

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y RECURRENCIA A 1 AÑO DE
SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL
EN ESTADIOS AVANZADOS EN EL HGO 3 CMN LA RAZA***

NÚMERO DE REGISTRO: R-2019-3504-030

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DR. JARED BONIFACIO ORTEGA ROJAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL:
DR. JOSE LUIS LÓPEZ LÓPEZ

INVESTIGADOR ASOCIADO:
DR. JUAN LUIS ABOITES LUCERO

Ciudad de México, Octubre 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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072

FECHA Lunes, 02 de septiembre de 2019

Dr. LOPEZ LOPEZ JOSE LUIS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y RECURRENCIA A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL EN ESTADIOS AVANZADOS EN EL HGO 3 CMN LA RAZA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2019-3504-039

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

ATENTAMENTE


Rosa María Arco Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

Dra. Verónica Quintana Romero

Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

Dr. Juan Antonio García Bello

Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE Hospital Ginecología y Obstetricia No.3 CMN La Raza

Dr. José Luis López López

Tutor, Médico Adscrito al Servicio de Oncología Ginecológica
UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN La Raza

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre: Dr. José Luis López López
Área de adscripción Departamento de Oncología Ginecológica UMAE HGO 3
"Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Correo Electrónico: lopex_@hotmail.com
Matrícula: 99358301
Domicilio Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Área de especialidad Ginecología Oncológica

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Nombre: Dr. Juan Luis Aboites Lucero
Área de adscripción Departamento de Oncología Ginecológica UMAE HGO 3
"Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Correo Electrónico: luis_gyo@yahoo.com.mx
Matrícula: 99157749
Domicilio Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Área de especialidad Ginecología Oncológica

Nombre: Dr. Jared Bonifacio Ortega Rojas
Área de adscripción Departamento de Oncología Ginecológica UMAE HGO 3
"Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Correo Electrónico: Jb.ortega_rojas@hotmail.com
Matrícula: 98314735
Domicilio Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Área de especialidad Ginecología y Obstetricia

UNIDAD(ES) Y DEPARTAMENTO(S) DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO:

Unidad: UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3, Centro Médico Nacional la Raza
Delegación: 36 DF Norte 2
Dirección: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad: Ciudad de México

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la vida

A mi familia, por su educación, apoyo y cariño incondicional

A Romina, por todo tu amor y paciencia

A mis Maestras y Maestros, por sus enseñanzas e influencia

A mis Amigos, por su amistad y compañía

A mi Asesor, por su tiempo y dedicación

Al IMSS, por la oportunidad

A las Pacientes, por la confianza

ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
JUSTIFICACIÓN.....	27
OBJETIVO	28
HIPÓTESIS	29
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	30
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	30
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	31
VARIABLES.....	32
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
ASPECTOS ÉTICOS.....	36
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	37
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIONES	52
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	54
ANEXOS.....	60

ABREVIATURAS

CMN - Centro médico nacional

COE - Cáncer de ovario epitelial

COR - Cáncer de ovario recurrente

ECNT - Enfermedades crónicas no transmisibles

ENSANUT - Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

EORTC - Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer

FIGO - Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

GOG - Gynecologic Oncology Group

HGO3 - Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3

ILP - Intervalo libre de platino

IMC - Índice de masa corporal

NGF - Factor de crecimiento nervioso

NOB - Grupo de pacientes no obesas

OB - Grupo de pacientes obesas

OMS - Organización mundial de la salud

PLE - Periodo libre de enfermedad

S - Desviación estándar

SC - Superficie Corporal

SG - Supervivencia global

SV - Sobrevida

QT - Quimioterapia

TRKA - Receptor tipo tirosina/quinasa EC

VEGF - Factor de crecimiento de endotelio vascular

RESUMEN

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y RECURRENCIA A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL EN ESTADIOS AVANZADOS EN EL HGO 3 CMN LA RAZA

Autores: López López JL, Aboites Lucero JL, Ortega Rojas JB.

ANTECEDENTES. La obesidad ha sido fuertemente asociada con cánceres de origen ginecológico como el de mama y endometrio, sin embargo, con el cáncer de ovario epitelial la asociación encontrada es menos clara y existen pocos estudios al respecto donde revelen una relación entre la obesidad y la recurrencia en estas pacientes.

OBJETIVO. Medir la magnitud de la asociación entre obesidad y recurrencia a 1 año de seguimiento en pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados en el HGO3 CMN la Raza, en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017, ajustada por: quimioterapia neoadyuvante, citorreducción de intervalo óptima, estadio clínico, tamaño tumoral inicial y tipo histológico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo en el cual se accedió al archivo físico y electrónico de cada paciente de donde se obtuvo la información correspondiente: edad, índice de masa corporal, quimioterapia neo adyuvante, citorreducción de intervalo óptima, estadio, tamaño tumoral inicial, tipo histológico, recurrencia, periodo libre de enfermedad, y estado actual, teniendo como criterios de inclusión pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados que terminaron tratamiento en el HGO3 CMN la Raza en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda), frecuencias simples y proporciones. Para el análisis bivariado chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, t de student o U de Mann Whitney. Para el análisis multivariado se utilizó modelo de regresión logística. Se usó paquete estadístico SPSS V 21.0.0 se consideraron significativos valores de $p < 0.05$. Estudio sin riesgo.

RESULTADOS: La muestra se conformó por 140 pacientes, se dividió en 2 grupos: OB (Pacientes obesas) con $IMC \geq 30$ kg/m², grupo NOB (Pacientes no obesas) con $IMC < 30$ kg/m², la mayoría de las pacientes se identificaron en estadio IIIC, con tipo histológico seroso y recibieron de 4 a 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante previo a someterse a citorreducción de intervalo, la cual se consideró óptima en al menos la mitad de los casos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la presencia de recurrencia al comparar los grupos de estudio. La ausencia de citorreducción de intervalo óptima, fue el único factor de riesgo independiente de la presencia o ausencia de obesidad para la presencia de recurrencia (OR 10.916 [IC 95%, 1.82-65.4]; $p=0.009$).

CONCLUSIÓN: La obesidad, no representa un factor de riesgo para recurrencia en pacientes diagnosticadas con estadios avanzados (estadio > III) a 1 año de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario epitelial, estadios avanzados, Obesidad, Recurrencia.

MARCO TEÓRICO

LA OBESIDAD, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Las Enfermedades Crónicas No Trasmisibles (ECNT) son un problema de salud pública en México y en el mundo, que tienen como factor de riesgo en común la obesidad, siendo esta enfermedad, prevenible y reversible mediante la ejecución de hábitos saludables como la alimentación correcta y la actividad física. Entre las ECNT relacionadas con la obesidad se encuentran la diabetes tipo 2, la hipertensión, las dislipidemias, la enfermedad coronaria, apnea del sueño, osteoartritis, cáncer de mama, colon, riñón, entre otros, que dominan el panorama de mortalidad, principalmente en las personas de 40 años y más en nuestro país. ⁽¹⁾

La obesidad es una patología crónica, multi causal, sistémica que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud en el que se debe considerar la influencia genética y ambiental. ⁽²⁾

Para definir y clasificar a la obesidad se utilizan criterios como el Índice de Masa Corporal (IMC) que se considera una medición válida y conveniente de adiposidad. Éste se calcula al dividir el peso en kilogramos sobre el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2). En adultos un IMC mayor a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$, se define como sobrepeso, y un índice de masa corporal mayor a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ como obesidad. ⁽³⁾

En países desarrollados y en vías de desarrollo existe un aumento en la prevalencia de obesidad, tanto en la población infantil como adulta. ⁽⁴⁾

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, muestran que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los menores de 5 años fue de 9.7%, para la población escolar (5 a 11 años) la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 34.4% (19.8% y 14.5%, respectivamente), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México en adultos fue de 71.28% que representan a 48.6

millones de personas, correspondiendo en este grupo el 32.4% a obesidad y de 38.8% al sobrepeso, la obesidad fue más alta en el género femenino (37.5%) que en el masculino (26.8%), al contrario del sobrepeso, donde el género masculino tuvo una prevalencia de 42.5% y en el femenino de 35.9%. ⁽⁵⁾

En la ENSANUT 2016, encontró que en la población de 5 a 11 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 33.2%, es decir, 3 de cada 10 menores padecen estas enfermedades, en los adolescentes de entre 12 y 19 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad fue de 36.3%, existiendo un aumento en el sexo femenino, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad para los adultos de 20 años o más fue de 72.5%, siendo más altas en el sexo femenino y aunque la diferencia de las prevalencias entre área urbana y rural no es significativa, se observa un incremento en la prevalencia de ambas regiones. ⁽⁶⁾

Existen datos económicos que deben considerarse de igual manera como parte del problema, según datos de la Secretaría de Salud en el 2008 existió un costo total de los gastos asociados a la obesidad de 42,000 millones de pesos, equivalente al 13% del gasto en salud y para el 2017 se calculó que ese costo por daños a la salud puede alcanzar los 151 mil millones de pesos, y aunque pudiera ser sostenible económicamente, esta inversión no da solución al problema, ni mucho menos previene su incidencia y la de las enfermedades concomitantes que son incurables y discapacitantes. ⁽⁷⁾

