



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

**Porcentaje de pacientes con sobrepeso u
obesidad al momento del diagnóstico de
cáncer de mama.**

Tesis

que presenta:

Dr. Miguel Martín Acuña Lizama

Para obtener el Título de:

Especialista en Medicina Interna

Directora de tesis:

Dra. Denisse Añorve Bailón

Facultad de Medicina



Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Aprobación de Tesis:
Porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico de cáncer de mama




Dra. Ana Luisa Hernández Pérez
Coordinadora de Enseñanza e Investigación



Dra. Jennifer Rivera Sánchez
Jefa de Enseñanza



Dra. Nallely Flores Leal
Profesora Titular del Curso de Medicina Interna



Dra. Denisse Añorve Bailón
Especialista en Medicina Interna y Oncología Médica.
Asesora de Tesis



Dr. Miguel Martín Acuña Lizama
Sustentante

AGRADECIMIENTOS:

A mi querido hijo Miguel y mi amada esposa Briony, quienes me inspiraron a superarme y mantuvieron mi mente enfocada.

A mis padres Carlos y Lucrecia, ejemplos de integridad y perseverancia.

A mis tíos Joaquín y Genny, por su apoyo incondicional y confianza.

A mis abuelos Matilde, Yuriria, Ramón y Zuemy por su tiempo, amor, paciencia y enseñanzas.

A mis suegros Calixto y Josefina; mis cuñados Daniel, Cynara y Yahaira; mis tías Celia, Gudelia, Cristina y mi tío Raymundo. Sin su ayuda, el camino hubiera sido complicado.

A mis hermanos Carlos Joaquín, Alí, Yuriria y Genny. Por compartir su experiencia para mis propósitos.

A los médicos que han sido un ejemplo para mí por su rectitud y sabiduría: Dra. Denisse Añorve, Dr. Pérez Zuñiga, Dra. Irma del Toro y Dr. Antonio Chávez.

Al Dr. Mario Acosta Mejía, mentor, maestro y ejemplo a seguir. Reavivó mi esperanza en la humanidad y los deseos de ayudarla, enseñándome nuevos caminos para lograrlo.

—Índice—

<u>Contenido</u>	<u>Página</u>
1. Resumen	5
Abstract	6
2. Introducción	7
3. Problema	10
4. Hipótesis	10
5. Objetivo	11
6. Justificación	11
7. Materiales y métodos	11
8. Resultados	14
9. Discusión	17
10. Conclusiones	23
11. Anexos	25
12. Referencias	28

I. RESUMEN

Título: Porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico de cáncer de mama.

Introducción: El cáncer de mama (CaMa) es mundialmente la segunda malignidad más frecuente y principal causa de muerte femenina. Múltiples factores de riesgo, como obesidad, podrían modificar la respuesta terapéutica y pronóstico. En 2016 se estimó una prevalencia global en obesidad del 39% (hombres) y 40% (mujeres). En México durante 2016 la prevalencia combinada de sobrepeso-obesidad (OBE-SOB) fue 72.5% en adultos mayores de 20 años. Determinar las características epidemiológicas de pacientes con OBE-SOB y CaMa, permite conocer la causalidad y concientizar a la población.

Objetivo: Determinar la frecuencia de OBE-SOB en mujeres diagnosticadas con CaMa tratadas en Oncología Médica del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” del ISSSTE.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Incluyó toda paciente ≥ 18 años que acudió a Oncología del HRGIZ- ISSSTE con diagnóstico histopatológico de CaMa, entre el 01 enero 2017 al 31 diciembre 2018. Para determinar significancia estadística ($p < 0.05$) entre variables cuantitativas se aplicó T de Student y Mann-Whitney; para variables cualitativas se usó Xi-cuadrada con corrección de Fisher o Yates.

Resultados: Se incluyeron 198 pacientes (edad 20 – 91 años), 46 tuvieron IMC normal, y 152 pacientes (77%) cumplieron el criterio de OBE-SOB. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre OBE-SOB y edad, menopausia, histología del tumor, expresión de receptores (estrógeno, progesterona o ERBB2), diabetes, etapa clínica, tamaño, ganglios o metástasis.

Conclusiones: El 77% de las pacientes con CaMa también tenía OBE-SOB al diagnóstico. No se halló asociación entre OBE-SOB y variables dependientes. Deben realizarse estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral, considerando análisis multivariable.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, cáncer de mama, estrógeno, progesterona.

ABSTRACT

Title: Percentage of patients with overweight or obesity at breast cancer diagnosis time.

Background: Breast cancer (CaMa) is globally the second most common malignancy and the major cause of female death. Several risk factors, such as obesity, could be related to changes in prognosis and therapeutic response. In 2016 an obesity prevalence of 39% (men) and 40% (women) was estimated. In Mexico, the combined obesity and overweight (OBE-SOB) prevalence was calculated to be 72.5% in people older than 20 years old. Determining epidemiological features of patients with OBE-SOB and CaMa, allows us to determine causality and raise awareness about it.

Objective: To determine OBE-SOB frequency in women diagnosed with CaMa and treated at ISSSTE's Regional Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" Medical Oncology Department.

Methods: Observational, retrospective, transversal and descriptive study. All female patient ≥ 18 years old admitted at HRGIZ-ISSSTE Oncology Department with CaMa histopathological diagnosis between January 1st, 2017 and December 31st, 2018 were included. To determine statistical significance ($p < 0.05$) among quantitative variables Student's T-test and Mann-Whitney test were applied; for qualitative variables Chi-square with Fisher or Yates correction were used.

Results: 198 patients (age 20 to 91 years old) were included, 46 patients had normal BMI and 152 patients (77%) meet the OBE-SOB criteria. There was no statistically significant association of OBE-SOB and age, menopause, tumor histology, receptor expression (estrogen, progesterone or ERBB2), diabetes, clinical stage, tumor size, lymph node nor metastasis.

Conclusions: 77 percent of CaMa patients had also OBE-SOB at diagnosis time. There was no association found between OBE-SOB and dependent variables. It is necessary to perform further prospective studies, with larger sample size and consider multivariable analysis.

