el mundo, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales, 70% ocurren en países en vías de desarrollo. Se ha observado que su incidencia se encuentra en aumento, esto quizá debido al mayor tamizaje con mamografía, al mayor consumo de alcohol y tabaco, a la epidemia de sobrepeso/obesidad y al envejecimiento de la población. Por otro lado, el SM, caracterizado por obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipidemia, ha incrementado también su incidencia en las últimas décadas, principalmente en los países desarrollados, esto aunado al también incremento de la obesidad. Aunque México es un país en vías de desarrollo, ocupa uno de los primeros lugares en obesidad a nivel mundial, lo que a su vez incrementa el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, con una prevalencia actual en adultos que va de un 40 a un 65% [1, 2, 4]. Aunque en el último año se han publicado 2 estudios Mexicanos que evalúan la asociación entre SM y cáncer de mama, no existe aún ningún estudio prospectivo en mujeres postmenopáusicas en el que se les de seguimiento a partir del diagnóstico y hasta concluir el tratamiento oncológico para observar si se incrementa la prevalencia de este síndrome y si este conlleva cambios en el pronóstico del cáncer.

Pregunta de Investigación.

¿Cuál es la prevalencia del SM, tanto en conjunto, como la de cada uno de sus componentes individuales, en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama al diagnóstico y posterior al tratamiento multimodal oncológico?

2.3 Justificación.

Desde principios del siglo pasado se observó que las pacientes con cáncer de mama tenían mayor prevalencia de uno de los componentes del SM: la hiperglucemia, por lo que recientemente se ha venido estudiando la asociación de cada uno de los componentes del SM con el cáncer de mama. La mayor parte de estas observaciones han derivado de estudios en los que se han evaluado los componentes individuales del síndrome, pero existen muy pocos estudios en los que se haya evaluado al síndrome en conjunto. Las investigaciones que existen se han realizado principalmente en población de raza blanca (EUA y Europa) [53], existe un estudio en raza negra norteamericana [79], algunos en población asiática [80-83], un estudio uruguayo en población latinoamericana [28], y comienzan a publicarse los primeros estudios en población Mexicana, sin embargo son pequeños. Debido a que los resultados han sido heterogéneos se ha propuesto que se continúe investigando esta asociación principalmente en población que tenga una alta prevalencia del SM. La importancia de esta investigación radica en que de confirmar esta asociación en nuestra población, se puedan diseñar estrategias de prevención, detección y tratamiento oportuno.

2.4 Hipótesis.

El diagnóstico de SM como entidad, así como cada uno de sus componentes individuales, tendrán una mayor prevalencia en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, y su prevalencia será mayor posterior a recibir el tratamiento oncológico.

2.5 Objetivos.

Primario.

Obtener la prevalencia del SM tanto en conjunto, como de cada componente individual, en mujeres postmenopáusicas Mexicanas con cáncer de mama al diagnóstico y posterior al tratamiento oncológico.

Secundarios.

- Reportar las características clínico – patológicas de las pacientes con cáncer de mama y SM.
- Comparar la prevalencia del SM en mujeres postmenopáusicas Mexicanas con cáncer de mama con la reportada en la literatura para población Mexicana postmenopáusica sin cáncer de mama. Describir la prevalencia de SM al dx de cáncer de mama y posterior al tratamiento oncológico.
- Evaluar si las pacientes con cáncer de mama sin SM lo desarrollan posterior al tratamiento oncológico.
- Determinar si las pacientes con cáncer de mama y síndrome metabólico presentan mayor tasa de recaída.

3. Metodología.

3.1 Diseño del estudio.

Se trata de un estudio de cohorte retro-prospectiva.

Población de estudio.

Los casos se obtuvieron de las pacientes afiliadas al seguro contra gastos catastróficos de cáncer de mama de la Unidad Funcional de Cáncer de Mama (UFCM) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran", en el Distrito Federal, México, del periodo enero de 2011 a junio de 2014.

Recolección de datos.

Recolección de datos ambielectiva. En las pacientes de nuevo ingreso a la UFCM (a partir de abril del 2013) las cuales tenían diagnóstico histológico reciente de cáncer de mama infiltrante y no habían recibido ningún tratamiento oncológico se recolectaron los datos clínicos, patológicos y antropométricos en forma prospectiva. En las pacientes con cáncer de mama que ya habían recibido tratamiento oncológico (mediana 24 meses) se obtuvieron datos de antropometría, medición de presión arterial, glucosa y lípidos de forma prospectiva, las otras variables clínicas y/o patológica se obtuvieron de forma retrospectiva en los expedientes clínicos.

Criterios de inclusión.

Pacientes postmenopáusicas (1 año de amenorrea o determinación bioquímica de hipogonadismo hipergonadotrófico) con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama infiltrante en etapas localizadas TNMc I-III.

Criterios de exclusión.

Hombres con diagnóstico de cáncer de mama, pacientes premenopáusicas, mujeres sin diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, cáncer de mama In situ o estadio clínico TNM IV al diagnóstico.

Criterios de eliminación.

Pacientes con cáncer de mama que no tengan medición de glucosa, presión arterial, peso, y talla, pacientes que desarrollen etapa clínica TNM IV durante los primeros seis meses desde la fecha del diagnóstico histopatológico.

3.2 Variables.

Bioquímicas.

Concentraciones séricas de glucosa en ayunas, triglicéridos y HDLc.

Clínico/patológicas.

Medición de presión arterial, peso, talla, IMC, CC, circunferencia de cadera, subtipo histológico y biológico, tipo de tratamiento oncológico, dosis de esteroides utilizada durante el tratamiento oncológico.

Antecedentes.

Edad al diagnóstico del cáncer, menarca, menopausia, historia de consumo de anticonceptivos orales y/o reemplazo hormonal, antecedente de tabaquismo y/o alcoholismo, diagnóstico actual de DM2, hipertensión y/o dislipidemia, tratamiento farmacológico con antihipertensivos, hipoglucemiantes y/o hipolipemiantes.

3.3 Definición de variables.

Bioquímicas.

- *Glucosa sérica en ayunas*: es un carbohidrato simple. Se define ayuno como la ausencia de ingesta calórica por al menos 8 h [84].
- *Triglicéridos*: son un tipo de lípidos compuestos por ácidos grasos de cadena larga unidos a una molécula de glicerol, se realiza su medición con 9 a 12 h de ayuno.
- *c-HDL (High Density Lipoprotein cholesterol, lipoproteínas de alta densidad)*: pequeñas partículas compuestas por triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas, este subtipo contiene una gran concentración de proteínas y cantidades pequeñas de colesterol y fosfolípidos, se realiza su medición con 9 a 12 h de ayuno [40].

Clínicas.

- *Síndrome metabólico (SM)*: se utilizará la definición armonizada [40], en la que se requieren 3 o más de las siguientes componentes, obesidad abdominal, manifestada por CC > 88 cm en mujeres; niveles de presión arterial sistólica > 130 mmHg, y diastólica > 85 mmHg; niveles de triglicéridos > 150 mg/dl, de HDL < 50 mg/dl en mujeres y de glucosa en ayunas > 100 mg/dl. En los casos en que no se contó con la CC se utilizó un IMC > 25 para definir el componente de obesidad abdominal [29].
- *Índice de masa corporal (IMC)*: se calcula con el peso sobre talla al cuadrado. Un IMC > 25 es indicativo de sobrepeso u obesidad [85].
- *Obesidad central*: existen varias definiciones, se utilizará una CC > 88 cm [40].
- *Hipertensión arterial sistémica (HAS)*: se considera con una presión sistólica > 140 y diastólica > 90 mmHg [86].
- *Glucosa alterada en ayuno*: glucosa sérica en ayunas entre 100 y 125 mg/dl.
- *Intolerancia a carbohidratos (ICHO'S)*: CTGO con carga de 75 mg/dl de glucosa con resultado entre 140 y 199 mg/dl 2h después de la carga.
- *Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)*: se hace diagnóstico con una glucosa sérica en ayunas > 126 mg/dl medida en 2 ocasiones, o HBA1c > 6.5%, o glucosa al azar > 200 mg/dl con signos y síntomas clásicos o CTGO con glucosa a las 2 h > 200 mg/dl [87].
- *Dislipidemia*: se hace diagnóstico con HDL < 50 mg/dl en mujeres, LDL > 130 mg/dl, triglicéridos > 150 mg/dl [40].

3.4 Análisis estadístico.

Para la estadística descriptiva se usaron variables de dispersión y de tendencia central para variables continuas. Para las variables categóricas se usaron intervalos de confianza y proporciones. En cuanto a la estadística inferencial, se utilizó t de Student para la comparación de medias y U de Mann Whitney para la comparación de medianas entre grupos; se utilizó la prueba exacta de Fisher para el análisis inferencial de variables categóricas. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan Meyer contrastadas las curvas con la prueba de log rank. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v.21

4. Resultados

POBLACIÓN TOTAL.

Se incluyeron 84 pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de 58 años, en el cuadro 4 se presentan las características demográficas de la población.