EL ORIGEN DE LA OBESIDAD

La obesidad es de origen multifactorial, en el que convergen factores genéticos, estilos de vida, el ambiente con influencia de determinantes como la globalización, la cultura, el nivel socioeconómico, la educación, el entorno social y político. ⁽⁸⁾

Dentro de los factores genéticos existe una hipótesis llamada genotipo-fenotipo de ahorro desarrollada en la década de los noventa, que postula la relación entre las

alteraciones en la etapa fetal y el desarrollo de ECNT: obesidad, diabetes, resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, entre otras. La nutrición en el embarazo juega un papel primordial, debido a que “programa” efectos en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos metabólicos en el feto de manera permanente, mediante la “plasticidad del desarrollo” o “programación nutricional” y por el desarrollo de algunos cambios epigenéticos. ⁽⁹⁾

Son diversos fenómenos los involucrados en la programación en etapas tempranas que condicionan el desarrollo de ECNT, entre los que se encuentran: bajo número de células betas fetales, crecimiento compensatorio posnatal, secreción inadecuada de insulina, alteración en el control del apetito y la saciedad, así como mayor adipogénesis. Por lo tanto, una nutrición deficiente durante el periodo del embarazo, como en el caso de una restricción alimentaria, desencadena adaptaciones metabólicas y fisiológicas fetales para sobrevivir a un entorno posnatal de similares características como mecanismo de protección, de modo que, en el futuro, un aporte nutrimental regular o de sobre aporte favorecería que se almacenara energía en forma de grasa, y con ello, inducir a problemas de obesidad y síndrome metabólico por la inadecuación al entorno nutricional existente. ⁽¹⁰⁾

Como parte del estilo de vida, la etiología fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético, entre las kilocalorías consumidas y las gastadas. En general, se ha incrementado el consumo de alimentos hipercalóricos, ricos en azúcar, grasa, sal; y limitados en micro nutrientes como vitaminas y minerales. Aunado a lo anterior, la realización de actividad física ha descendido como resultado del abandono de trabajos que exigían un gasto energético por el esfuerzo físico, a la falta de tiempo para la realización de ejercicio, y por la modificación de los modos de desplazamiento, ya que ahora las actividades laborales y recreativas son de tipo sedentario. ⁽¹¹⁾

Dentro del estilo de vida el sueño es un hábito poco considerado, existe evidencia de que el sueño insuficiente, dormir menos de 7 horas recomendadas, se vincula a

un mayor riesgo de obesidad, ya que se ha demostrado que el perfil metabólico se altera dando como resultado incremento en el apetito, debido a la desregularización en la secreción de las hormonas leptina y grelina, las cuales tienen funciones antagónicas en el equilibrio energético y en el control del apetito; de igual manera existe reducción de la sensación de saciedad y aumento de la actividad simpática, lo que conlleva a que los individuos con el sueño restringido ingieran más calorías, con un mayor porcentaje proveniente de grasas y que además, realicen menos ejercicio.⁽¹²⁾

La cultura, la organización social y el desarrollo económico influyen en la modificación de la demanda alimentaria, puesto que, en un mundo globalizado es evidente pensar en la adopción de conductas y patrones conductuales de otros países a través de la información que llega por los medios de comunicación masiva, y que es lógico que también tiene influencia en los patrones y cultura alimentaria.

Desde hace tres décadas aproximadamente, se han incorporado de manera intensa hábitos nocivos como el consumo de comida rápida, la ingesta de alimentos con alta densidad energética, gran cantidad de grasa saturada y trans, refrescos, sal, aditivos, colorantes artificiales, hidratos de carbono en exceso, azúcar, y por el contrario se ha reducido el consumo de alimentos como las frutas, verduras, cereales integrales que son altos en fibra.⁽¹³⁾

Actualmente se hace mención de la influencia del ambiente como factor importante, por lo que ya se emplea el término ambiente obesogénico, que se define como aquellos aspectos socioculturales y socioeconómicos que influyen en el desarrollo de la obesidad, y que se caracteriza por la disponibilidad de alimentos hipercalóricos, debido a que son de costos más bajos y que resulta fácil su adquisición; la estructura de las zonas de residencia, la modificación de ambientes rurales a urbanos ha limitado la presencia de espacios de recreación que favorezcan la realización de actividad física; la economía, al existir una economía abierta, la población está más expuesta a productos de baja calidad nutrimental; la cultura,

debido a la incorporación de alimentos distintos a los patrones alimentarios mexicanos; y la publicidad, que se ha beneficiado por la globalización.⁽¹⁴⁾

CANCER DE OVARIO

El cáncer de ovario constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en la población occidental, siendo el cáncer de ovario epitelial (COE) el más habitual dentro de ellos (80%-90%), además constituye la patología ginecológica que presenta mayor letalidad. Lo anterior se debe principalmente a la escasa sintomatología asociada, lo que produce una detección tardía de esta enfermedad.⁽¹⁵⁾

Se han definido diferentes factores que han sido asociados con un alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, existe una hipótesis propuesta por Risch y cols. que ha sido considerada como una causa importante para el desarrollo del cáncer de ovario llamada “ovulación incesante”, la cual propone que durante cada ovulación el epitelio del ovario experimenta alteraciones. Debido a esto, hay una renovación constante del tejido epitelial del ovario y, por lo tanto, una alta estimulación con gonadotrofinas y estrógenos, lo que condicionaría a la malignización celular.⁽¹⁶⁾

Por otro lado, existen diferentes factores que han sido asociados con un bajo riesgo de desarrollar cáncer de ovario, dentro de ellos se encuentran: el uso de anticonceptivos orales, haber tenido uno o más embarazos, ligaduras de trompas e histerectomía.⁽¹⁷⁾

Dentro de las principales características del cáncer de ovario se encuentra una alta angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) regulada principalmente por el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), por el factor de crecimiento nervioso (NGF) y por su receptor específico del tipo tirosina/quinasa (TRKA).⁽¹⁸⁾ El proceso de angiogénesis se refleja en la alta expresión de VEGF (estimulada en parte por NGF), y de su transcrito en COE respecto a ovarios normales.⁽¹⁹⁾ Lo

anterior contribuiría al alto crecimiento, y agresividad (metástasis) del cáncer de ovario lo que se traduce en una baja tasa de sobrevida. ⁽²⁰⁾

Dentro de los procesos cancerígenos que se producen en el COE, y en general en todos los tipos de cáncer, es que se genera una desregulación de la apoptosis y de la proliferación celular. La apoptosis o muerte celular programada es un proceso activo, altamente regulado y controlado genéticamente, mediante el cual células disfuncionales son eliminadas manteniendo así la homeostasis tisular y, por ende, la función normal de los tejidos. Existen factores extracelulares o intracelulares que activan la apoptosis. ⁽²¹⁾ La proliferación celular es el incremento del número de células por división celular. ⁽²²⁾ De esta manera cuando se gatillan los procesos cancerígenos en el ovario se generan las señales moleculares dentro de la célula para que se estimulen los procesos de proliferación celular y se inhiban los mecanismos de la apoptosis, lo que permite finalmente que las células se dividan en un proceso absolutamente desregulado. ⁽²³⁾

En México, Se reportan 3,277 casos al año de cáncer de ovario, con una mortalidad de 2,105 casos, que representa un 64% del total (Globocan 2012), lo cual se trata de un subregistro, ya que desafortunadamente esta entidad no es reconocida ni diagnosticada de manera adecuada. ⁽²⁴⁾

Existen variedades en el cáncer de ovario de manera general: los tumores epiteliales, los tumores de células germinales, tumores de los cordones sexuales y tumores del estroma. El 90% de los cánceres de ovario son de estirpe epitelial. ⁽²⁵⁾ La estadificación es quirúrgica y se realiza de acuerdo a los hallazgos clínico-patológicos enlistados en la Tabla 1.

Tabla 1. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO FIGO 2014

ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Tumor confinado en ovario o salpinges
I A	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o a una salpinge; no hay tumor en la superficie del ovario o salpinge; no hay células malignas en la citología peritoneal
I B	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas salpinges; no hay tumor en la superficie de los ovarios o salpinges; no hay células malignas en la citología peritoneal
I C	Tumor limitado a uno o ambos ovarios, o a las salpinges con cualquiera de lo siguiente:
I C 1	Derrame quirúrgico intraoperatorio
I C 2	Ruptura capsular antes de la cirugía o tumor en la superficie del ovario/salpinge
I C 3	Células malignas en la citología peritoneal
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios, o salpinges; con diseminación pelviana (debajo del borde de la pelvis) o cáncer de peritoneo (Tp)
II A	Tumor con extensión a útero y/o salpinges
II B	Tumor con extensión a otros órganos pélvicos
III	Tumor que compromete uno o ambos ovarios, o salpinges; o hay cáncer primario de peritoneo con diseminación confirmada mediante citología/histología; o metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales
III A 1	Tumor en ganglios retroperitoneales
III A 1 (i)	Afección ganglionar hasta de 10 mm
III A 1 (ii)	Afección ganglionar mayor a 10 mm
III A 2	Involucro peritoneal microscópico más allá de la pelvis con o sin afección ganglionar
III B	Tumor con o sin afección ganglionar pero con implantes abdominales hasta de 2 cm

III C	Tumor con o sin afección ganglionar pero con implantes abdominales mayores de 2 cm
IV	Metástasis extra abdominales
IV A	Derrame pleural con citología positiva
IV B	Metástasis intra parenquimatosas, ganglios inguinales u otros

Modificado de: Gynecol Oncol 2014; 133(3): 401-404

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, siendo más prevalente en la octava década de la vida, con una tasa de 57/100 000 mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 63 años, y el 70% de las pacientes se presenta con enfermedad avanzada (Estadio III y IV).⁽²⁶⁾

El tratamiento con cirugía indicado correctamente, es la piedra angular del tratamiento para el cáncer de ovario.