Keywords: obesity, overweight, breast cancer, estrogen, progesterone.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CaMa) es una enfermedad de reconocida importancia a nivel mundial y México no es la excepción. Ésta enfermedad, es la segunda malignidad diagnosticada con mayor frecuencia (dos millones de casos por año) y la principal causa de muerte en mujeres a nivel mundial (Globocan, 2018). La sospecha diagnóstica inicia con una adecuada anamnesis y exploración física, requiriendo en la mayoría de los casos confirmación imagenológica, así como análisis histopatológico para confirmar el diagnóstico y confirmar la expresión de marcadores moleculares que guiará el tratamiento y definirán en gran medida el pronóstico. Se han identificado múltiples factores de riesgo cuya presencia podría modificar negativamente la respuesta al tratamiento y, por tanto, el pronóstico. En las últimas dos décadas, ha sido demostrada en varias poblaciones asociación entre obesidad y riesgo incrementado de CaMa (Andó, 2012), considerándose incluso un factor de riesgo establecido. En este estudio se pretende determinar el porcentaje de pacientes con sobrepeso/obesidad al momento del diagnóstico de CaMa en mujeres tratadas en el servicio de Oncología del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” del ISSSTE, como paso inicial para analizar su relevancia e impacto económico y terapéutico.

Epidemiología, diagnóstico y clasificación de sobrepeso-obesidad.

La Organización Mundial para la Salud (OMS), se ha encargado de definir con precisión y estimar las características epidemiológicas de sobrepeso y obesidad (De forma conjunta: OBE-SOB), considerando que la acumulación de tejido graso anormal o excesivo puede deteriorar la salud. El índice de masa corporal (IMC), definido como el peso de una persona en kilogramos, dividido por el cuadrado de su estatura en metros (Kg/m^2), es una herramienta ampliamente utilizada para clasificar a los adultos con sobrepeso (definida por la OMS como un IMC mayor o igual a 25 Kg/m^2) u obesidad (definida por la OMS como un IMC igual o mayor a 30 Kg/m^2). Se consideran los mismos valores para hombres y mujeres. Se estimó a nivel mundial en 2016 que el 39% de los adultos de sexo masculino y 40% de los adultos de sexo femenino fueron obesos. La prevalencia de obesidad prácticamente

se triplicó si se comparan los datos de 1975 y 2016 (OMS, 2018). En México las cifras son aún más alarmantes, reportándose en 2016 una prevalencia combinada de sobrepeso-obesidad de 72.5% en adultos mayores de 20 años. La prevalencia de obesidad abdominal fue de 76.6%; siendo mayor en mujeres que en hombres (87.7% vs 65.4%), (ENSANUT, 2016).

Diagnóstico histopatológico y tratamiento del CaMa.

El diagnóstico del CaMa se realiza con base en criterios patológicos estandarizados. La histología más común es el carcinoma ductal invasivo (50-75% de los pacientes), seguido por el carcinoma lobulillar invasivo (5-15% de las pacientes), el porcentaje restante está constituido por etiologías mixtas y variedades más raras. Se han identificado tres blancos moleculares en la patogénesis del CaMa. Primero, el receptor alfa estrogénico (ERa), que se expresa en aproximadamente el 70% de los CaMa invasivos. Cuando es activado por estrógenos, favorece vías de crecimiento oncogénicas. El segundo receptor es el de progesterona (PR); cuando alguno de los dos anteriores se expresa en al menos el 1% de las células tumorales se habla de un tumor hormono sensible (HR+). El tercer blanco molecular es el factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (ERBB2, mejor conocido como HER2 ó HER2/neu) un receptor transmembrana con actividad de tirosin cinasa que se sobre expresa en aproximadamente 20% de los casos de CaMa y se asocia con un peor pronóstico en la ausencia de terapia sistémica dirigida (Waks, 2019). Los tumores con sobreexpresión de ERBB2 se consideran ERBB2+ y son candidatos a terapias dirigidas contra esta molécula, como los anticuerpos anti-ERBB2 (trastuzumab y pertuzumab) y inhibidores de tirosin cinasa de pequeño tamaño (como lapatinib y neratinib). Los CaMa con ausencia de expresión de ERBB2, ERa o PR se denominan “triple negativo”, representa el 15% de los CaMa y tiene alto riesgo de recaída a distancia en los primeros 3-5 años después del diagnóstico (Waks, 2019). En conclusión, la expresión de los distintos tipos de receptores modifica de forma significativa el pronóstico de vida del paciente, al igual que guiará las opciones terapéuticas disponibles. En el Anexo 1, se explica

de forma breve y resumida la prevalencia, pronóstico y opciones terapéuticas para los 3 subtipos histológicos de CaMa.

Asociación entre CaMa y OBE-SOB.

La OMS ha manifestado expresamente la ya demostrada asociación entre un IMC incrementado y una mayor incidencia de enfermedades no transmisibles como las enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades musculoesqueléticas y algunos cánceres incluyendo el CaMa (OMS, 2018). Las personas con obesidad y diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar y fallecer de múltiples cánceres, los factores metabólicos compartidos por obesidad y diabetes tipo 2, como la hiperproducción de factores de crecimiento parece ser el sustrato fisiopatológico. Steele y colaboradores analizaron las estadísticas de salud en los Estados Unidos de América de 2005 a 2014 incluyendo 631,000 pacientes, encontró que el 40% de los cánceres reportados estaban asociados a OBE-SOB (En el caso de CaMa en la post-menopausia, este porcentaje fue del 42%) (Steele, 2017). Con base en el Cancer Prevention II Study, se ha logrado demostrar esta asociación, en el caso del CaMa el riesgo relativo (RR) se estimó en 1.24 con un intervalo de confianza al 95% (IC95) de 1.11 a 1.39 (Gallagher, 2015). Han y colaboradores evaluaron entre 1987 y 1989 una cohorte de 13,901 adultos, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la obesidad en la edad adulta y un incremento en el riesgo de padecer todos los cánceres evaluados en mujeres (RR 1.10, IC95 1.02 – 1.20), pero no así en hombres. Se demostró también una asociación estadísticamente significativa entre: ganancia de peso u obesidad y el riesgo de cáncer de mama en la post-menopausia (RR 1.05, IC95 1.02 – 1.07) (Han, 2014). Bhaskaran y colaboradores evaluaron una cohorte retrospectiva de 5.24 millones de adultos en el Reino Unido, encontrando una asociación entre el IMC (en incrementos de tan solo 1 kg/m²) en 17 de 22 cánceres estudiados, incluyendo cáncer de mama en pos-menopáusicas (RR 1.05, IC95 1.03 – 1.07) (Bhaskaran, 2014). El grupo de colaboradores de Global Burden Disease 2015 Obesity confirmó estos hallazgos con la información de 68.5 millones de personas de 195 países desde 1990 y hasta 2015 (GBD, 2015; Obesity, 2017). Las moléculas de

señalización derivadas del tejido adiposo, incluyendo las adipocinas (como la leptina), están surgiendo como candidatas para explicar la relación entre cáncer y obesidad, particularmente en el CaMa. Algunos mecanismos de acción son: el cambio de metabolismo de beta-oxidación mitocondrial a la vía glicolítica aerobia. La leptina también modifica el microambiente tumoral favoreciendo la migración de macrófagos y células endoteliales, favoreciendo el crecimiento vascular e inflamación. Se ha demostrado un papel relevante de la leptina. Así mismo, se ha demostrado una activación cruzada entre los receptores de leptina y la señalización de estrógenos (Andó, 2012).