Cuadro 4. Características demográficas de la población total estudiada.

Antecedente (n=84)	No. (%)	(P25 – P75)
Edad al diagnóstico (años)	58	(52 – 66)
Menarca (años)	13	(12 – 14)
Menopausia (años)	46	(42.7 – 50)
Uso previo de ACO	30 (38%)	
Uso de TRH	12 (15.4%)	
Tabaquismo	33 (39.3%)	
Alcoholismo	2 (1.2%)	
Familiar de primer grado con cáncer de mama/ovario	14 (16.9%)	

Encontramos que la mediana de edad para menarca fue de 13 años y para menopausia de 46 años. El 38% (n=30) de las pacientes tenía antecedente de consumo de anticonceptivos orales (ACO), 15.4% (n=12) de terapia de reemplazo hormonal (TRH), 39.3% (n=33) contaban con antecedente de tabaquismo y 16.9% (n=14) tenían al menos una familiar de primer grado afectada por cáncer de mama u ovario.

En relación al estadio clínico (EC) el 38.1% (n=32) de las pacientes se encontraban en EC I, 53.6% (n=45) en EC II y 8.3% (n=7) en EC III. En el cuadro 5 se muestran las características clínicas de las pacientes.

Cuadro 5. Características clínicas de la población total estudiada.

TNM clínico (n=84)	No. (%)
TNM	
TX No valorable	10 (11.9%)
T1a (más de 0.1 y menos de 0.5)	3 (3.6%)
T1b (más de 0.5 y menos de 1)	4 (4.8%)
T1c (más de 1 y menos de 2)	23 (27.4%)
T2 (más de 2 y menos de 5)	35 (41.7%)
T3 (más de 5)	5 (6%)
No especificado	4 (4.8%)
Nx No valorable	3 (3.6%)
N0 No ganglios	52 (61.9%)
N1 Metástasis ipsilaterales axilares móviles	27 (32.1%)
N2a Metástasis ipsilaterales axilares fijas	2 (2.4%)
M0	84 (100%)
M1	0 (0%)
EC al diagnóstico	
EC I (T1N0M0)	32 (38.1%)
EC IIA (T0N1M0/T1N1M0/T2N0M0)	26 (31%)
EC IIB (T2N1M0/T3N0M0)	16 (19%)
EC IIIA (T0N2M0/T1N2M0/T2N2M0/T3N1M0/T3N2M0)	8 (9.5%)
EC IIIC (Cualquier T,N3M0)	2 (2.4%)
EC simplificado	
EC I	32 (38.1%)
EC II	45(53.6%)
EC III	7 (8.3%)

En cuanto a las variables patológicas, las principales histologías fueron la ductal, presente en el 83.3% (n=70) de las pacientes, seguida por la lobulillar en el 10.7% (n=9). La mayor parte de los tumores fueron unifocales (78.6%, n=66), con grado histológico intermedio o alto (grados 2 y 3 en el 76.4%, n=55). El subtipo biológico más prevalente fue el de los luminales (A/B), presente en el 57.1% (n=48) de las pacientes, seguido del HER2+ en el 25% (n=21) y por último el triple negativo presente en el 17.9% (n=15). De acuerdo al TNM patológico el 57% (n=45) de las pacientes se encontraron en estadios IIA – IIIA. En el cuadro 6 se reportan las características patológicas de nuestra población.

Cuadro 6. Características patológicas de la población total.

Variable patológica	Nº. (%)
Histología	
Histología ductal	70 (83.3%)
Histología lobulillar	9 (10.7%)
Histología ductal + lobulillar	1 (2.4%)
Histología mucionosa	1 (2.4%)
Histología Papilar	1 (2.4%)
Histología metaplásico	1 (2.4%)
Focalidad	
Unifocal	66 (78.6%)
Multifocal	17 (20.2%)
Multicéntrico	1 (1.2%)
Grado histológico	
1	17 (23.6%)
2	25 (34.7%)
3	30 (41.7%)
SBR	
Bajo grado (3 – 5)	18 (25%)
Grado intermedio (6 – 7)	24 (33.3%)
Alto grado (8 – 9)	29 (40.3%)
Receptores	
Estrógenos positivo	59 (70.2%)
Estrógenos negativo	25 (29.8%)
Progesterona positivo	49 (58.3%)
Progesterona negativo	35 (41.7%)
HER2 positivo	20 (23.8%)
HER2 negativo	60 (71.4%)

HER2 indeterminado	4 (4.8%)
Subtipo biológico de acuerdo a clasificación St Gallen	
Luminal A	14 (25.9%)
Luminal B1	11 (20.4%)
Luminal B2	4 (11)
HER2 positivo	10 (18.5%)
Basal (triple negativo)	15 (27.8%)
Subtipo biológico simplificado	
Luminales	48 (57.1%)
Triple negativo	15 (17.9%)
HER2 positivo	21 (25%)
TNM patológico	
pTis (in situ)	1 (1.3%)
pT1mic (menos 0.1)	4 (5.1%)
pT1a (más de 0.1 y menos de 0.5)	6 (7.6%)
pT1b (más de 0.5 y menos de 1)	10 (12.7%)
pT1c (más de 1 y menos de 2)	26 (32.9%)
pT2 (más de 2 y menos de 5)	18 (22.8%)
pT3 (más de 5)	5 (6%)
pNo especificado	5 (6.3%)
pRPC	3 (3.8%)
pNX No valorable	4 (5.1%)
pN0 No ganglios	43 (54.4%)
pN1mi Micromets (mayor 0.2, menor a 2mm)	2 (2.5%)
pN1a Metástasis de 1 a 3 ganglios axilares	20 (25.3%)
pN2a Metástasis en 4-9 axilares, una mayor a 2mm	6 (7.6%)
pN3a Mets en 10 o más ganglios axilares o en infraclavicular	4 (5.1%)
pM0	84 (100%)
pM1	0 (0%)
Estadio patológico	
E IA (T1N0M0)	26 (32.9%)
E IB (T1N1micN0)	1 (1.6%)
E IIA (T0N1M0/T1M1N0/T2N0M0)	24 (30.4%)
E IIB (T2N1M0/T3N0M0)	11 (13.9%)

E IIIA (T0N2M0/T1N2M0/T2N2M0/T3N1M0/T3N2M0)	10 (12.7%)
E IIIC (Cualquier T,N3M0)	4 (5.1%)
RPc (respuesta patológica completa)	3 (3.8%)

El tratamiento inicial en el 53% (n=44) de las pacientes fue quirúrgico y con quimioterapia neoadyuvante en el 41% (n=35). La secuencia de quimioterapia utilizada se muestra en el cuadro 7. La mayor parte de las pacientes recibieron quimioterapia a base de taxanos y antraciclenos (75%, n=63). El trastuzumab se utilizó en el 22% (n=19) del total de pacientes, mientras que el 21.4% (n=18) no recibió ningún tipo de quimioterapia ni trastuzumab.

Cuadro 7. Secuencia de quimioterapia utilizada.

Secuencia de quimioterapia (n=84)	No. (%)
Antraciclenos → Taxanos	10 (11.9%)
Taxanos → Antraciclenos	17 (20.2%)
Taxanos + Trastuzumab → Antraciclenos	6 (7.1%)
Antraciclenos → Taxanos + Trastuzumab	6 (7.1%)
Taxanos → Antraciclenos + Trastuzumab	4 (4.8%)
Solo antraciclenos	3 (3.6%)
Solo taxanos	7 (20.2%)
Solo trastuzumab	3 (3.6%)
Ninguna	18 (21.4%)

Se utilizó algún tipo de hormonoterapia (adyuvante) en el 75% (n=63) de las pacientes, en 55.4% (n=46) un inhibidor de aromataasa, mientras que en 14.5% (n=12) tamoxifeno. El cambio de tamoxifeno a inhibidor de aromataasa se realizó en 4 pacientes (4.8%). 59.3% (n=48) de las pacientes recibieron radioterapia.

Al momento del diagnóstico de cáncer de mama, el 34.5% (n=29) de las pacientes tenían antecedente personal de HAS, 27.4% (n=23) de dislipidemia, 16.7% (n=14) de DM2 y 20.2% (n=17) de ICHO'S (cuadro 9).

Cuadro 9. Antecedentes personales al momento del diagnóstico de cáncer de mama.

Antecedente (n=84)	No. (%)
HAS	29 (34.5%)
ICHO'S	17 (20.2%)
DM2	14 (16.7%)
Dislipidemia	23 (27.4%)

El IMC inicial en el 40.5% (n=34) de las pacientes se encontró en rango de sobrepeso y en 26.2% (n=22) de obesidad, solo 33.3 % (n=28) tenían peso normal al diagnóstico, como se muestra en el cuadro 10.

Cuadro 10. IMC al momento del diagnóstico oncológico, según clasificación de la OMS.