La cirugía primaria de cáncer de ovario se realiza para lograr citorreducción óptima, esta se define como la cirugía que deja <1 cm de tumor residual basados en los lineamientos actuales del Gynecologic Oncology Group (GOG); ya que la cantidad de tumor residual es uno de los factores pronósticos más importantes para la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario.

El procedimiento quirúrgico óptimo requerido para la enfermedad en estadio avanzado (III a IV) no siempre es posible y se reporta con éxito en 30-60% especialmente en mujeres cuyas enfermedades son extensas.⁽²⁷⁾

Tal cirugía puede ser complicada requiriendo resección intestinal extensa y pérdida de sangre importante, con alto riesgo de morbilidad. Otro obstáculo para la cirugía primaria extensa radica en el estado médico de las mujeres o contraindicaciones por estado funcional.

Por lo anterior y de manera general se debe indicar la citorreducción primaria o inicial en pacientes donde el éxito de lograr citorreducción óptima (tumor residual menos de 1 cm) sea bastante elevado.

Con el paso de los años la quimioterapia ha ganado terreno en el tratamiento de esta enfermedad y más aún en los casos con estadios avanzados pues los tumores son quimiosensibles con una tasa de respuesta de 70-80% con este entendido Van der Burg realizó un estudio (1995 Grupo Cooperativo de Cáncer Ginecológico de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer EORTC) en el que 319 mujeres con lesiones residuales > 1 cm de diámetro después de la cirugía primaria fueron asignadas al azar para recibir seis ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida / cisplatino solo o tres ciclos de quimioterapia seguida de citorreducción de intervalo (posterior a quimioterapia por al menos 3 ciclos) y luego tres ciclos más de quimioterapia. En comparación con el grupo que recibió quimioterapia sola, las mujeres que sufrieron un intento secundario de citorreducción tuvieron período libre de enfermedad (PLE) significativamente más larga y una prolongación significativa de seis meses en la supervivencia (SV) media (26 frente a 20 meses).⁽²⁸⁾

El término "quimioterapia neoadyuvante" es más específico en el sentido de que describe la administración de quimioterapia cuando la cirugía primaria de citorreducción no es factible debido a la gran carga tumoral (carcinomatosis) y sólo se realiza por tal motivo laparotomía con toma de biopsia para el diagnóstico histológico; por lo general se trata entonces de pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario (III o mayores según la clasificación de la FIGO).

Cuando se administran por definición al menos tres o cuatro ciclos de quimioterapia con alguna respuesta tumoral, ya se habla de un esquema de neoadyuvancia y puede ser posible una cirugía secundaria complementaria. Esta cirugía secundaria se denomina citorreducción quirúrgica de intervalo.

Aunque el momento óptimo de la cirugía de intervalo no se ha acordado, se realiza generalmente después tres a cuatro ciclos de quimioterapia, aunque hay hospitales donde se opta hasta por 6 ciclos.

Los taxanos y platinos son dos grupos de fármacos que actualmente constituyen la base para la quimioterapia en el cáncer de ovario, pues han demostrado tener gran beneficio tanto en etapas iniciales de la enfermedad como en etapas avanzadas en las que la cirugía no se puede realizar de primera instancia.

Muchos ensayos retrospectivos y prospectivos no aleatorios informan de los efectos beneficiosos de la quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia de inducción después del cáncer de ovario avanzado inoperable o en aquellos con enfermedades residuales graves, respectivamente. La quimioterapia puede aumentar el número de mujeres adecuadas para la cirugía citorreductora de intervalo.

La citorreducción de intervalo óptima, es la cirugía que se realiza posterior a recibir un esquema de quimioterapia previo que por definición como se mencionó anteriormente consta de al menos 3 ciclos de quimioterapia. Y al momento de finalizar el procedimiento quirúrgico no se deja tumor residual macroscópico o es menor a 1 cm, acorde al GOG.

El hecho de que la citorreducción sea óptima en el cáncer de ovario, ya sea de intervalo o no; es uno de los factores más importantes para tratar de disminuir al máximo las posibilidades de recaída y aumentar el PLE y SV.

Se define Periodo libre de enfermedad (PLE) al período de tiempo medido en meses a partir de que se termina todo tratamiento ya sea quirúrgico o sistémico y no hay evidencia de la enfermedad ya sea clínica, radiológica o bioquímicamente; para hablar de PLE deben de ser mínimo 6 meses pues de lo contrario se hablaría de persistencia de la enfermedad. Y para los casos donde el PLE sea mayor a 6 meses

con diagnóstico posterior a este tiempo, nuevamente de enfermedad (clínica, radiológica o bioquímica) se considerará como recaída.

Por otra parte, la SV se mide en meses / años a partir del diagnóstico de la enfermedad hasta el momento actual en el que se encuentra cada paciente. Incluye tanto PLE y períodos con enfermedad.

El Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas en 2003 señaló 2,907 nuevos casos, lo que representa 4.04% de todos los tumores malignos en la mujer. Se informó sobre 1 403 muertes, cifra que representó el 4.5% del total de las muertes por cáncer en mujeres. La supervivencia global (SG) a cinco años en el cáncer de ovario, depende principalmente del estadio, siendo del 50% al 90% para un estadio I, del 30% al 80% para el estadio II, del 20% al 30% para el estadio III y menor al 10% para un estadio IV. ⁽²⁹⁾

De las pacientes que se presentan con estadios avanzados, solamente un 10% a 15% lograrán remisión a largo plazo. Sin embargo, el resto tiende a experimentar progresión a pesar de los tratamientos de primera línea, basados en cirugía y quimioterapia.

A pesar de que el tratamiento inicial con cirugía y quimioterapia basada en platino suele ser efectivo, el 70% de las pacientes en estadio III presentarán una recurrencia. ⁽³⁰⁾

En las últimas décadas, pocos cambios han ocurrido en el algoritmo de tratamiento del cáncer de ovario recurrente (COR), el intervalo libre de platino después de una primera línea de tratamiento ha permanecido relativamente constante. Debido a la mejoría en el tratamiento de la enfermedad recurrente, las pacientes pasan más tiempo en tratamiento después de la primera recurrencia, que desde el momento del diagnóstico a la primera recaída. La SG en las pacientes con COR varía entre los 12 y 24 meses, lo que demuestra la naturaleza crónica de esta enfermedad. ⁽³¹⁾

RECURRENCIA EN CANCER DE OVARIO

El tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado consiste en la realización de una cirugía con el máximo esfuerzo citorreductor seguida de un tratamiento de quimioterapia intravenosa con carboplatino y un taxano, habitualmente paclitaxel. Con este abordaje se consigue una remisión completa clínica en la mayoría de pacientes, pues se trata de una enfermedad quimiosensible. Sin embargo, la mayoría de las pacientes recaen y fallecen por la enfermedad. *De acuerdo a un estudio realizado en México, el tiempo promedio de recurrencia en pacientes con COE en estadios avanzados fue de 10.7 meses.* ⁽³²⁾

Incluso en las pacientes de mejor pronóstico, aquellas con una excelente cirugía que obtiene una citorreducción óptima inicial y son tratadas posteriormente con quimioterapia intraperitoneal, se observa una tasa de recaída del 50% a los 2 años y del 70% a los 4 años. ⁽³³⁾

La recaída del cáncer de ovario es habitualmente incurable, y el tratamiento tiene una intención esencialmente paliativa cuyos objetivos son controlar los síntomas relacionados con la enfermedad, mantener o mejorar la calidad de vida, aumentar el tiempo hasta la progresión y prolongar la supervivencia. Salvo algunos casos seleccionados que pueden ser subsidiarios de una cirugía de rescate ⁽³⁴⁾, el tratamiento de la recaída para la mayoría de pacientes consiste en quimioterapia.

La gran heterogeneidad en el comportamiento clínico de las recaídas y la variedad de tratamientos de segunda línea disponibles, hacen que no se pueda estandarizar el tratamiento de la recaída. ⁽³⁵⁾ Por ello para la elección del tratamiento hay que tener en cuenta un conjunto de factores dependientes de la enfermedad y de la paciente:

Dependientes del tratamiento:

Respuesta al último tratamiento y tiempo transcurrido

Actividad y toxicidad de los tratamientos de segunda línea disponibles

Comodidad de administración y costos

Dependientes de la paciente:

Toxicidad experimentada con los tratamientos previos

Situación clínica de la paciente y enfermedades asociadas

Preferencia de la paciente

La probabilidad de respuesta a una segunda línea en la recaída depende fundamentalmente de la respuesta previamente obtenida al tratamiento con platino y del tiempo transcurrido hasta la recaída, concepto denominado Intervalo libre de platino (ILP). En un clásico estudio retrospectivo de Markman se observó que cuanto mayor era el intervalo libre de platino mayor era la probabilidad de respuesta a un nuevo esquema con platino. ⁽³⁵⁾ Desde esta observación se han propuesto varias clasificaciones en función de la respuesta a la primera línea y del intervalo libre de platino.