III. PROBLEMA

Se ha descrito ampliamente la alta prevalencia e incidencia de obesidad, sobrepeso y cáncer de mama en nuestro país, por otro lado, es limitada la información que considera de forma conjunta ambos factores. La información obtenida permite facilitar el entendimiento de su relación epidemiológica, y así, facilitar el diseño de mejores estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas enfocadas en disminuir el impacto de estas enfermedades sobre la morbimortalidad de la población y el derrame económico que representan.

Considerando todo lo anterior, surge la pregunta de investigación: ¿Existirá en nuestro medio el mismo porcentaje de pacientes con CaMa y OBE-SOB, en comparación con lo reportado en la literatura internacional?

IV. HIPÓTESIS

El presente estudio es observacional y exploratorio por lo que, de acuerdo con Hernández-Sampieri no se formula hipótesis (Hernández-Sampieri, 2014). Sin embargo, se espera que los resultados del estudio sean similares a los observados en otras poblaciones.

V. OBJETIVOS

General.

Determinar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama y tratadas en el servicio de oncología del Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza” del ISSSTE.

Específicos.

1. Determinar el porcentaje de mujeres con sobrepeso/obesidad al momento del diagnóstico de cáncer mama.
2. Determinar la proporción de pacientes pre y posmenopáusicas con sobrepeso y obesidad.
3. Determinar la proporción de pacientes con sobrepeso/obesidad y receptores hormonales positivos y/o Her2neu positivos. En caso posible se determinará la asociación estadística.
4. Determinar la etapa clínica al momento del diagnóstico.

VI. JUSTIFICACIÓN

Se ha descrito ampliamente la alta prevalencia e incidencia de obesidad, sobrepeso y cáncer de mama en nuestro país, por otro lado, es limitada la información que considera de forma conjunta dichos factores. La información obtenida permitirá facilitar el entendimiento de su relación epidemiológica, y así, facilitar el diseño de mejores estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas enfocadas en disminuir el impacto de estas enfermedades sobre la morbimortalidad de la población y el derrame económico que representan.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Descripción general del estudio: Se analizó una cohorte de pacientes con diagnóstico de CaMa, que acudieron a consulta médica en el servicio de Oncología Médica del Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” del ISSSTE. Se revisaron sus expedientes y carpetas de tratamiento en busca de conocer sus características

epidemiológicas, el porcentaje de pacientes que presentó sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico y una posible asociación estadística entre lo anterior.

Tamaño de muestra: Se conformó por todo el universo de expedientes de pacientes mujeres que acudieron al servicio de Oncología de HRGIZ-ISSSTE con diagnóstico histopatológico de CaMa, en el periodo del 01 de enero de 2017 al 31 diciembre de 2018.

Definición de las unidades de observación: La unidad de observación fue el expediente clínico y carpetas de tratamiento de los pacientes que se incluyan en el estudio.

Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes que cumplieron lo siguiente:

- Género femenino.
- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de CaMa corroborado por histopatología.
- Registro de peso y talla en nota de primera vez.

Criterios de exclusión: No se consideraron los expedientes de los pacientes que tengan cualquiera de los siguientes:

- Edema que pueda modificar el peso corporal.
- Pérdida de la integridad corporal que pueda modificar significativamente la evaluación del peso (por ejemplo, pérdida de una extremidad)

Criterios de eliminación: Se eliminaron los datos de expedientes de pacientes que cumplieron al menos uno de los siguientes:

- Inicio de tratamiento oncológico antes de llegar a la consulta de primera vez.
- Expediente clínico incompleto.

Hoja de recolección de datos: Se utilizó el formato descrito en el anexo 2.

Definición de variables: Las variables consideradas en el estudio se explican en la tabla 1. La variable independiente fue la presencia de OBE-SOB, mientras que todas las demás fueron consideradas variables dependientes.

Tabla 1. Características y definición de las variables del estudio.					
Nombre de la variable	Tipo de variable. Definición.	Valores Posibles	Unidad de Medida	Naturaleza	Escala
IMC	Variable independiente. Índice de Masa Corporal. Cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros.	Normal (<25Kg/m ²) OBE-SOB (≥25Kg/m ²)	Kg/m ²	Cualitativa, dicotómica.	Ordinal.
Grupo de Edad	Variable dependiente. Número de años cumplidos al momento del diagnóstico de CaMa, agrupados en rangos.	18 – 29 30 – 39 40 – 49 50 – 59 60 – 69 ≥70	Año	Cualitativa, politómica.	Ordinal.
Antecedente de diabetes.	Variable dependiente. Antecedente de diagnóstico de diabetes tipo 2.	Si No	-----	Cuantitativa, dicotómica.	Nominal.
Etapa clínica.	Variable dependiente. Estadio del CaMa al momento del diagnóstico conforme a los lineamientos del National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2018)	I II III IV	Etapa.	Cualitativa, politómica.	Ordinal.
Histología del tumor	Variable dependiente. Clasificación histológica reportada por el patólogo.	Varios	-----	Cualitativa, politómica.	Nominal.
Receptor de estrógeno.	Variable dependiente. Detección del receptor estrogénico mediante inmunohistoquímica.	Negativo. 1 – 49% ≥ 50%	-----	Cuantitativa, politómica	Nominal
Receptor de progesterona	Variable dependiente. Detección del receptor de progesterona mediante inmunohistoquímica.	Negativo. 1 – 49% ≥ 50%	-----	Cuantitativa, politómica	Nominal
Receptor ERBB2	Variable dependiente. Detección del receptor ERBB2 (Her2/neu) mediante inmunohistoquímica.	Positivo Negativo	-----	Cuantitativa, dicotómica.	Nominal.
Estado de menopausia	Variable dependiente. Dependiente. Menopausia se definirá como la ausencia de sangrado menstrual durante al menos un periodo de dos años, en ausencia de quimioterapia. En el caso de las pacientes con histerectomía, el diagnóstico se hará con base en el perfil hormonal (FSH > 25UI/L, Criterios STRAW +10, Harlow, 2012).	Premenopausia Posmenopausia	-----	Cuantitativa, dicotómica.	Nominal.