Clasificación de IMC	n=84
	No. (%)
Peso normal (< 25)	28 (33.3%)
Sobrepeso (25 - 29.9)	34 (40.5%)
Obesidad G I (30 - 35)	11 (13.1)
Obesidad G II (36 - 40)	6 (7.1%)
Obesidad mórbida (> 40)	5 (6.0%)

En cuanto a las características metabólicas del total de la población estudiada, encontramos una mediana de CC de 90 cm (P25-75, 81.25 - 100.5), de IMC de 27.7 kg/m² (P25-75, 23.5 - 30.7), de TA de 120/78 mmHg (P25 - P75, 110 - 130/70 - 80), de glucosa sérica en ayunas de 94 mg/dl (P25 - P75, 87.5 - 107.25), de c-HDL sérico de 51.5 (P25 - P75, 41.25 - 59.25) y de triglicéridos séricos de 136 mg/dl (P25 - P75, 98.25 - 179.7).

Cuadro 11. Medianas de los componentes individuales (variables continuas) del SM (cohorte total).

Componente de SM (n=84)	Mediana (P25 - P75)
CC (cm)	90 (81.25 - 100.5)
IMC (kg/m ²)	27.7 (23.5 - 30.7)
Peso (kg)	63.65 (45 - 74.45)
Talla (cm)	155.5 (150.5 - 159.75)
TA sistólica (mmHg)	120 (110 - 130)
TA diastólica (mmHg)	78 (70 - 80)
Glucosa sérica (mg/dl)	94 (87.5 - 107.25)
c-HDL sérico (mg/dl)	51.5 (41.25 - 59.25)
Triglicéridos (mg/dl)	136 (98.25 - 179.7)

De acuerdo a las mediciones clínicas y de laboratorio realizadas en toda la población, encontramos sobrepeso y/u obesidad en el 66.7% (n=56), CC > 88 cm en 60.7% (n=51), TA > 130/80 en 35.7% (n=30), hipertrigliceridemia > 150 mg/dl en 43.4% (n=33), c-HDL sérica > 50 mg/dl en 50% (n=38), glucosa sérica en ayunas > 100 mg/dl en 35.7% (n=30). Con diagnóstico de DM2 en 11.9% (n=10) y de glucosa alterada en ayunas en 20.2% (n=17). El 89.5% (n=75) de toda la población cumplía con al menos 1 criterio de SM y la prevalencia de SM fue de 52.4% (n=44), cuadro 12.

Cuadro 12. Prevalencia de componentes individuales SM (cohorte total).

Componente de SM (n=84)	No. (%)
Sobrepeso u obesidad por IMC ¹	56 (66.7%)
CC > 88 cm ¹	51 (60.7%)
TA > 130/80 ¹	30 (35.7%)
Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl ¹	33 (43.4%)
c-HDL sérico < 50 mg/dl ¹	38 (50%)
Glucosa sérica en ayunas > 100 mg/dl ¹	30 (35.7%)
DM2 de acuerdo a ADA ²	10 (11.9%)
Glucosa alterada en ayunas de acuerdo a ADA ²	17 (20.2%)
Diagnóstico de SM (definición armonizada) ¹	44 (52.4%)
No. de criterios de SM¹	
0	9 (10.7%)
1	21 (25%)
2	10 (11.9%)
3	28 (33.3%)
4	11 (13.09)
5	5 (5.95%)

1. Referencia [40].
2. Referencia [87].

Observamos que algunos de los componentes del SM incrementaron su prevalencia al realizar las mediciones bioquímicas y clínicas basales, HAS de 34.5% a 35.7% y dislipidemia de 27.4% a 50%, cuadro 13.

Cuadro 13. Prevalencia de los componentes individuales antes del diagnóstico oncológico y al momento del diagnóstico.

Componente (n=84)	Antecedente (previo al cáncer de mama)	Diagnóstico (sincrónico al cáncer de mama)
	No. (%)	No. (%)
HAS	29 (34.5%)	30 (35.7%)
ICHO'S	17 (20.2%)	17 (20.2%)
DM2	14 (16.7%)	10 (11.9%)
Dislipidemia	23 (27.4%)	30 (50%)

La mediana de supervivencia libre de enfermedad locorregional y a distancia (SLE) fue del 81%, gráfico 1; la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) fue del 86%, gráfico 2; y la supervivencia global (SG) fue del 95% en el total de la cohorte, gráfico 3.

Gráfico 1. Supervivencia libre de enfermedad locorregional y a distancia (cohorte total).

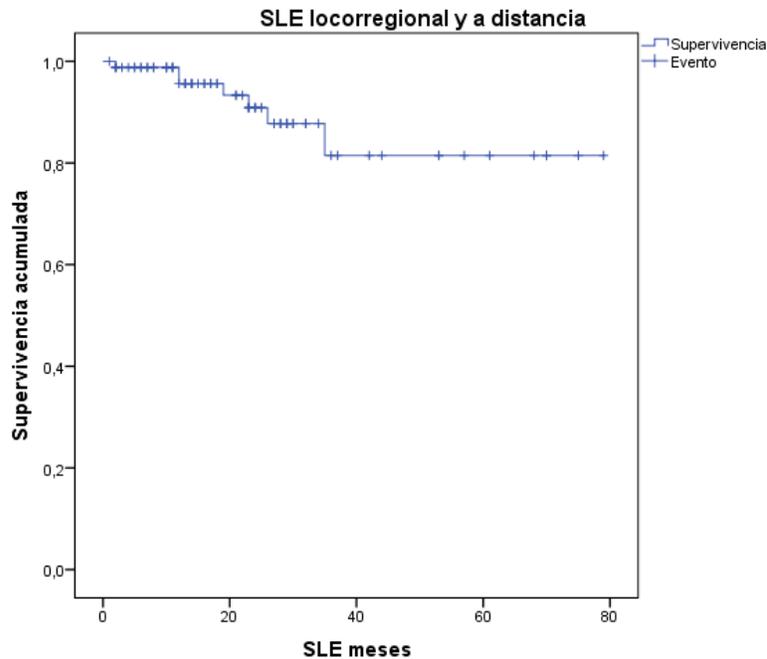
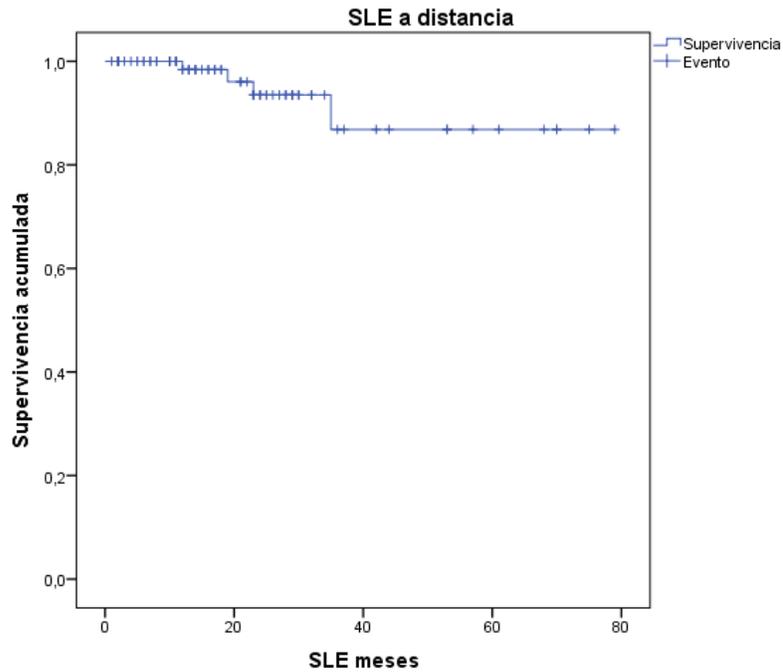
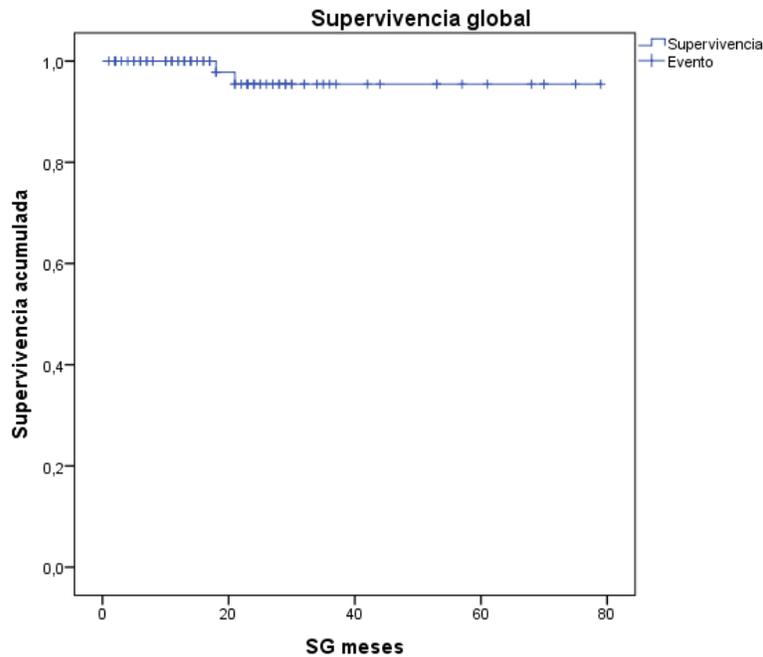


Gráfico 2. Supervivencia libre de enfermedad a distancia (cohorte total).