En México, el 3er consenso nacional de cáncer de ovario, define las recurrencias de la siguiente manera:

Refractaria: se presenta durante la Quimioterapia

Resistente: intervalo < 6 meses

Parcialmente sensible: Intervalos de 6 a 12 meses

Sensible a platino: Intervalo > 12 meses

Las recomendaciones de tratamiento para enfermedad recurrente se resumen en el siguiente esquema:

Platino refractario	Platino resistente	Platino parcialmente sensible	Platino sensible
Quimioterapia segunda línea no platino	Quimioterapia segunda línea no platino	Quimioterapia segunda línea platino/no platino	Citorreducción secundaria (CS) o CS + QT
Cuidado de soporte	Monodroga o combinación	-	-
Ensayo clínico	Ensayo clínico	Ensayo clínico	Quimioterapia segunda línea platino. HIPEC en ensayo clínico
	Mes 1	Mes 2	Mes 3
	Mes 4	Mes 5	Mes 6
	Mes 7	Mes 8	Mes 9
	Mes 10	Mes 11	Mes 12
	Mes 13 en adelante		

Modificado de: Gallardo-Rincon D et al. Tercer consenso nacional de cáncer de ovario 2011. Rev Invest Clin 2011, 63 (6): 665 - 702

Además del intervalo libre de platino, un estudio multivariante sobre 704 pacientes previamente tratadas con platino que recibieron posteriormente en segunda o tercera línea paclitaxel, docetaxel o epirubicina demostró que otros factores predictores de respuesta eran: un tamaño tumoral máximo < 5 centímetros, no presentar más de 2 localizaciones tumorales y el tipo de histología serosa. ⁽³⁶⁾

Más recientemente se ha demostrado que la recaída con un patrón clínico predominante de carcinomatosis peritoneal es un factor pronóstico adverso (independiente del ILP) frente a un patrón de recaída en forma de lesiones concretas. ⁽³⁷⁾

Actualmente no existe un estudio clínico que demuestre la asociación de la obesidad y las recurrencias en cáncer de ovario epitelial.

CANCER DE OVARIO Y OBESIDAD

Debido a la condición fisiológica que se produce en la obesidad, esta constituye un factor de riesgo para diferentes patologías, entre las cuales se encuentran la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, patologías cardiovasculares, y diferentes tipos de cáncer. ⁽³⁸⁾

En este sentido, la obesidad ha sido fuertemente asociada con cánceres de origen ginecológico como el de mama y endometrio ⁽³⁹⁾, sin embargo, con el cáncer de ovario la asociación encontrada es menos clara, y existen diferentes estudios al respecto.

En un meta-análisis de mujeres pre menopáusicas se estableció un aumento de 16% en desarrollar cáncer de ovario en mujeres adultas con sobrepeso y el riesgo aumenta a 30% en mujeres obesas. ⁽⁴⁰⁾

Por otro lado, un estudio prospectivo de cohorte establece que un IMC ≥ 30 Kg/ m² tiene un riesgo relativo de 1.3 de desarrollar cáncer de ovario en mujeres premenopáusicas; sin embargo, dicha asociación no se observa en mujeres postmenopáusicas ⁽⁴¹⁾. Asociado a esto, un estudio poblacional muestra que las mujeres obesas que no utilizan terapia de reemplazo hormonal tienen un riesgo mayor (80%) de desarrollar cáncer de ovario respecto a las mujeres de peso normal. ⁽⁴²⁾

Lo anterior se relaciona con un meta-análisis donde se encuentra que las personas no obesas tendrían una mejor sobrevida al cáncer de ovario versus las obesas y que esta asociación podría relacionarse con las características histológicas del cáncer. ^(43,44)

De acuerdo a la revisión realizada por Macarena Valladares y colaboradores en Chile durante el 2014, se pudo determinar que tanto la obesidad como el cáncer de ovario dependen de una serie de factores distintos, por lo que bajo esta situación muchas veces es difícil el poder encontrar una asociación clara entre ambas patologías.

Hay datos limitados y contradictorios para demostrar el efecto de la obesidad en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con COE. Varios estudios han indicado que la obesidad es un factor de pronóstico negativo para la supervivencia, mientras que otros no muestran una diferencia demostrable en los resultados

generales en esta población de pacientes. Se ha sugerido que la mayor mortalidad percibida es secundaria a las comorbilidades asociadas con la obesidad, en oposición a la progresión real de la enfermedad. ^(45,46) Además, pocos de estos estudios comentan específicamente sobre resultados óptimos de reducción de peso en pacientes obesos en comparación con pacientes con peso normal. ⁽⁴⁷⁾

El COE es uno de los cánceres más letales en las mujeres. Su historia natural se caracteriza por una buena respuesta al tratamiento inicial, seguida de una serie de recaídas cada vez más resistentes al tratamiento citotóxico. Estas recaídas suelen condicionar un deterioro progresivo de las pacientes, el cual provoca diversas alteraciones en distintas áreas de la salud, incluyendo los aspectos físicos, sociales y emocionales.

No se ha definido con certeza la relación existente entre obesidad y recurrencia en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados. México ocupa uno de los primeros lugares en obesidad en el mundo y en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (HGO 3) del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza en el servicio de Ginecología Oncológica se cuenta con la infraestructura y número significativo de pacientes con cáncer de ovario para poder determinar de forma retrospectiva la magnitud de la asociación entre obesidad y recurrencia de la enfermedad en estadios avanzados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Magnitud, Trascendencia y Vulnerabilidad

Las enfermedades crónicas son un problema de salud pública en México y en el mundo, que tienen como factor de riesgo en común: la obesidad, siendo esta enfermedad, prevenible y reversible mediante la ejecución de hábitos saludables como la alimentación correcta y la actividad física.

Debido a la condición fisiológica que se produce en la obesidad, esta constituye un factor de riesgo para diferentes patologías, entre las cuales se encuentran la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, patologías cardiovasculares, y diferentes tipos de cáncer. En este sentido, la obesidad ha sido fuertemente asociada con cánceres de origen ginecológico como el de mama y endometrio, sin embargo, con el cáncer de ovario la asociación encontrada es menos clara.

El cáncer de ovario constituye la cuarta causa de muerte por cáncer en la población occidental, siendo el COE el más habitual dentro de ellos (80%-90%), además constituye la patología ginecológica que presenta mayor letalidad.

Al momento del diagnóstico, el 70% de las pacientes se presenta con enfermedad avanzada (estadios III y IV).

A pesar de que el tratamiento inicial con cirugía y quimioterapia basada en platino suele ser efectivo, el 70% de las pacientes en estadios III presentarán una recurrencia en un periodo promedio de 10.7 meses.

De acuerdo a esto, se observa que debido a los altos índices de obesidad en México y a la alta letalidad que presenta el cáncer de ovario, la relación entre ambas enfermedades constituye un campo importante de estudio.

Por lo anterior nos realizamos la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la magnitud de la asociación entre obesidad y recurrencia a 1 año de seguimiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados en el HGO3 CMN la Raza?

JUSTIFICACIÓN

La obesidad es un problema de salud pública en México y el mundo, siendo factor de riesgo para el desarrollo de varias ECNT, entre ellas el cáncer. Ésta ha sido fuertemente asociada con cánceres de origen ginecológico como el de mama y endometrio, sin embargo, con el cáncer de ovario la asociación encontrada es menos clara

El COE es uno de los cánceres más letales en las mujeres. Su historia natural se caracteriza por una buena respuesta al tratamiento inicial, seguida de una serie de recaídas cada vez más resistentes al tratamiento citotóxico.

El mayor número de caso detectados de cáncer epitelial de ovario se estadifica como enfermedad avanzada (estadios III o mayores) y a pesar de un tratamiento inicial adecuado son comunes las recurrencias.

Estas recurrencias suelen condicionar un deterioro progresivo de las pacientes, el cual provoca diversas alteraciones en distintas áreas de la salud, incluyendo los aspectos físicos, sociales y emocionales

El HGO3 CMN La Raza, es un centro de referencia a nivel nacional para pacientes con cáncer de ovario en donde un gran número de pacientes son entendidas de forma inicial con estadios avanzados, y vigiladas de forma regular en donde es posible la detección y tratamiento de recurrencias.

El presente protocolo permitirá medir la magnitud de la asociación entre obesidad y recurrencia a 1 año de seguimiento en pacientes con cáncer ovario en estadios avanzados y así, poder generar políticas que eduquen sobre los riesgos de desarrollar obesidad asociados al cáncer de ovario, considerando, además, que la obesidad constituye un factor de riesgo modificable para el cáncer de ovario.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Medir la magnitud de la asociación entre obesidad y recurrencia a 1 año de seguimiento en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados en el HGO3 CMN la Raza del 1º de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2017. *

* = Ajustada por: quimioterapia neoadyuvante, citorreducción de intervalo óptima, estadio clínico, tamaño tumoral inicial y tipo histológico.