Consideraciones éticas. Se consideró procedente el estudio desde la perspectiva ética en virtud de:

- El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HRGIZ-ISSSTE, con folio 20/2019 y número de RPI 186.2019 (Anexo 3).
- La investigación está encaminada a la mejoría de la salud y del conocimiento.
- El presente estudio es de tipo observacional, por lo que no implica intervenciones en la población estudiada.
- La información obtenida se trató de forma confidencial, protegiendo la privacidad.
- Es metodológicamente sensato y los resultados son relevantes para la población.
- No se encontraron consideraciones de bioseguridad que impidieran su ejecución.

Procesamiento y presentación de la información:

- Los datos obtenidos se concentraron y analizaron con el programa estadístico GraphPad Prism® 8.0.2 (GraphPad Software, Inc., California, U.S.A.)
- Algunos gráficos y tablas fueron elaborados con el programa Microsoft® Excel® 2016 MSO (Microsoft Corporation).
- Para el cálculo de significancia estadística entre las características demográficas cuantitativas de los grupos con y sin OBE-SOB se aplicó la prueba T de Student y la prueba de Mann-Whitney.
- Para determinar la asociación entre variables cualitativas se utilizó el test Xi-cuadrada con las correcciones de Fisher o Yates cuando fue aplicable.
- La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

VIII. RESULTADOS**Inclusión, exclusión y eliminación de pacientes.**

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con CaMa que acudieron a la consulta de Oncología Médica del HRGIZ-ISSSTE durante el periodo del 01 de enero de 2017 al 31 diciembre de 2018.

Únicamente 266 de ellos cumplían los criterios de inclusión, 68 registros de pacientes fueron eliminados por incluir características de los criterios de exclusión. Finalmente, la información fue obtenida mediante el análisis de datos de 198 pacientes. No hubo necesidad de eliminar alguno de los 198 pacientes restantes.

Características demográficas de la población.

De los 198 pacientes, 46 tuvieron índice de masa corporal normal, 66 se encontraron con sobrepeso, 53 se reportaron con obesidad clase I, 27 se detectaron con obesidad clase II y 6 de ellos con obesidad clase III. Es decir 152 pacientes (77% del total) cumplieron el criterio de OBE-SOB.

En la tabla 2 se resumen las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada (n=198)			
	IMC Normal Número (%)	Sobrepeso u obesidad Número (%)	Valor de p
Grupo de edad (años)	54.5 (n=46)	55.5 (n=152)	0.6295^a
18 – 29	1 (2%)	0 (0%)	
30 – 39	3 (7%)	5 (3%)	
40 – 49	11 (24%)	34 (22%)	
50 – 59	15 (33%)	56 (37%)	
60 – 69	6 (13%)	34 (22%)	
≥70	10 (22%)	23 (15%)	
Estado de menopausia			
Posmenopausia	34 (74%)	114 (75%)	0.9641^b
Premenopausia	12 (26%)	38 (25%)	
Histología del tumor.			
CDIS	2 (4%)	5 (3%)	0.4574^b
CDIN	31 (67%)	112 (74%)	
CLIN	5 (11%)	21 (14%)	
CMI	3 (7%)	3 (2%)	
Otros	1 (2%)	5 (3%)	
Mixto	4 (9%)	6 (4%)	
Receptor estrógeno			
Negativo	15 (33%)	44 (29%)	0.2821^b
Positivo (1-49%)	1 (2%)	14 (9%)	
Positivo (>50%)	30 (65%)	94 (62%)	
Receptor progesterona			
Negativo	23 (50%)	62 (41%)	0.5043^b
Positivo (1-49%)	10 (22%)	35 (23%)	
Positivo (>50%)	13 (28%)	55 (36%)	
Receptor ERBB2			
Negativo	34 (74%)	126 (83%)	0.2536^b
Positivo	12 (26%)	26 (17%)	
Antecedente de Diabetes			
Si	6 (13%)	41 (27%)	0.0805^b
No	40 (87%)	111 (74%)	
Etapa clínica			
I	11 (24%)	19 (13%)	0.2172^b
II	13 (28%)	43 (28%)	
III	15 (33%)	69 (45%)	
IV	7 (15%)	21 (14%)	
Tamaño tumoral			
T1	10 (22%)	27 (18%)	0.1802^b
T2	15 (32%)	47 (31%)	
T3	4 (9%)	35 (23%)	
T4	17 (37%)	43 (28%)	
Afección ganglionar			
N0	21 (46%)	54 (36%)	0.5586^b
N1	13 (28%)	43 (28%)	
N2	9 (20%)	43 (28%)	
N3	3 (6%)	12 (8%)	
Enfermedad metastásica			
M0	39 (85%)	133 (88%)	0.8189^b
M1	7 (15%)	19 (12%)	

CDIS: carcinoma ductal in situ; CDIN: carcinoma ductal infiltrante; CLIN: carcinoma lobulillar infiltrante; CMI: carcinoma mucinoso infiltrante; mixto: existencia de dos o más tipos histológicos.

^a Para evaluar estadísticamente la diferencia entre las medias de edades de los grupos con IMC normal y OBE-SOB se realizó una prueba no paramétrica de Mann-Whitney de dos vías.

^b Se determinó con la prueba de Chi-cuadrada con la corrección de Yates.

El rango de edad de las pacientes estuvo comprendido entre 20 y 91 años, con una media de 57 años. Mediante la prueba de Chi-cuadrada, con la corrección de Yates en caso necesario, se determinó que no hubo diferencia significativa entre las medias de edades de cada uno de los subgrupos de la variable independiente.

Análisis de objetivos.

Para el grupo de OBE-SOB el 75% (114 personas) se encontraban en periodo pos menopáusico y el 25% (38 personas) no lo estaban. En el grupo con IMC normal 74% cumplieron los criterios de posmenopausia y 26% de premenopausia (34 y 12 personas respectivamente). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables estado de la menopausia e índice de masa corporal ($p = 0.9641$).

En el grupo de personas con IMC normal el 33% (15 pacientes) tuvieron receptor estrogénico negativo, el 2% (1 paciente) tuvo receptor estrogénico positivo en el rango de 1-49% y en 30 pacientes (65%) fue positivo en un porcentaje $\geq 50\%$. En el grupo de OBE-SOB el receptor estrogénico fue negativo en el 29% de los casos (44 pacientes), positivo del 1-49% en el 9% de los casos (14 pacientes) y positivo en un porcentaje $\geq 50\%$ en el 62% de los casos (94 pacientes). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables presencia de receptor de estrógeno e índice de masa corporal ($p = 0.2821$).