Gráfica 3. Supervivencia global (cohorte total).



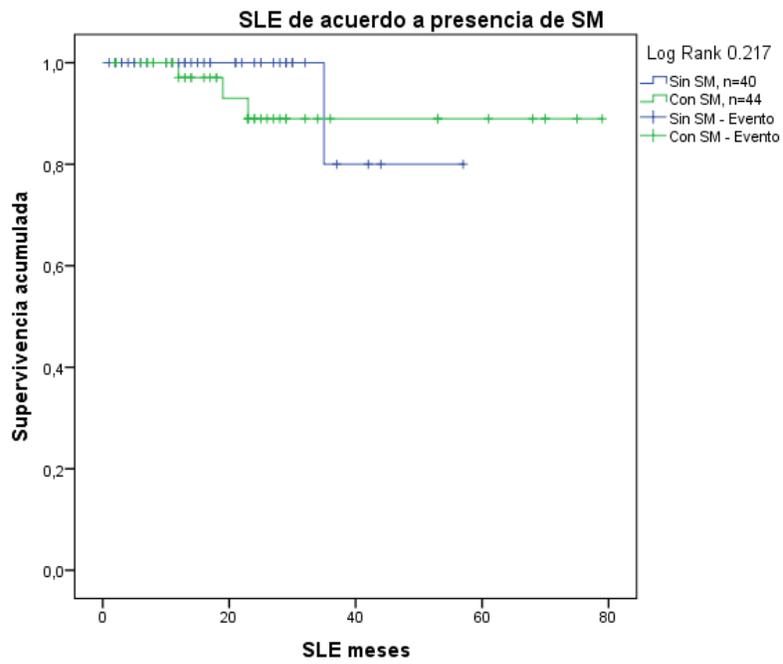
En total se presentaron 7 recaídas (8.3% de la población). En el grupo 1 (n=35), pacientes con un seguimiento de 15 meses, se presentaron 2 (5.7%) recaídas loco regionales. En el grupo 2 (n=49), pacientes con una mediana de seguimiento de 24 meses a partir del diagnóstico oncológico, se

presentaron 5 (10.2%), en estas pacientes se presentó 1 recaída loco regional, el resto tuvieron recaída loco regional y a distancia. En ambos grupos, la mayor parte de las pacientes pertenecían al subtipo triple negativo (n=5, 71.4%), el resto a los luminales (n=2, 28.6%). El 85.7% (n=6) de las pacientes que presentaron recaída cumplían con al menos 2 criterios de SM al momento del diagnóstico oncológico. En el cuadro 14 se muestran las características de cada una de las pacientes que presentaron recaída, y en las gráficas 4 y 5 la SLE y SG en las pacientes con y sin SM.

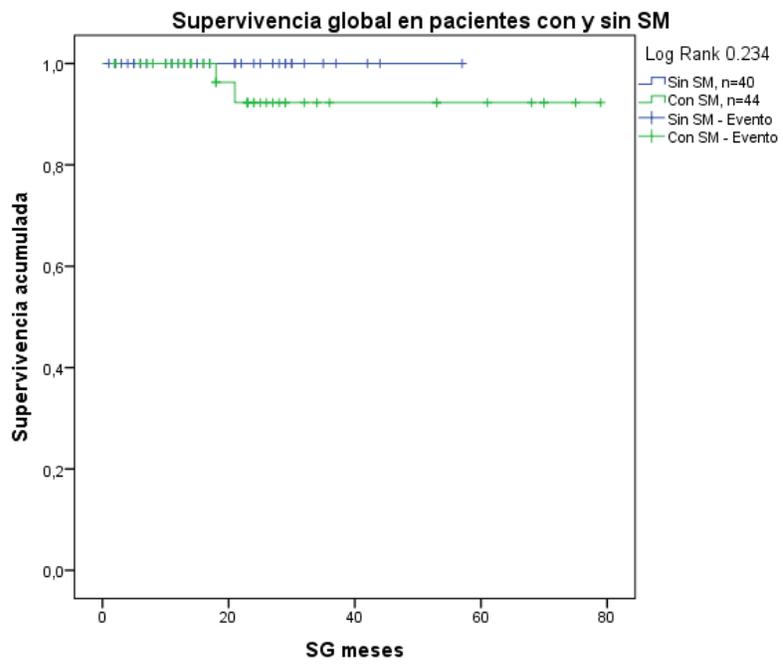
Cuadro 14. Características de las pacientes que presentaron recaída.

Paciente	Meses de seguimiento hasta recaída	Subtipo biológico	Tipo de recaída	No. de componentes presentes de SM
1	26 meses	Luminal	Loco regional	2
2	36 meses	Luminal	Loco regional	3
3	24 meses	Triple negativo	Distancia	0
4	22 meses	Triple negativo	Distancia y loco regional	5
5	12 meses	Triple negativo	Distancia	2
6	12 meses	Triple negativo	Distancia	5
7	3 meses	Triple negativo	Loco regional	5

Gráfico 4. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con y sin SM.



Gráfica 5. Supervivencia global en pacientes con y sin SM.



SUBGRUPOS (PACIENTES EVALUADAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO – GRUPO 1 – VS PACIENTES EVALUADAS 2 AÑOS DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO – GRUPO 2 –).

Se dividió a la población estudiada en 2 grupos, aquellas pacientes a las que se les realizó evaluación clínica y de laboratorio al momento del diagnóstico oncológico y antes de iniciar el tratamiento (grupo 1, n=35), y aquellas incluidas con una mediana de 24 meses (2 años) a partir del diagnóstico del cáncer de mama (grupo 2, n=49).

Las características demográficas de la población dividida por subgrupos se muestran en el cuadro 15. Observamos que la edad al diagnóstico de cáncer de mama fue mayor en las pacientes del grupo 1 (56 Vs 62 años, $p=0.014$). En el resto de las variables no se observaron diferencias significativas.

Cuadro 15. Características demográficas de la población por subgrupos.

Antecedente	Grupo 1 (n=35)		Grupo 2 (n=49)		p
	No. (%)	(P25 - P75)	No. (%)	(P25 - P75)	
Edad al diagnóstico (años)	62	54 - 70	56	51 - 62.5	0.014
Menarca (años)	13	12 - 14	13	12 - 13	0.139
Menopausia (años)	48	45 - 50	46	42 - 50	0.139
Uso previo de ACO	11 (31.4%)		19 (43.2%)		0.285
Uso de TRH	6 (17.1%)		6 (14%)		0.698
Tabaquismo	11 (31.4%)		22 (44.9%)		0.213
Alcoholismo	0 (0%)		1 (2%)		0.395
Familiar de primer grado con cáncer de mama/ovario	8 (23.5%)		6 (12.2%)		0.177

En relación a las variables clínicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, cuadro 16.

Cuadro 16. Características clínicas de la población por subgrupos.

Variable clínica	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=49)	p
	No. (%)		
TNM clínico			
TX No valorable	1 (2.9)	9 (18.4%)	0.269
T1a (más de 0.1 y menos 0.5)	2 (5.7%)	1 (2%)	
T1b (más de 0.5 y menos de 1)	2 (5.7%)	2 (4.1%)	
T1c (más de 1 y menos de 2)	13 (37.1%)	10 (20.4%)	
T2 (más de 2 y menos de 5)	14 (40%)	21 (42.9%)	
T3 (más de 5)	2 (5.7%)	3 (6.2%)	
Nx No valorable			
Nx No valorable	0 (0%)	3 (6.1%)	0.412
N0 No ganglios	24 (68.6%)	28 (57.1%)	
N1 Metastásis ipsilaterales axilares móviles	10 (28.6%)	17 (34.7%)	
N2a Metastásis ipsilaterales axilares fijas	1 (2.9%)	1 (2%)	
M0	84 (100%)	84 (100%)	
M1	0 (0%)	0 (0%)	
Etapa clínica al diagnóstico			
EC I (T1N0M0)	16 (45.7%)	16 (32.7%)	0.538
EC IIA (T0N1M0/T1N1M0/T2N0M0)	11 (31.4%)	15 (30.6%)	
EC IIB (T2N1M0/T3N0M0)	5 (14.3%)	11 (22.4%)	
EC IIIA (T0N2M0/T1N2M0/T2N2M0/T3N1M0/T3N2M0)	3 (8.6%)	5 (10.2%)	
EC IIIC (Cualquier T,N3M0)	0 (0%)	2 (4.1%)	
EC simplificado			
EC I	16 (45%)	16 (32%)	0.430
EC II	17 (48%)	28 (57%)	
EC III	2 (5.7%)	5 (10.2%)	

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables patológicas entre los grupos, cuadro 17.

Cuadro 17. Características patológicas de la población por subgrupos.