HIPÓTESIS

En mujeres con cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados tratadas en el HGO3 CMN la Raza del 1º de enero de 2013 al 31 de diciembre 2017:

La proporción de aquellas que presenten recurrencia a 1 año será significativamente mayor en las que tengan obesidad respecto a las que no tengan obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO:

Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional.

Por la temporalidad de la información: Retrospectivo.

Por el número de mediciones del fenómeno: Longitudinal.

Por el uso de la información generada: Analítico.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3, Centro Médico Nacional (HGO3 CMN) La Raza en la Ciudad de México.

UNIVERSO DE TRABAJO

Registros clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario estadios avanzados en el HGO3 CMN la Raza, que terminaron el tratamiento en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario epitelial.
- Que terminaron tratamiento durante el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.
- Pacientes diagnosticadas con estadios avanzados (III o mayor).
- Atendidas y con seguimiento mínimo de 1 año posterior al último tratamiento en el servicio de Ginecología Oncológica del HGO3 CMN la Raza
- Que tengan registro del Índice de masa corporal al terminar el tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de segundo cáncer primario.
- Pacientes sin seguimiento en el lugar de realización del estudio.
- Pacientes sin registro de IMC.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Según la fórmula de Freeman para estudios donde se va a usar análisis multivariado con regresión logística:

$N = \text{número de variables} + 1 \times 10$, entonces:

$$N = 6 + 1 \times 10$$

$N = 70$ pacientes por grupo (obesas vs no obesas al diagnóstico)

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

No aleatorizada de casos consecutivos por conveniencia.

VARIABLES

<u>VARIABLE INDEPENDIENTE</u>	CONCEPTUALIZACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR OPERACIONAL
Obesidad	Índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ⁽³⁾	Presencia de IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ reportada en la nota de prescripción inicial de la primera dosis de QT	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Si / presente - No / ausente
Índice de masa Corporal	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros ⁽⁴⁸⁾	Peso en kilos dividido entre la talla en metros elevada al cuadrado, reportado en la nota de cálculo inicial de la primera dosis de QT	Cuantitativa Continua	Kilogramos / metros cuadrados

<u>VARIABLE DEPENDIENTE</u>	CONCEPTUALIZACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR OPERACIONAL
Recurrencia	Presencia de enfermedad posteriormente a un periodo de tiempo en el cual no se detectaba ⁽⁴⁹⁾	Presencia de enfermedad clínicamente detectada con al menos período libre de enfermedad de 6 meses	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Si / presente - No / ausente

<u>VARIABLES DESCRIPTORAS</u>	CONCEPTUALIZACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR OPERACIONAL
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual ⁽⁵⁰⁾	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el día de elaboración de la última nota de seguimiento	Cuantitativa Discreta	Años

VARIABLES CONFUSORAS	CONCEPTUALIZACIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	INDICADOR OPERACIONAL
QT Neoadyuvante	Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía ⁽⁵¹⁾	Numero de ciclos de quimioterapia administrados previamente al tratamiento quirúrgico	Cualitativa Ordinal Politómica	- ≤ 3 ciclos - 4 a 6 ciclos - ≥ 7 ciclos
Citorreducción de intervalo óptima	Resección completa de la enfermedad residual posterior a la administración de quimioterapia de inducción o neoadyuvante ante una citorreducción primaria subóptima ⁽⁵²⁾	Cirugía realizada posterior a recibir 3 o más ciclos de QT neoadyuvante en la cual se detumoriza por completo o solo se deja tumor residual menor a 1cm	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Si / presente - No / ausente
Estadio	Extensión del cáncer en el cuerpo. Por lo general, la estadificación se basa en el tamaño del tumor, si los ganglios linfáticos contienen cáncer y si el cáncer se ha diseminado desde el lugar original hasta otras partes del cuerpo ⁽⁵³⁾	Etapa de la enfermedad con base a los hallazgos quirúrgicos según la clasificación de la FIGO 2014	Cualitativa Ordinal Politómica	- III A - III B - III C - IV A - IV B
Tipo histológico	Conjunto de características celulares propias de una variedad específica de tumor ⁽⁵⁴⁾	Tipo histológico del COE según clasificación OMS	Cualitativa Nominal Politómica	- Seroso - Mucinoso - Endometriode - Otro
Tamaño de tumor inicial	Dimensión tumoral identificada en la evaluación primaria ⁽⁵⁵⁾	Medición en centímetros del tumor palpable previo al inicio de QT	Cualitativa Ordinal Politómica	- ≤ 10 cm - 11 a 20 cm - ≥ 21 cm

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes que cumplieron con los criterios de selección previamente descritos, utilizando la hoja de recolección de datos (Anexo 1) se recolectaron las variables identificadas, se recopiló la información para la integración de la base de datos en una hoja de cálculo de Excel. Posteriormente se realizó una base de datos para de SPSS y se realizó el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda), frecuencias simples y proporciones.

Para el análisis bivariado se utilizó chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, T de student o U de Mann Whitney.

Para el análisis multivariado se utilizó modelo de regresión logística.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Se utilizó paquete estadístico SPSS V 21.0.0, se consideraron significativos valores de $p < 0.050$.

ASPECTOS ÉTICOS

(a) De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como SIN RIESGO.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas

(c) Dado que se trató de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos se definió por los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud que el estudio se llevara a cabo sin consentimiento informado.

(d) Las pacientes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes. Lo anterior aplica particularmente cuando se usen fotografías corporales, en cuyo caso se hará una carta expofeso para tal fin.

(f) La muestra estuvo conformada por todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección.

(h) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Investigador principal: Dr. José Luis López López subespecialista en el área de Ginecología Oncológica, profesor adjunto en el área de Ginecología y asesor de tesis.

Asesor metodológico: Dr. Juan Luis Aboites Lucero encargado del departamento de Ginecología Oncológica y profesor adjunto del curso de Ginecología Oncológica, con 11 años de experiencia en ámbito clínico y colaborador de artículos en revistas indexadas y temas de libros sobre cáncer ginecológico. Además de asesor de 3 tesis.

Médico residente: El Dr. Jared Bonifacio Ortega Rojas es médico residente de la subespecialidad de Ginecología Oncológica en el HGO3 CMN la Raza

RECURSOS MATERIALES

Expedientes clínicos

Hojas para la recopilación de datos

Lápices

Equipo de cómputo (Word, Excel y SPSS-20)

Impresora

Memoria USB

INFRAESTRUCTURA

Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3, Centro Médico Nacional La Raza en la Ciudad de México.

RECURSOS FINANCIEROS

A cargo del investigador responsable.

No se requirió financiamiento económico por parte del IMSS adicional a la que fue destinada para la atención de los pacientes. El material de papelería, equipo de cómputo y software fueron proporcionados por los investigadores.

RESULTADOS

Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario en estadios avanzados (estadio \geq III), de acuerdo a la estadificación de la FIGO 2014, que finalizaron su tratamiento médico quirúrgico dentro del periodo comprendido del 01 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.

Se incluyeron un total de 152 pacientes, de las cuales 12 fueron excluidas por no contar con expediente clínico completo, la muestra se conformó por 140 pacientes con una edad media de 56.4 años ($s=11.4$, Rango 52, mínimo 30 y máximo 82). (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de la edad de las pacientes

Edad	Media	s*	Cuartil 50	Rango	Mínima	Máxima
N = 140	56.4	11.451	56	52	30	82

* s = desviación estándar

Fuente: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE HGO3, Centro medico nacional "La Raza", IMSS

De acuerdo al IMC, las pacientes se dividieron en 3 grupos, las que se identificaron con un IMC \leq 25 kg/m² (peso ideal) correspondieron al 26% (37), con IMC de 26 a 29 kg/m² (sobrepeso) al 24% (33) y con IMC \geq 30 kg/m² (obesidad) al 50% (70). (Tabla 3).

La mayoría de las pacientes, se diagnosticaron inicialmente en estadio IIIC (87.1%) (Tabla 3). Todas las pacientes incluidas en el estudio recibieron quimioterapia neoadyuvante, de estas, el 75.7% (106) recibieron de 4 a 6 ciclos. (Tabla 3).

El total de las pacientes fueron sometidas a citorreducción de intervalo y hasta en el 54.3% de los casos, fue posible realizar una citorreducción óptima. (Tabla 3). Con respecto al tamaño tumoral, en el 71.4% de los casos, el tamaño del tumor inicial se encontró dentro del rango de los 11 a 20 cm. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de Frecuencias de presentación de casos por variable

Variable	Indicador	n = 140
		Frecuencia (%)
IMC	$\leq 25 \text{ Kg/m}^2$	37 (26)
	26 a 29 Kg/m ²	33 (24)
	$\geq 30 \text{ Kg/m}^2$	70 (50)
Estadio	III A	5 (3.6)
	III B	4 (2.9)
	III C	122 (87.1)
	IV A	6 (4.3)
	IV B	3 (2.1)
QT Neoadyuvante	$\leq 3 \text{ ciclos}$	6 (4.3)
	4 a 6 ciclos	106 (75.7)
	$\geq 7 \text{ ciclos}$	28 (20)
Citorreducción de Intervalo Optima	Si	76 (54.3)
	No	64 (45.7)
Tamaño de tumor inicial	$\leq 10 \text{ cm}$	16 (11.4)
	11 a 20 cm	100 (71.4)
	$\geq 21 \text{ cm}$	24 (17.1)
Tipo histológico	Seroso	94 (67.1)
	Endometrioide	35 (25)
	Mucinoso	3 (2.1)
	Otro	8 (5.7)
Recurrencia	Si	89 (63.6)
	No	51 (36.4)
Estado actual	Viva	55 (39.3)
	Finada	85 (60.7)

Fuente: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE HGO3, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

De acuerdo al Tipo Histológico, se identificó al tipo Seroso como el más frecuente (94) representando el 67.1% de los casos, seguido de los tipos Endometrioide y Mucinoso, con 25% (35) y 2.1% (3) de los casos respectivamente. (Tabla 3).