En el grupo de personas con IMC normal, el receptor de progesterona fue negativo en el 50% de los casos (23 pacientes), positivo en el rango de 1-49% en el 22% de los casos (10 pacientes) y positivo $\geq 50\%$ en el 28% de los casos (13 pacientes). En el grupo OBE-SOB el receptor de progesterona fue negativo en el 41% de los casos (62 pacientes), positivo en el rango de 1-49% en el 23% de los casos (35 pacientes) y positivo en un porcentaje $\geq 50\%$ en el 36% de los casos (55 pacientes). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables presencia de receptor de estrógeno e índice de masa corporal ($p = 0.5043$).

En el grupo de pacientes con IMC normal, el receptor Her2neu fue negativo en el 74% de los casos (34 pacientes) y positivo en el 26% de los casos (12

pacientes). En el grupo de pacientes con OBE-SOB el receptor ERBB2 fue negativo en el 83% de los casos (126 pacientes) y positivo en el 17% de los casos (26 pacientes). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables presencia de receptor de estrógeno e índice de masa corporal ($p = 0.2536$).

Tal y como fue previsto en el protocolo, no pudo establecerse la clasificación molecular de las neoplasias ya que en el ISSSTE no se realiza determinación sistemática de Ki67 y ciclinas.

Respecto a la etapa clínica, en el grupo con IMC normal 11 pacientes se diagnosticaron en etapa I, 13 en etapa II, 15 en etapa III y 7 en etapa IV, lo cual corresponde al 24, 28, 33 y 15% respectivamente. En el grupo con OBE-SOB 19 pacientes se diagnosticaron en etapa I, 43 en etapa II, 69 en etapa III y 21 en etapa IV, que corresponde al 13, 28, 45 y 14% respectivamente. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variables etapa clínica e índice de masa corporal ($p = 0.2172$).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la variable independiente y alguna de las variables dependientes.

IX. DISCUSIÓN

Generalidades.

El porcentaje de pacientes con OBE-SOB y CaMa (77%) fue similar al reportado para la población mexicana en general (72.5%; ENSANUT, 2016), por lo que con los datos obtenidos de este estudio no permiten inferir causalidad entre la presencia de CaMa y OBE-SOB. El análisis estadístico no pudo establecer una asociación entre la presencia/ausencia de OBE-SOB y alguna de las variables dependientes.

Grupos de edad.

Las curvas que representan el porcentaje correspondiente en cada grupo de edad (Figura 1) sugieren que existe una mayor probabilidad de tener diagnóstico de

CaMa en mujeres de los subgrupos 50-59 años y 60-69 años, comparándose con las mujeres con IMC normal. Este resultado no pudo demostrarse estadísticamente.

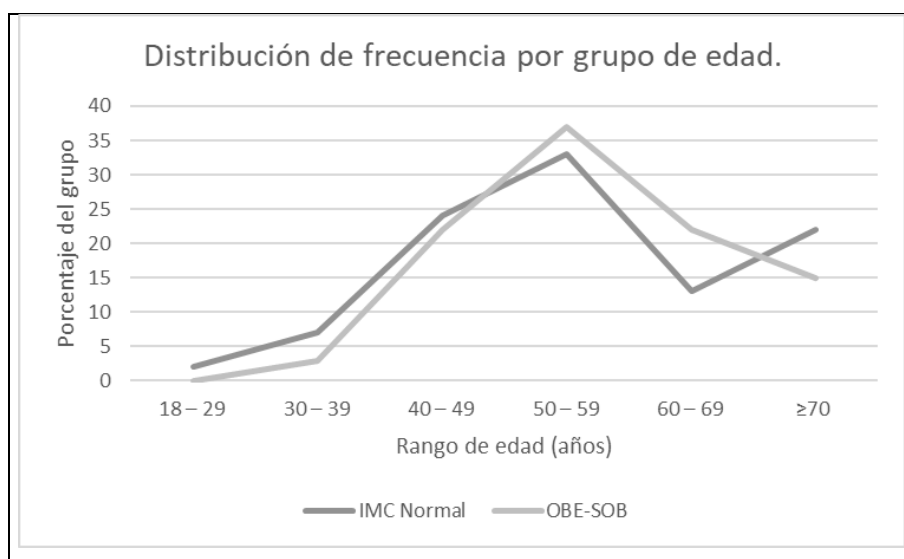


Figura 1. Se aprecia concordancia entre las curvas de distribución porcentual por subgrupos de edad para las pacientes con IMC normal y con OBE-SOB.

De lo anterior se concluye que la presencia de OBE-SOB no está asociada a un grupo particular de edad, en comparación con el grupo de IMC normal. De forma general, los grupos de edad con mayor frecuencia de CaMa son de 40 a 49 y de 50 a 69 años. En el estudio de Dibaba y sus colaboradores en el que analizó de manera prospectiva, durante 14 años la evolución de 94,555 mujeres (Dibaba, 2019), se reportó una incidencia de CaMa mayor y significativa ($p < 0.0001$), en los rangos de 60-69 años (61.7% del total de mujeres con CaMa) y 50-59 años (35.3%), lo cual es congruente con lo observado en nuestro estudio.

Menopausia.

La distribución del porcentaje pre y posmenopáusica fue similar estadística y subjetivamente en los grupos con OBE-SOB e IMC normal. Es decir, que la presencia de OBE-SOB no tuvo una participación significativa en el desarrollo de menopausia. Si bien, se ha relacionado la presencia de OBE-SOB con una mayor incidencia de CaMa, es posible que esta última condición está relacionada con los niveles altos de colesterol proveniente de una dieta rica en grasas, más que a los

mediadores producidos en el tejido adiposo, o bien, a una combinación de ambos (Dunneram, 2019). La mayor incidencia de pacientes con OBE-SOB y cáncer de mama es congruente con los resultados de la Cohorte de Dibaba en la cual encontró que el 96% de las mujeres con CaMa se diagnosticaron en el periodo posmenopáusica, sin existir una relación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p = 0.3040$; Dibaba, 2019).

Histología del tumor.

En relación a la histología del tumor, se observa para el grupo de OBE-SOB una menor frecuencia de CDIS, CMI y etiologías mixtas; a su vez, se aprecia una mayor frecuencia de CDIN y CLIN (ver representación gráfica en la figura 2).