Variable patológica	Grupo 1	Grupo 2	p
	(n=35)	(n=49)	
	No. (%)	No. (%)	
Histología			
Histología ductal	29 (82.9%)	41 (83.7%)	0.419
Histología lobulillar	4 (11.4)	5 (10.2%)	
Histología ductal + lobulillar	0 (0%)	2 (4.1%)	
Otras histologías	2 (5.7%)	1 (2%)	
Focalidad			
Unifocal	30 (85.7%)	36 (73.5%)	0.341
Multifocal	5 (14.3%)	12 (24.5%)	
Multicéntrico	0 (0%)	1 (2%)	
Grado histológico			
1	4 (13.8%)	13 (30.2%)	0.194
2	11 (37.9%)	14 (32.6%)	
3	14 (48.3%)	16 (37.2%)	
SBR			
Bajo grado (3 - 5)	4 (13.8%)	14 (32.6%)	0.194
Grado intermedio (6 - 7)	10 (34.5%)	14 (32.6)	
Alto grado (8 - 9)	14 (48.3%)	15 (34.9%)	
Receptores			
Estrógenos positivo	27 (77.1%)	32 (65.3%)	0.242
Estrógenos negativo	8 (22.9%)	17 (34.7%)	
Progesterona positivo	21 (60%)	28 (57.1%)	0.793
Progesterona negativo	14 (40%)	21 (42.9%)	
HER2 positivo	1 (2%)	13 (26.5%)	0.334
HER2 negativo	0 (0%)	35 (71.4%)	
HER2 indeterminado	0 (0%)	1 (2%)	
Subtipo biológico (clasificación St Gallen)			
Luminal A	3 (18.8%)	11 (28.9%)	0.860
Luminal B1	4 (25%)	7 (18.4%)	
Luminal B2	1 (6.3%)	3 (7.9%)	
HER2 positivo	4 (25%)	6 (15.8%)	
Basal (triple negativo)	4 (25%)	11 (28.9%)	

Subtipo biológico simplificado			
Luminales	23 (65.7%)	25 (51%)	0.321
Triple negativo	4 (11.4%)	11 (22.4%)	
HER2 positivo	8 (22.9%)	13 (26.5%)	
TNM patológico			0.585
pTis (in situ)	0 (0%)	1 (2%)	0.375
pT1mic (menos 0.1)	1 (2.9%)	3 (6.1%)	
pT1a (más de 0.1 y menos de 0.5)	3 (8.6%)	3 (6.1%)	
pT1b (más de 0.5 y menos de 1)	3 (8.6%)	7 (14.3%)	
pT1c (más de 1 y menos de 2)	11 (31.4%)	15 (30.5%)	
pT2 (más de 2 y menos de 5)	7 (20%)	11 (22.4%)	
pT3 (más de 5)	3 (8.6%)	2 (4.1%)	
No especificado	0 (0%)	6 (12.2%)	
Respuesta patológica completa (RPC)	2 (5.7%)	1 (2%)	
pRPC	0 (0%)	0 (0%)	
pNX No valorable	3 (19%)	1 (2%)	0.513
pN0 No ganglios	18 (60%)	25 (51%)	
pN1mi Micromets (mayor 0.2, menor a 2mm)	0 (0%)	2 (4.1%)	
pN1a Metástasis de 1 a 3 ganglios axilares	7 (23.3%)	13 (26.5%)	
pN2a Metástasis en 4-9 axilares, una mayor a 2mm	1 (3.3%)	5 (10.2%)	
pN3a Mets en 10 o más ganglios axilares o en infraclavicular	1 (3.3%)	3 (6.1%)	
pM0	34 (100%)	45 (100%)	
pM1	0 (0%)	0 (0%)	
Estadio patológico			
E IA (T1N0M0)	12 (40%)	14 (28.6%)	0.513
E IB (T1N1micN0)	0 (0%)	1 (2%)	
E IIA (T0N1M0/T1M1N0/T2N0M0)	10 (33.3%)	14 (28.6%)	
E IIB (T2N1M0/T3N0M0)	5 (16.7%)	6 (12.2%)	
E IIIA (T0N2M0/T1N2M0/T2N2M0/T3N1M0/T3N2M0)	2 (6.7%)	8 (16.3%)	
E IIIC (Cualquier T,N3M0)	1 (3.3%)	3 (6.1%)	
RPC	0 (0%)	3 (6.1%)	

El tratamiento utilizado inicialmente, así como la secuencia de quimioterapia fue similar para ambos grupos (diferencias sin significancia estadística), cuadros 18 y 19.

Cuadro 18. Tratamiento inicial en la población por subgrupos.

Tratamiento inicial	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=49)	p
	No. (%)	No. (%)	
Quirúrgico	17 (48.6%)	27 (55.1%)	0.216
Neoadyuvancia	14 (40%)	21 (42.9%)	
Trastuzumab + hormonoterapia	1 (2.9%)	1 (2%)	
Solo hormonoterapia	3 (8.6%)	0 (0%)	

Cuadro 19. Secuencia de quimioterapia utilizada por subgrupos.

Secuencia de quimioterapia (n=84)	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=49)	p
	No. (%)	No. (%)	
Antraciclenos → Taxanos	1 (2.9%)	9 (18.4%)	0.226
Taxanos → Antraciclenos	6 (17.1%)	11 (22.4%)	
Taxanos + Trastuzumab → Antraciclenos	2 (5.7%)	4 (8.2%)	
Antraciclenos → Taxanos + Trastuzumab	2 (5.7%)	4 (8.2%)	
Taxanos → Antraciclenos + Trastuzumab	2 (5.7%)	2 (5.7%)	
Antraciclenos + Trastuzumab	1 (2.9%)	1 (2%)	
Solo antraciclenos	2 (5.7%)	1 (2%)	
Solo taxanos	9 (25.7)	8 (16.3%)	
Solo trastuzumab	2 (5.7%)	1 (2%)	
Ninguna	8 (22.9%)	10 (20.4%)	

En cuanto al tratamiento de bloqueo hormonal del cáncer de mama, se observó que las pacientes del grupo 1 utilizaron más hormonoterapia que las del grupo 2 ($p=0.043$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de radioterapia entre los grupos ($p=0.656$), cuadro 20.

Cuadro 20. Porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento hormonal y radioterapia por subgrupos.

Tratamiento utilizado	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=49)	p
	No. (%)	No. (%)	
Tamoxifeno	1 (2.9%)	11 (22.4%)	0.043
Inhibidor de aromatasa	24 (70.6%)	22 (44.9%)	
Tamoxifeno → inhibidor de aromatasa	1 (2.9%)	3 (6.1%)	
Ninguno	8 (23.5%)	13 (26.5%)	

Radioterapia adyuvante	18 (56.3%)	30 (61.2%)	0.656
------------------------	------------	------------	-------

En relación a los componentes individuales de SM, la mediana de valores entre los grupos fue similar, cuadro 21.

Cuadro 21. Mediana de los componentes individuales (variables continuas) de SM por subgrupos.

Componente de SM ¹	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=49)	p
	Mediana de valor (P25 – P75)	Mediana de valor (P25 – P75)	
CC (cm)	90.25 (80.87 – 105.4)	89.5 (81.75 – 99.5)	0.586
IMC (kg/m ²)	25.6 (23.2 – 30.7)	26.6 (24.38 – 30.85)	0.376
Peso (kg)	62 (57 – 71.5)	65.3 (58.75 – 77.4)	0.658
Talla (cm)	155 (150 – 160)	156 (151 – 159.5)	0.970
TA sistólica (mmHg)	120 (110 – 130)	120 (110 – 130)	0.644
TA diastólica (mmHg)	80 (70 – 80)	76 (70 – 80)	0.343
Glucosa sérica (mg/dl)	93 (87 – 109)	95 (88 – 105.5)	0.912
c-HDL sérico (mg/dl)	51 (40.5 – 61.5)	52 (42 – 57)	0.793
Triglicéridos (mg/dl)	133 (85.5 – 171.5)	139 (111 – 188)	0.643

1. Referencia [40]

Se encontró mayor prevalencia del SM en las pacientes del grupo 2, es decir, en aquellas a quienes se les realizaron las mediciones clínicas y bioquímicas 2 años después del diagnóstico del cáncer de mama y tras haber recibido tratamiento oncológico (68.2 Vs 31.8, p=0.029). El riesgo estimado para el desarrollo de SM fue de 1.5 veces más comparado contra el grupo 1 (RM 1.5 IC 95%, 0.96 – 2.4), sin significancia estadística. Observamos también mayor número de componentes del SM en el grupo 2 (p=0.024), cuadro 22.

Cuadro 22. Prevalencia de componentes individuales y del SM en conjunto por subgrupo.