El 63.6% de los casos presentaron Recurrencia a 1 año de seguimiento, del total de las pacientes estudiadas, solo el 39.3% actualmente se encuentran vivas. (Tabla 3).

ANALISIS BIVARIADO

Para el análisis de la obesidad se dividió la muestra en 2 grupos de acuerdo al IMC, el grupo **OB** (Obesas) conformado por pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (n=70) y el grupo **NOB** (No obesas) conformado por pacientes con $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ (n=70).

En el grupo **OB** la edad media fue de 55.1 años (s=10.42), en el grupo **NOB** la fue de 57.6 años (s=12.34) con una $p = 0.203$. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de la edad de las pacientes por grupos de estudio

Grupo	Media	s*	Cuartil 50	Rango	Mínima	Máxima
Obesas (OB)	55.17	10.428	54.5	49	33	82
No Obesas (NOB)	57.64	12.342	59	51	30	81

p = 0.203

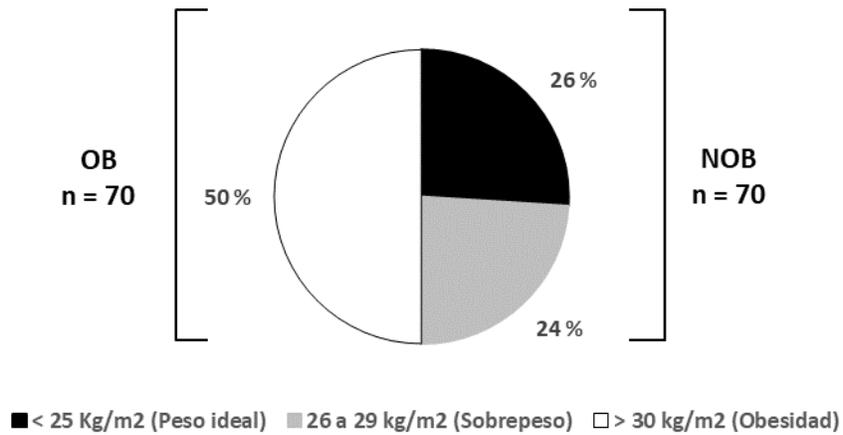
* s = desviación estándar

Fuente: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE HGO3, Centro medico nacional "La Raza", IMSS

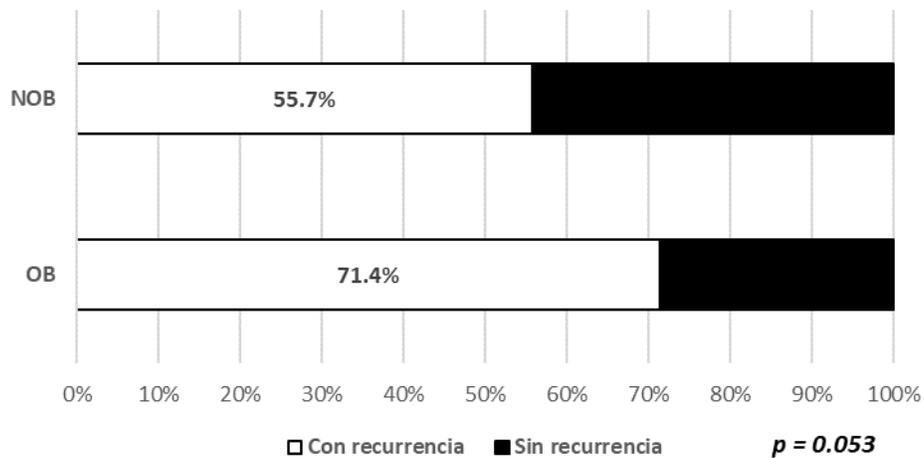
En el grupo **OB** se obtuvieron 70 pacientes con $IMC \geq 30$, En el grupo **NOB** se incluyeron a pacientes con peso ideal (53%) y sobrepeso (47%) con un total de 70 pacientes. (Gráfica 1).

Con respecto a la recurrencia, en el grupo **OB** recurrieron el 71.4% de las pacientes (50) y en el grupo **NOB** el 55.7 % (39), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.053$). (Gráfica 2).

Grafica 1. Distribución de pacientes por grupos de estudio de acuerdo al IMC

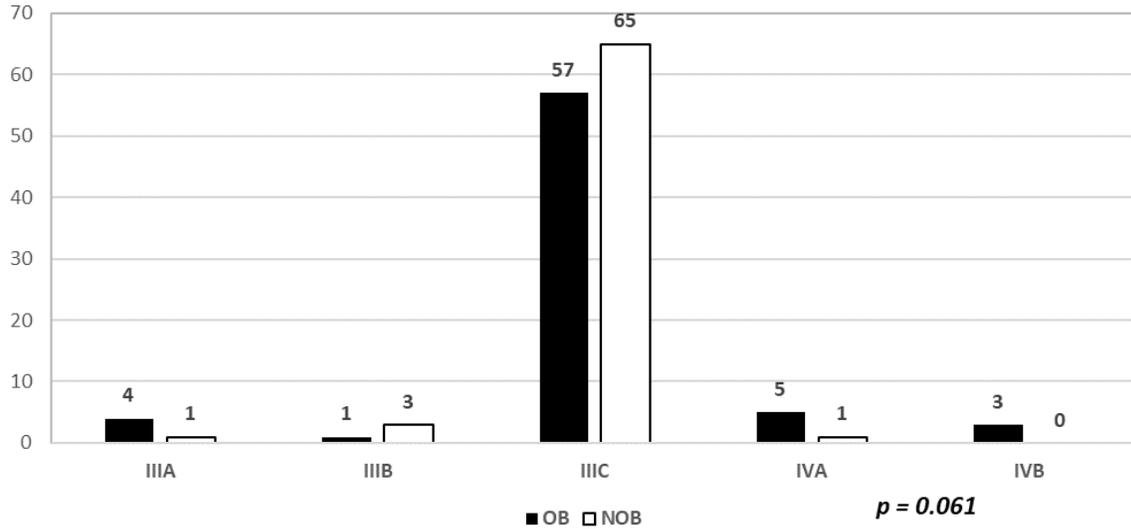


Gráfica 2. Recurrencia por grupo de estudio



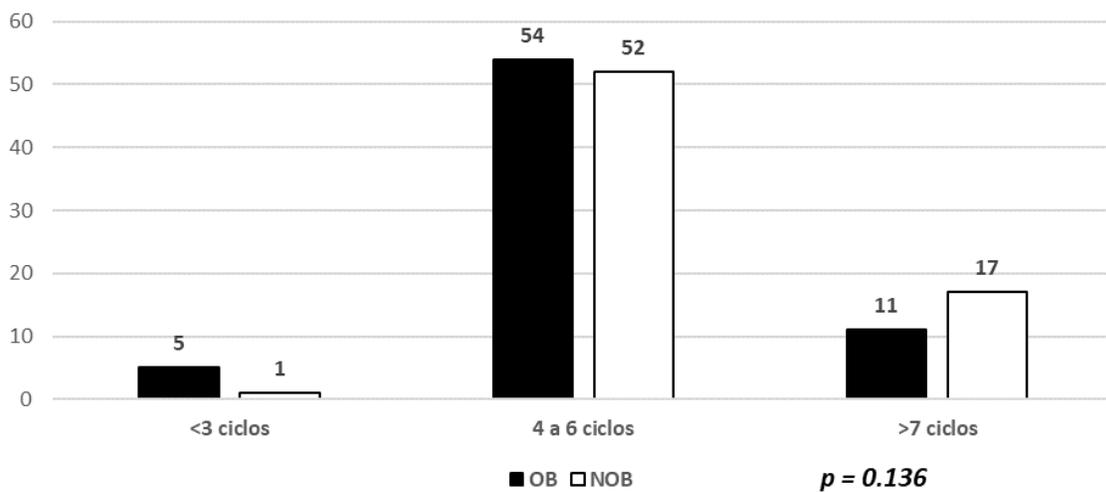
De acuerdo al estadio clínico, en ambos grupos la mayor proporción de las pacientes fue identificada en estadio IIIC (**OB** 57% vs **NOB** 65%) ($p=0.061$). (Gráfica 3).