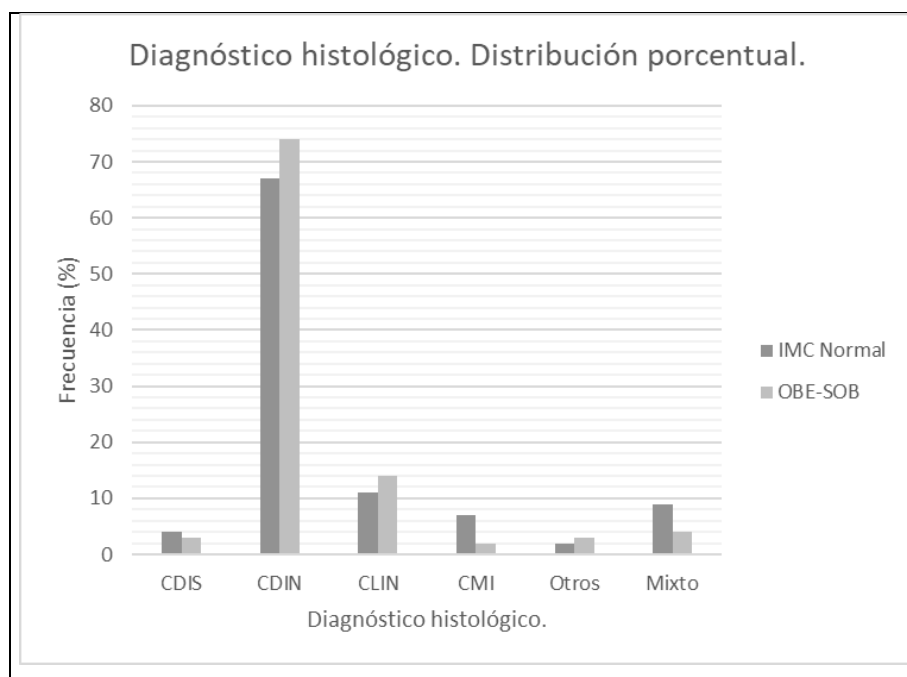


Figura 2. Se aprecia similitud en la distribución porcentual de cada diagnóstico histológico en los grupos de pacientes con IMC normal y OBE-SOB. CDIS: carcinoma ductal in situ; CDIN: carcinoma ductal infiltrante; CLIN: carcinoma lobulillar infiltrante; CMI: carcinoma mucinoso infiltrante; mixto: existencia de dos o más tipos histológicos.

Estas observaciones son subjetivas, en virtud de que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el estudio actual. Tal asociación, aunque no fue visible en nuestro estudio, ha sido demostrada por otros grupos de

investigación. Los componentes del síndrome metabólico, incluyendo obesidad, se han asociado con subtipos más agresivos de CaMa en diversos estudios. Maiti y colaboradores demostraron en una cohorte retrospectiva de 176 pacientes una incidencia mayor y estadísticamente significativa de CaMa triple negativo en mujeres con síndrome metabólico (Maiti, 2009). En la revisión bibliográfica realizada, no se encontró una asociación entre OBE-SOB y algún tipo histológico en particular.

Receptores de estrógeno, progesterona y ERBB2.

Nuestro estudio comparó la frecuencia de resultados positivos (en rango 1-49%), positivos en rango mayor o igual al 50% y negativos para los receptores de estrógeno y progesterona, sin encontrar asociación estadísticamente significativa entre éstas y la variable independiente (Figura 3).

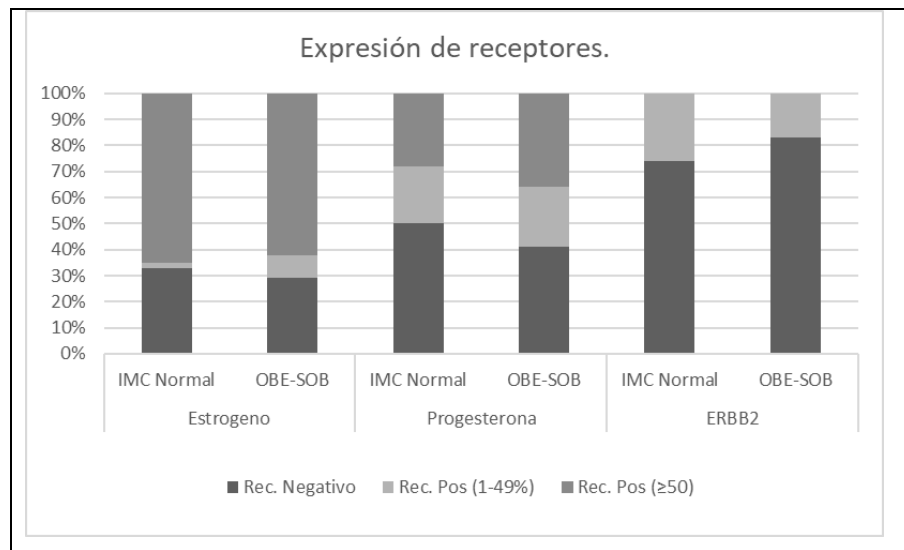


Figura 3. Las barras muestran la totalidad de pacientes del estudio y los distintos colores el porcentaje de personas que expresó receptores negativos o positivos en diferente magnitud conforme se estableció en el protocolo de estudio. En el caso del receptor ERBB2, sólo se expresa como positivo o negativo.

Los hallazgos son consistentes con lo reportado por Healy y colaboradores, quienes analizaron la relación entre la presencia de síndrome metabólico (que incluye obesidad) con la expresión de receptores hormonales y ERBB2, sin haber documentado asociación estadísticamente significativa en una cohorte retrospectiva

de 105 pacientes (Healy, 2010). Nagrani y colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles en 3137 pacientes y se analizaron de forma separada las mujeres pre y posmenopáusicas. Encontraron un riesgo incrementado de cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas con IMC menor a 18.5 kg/m², comparado con aquellas con IMC normal (18.5 – 24.9 kg/m²). Un IMC \geq 30 kg/m² resultó ser un factor protector en mujeres premenopáusicas. El índice cintura-cadera \geq 0.95 se asoció fuertemente con un incremento en el riesgo de CaMa en mujeres pre y posmenopáusicas. Éste mismo índice estuvo asociado con un mayor riesgo de expresión de ambos receptores positivos (ER+ y PR+) o ambos receptores negativos (Nagrani, 2016).

Considerando lo antes mencionado, se reagruparon los datos del estudio en tablas de 2 x 2, considerando únicamente si eran positivos (\geq 1%) o negativos, para los receptores de estrógeno y progesterona, tal y como se presenta a continuación.