Componente de SM (n=84)	Grupo 1 (n=35)	Grupo 2 (n=49)	p
	No. (%)	No. (%)	
Sobrepeso u obesidad (IMC	20 (57.1%)	36 (73.5)	0.092
CC > 88 cm ¹	19 (54.3%)	32 (65.3%)	0.214
TA > 130/80 ¹	12 (34.3%)	18 (36.7%)	0.501
Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl ¹	13 (39.4%)	20 (46.5%)	0.350
c-HDL sérico < 50 mg/dl ¹	16 (48.5%)	22 (51.2%)	0.500
Glucosa sérica en ayunas > 100 mg/dl ²	11 (31.4%)	19 (38.8%)	0.323
DM2 de acuerdo a ADA ²	6 (17.1%)	4 (8.2%)	0.150
Glucosa alterada en ayunas de acuerdo a ADA ²	4 (11.4%)	13 (26.5%)	0.150
Diagnóstico de SM (definición armonizada) ¹	14 (31.8%)	30 (68.2%)	0.029
No. de criterios de SM¹			
0	4 (11.4%)	5 (10.2%)	0.024
1	10 (28.6%)	11 (22.4%)	
2	7 (20%)	3 (6.1%)	
3	9 (25.7%)	19 (38.8%)	
4	4 (11.4%)	7 (14.3%)	
5	1 (2.9%)	4 (8.2%)	

1. Referencia [40].
2. Referencia [87].

Finalmente, tanto la SLE como la SG fueron mayores en el grupo 1 (p=0.05), sin embargo las pacientes en el grupo 1 tienen menor tiempo de seguimiento (12 Vs 24 meses) por lo que estos datos de supervivencia no son comparables debido a que las medianas de seguimiento no son iguales.

5. Discusión

Nuestro estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel de atención perteneciente a secretaría de salud en el Distrito Federal, en donde se atienden principalmente a pacientes que no cuentan con ningún tipo de seguridad social institucional, por lo que ingresan al programa de gastos catastróficos del seguro popular, se trata en su mayoría de pacientes con estrato socioeconómico medio y bajo. En total se incluyeron 84 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama en EC I, II y III, no se incluyeron pacientes en EC IV. Dividimos a la población en 2 grupos con base a la fecha en que se realizaron las mediciones clínicas y bioquímicas a partir del diagnóstico de cáncer de mama, grupo 1 (n=35) aquellas a las que se les realizaron las mediciones al momento del diagnóstico oncológico y antes de iniciar el tratamiento, y el grupo 2 (n=49) a las que se les realizaron las mediciones 2 años después del diagnóstico y tratamiento oncológico. Separamos los grupos para determinar si existía un incremento en la prevalencia del SM o en alguno de sus componentes posterior al diagnóstico y tratamiento, que incluye la mayor parte de las veces cirugía, quimioterapia (empleo de corticoesteroides), radioterapia y hormonoterapia.

En la población total la mediana de edad al diagnóstico del cáncer fue de 58 años (P25 – P75, 52 – 66), aunque la edad fue mayor en las pacientes del grupo 1 (56 años vs 62, $p=0.014$). Debido a que el SM tiene mayor prevalencia a mayor edad, esto podría haber constituido un confusor si se hubiera encontrado mayor prevalencia del SM en esta población, que como se comentará más adelante no fue así, sin embargo, conforman una población en riesgo y resultaría importante vigilar su desarrollo al concluir al tratamiento oncológico [33, 68].

En relación a los factores de riesgo ya conocidos para el desarrollo de cáncer de mama (menarca temprana, menopausia tardía, uso previo de ACO, uso de TRH, antecedente familiar de cáncer de mama, y consumo de tabaco), ambos grupos fueron homogéneos, es decir, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

El subtipo biológico más frecuente fue el de los luminales A/B (57.1%, n=48), sin diferencias significativas entre grupos. La mayor parte de los estudios realizados en los que se evalúa la asociación entre cáncer de mama y SM no especifica el subtipo biológico, sin embargo cobra relevancia ya que existen reportes en los que se ha observado mayor prevalencia de subtipos agresivos (triple negativo) en las pacientes con SM y cáncer de mama [88].

El tratamiento inicial fue similar para ambos grupos, quirúrgico en el 53% (n=44) de las pacientes, y con quimioterapia neoadyuvante en el 41% (n=35), la mayor parte de las pacientes recibieron quimioterapia a base de taxanos y antraciclenos (75%, n=63), cada ciclo de quimioterapia implica

dosis de corticoesteroides, lo que puede condicionar aumento de peso e hiperglucemia. La mayor parte de las pacientes recibieron hormonoterapia (75%, n=63), principalmente inhibidores de aromatasas, sin embargo un mayor porcentaje de pacientes en el grupo 1 la utilizaron (32 Vs 26, p=0.043), esto podría cobrar relevancia en el desarrollo futuro de enfermedad CV, que se incrementa aún más ante la presencia del SM o alguno de sus componentes, pues las hormonas sexuales en mujeres parecen protegerlas de enfermedad cardiovascular [17].

Del total de la población (n=84), al momento del diagnóstico oncológico 39.5% (n=29) de las pacientes tenían diagnóstico ya conocido de HAS, 20.2% (n=17) de ICHO'S, 16.7% (n=14) de DM2, 27.4% (n=23) de dislipidemia y 66.7% (n=56) de sobrepeso u obesidad por IMC. Esto coincide con la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población general Mexicana, que de acuerdo a la ENSANUT 2012 es de 70% [1]. Sin embargo, al realizarles la evaluación clínica y bioquímica inicial se incrementó el diagnóstico de dislipidemia de 27.4% (n=23) a 50% (n=38), y el de HAS ligeramente, de 34.5% a 35.7% el resto de los componentes conservaron prevalencias similares. Nuestros resultados sugieren que existe un alto porcentaje de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama infra diagnosticadas metabólicamente al momento del diagnóstico oncológico, principalmente de dislipidemia, al ser las pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas una población en riesgo (como lo describen otros estudios) [4, 53], se debe buscar de forma intencionada incluso antes del tratamiento oncológico, sobre todo en pacientes con sobrepeso y obesidad [32, 42, 89].

De acuerdo a las prevalencias obtenidas en el total de la población estudiada, el principal componente positivo de SM alterado fue el de sobrepeso y obesidad, tanto por CC que nos habla de obesidad central (mediana 90 cm, (P25 - P75) 81.25 - 100.5) como por IMC (mediana 27.7, (P25 - P75) 23.5 - 30.7). Estos hallazgos son importantes pues se ha reportado una asociación positiva entre CC y riesgo de cáncer de mama en la postmenopausia (RR 2.86, IC 95%, 1.12 - 7.32, p=0.08) [58], así como para sobrepeso y obesidad medido por IMC (IMC > 25, RR 1.3, IC 95%, 1.12 - 1.51, p=0.0012; IMC > 30 RR 1.31, IC 95%, 1.08 - 1.59) [59]. Por otro lado, si bien la mediana de concentración sérica de glucosa se encontró normal al diagnóstico (94 mg/dl, (P25 - P75) 87.5 - 107.5), su valor se encuentra cercano al límite normal alto, y después del tratamiento oncológico, estas pacientes en riesgo podrían desarrollar trastornos en el metabolismo de la glucosa (ICHO'S o DM2), lo cual les incrementa el riesgo de recurrencia (HR 1.32, IC 95%, 1.39 - 3.86) y mortalidad (HR 2.85, IC 95%, 1.48 - 5.5) por cáncer de mama [71, 72].

Llama la atención que al momento del diagnóstico oncológico, solo 10.7% (n=9) de las pacientes no tenían algún componente del SM, el resto (89.3%, n=75), tenían al menos un componente, esto es relevante debido a que está descrito que por cada componente individual que se tenga del SM, el riesgo cardiovascular se incrementa [40]. La prevalencia del SM en el total de la población afectada con cáncer

de mama fue de 52.4% (n=44), la cual, dependiendo de la serie que se revise, es mayor o igual a la reportada en la población general Mexicana, que va de un 30 a 50% [32], y en la reportada para mujeres postmenopáusicas Mexicanas sin cáncer de mama, que va de 39 a 51% [47].

El único estudio mexicano (publicado en el año 2014) que evaluó de forma global la prevalencia del SM en pacientes con cáncer de mama encontró una prevalencia de SM de 57%, sin distinguir el estado de menopausia [66]. Resulta relevante este hallazgo, ya que existen diversos estudios internacionales en los que se reportado que el SM de forma global incrementa el riesgo de cáncer de mama en la postmenopausia de forma significativa (RR 1.52, IC 95%, 1.2 - 1.93, $p < 0.001$) [48]. El único estudio mexicano que evalúa el riesgo de cáncer de mama en relación a un componente del SM (la hiperglucemia) encontró un incremento en el riesgo de cáncer de mama en la postmenopausia asociado a la intolerancia a carbohidratos (RM 2.08, IC 95%, 1.1 - 3.96) y a la DM2 (RM 2.85, IC 95%, 1.55 - 5.26). Además reportaron una mayor prevalencia de obesidad central (CC > 88 cm) en las pacientes con cáncer de mama que en los controles (85.5% Vs 68.8%, $p < 0.001$), no hubo diferencia en obesidad medida por IMC entre los grupos (48.5% Vs 43.2%, $p = 0.42$) [67]. Así mismo existe literatura en la que se reporta que la presencia de alguno de los componentes del SM al momento del diagnóstico del cáncer se asocia con formas más agresivas de la enfermedad (enfermedad metastásica al diagnóstico, RM 1.57, IC 95%, 1.15 - 2.14) y con mayor riesgo de morir por cáncer (RR 1.88, IC 95%, 1.56 - 2.27) [68].