Gráfica 3. Distribución de pacientes por estadio y grupo de estudio



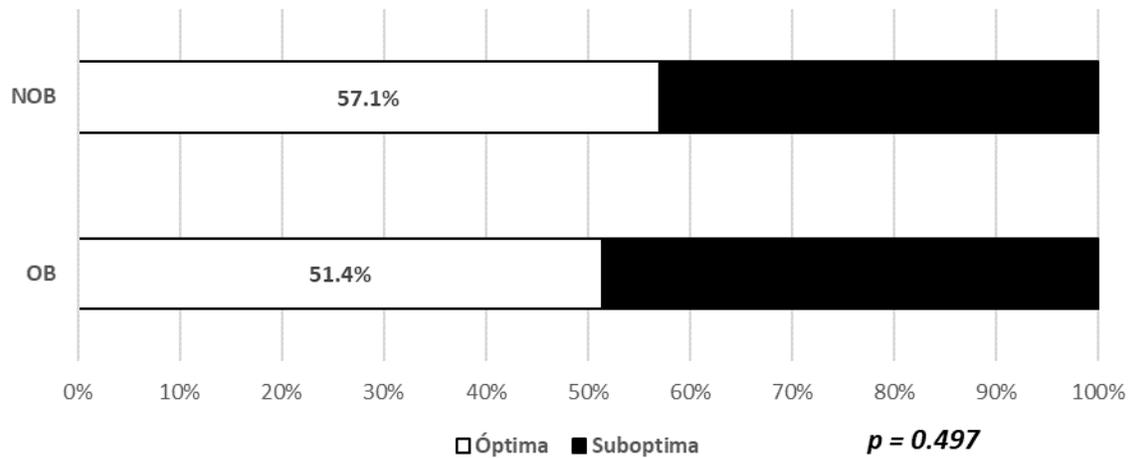
Con respecto a la quimioterapia neoadyuvante, en el grupo **OB** las pacientes con ≤ 3 ciclos administrados correspondieron al 7.1% (5) de los casos, con 4 a 6 ciclos el 77.1% (54) y con ≥ 7 ciclos el 15.7% (11). El grupo **NOB** las pacientes con ≤ 3 ciclos administrados correspondieron al 1.4% (1) de los casos, con 4 a 6 ciclos el 74.3% (52) y con ≥ 7 ciclos el 24.3% (17). no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.136$). (Gráfica 4).

Gráfica 4. Quimioterapia neoadyuvante por grupo de estudio



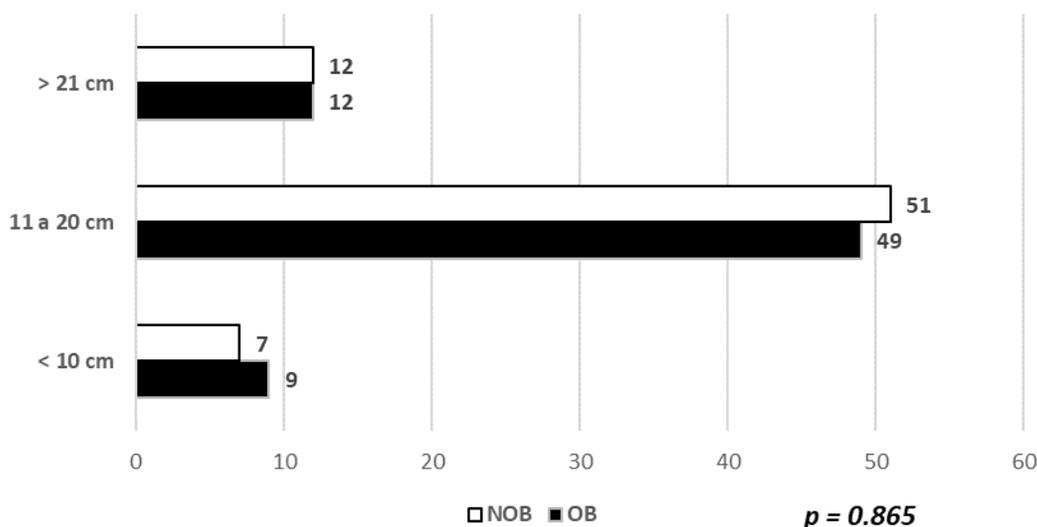
En el grupo **OB** se logró citorreducción de intervalo optima en el 51.4% (36) de los casos, en el grupo **NOB** se logró citorreducción de intervalo optima en el 57.1% (34) de los casos ($p=0.497$). (Gráfica 5).

Gráfica 5. Citorreducción de intervalo por grupo de estudio



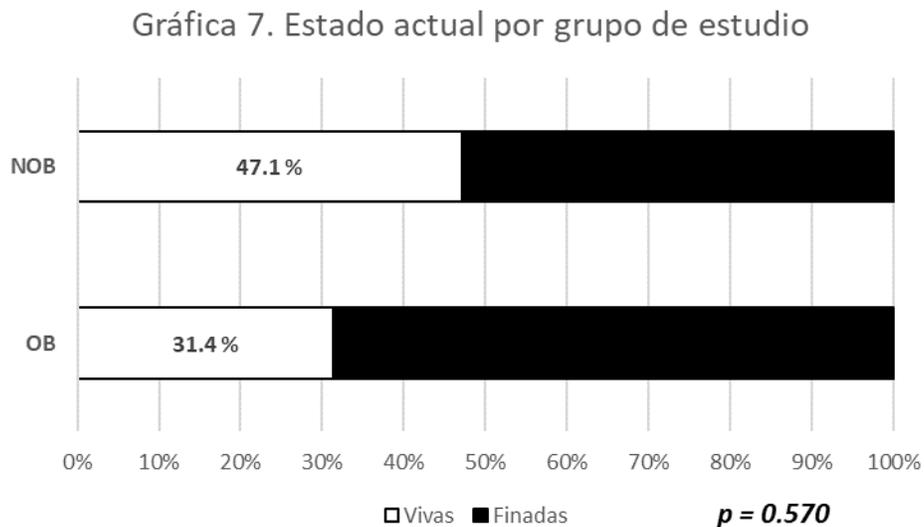
En el tamaño tumoral, el grupo **OB** tuvo un 12.9 % de tumores ≤ 10 cm, 70% de 11 a 20 cm y 17.1% ≥ 21 cm. El grupo **NOB**, tuvo un 10 % de tumores ≤ 10 cm, 72.9% de 11 a 20 cm y 17.1% ≥ 21 cm. ($p=0.865$). (Gráfica 6).

Gráfica 6. Tamaño de tumor inicial por grupo de estudio



De acuerdo al tipo histológico, no hubo diferencia estadística significativa ya que en ambos grupos el tipo seroso fue el que tuvo mayor frecuencia de presentación (**OB** 71.4% vs **NOB** 62.9%). ($p=0.204$).

Con respecto al estado actual de las pacientes, en el grupo **OB** se encuentran vivas el 31.4% (22) de las pacientes y en el grupo **NOB** el 47.1% (33). ($p=0.570$). (Gráfica 7).



El análisis de las características clínicas e histopatológicas de las pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de recurrencia se resume en la Tabla 5.

Se encontró asociación significativa con la ausencia de citorreducción de intervalo óptima ($p = <0.001$), se identificó que hasta el 95% de las pacientes con ausencia de citorreducción óptima recurrieron a 1 año.

Se identificó asociación significativa con el grupo histológico ($p = 0.026$), encontrando que de las pacientes que recurren, hasta el 73% fueron de subtipo seroso.

En cuanto al estado actual de la enfermedad, se identificó que existe mayor mortalidad en las pacientes que recurren a 1 año de seguimiento (93.3%) con una $p = <0.001$.

No se encontró asociación significativa con: edad, IMC, Estadio, QT Neoadyuvante, Tamaño de tumor inicial y obesidad.

Tabla 5. Características clínicas e histopatológicas de las pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de Recurrencia

Variable	Total n=140	Recurrencia		p *
		Sí n = 51	No n = 89	
Edad				
Media	56.1	56.1	56.94	
s	11.451	11.436	11.573	
Cuartil 50	56	56	58	0.627
Mínimo	30	33	30	
Máximo	82	82	78	
Rango	52	49	48	
IMC				
≤ 25 Kg/m ²	37 (26.4)	20 (22.5)	17 (33.3)	0.148
26 a 29 Kg/m ²	33 (23.6)	19 (21.3)	14 (27.5)	
≥ 30 Kg/m ²	30 (50)	50 (56.2)	20 (39.2)	
Estadio				
III A	5 (3.6)	5 (5.6)	0 (0)	0.053
III B	4 (2.9)	3 (3.4)	1 (2)	
III C	122 (87.1)	72 (80.9)	50 (98)	
IV A	6 (4.3)	6 (6.7)	0 (0)	
IV B	3 (2.1)	3 (3.4)	0 (0)	
QT Neoadyuvante				
≤3 ciclos	6 (4.3)	5 (5.6)	1 (2)	0.578
4 a 6 ciclos	106 (75.7)	66 (74.2)	40 (78.4)	
≥7 ciclos	28 (20)	18 (20.2)	10 (19.6)	
Citorreducción de intervalo óptima				
Sí	76 (54.3)	28 (31.5)	48 (94.1)	<0.001
No	64 (45.7)	61 (68.5)	3 (5.9)	

Tamaño de tumor inicial				
<i>≤ 10 cm</i>	16 (11.4)	8 (9)	8 (15.7)	
<i>11 a 20 cm</i>	100 (71.4)	62 (69.7)	38 (74.5)	0.142
<i>≥ 21 cm</i>	24 (17.1)	19 (21.3)	5 (9.8)	
Tipo Histológico				
<i>Seroso</i>	94 (67.1)	65 (73)	29 (56.9)	
<i>Endometrioides</i>	35 (25)	16 (18)	19 (37.3)	0.026
<i>Mucinoso</i>	3 (2.1)	1 (1.1)	2 (3.9)	
<i>Otro</i>	8 (5.7)	7 (7.9)	1 (2)	
Obesidad				
<i>Si</i>	70 (50)	39 (43.8)	31 (60.8)	
<i>No</i>	70 (50)	50 (56.2)	20 (39.2)	0.053
Estado actual				
<i>Viva</i>	55 (39.3)	6 (6.7)	49 (96.1)	
<i>Finada</i>	85 (60.7)	83 (93.3)	2 (3.9)	<0.001

* Chi-cuadrado de Pearson

Fuente: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE HGO3, Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

ANALISIS MULTIVARIADO

Para el análisis multivariado se utilizó regresión logística como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Factores de riesgo para la producción de recurrencia en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados estudiados por análisis multivariado*

Factor de riesgo	p	OR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Presencia de Obesidad	0.710	1.341	0.285	6.301
Ausencia de Citorreducción de intervalo óptima	0.009	10.916	1.82	65.481

a. Variables especificadas en el paso 1: Obesidad, Citorreducción de intervalo óptima

* Regresión logística múltiple, OR = odds ratio (razón de momios).