	Estrógeno		Progesterona	
	IMC Normal	OBE-SOB	IMC-Normal	OBE-SOB
Receptor negativo	33	29	50	41
Receptor positivo	67	71	50	59

(p = 0.6465)
No significativo
(p = 0.2560)
No significativo

Debido a que en el protocolo inicial no se contempló evaluar los receptores de forma asociada, se decidió realizar un nuevo análisis que buscara relacionar la variable OBE-SOB con la presencia de tumores (“triple negativo”).

	IMC Normal	OBE-SOB
Triple negativo	8 (17%)	27 (18%)
No-Triple Negativo	38 (83%)	125 (82%)

(p > 0.9999)
No significativo

Como se observa en la tabla 4, no se encontró que la presencia de OBE-SOB tuviera una asociación estadística con la ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y ERBB2. La diferencia que existe con los reportado por

Nagrani está relacionada con otros factores afines a la obesidad (síndrome metabólico, por ejemplo) e independientes, como el origen racial de la persona (Nagrani, 2016)

La asociación entre desarrollar CaMa con obesidad, sobrepeso, factores metabólicos y otras variables, muestra una amplia diversidad, siendo influida, en parte por la metodología del estudio, de tal suerte que resulta complejo adaptar cada uno de los análisis con fines comparativos.

Antecedente de diabetes.

La asociación entre diabetes, OBE-SOB y CaMa, es compleja. Por ejemplo, Sanderson y colaboradores documentaron en una cohorte de más de 24 mil pacientes que la presencia de diabetes no incrementó la incidencia de CaMa en un grupo de mujeres posmenopáusicas (Sanderson, 2019). Otros estudios, como el realizado por Xue y colaboradores muestran una asociación débil entre diabetes y un riesgo incrementado de CaMa (Xue, 2007). En el presente estudio no se evaluó esta asociación dado que todas las pacientes tenían diagnóstico de CaMa, y al no existir un grupo control, resulta metodológicamente imposible.

Aunque en nuestro estudio no se mostró una asociación entre la presencia de diabetes y OBE-SOB; esta ha sido demostrada ampliamente (ADA, 2019), por lo que no es objeto del presente estudio ahondar más al respecto. Al haber determinado *a posteriori* la presencia de OBE-SOB y diabetes, la falta de asociación observada no puede usarse para obtener conclusiones.

Etapas clínicas, tamaño tumoral ganglio y metástasis.

Healy y sus colaboradores encontraron en 2010 una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síndrome metabólico y etapa clínica avanzada de CaMa (etapas II a IV, $p=0.02$), el estadio histopatológico avanzado (etapas II a IV, $p<0.001$), y la diseminación linfática de la enfermedad

($p=0.028$). Esta observación no fue reproducible en nuestro estudio (ver figura 4), posiblemente asociado al tamaño muestral. La discrepancia entre nuestro trabajo y el reportado por Healy radica en los subgrupos de pacientes utilizados. Por ejemplo, Healy incluyó en un mismo grupo las etapas clínicas II a IV (Healy, 2010). Dado que no consideramos que los resultados que pudieran obtenerse de esta manera tuvieran significado clínico, se decidió apearse únicamente al protocolo de estudio original.

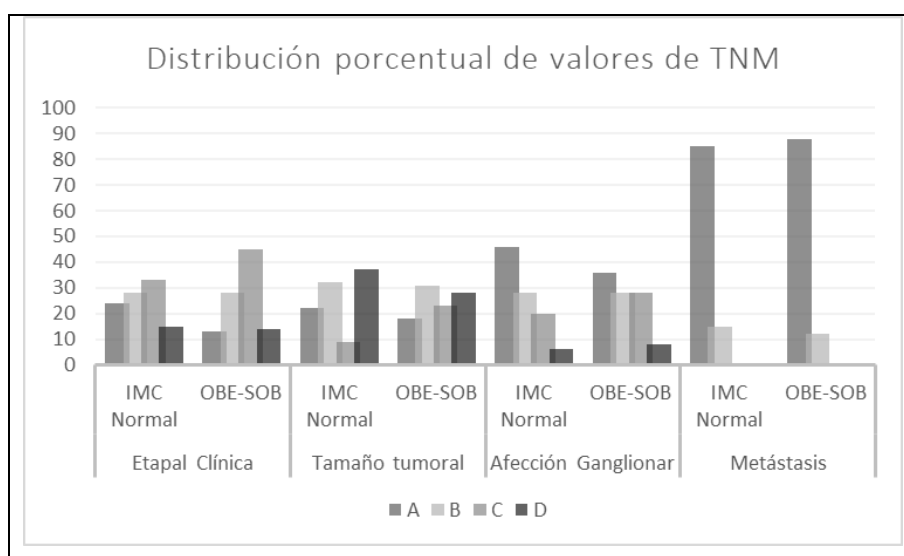


Figura 4. Las barras muestran el porcentaje correspondiente a la frecuencia con que se registró cada variable. En la etapa clínica, A = I, B = II, C = III y D = IV; en tamaño tumoral, A = T1, B = T2, C = T3 y D = T4; en afección ganglionar, A = N0, B = N1, C = N2 y D = N3; para metástasis A = M0 y B = M1. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar las frecuencias con que se presentó cada evento en los grupos de OBE-SOB vs IMC normal.

X. CONCLUSIONES

El porcentaje de pacientes con OBE-SOB al momento del diagnóstico de CaMa fue del 77%, lo cual es similar (aunque un 4.5% superior) al reportado para la población mexicana en general (72.5%; ENSANUT, 2016).

El estudio realizado no muestra una relación clara y absoluta entre la presencia de OBE-SOB y CaMa. Si bien, el tamaño muestral puede haber tenido cierta participación, la literatura reporta resultados diversos aún en series grandes de pacientes y se lleva siempre a la misma conclusión que se obtiene en nuestro trabajo: El Cáncer de Mama es una enfermedad compleja influenciada por múltiples

factores de riesgo que interactúan simultánea o secuencialmente, siendo uno de ellos la presencia de sobrepeso y obesidad.

Se requiere realizar nuevos estudios, preferentemente prospectivos en pacientes con y sin OBE-SOB, considerando un mayor número de participantes y que permita evaluar la participación combinada de múltiples factores, para poder demostrar la asociación existente entre la presencia de OBE-SOB y el desarrollo del CaMa, así como los mecanismos fisiopatológicos de fondo.

XI. ANEXOS

Anexo 1: Tabla de prevalencia, pronóstico y opciones terapéuticas para los 3 subtipos de cáncer.