Al comparar los grupos, no observamos cambios significativos en las variables clínicas y bioquímicas evaluadas, sin embargo, si hubo incremento de peso (Δ 3.3 kg, $p = 0.658$), de IMC (Δ 1 kg/m², $p = 0.376$) y de glucosa sérica (Δ 2 mg/dl, $p = 0.912$) en el transcurso del tiempo. La prevalencia de cada componente individual del SM fue mayor en las pacientes del grupo 2, aunque sin significancia estadística (ver cuadro 21). La mayor diferencia entre grupos fue en la prevalencia de sobrepeso y obesidad medidas por IMC > 25 kg/m² (prevalencia en grupo 1 de 57.1%, Vs grupo 2 de 73.5%, $p = 0.092$), aunque igual sin significancia estadística. La prevalencia del SM fue mayor en las pacientes del grupo 2 de forma estadísticamente significativa (grupo 1 de 31.8% Vs grupo 2 de 68.2%, $p = 0.029$). Así mismo, las pacientes del grupo 2 tuvieron mayor número de componentes individuales positivos del SM ($p = 0.024$). Estos hallazgos sugieren que después del tratamiento oncológico se incrementa la incidencia del SM, lo cual incrementa el riesgo cardiovascular, y podría contribuir en la mortalidad por causas distintas al cáncer que ocurre a edades más tempranas en la población superviviente a cáncer; además, según estudios recientes, el SM de forma global, así como los componentes individuales, incrementan el riesgo de recurrencia (HR 2.4, IC 95%, 1.1 - 5.3) [51]. Existen muchos factores que podrían influir, entre ellos el uso de esteroides en la quimioterapia, el uso de hormonoterapia, y sedentarismo.

En total se presentaron 7 recaídas (8.3% de la población), 2 (5.7%) en las pacientes del grupo 1 (seguimiento de 12 meses, n=34) y 5 (10.2%) en las pacientes del grupo 2 (mediana de seguimiento de 24 meses, n=45). En el grupo 1 la recaída fue loco regional en todas las pacientes (n=2). En el grupo 2 se presentó una recaída loco regional, y loco regional y a distancia en el resto (n=6, 85.6%). La mayor parte de las recaídas se presentaron en las pacientes con el subtipo triple negativo (n=5, 71%), el resto pertenecían a los luminales (n=2, 29%). El 85.7% (n=6) de las pacientes que presentaron recaída tenían al menos 2 criterios para SM positivos. Estos hallazgos llaman la atención, ya que aunque el número de pacientes que evaluamos es pequeño, casi todas las pacientes que presentaron recaída cumplían con al menos 2 criterios de SM, y 3 de ellas incluso cumplían 5 criterios. Así mismo, como esta reportado en la literatura, el mayor número de recaídas fue en las pacientes con el subtipo triple negativo, quienes a su vez se ha observado tienen mayor prevalencia de SM o de sus componentes individuales [12, 13, 88], esto tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento, pues el subtipo triple negativo sería un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse de un mayor tamizaje de SM y en caso de diagnosticarlo, de un control metabólico estricto.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas, es el primer estudio realizado en población mexicana que evalúa de forma global y en cada uno de sus componentes el SM exclusivamente en población postmenopáusica. Es relevante debido a que en la postmenopausia se ha descrito mayor asociación entre SM y cáncer de mama. Además realizamos una evaluación prospectiva en las pacientes incluidas en el estudio al momento del diagnóstico y antes del tratamiento oncológico, lo cual nos permite evaluar si el tratamiento oncológico influye en el desarrollo de SM o alguno de sus componentes. Las debilidades de este estudio son que se incluyeron pacientes que tenían una mediana de 24 meses desde el diagnóstico y tratamiento oncológico, y que no contamos con todas sus mediciones clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico oncológico. Así, es posible que los 2 grupos evaluados no sean comparables, pues sus mediciones se realizaron en distintos momentos de la enfermedad, y aunque observamos un incremento en la prevalencia del SM en el grupo 2, podrían existir otros factores que influyan en su desarrollo, y no solamente el tratamiento oncológico. Aunque la población del grupo 1 es pequeña, pretendemos continuar con esta cohorte e incluir más pacientes y continuar su seguimiento de forma prospectiva con evaluación de cada componente del SM a partir del diagnóstico oncológico y cada 6 meses durante 5 años, para así observar los cambios metabólicos del tratamiento oncológico.

6. Conclusiones

Nuestros resultados apoyan lo descrito en otros estudios nacionales e internacionales, que han reportado una mayor prevalencia de SM en las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que en la población general, nuestra prevalencia fue de 52.4%. Así mismo, después del tratamiento oncológico la prevalencia del SM se incrementa (de 31.8% a 61.2%, $p=0.029$) y el número de componentes individuales del SM es mayor ($p=0.024$). Evaluando de forma separada cada componente del SM, obtuvimos una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad por IMC, y de obesidad central por CC > 88 cm, ambas reflejo de resistencia a la acción de la insulina, la cual es bien conocido tiene una acción proliferativa mediada por IGF-1 en todos los tejidos, incluyendo el tejido mamario. El hecho que se ha observado de que solo en la postmenopausia se incrementa el riesgo de cáncer de mama asociado a la presencia del SM podría estar mediado debido a que la obesidad condiciona resistencia a la insulina, la cual incrementa sus concentraciones séricas y ejerce mayor efecto proliferativo en todos los tejidos, incluyendo el mamario, el cual a su vez recibe mayor estimulación hormonal por los estrógenos formados a partir de la aromatización periférica de los andrógenos.

Por otro lado, existió concordancia entre los antecedentes personales de HAS, DM2 e ICHO'S, no así para dislipidemia, componente del SM más infra diagnosticado en las pacientes con cáncer de mama, por lo que debería de buscarse de forma intencionada en todas las pacientes con cáncer de mama al momento del diagnóstico. Después del tratamiento oncológico, existió un incremento en los valores y prevalencia de todos los componentes del SM, aunque sin significancia estadística (debido al poco número de pacientes incluidas), lo cual podría estar influido por el tratamiento oncológico y/u otros factores.

El mayor porcentaje de recaídas lo observamos en las pacientes con el subtipo triple negativo, el 85.7% de las pacientes que tuvieron recaída cumplía con al menos 2 componentes positivos de SM, por lo que es importante tanto su búsqueda como un control metabólico estricto en particular en este subgrupo.

Nuestros resultados apoyan la imperiosa necesidad de realizar un mayor y mejor tamizaje de SM en pacientes con cáncer de mama, debido a que su presencia se asocia con un peor pronóstico del cáncer, incremento del riesgo cardiovascular, mayor probabilidad de morir por enfermedad cardiovascular y probablemente por cáncer.

Finalmente, es importante señalar que el cáncer de mama es una enfermedad que aun cuando está localizada requiere seguimiento continuo, muchas pacientes estarán vivas sin evidencia de recurrencia de la enfermedad por décadas o durante toda su vida. Al diagnóstico del cáncer de mama, durante y

posterior el tratamiento oncológico se debería continuar con la evaluación y el tratamiento del SM, pues constituyen una población en riesgo de desarrollarlo.

7. Referencias bibliográficas.

1. Medina, C., et al., *Physical inactivity prevalence and trends among Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2006 and 2012*. BMC Public Health, 2013. **13**: p. 1063.
2. Aebi, S., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2011. **22 Suppl 6**: p. vi12-24.
3. Villarreal-Garza, C., et al., *Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden*. Oncologist, 2013. **18 Suppl**: p. 26-34.
4. Xue, F. and K.B. Michels, *Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. s823-35.
5. Abeloff, M.D., *Abeloff's clinical oncology*. 4th ed2008, Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier. xxx, 2555 p.
6. Cordera, F. and V.C. Jordan, *Steroid receptors and their role in the biology and control of breast cancer growth*. Semin Oncol, 2006. **33**(6): p. 631-41.
7. Arpino, G., et al., *Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(17): p. 1254-61.
8. Wolff, A.C., et al., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*. J Clin Oncol, 2007. **25**(1): p. 118-45.
9. Slamon, D., et al., *Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1273-83.
10. Nahta, R., et al., *Insulin-like growth factor-I receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells*. Cancer Res, 2005. **65**(23): p. 11118-28.
11. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Ann Oncol, 2011. **22**(8): p. 1736-47.
12. Perou, C.M., et al., *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature, 2000. **406**(6797): p. 747-52.
13. Sorlie, T., et al., *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(19): p. 10869-74.
14. Li, C.I., J.R. Daling, and K.E. Malone, *Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(4): p. 1008-11.
15. Wooster, R. and B.L. Weber, *Breast and ovarian cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(23): p. 2339-47.
16. DeVita, V.T., T.S. Lawrence, and S.A. Rosenberg, *Cancer : principles & practice of oncology : primer of the molecular biology of cancer*2011, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. xii, 444 p.
17. Longo, D.L., *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed2012, New York: McGraw-Hill.
18. Mahoney, M.C., et al., *Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction*. CA Cancer J Clin, 2008. **58**(6): p. 347-71.