	Receptor Hormonal positivo (HR+) ERBB2 negativo.	ERBB2 positivo Receptor hormonal positivo o negativo.	Triple negativo
Definición patológica	≥1% de las células tumorales de la muestra es positiva para receptor de estrógenos o progesterona.	Las células tumorales expresan fuertemente (3+) la proteína ERBB2 o la expresión del gen ERBB2 está amplificada en las células tumorales. Aproximadamente la mitad de los tumores ERBB2+ también son HR+	El tumor no cumple ningún criterio patológico de positividad para los receptores de estrógeno, progesterona o ERBB2.
Patogénesis molecular	El receptor estrogénico alfa (un receptor hormonal estrogénico) activa vías de crecimiento oncogénico	El oncogén ERBB2, que codifica el receptor ERBB2, un receptor tirosina cinasa de la familia de receptores de factor de crecimiento epidémico, está sobre activo.	Se desconoce (probablemente varias)
Porcentaje de los casos de cáncer de mama	70	15-20	15
Pronóstico			
Etapa I (Porcentaje de supervivencia a 5 años en pacientes solo con CaMa)	≥ 99%	≥ 94%	≥ 85%
Metástasis (Sobrevida media)	4 – 5 años	5 años	10 – 13 meses
Terapia sistémica habitual para enfermedad no metastásica (agente, ruta y duración)	Terapia endocrina (todos los pacientes) Tamoxifeno, letrozol, anastrozol o exemestano. Oral. 5 – 10 años. Quimioterapia (algunos pacientes): Adriamicina/Ciclofosfamida Adriamicina/Ciclofosfamida/ Paclitaxel. Docetaxel/Ciclofosfamida. Terapia IV 12 – 20 semanas.	Quimioterapia + terapia dirigida a ERBB2: Paclitaxel/Trastuzumab. Adriamicina/Ciclofosfamida /Paclitaxel /Trastuzumab ± Pertuzumab. Docetaxel/Carboplatino/ Trastuzumab ± Pertuzumab. Terapia IV 12 – 20 semanas de quimioterapia + 1 año de terapia contra ERBB2.	Quimioterapia (todos los pacientes): Adriamicina/Ciclofosfamida Adriamicina/Ciclofosfamida/ Paclitaxel. Docetaxel/Ciclofosfamida. Terapia IV 12 – 20 semanas.

Información tomada de: Waks A y Winer E. Breast cancer treatment. JAMA 2019;321(3):288-300.

Anexo 2. Formato para recolección de datos.

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del
Estado
Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”
Subdirección Médica**

Hoja de recolección de datos del protocolo de estudio:

**“Porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico de cáncer de
mama”**

Iniciales del paciente:		No. Expediente paciente:	
Edad cumplida (años):			
Peso (Kg):		Talla (metros):	IMC (Kg/m ²):
Sobrepeso	Sí No	Obesidad	Sí No
Etapa Clínica:			
Histología:			
Receptor estrogénico:			
Receptor progesterona:			
Her 2 neu:			
Fecha de diagnóstico (Del RHP):			
Diabetes:			
Estado de menopausia:			

Anexo 3: Hoja de aprobación del protocolo.



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURO
Y SALUD SOCIAL EN LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



2019
EMILIANO ZAPATA

DIRECCION NORMATIVA DE SALUD.
HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA",
LIC. SAN. N° 05 AM 09 009 041
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
JEFATURA DE INVESTIGACIÓN.

Ciudad de México, a 14 de junio del 2019.

Dr. Miguel Martín Acuña Lizama
Médico Residente de Medicina Interna
P R E S E N T E

Se le informa que en la sesión ordinaria del comité investigación y de ética en investigación, se revisó su propuesta de protocolo de investigación: PORCENTAJE DE PACIENTES CON SOBREPESO U OBESIDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, dictaminándose: **FAVORABLE**, con número de folio 20/2019 y número de RPI **186.2019**.

Se le recuerda que es obligatorio el envío de los avances en forma trimestral hasta concluir dicha investigación.

ATENTAMENTE,

DRA. ANA LUISA HERNÁNDEZ PÉREZ
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.



XII. REFERENCIAS

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):S1-S193
- Andò S y Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:263–275.
- Baptista J y Pike MC. Exact two-sided confidence limits for the odds ratio in a 2x2 table. *J R Stat Soc C Appl Stat* 1977;26:214–220.
- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755-65.
- Coordinación de ENSANUT MC 2016. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Medio Camino 2016 [Internet]. [Consultado 17 nov 2018] Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
- Dibaba D, Braithwaite D y Akinyemiju T. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer and subtypes by race, menopause an BMI. *Cancers* 2018;10:1-13.
- Dunneram Y, Greenwood D y Cade J. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019 Feb 1:1-11. doi: 10.1017/S0029665118002884.
- Gallagher E y LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol Rev* 2015;95:727-748.
- Han X, Stevens J, Truesdale K, et al. Body mass index at early adulthood, subsequent weight change, and cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2014;135(12):2900-2909.
- Harlow S, Gass M, Hall J, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012;19(4):1-9
- Healy L, Ryan A, Carroll P, et al. Metabolic Syndrome, Central Obesity and Insulin Resistance are Associated with Adverse Pathological Features in Postmenopausal Breast Cancer. *Clinical Oncology* 2010;22:281-288
- Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C y Baptista-Lucio P. Metodología de la investigación. 6ª Edición. México: Mc Graw Hill: 2014.
- Maiti B, Kundranda M, Spiro T, et al. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Tr* 2010;121:479–483.
- Nagrani R, Mhatre S, Rajaraman P, et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. *EJC* 2016;66:153-161
- NCCN. NCCN Guidelines Version 3.2018 Invasive Breast Cancer [Internet]. [Consultado el 17 de nov 2018]. Disponible en: www.nccn.org
- Renehan A, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78
- Sanderson M, Lipworth L, Shrubsole M, et al. Diabetes, obesity, and subsequent risk of postmenopausal breast cancer among white and black women in the Southern Community Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2019;2:1-9
- Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity — United States, 2005–2014. *MMWR* 2017;66(39):1052-1058.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27.
- The Global Cancer Observatory. Mexico Population Fact Sheet 2018 [Internet]. [Consultado 17 nov 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>

- The Global Cancer Observatory. World Population Fact Sheet 2018 [Internet]. [Consultado 17 nov 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- Waks A y Winer E. Breast cancer treatment. JAMA 2019;321(3):288-300.
- World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. [Consultado 17 nov 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Xue F y Michels K. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr 2007;86(suppl):832S–835S