19. Chlebowski, R.T., et al., *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. JAMA, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
20. Beral, V., *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet, 2003. **362**(9382): p. 419-27.
21. Fitzgibbons, P.L., D.E. Henson, and R.V. Hutter, *Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement*. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med, 1998. **122**(12): p. 1053-5.
22. Boyd, N.F., et al., *Mammographic density and the risk and detection of breast cancer*. N Engl J Med, 2007. **356**(3): p. 227-36.
23. Byrne, C., et al., *Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(21): p. 1622-9.
24. Travis, L.B., et al., *Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease*. JAMA, 2003. **290**(4): p. 465-75.
25. Bhatia, S., et al., *Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease*. N Engl J Med, 1996. **334**(12): p. 745-51.
26. Hunter, D.J., et al., *Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis*. N Engl J Med, 1996. **334**(6): p. 356-61.
27. Bjorge, T., et al., *Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(7): p. 1737-45.
28. Ronco, A.L., et al., *Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay*. Asian Pac J Cancer Prev, 2012. **13**(1): p. 139-46.
29. Kassi, E., et al., *Metabolic syndrome: definitions and controversies*. BMC Med, 2011. **9**: p. 48.
30. Lorenzo, C., et al., *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3153-9.
31. Mottillo, S., et al., *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(14): p. 1113-32.
32. Rojas, R., et al., *Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006*. Salud Publica Mex, 2010. **52 Suppl 1**: p. S11-8.
33. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
34. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
35. Balkau, B. and M.A. Charles, *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Diabet Med, 1999. **16**(5): p. 442-3.
36. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
37. Einhorn, D., et al., *American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome*. Endocr Pract, 2003. **9**(3): p. 237-52.
38. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. Lancet, 2005. **366**(9491): p. 1059-62.
39. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(2): p. e13-8.

40. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
41. Snehalatha, C., V. Viswanathan, and A. Ramachandran, *Cutoff values for normal anthropometric variables in asian Indian adults*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(5): p. 1380-4.
42. Rojas-Martinez, R., C.A. Aguilar-Salinas, and A. Jimenez-Corona, *Optimal cutoff points for the detection of undiagnosed type 2 diabetes, hypertension and metabolic syndrome in Mexican adults*. *Salud Publica Mex*, 2012. **54**(1): p. 13-9.
43. Medina, C., et al., *Physical inactivity prevalence and trends among Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey (ENSANUT) 2006 and 2012*. *BMC Public Health*, 2013. **13**(1): p. 1063.
44. Ford, E.S., *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(7): p. 1769-78.
45. Aguilar-Salinas, C.A., et al., *High prevalence of metabolic syndrome in Mexico*. *Arch Med Res*, 2004. **35**(1): p. 76-81.
46. Schargrofsky, H., et al., *CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities*. *Am J Med*, 2008. **121**(1): p. 58-65.
47. Rice, M.S., et al., *Metabolic syndrome and mammographic density in Mexican women*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013. **6**(7): p. 701-10.
48. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(11): p. 2402-11.
49. Capasso, I., et al., *Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience*. *Cancer Biol Ther*, 2010. **10**(12): p. 1240-3.
50. Buttros Dde, A., et al., *Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors*. *Menopause*, 2013. **20**(4): p. 448-54.
51. Pasanisi, P., et al., *Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences*. *Int J Cancer*, 2006. **119**(1): p. 236-8.
52. Nichols, H.B., et al., *Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(5): p. 1403-9.
53. Esposito, K., et al., *Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis*. *Menopause*, 2013. **20**(12): p. 1301-9.
54. Kaaks, R., et al., *Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort*. *Int J Cancer*, 1998. **76**(5): p. 647-51.
55. Sonnenschein, E., et al., *Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer*. *Int J Epidemiol*, 1999. **28**(6): p. 1026-31.
56. Folsom, A.R., et al., *Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women*. *Am J Epidemiol*, 1990. **131**(5): p. 794-803.
57. Huang, Z., et al., *Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study*. *Am J Epidemiol*, 1999. **150**(12): p. 1316-24.
58. den Tonkelaar, I., J.C. Seidell, and H.J. Collette, *Body fat distribution in relation to breast cancer in women participating in the DOM-project*. *Breast Cancer Res Treat*, 1995. **34**(1): p. 55-61.

59. Lahmann, P.H., et al., *Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC)*. *Int J Cancer*, 2004. **111**(5): p. 762-71.
60. Soler, M., et al., *Hypertension and hormone-related neoplasms in women*. *Hypertension*, 1999. **34**(2): p. 320-5.
61. Largent, J.A., et al., *Hypertension, diuretics and breast cancer risk*. *J Hum Hypertens*, 2006. **20**(10): p. 727-32.
62. Kaye, J.A., et al., *Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer*. *Br J Cancer*, 2002. **86**(9): p. 1436-9.
63. Hoyer, A.P. and G. Engholm, *Serum lipids and breast cancer risk: a cohort study of 5,207 Danish women*. *Cancer Causes Control*, 1992. **3**(5): p. 403-8.
64. Furberg, A.S., et al., *Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk*. *J Natl Cancer Inst*, 2004. **96**(15): p. 1152-60.
65. Sanchez-Lara, K., et al., *[Association between overweight, glucocorticoids and metabolic syndrome in cancer patients under chemotherapy]*. *Nutr Hosp*, 2013. **28**(1): p. 182-7.
66. Ortiz-Mendoza, C.M., T.A. de-la-Fuente-Vera, and E. Perez-Chavez, *Metabolic syndrome in Mexican women survivors of breast cancer: a pilot study at a general hospital*. *Med Arh*, 2014. **68**(1): p. 19-21.
67. Salinas Martinez, A.M., et al., *Prediabetes, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study*. *Arch Med Res*, 2014.
68. Calle, E.E., et al., *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17): p. 1625-38.
69. Cui, Y., et al., *Body mass and stage of breast cancer at diagnosis*. *Int J Cancer*, 2002. **98**(2): p. 279-83.
70. Healy, L.A., et al., *Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer*. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. **22**(4): p. 281-8.
71. Goodwin, P.J., et al., *Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(2): p. 164-71.
72. Guinan, E.M., et al., *The Development of the Metabolic Syndrome and Insulin Resistance After Adjuvant Treatment for Breast Cancer*. *Cancer Nurs*, 2013.
73. Chan, D.S., et al., *Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies*. *Ann Oncol*, 2014.
74. Caan, B.J., et al., *Weight change and survival after breast cancer in the after breast cancer pooling project*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012. **21**(8): p. 1260-71.
75. Dieli-Conwright, C.M., et al., *Randomized controlled trial to evaluate the effects of combined progressive exercise on metabolic syndrome in breast cancer survivors: rationale, design, and methods*. *BMC Cancer*, 2014. **14**: p. 238.
76. Angeles-Llerenas, A., et al., *Moderate physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status*. *Cancer Causes Control*, 2010. **21**(4): p. 577-86.
77. Thomas, G.A., et al., *Effect of exercise on metabolic syndrome variables in breast cancer survivors*. *Int J Endocrinol*, 2013. **2013**: p. 168797.
78. Sanderson, M., et al., *Diabetes, physical activity and breast cancer among Hispanic women*. *Cancer Epidemiol*, 2010. **34**(5): p. 556-61.
79. Bosco, J.L., et al., *Cardiometabolic factors and breast cancer risk in U.S. black women*. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **134**(3): p. 1247-56.

80. Jung, S.J., et al., *Association of selected medical conditions with breast cancer risk in Korea*. J Prev Med Public Health, 2013. **46**(6): p. 346-52.
81. Bao, P.P., et al., *Exercise after diagnosis and metabolic syndrome among breast cancer survivors: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study*. Cancer Causes Control, 2013. **24**(9): p. 1747-56.
82. Noh, H.M., et al., *Metabolic factors and breast cancer risk in Korean women*. Cancer Causes Control, 2013. **24**(6): p. 1061-8.
83. Osaki, Y., et al., *Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan*. Cancer Epidemiol, 2012. **36**(2): p. 141-7.
84. Lazcano-Ponce, E., et al., *Seroprevalence of hepatitis A virus in a cross-sectional study in Mexico: Implications for hepatitis A vaccination*. Hum Vaccin Immunother, 2013. **9**(2).
85. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report*. National Institutes of Health. *Obes Res*, 1998. **6 Suppl 2**: p. 51S-209S.
86. James, P.A., et al., *2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. JAMA, 2013.
87. *Standards of medical care in diabetes--2013*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**: p. S11-66.
88. Kaklamani, A.A.D.a.V.G., *Metabolic Syndrome and Triple - Negative Breast Cancer: A New Paradigm*. International Journal of Breast Cancer, 2012. **2012**: p. 10.
89. Aguilar-Salinas, C.A., et al., *Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006*. Salud Publica Mex, 2010. **52 Suppl 1**: p. S44-53.