Fuente: Departamento de Ginecología Oncológica, UMAE HGO3, Centro medico nacional "La Raza", IMSS

Se encontró que, la presencia de obesidad no está asociada a la recurrencia en pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados a 1 año de seguimiento (OR 1.341 [IC 95%, 0.285 - 6.301]; $p=0.710$).

Se observó que la ausencia de citorreducción de intervalo optima, se encuentra asociada como factor de riesgo independiente para la presencia de recurrencia en pacientes con estadios avanzados (OR 10.916 [IC 95%, 1.82-65.4]; $p=0.009$).

Ninguna otra variable de las analizadas mostró diferencia estadísticamente significativa para la presencia de recurrencia.

DISCUSIÓN

Es bien sabido que la obesidad produce una condición fisiológica que constituye un factor de riesgo para diferentes patologías, entre las cuales se encuentran la diabetes tipo 2, hipertensión arterial, patologías cardiovasculares, y diferentes tipos de cáncer. ⁽³⁸⁾

La asociación entre obesidad y algunos cánceres como el de endometrio y mama ha sido bien demostrada ⁽³⁹⁾, sin embargo, la asociación con el cáncer de ovario es menos clara. Con el objetivo de analizar si la obesidad influye como factor de riesgo para la presencia de recurrencia en pacientes con COE en estadios avanzados (estadio \geq III) a 1 año de seguimiento se analizaron los siguientes datos:

De acuerdo al estudio realizado por Schouten ⁽²⁶⁾, la incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, la edad promedio al momento del diagnóstico identificada de 63 años y el 70% de las pacientes se estadificó con enfermedad avanzada, en nuestro estudio, la edad promedio de las pacientes (todas las pacientes tuvieron enfermedad en estadios avanzados) discrepa con lo reportado en la literatura ya que este fue de 56.4 años, con una mínima de 30 y máxima de 83 años, con $s=11.451$, lo que puede obedecer a distintos factores demográficos y a la exposición a factores de riesgo para cáncer de ovario a una edad más temprana en la población mexicana, por lo que sería necesario analizar de forma dirigida los factores que influyen en esta diferencia de presentación.

En cuanto al tipo histológico, se encontró correlación entre los resultados de nuestro estudio con lo reportado en la literatura mundial, en donde Grabowski et al ⁽⁵⁶⁾, refiere al subtipo seroso como el de mayor frecuencia de presentación con 69%, siguiéndole el endometriode con un 23%. En nuestro estudio los porcentajes de presentación fueron: Seroso 67.1%, Endometriode 25%, Mucinoso 2.1% y otros 5.7%. Tras el análisis bivariado no encontramos diferencia estadísticamente significativa para el tipo histológico al estudiar la obesidad, sin embargo, en el

análisis de las recurrencias, se encontró que el subtipo seroso es estadísticamente significativo para la presencia de recurrencia independientemente de la presencia o ausencia de obesidad.

Se sabe que la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de ovario es una alternativa razonable en pacientes con estadio IIIC voluminosos y/o no operables de inicio o estadios IV pues genera más tasas de citorreducción completa a diferencia de las pacientes con citorreducción primaria (52% vs 20%) ⁽⁵⁷⁾. En nuestro estudio todas las pacientes incluidas fueron estadios avanzados e independiente de la presencia o ausencia de obesidad el estadio prevalente fue IIIC (OB 57% vs NOB 65%) sin encontrar diferencia estadísticamente significativa.

Hasta el momento no existe un consenso internacional sobre el número de ciclos de QT neoadyuvante que debería recibir una paciente, previo al intento de una citorreducción de intervalo, sin embargo, es bien aceptado en distintos centros hospitalarios la administración de 4 a 6 ciclos de platinos / taxanos. De acuerdo a los datos obtenidos en nuestra investigación, la mayoría de las pacientes (75.7%) recibieron de a 4 6 ciclos de QT neoadyuvante, obteniendo una tasa de citorreducción de intervalo optima total del 54.3% lo que corresponde con lo reportado en la literatura. De acuerdo al análisis bivariado no se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la citorreducción de intervalo óptima entre pacientes obesas y no obesas.

A pesar de que el tratamiento inicial con cirugía y quimioterapia basada en platino suele ser efectivo, el 70% de las pacientes en estadio III presentarán una recurrencia de acuerdo a lo reportado por Leitzmann ⁽³⁰⁾, y de acuerdo a lo reportado por Gomez et al ⁽³²⁾ el mayor número de recurrencias se identificaran dentro del 1er año de seguimiento. En nuestra investigación hasta el 63.9% de las pacientes recurrieron a 1 año de seguimiento, al comparar el grupo OB vs el grupo NOB no encontramos diferencia estadísticamente significativa por lo que podemos suponer que la obesidad no se asocia de manera significativa a la presencia de recurrencia

en pacientes con COE en estadios avanzados a 1 año de seguimiento. Sin embargo, cabe mencionar que hasta el 93.3% de las pacientes en las cuales no se logró citorreducción de intervalo óptima recurrieron, por lo que consideramos a la ausencia de citorreducción de intervalo optima como un factor de riesgo para recurrencia.

De acuerdo a lo reportado por Protani ⁽⁴³⁾, las personas no obesas tendrían una mejor sobrevida al cáncer de ovario versus las obesas, sin embargo, de acuerdo a los resultados de nuestro estudio, solo el 39% de las pacientes estudiadas se encuentran vivas, independientemente de la presencia o ausencia de obesidad (31.4% vs 47.1%).

De acuerdo a nuestro estudio, la presencia de recurrencia en el tipo de pacientes estudiadas, es más probable si durante la citorreducción de intervalo no ha sido posible la citorreducción óptima, independientemente de la presencia o ausencia de obesidad, por lo la cirugía de máximo esfuerzo resultaría clave para el mejor pronóstico del tipo de pacientes estudiadas.

CONCLUSIONES

La obesidad, no representa un factor de riesgo para recurrencia en pacientes diagnosticadas con estadios avanzados (estadio \geq III) a 1 año de seguimiento.

Las recurrencias se presentaron en más de la mitad de las pacientes diagnosticadas con estadios avanzados (estadio \geq III) a 1 año de seguimiento independientemente de la presencia o ausencia de obesidad, sin embargo, es más probable que se presente recurrencia si la citorreducción de intervalo no ha sido óptima.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y RECURRENCIA A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO EN ESTADIOS AVANZADOS EN EL HGO3 CMN LA RAZA

ACTIVIDAD	PROGRAMADO	REALIZADO
Elaboración de protocolo	Julio 2019	Julio 2019
Solicitud de registro del protocolo ante el Comité de Investigación	Agosto 2019	Agosto 2019
Capacitación encuestador o Colección de información	Agosto 2019	Agosto 2019
Colección de Información	Agosto 2019	Septiembre 2019
Captura de datos	Octubre 2019	Septiembre 2019
Análisis de Datos	Noviembre 2019 Diciembre 2019	Septiembre 2019
Interpretación de Resultados	Diciembre 2019 Enero 2019	Octubre 2019
Formulación de reporte	Enero 2019 Febrero 2019	Octubre 2019

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrera CA, Rodríguez GA, Molina AMA. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013; 51 (3): 292-299.
2. Suárez CW, Sánchez OAJ, González JJA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017; 44 (3): 226-233.
3. Rosales R. Antropometría en el diagnóstico de pacientes obesos; una revisión. *Nutrición Hospitalaria.* 2012; 27 (6): 1803-1809.
4. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world- a growing challenge. *New England Journal Med* 2007; 356 (3): 213-215.
5. Barquera S, Campos NI, Hernández BL, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Pública de México.* 2013; 55 (2): 151-160.
6. Hernández AM, Rivera DJA, Shamah LT, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Instituto Nacional de Salud Pública. 2016; 43 (4): 187-192.
7. Shamah LT, Amaya CMA, Cuevas N. L. Desnutrición y obesidad: doble carga en México. *Revista Digital Universitaria.* 2015; 16 (5): 1-17.
8. Aguirre BH, García TJF, Vázquez HMC, et al. Panorama general y programas de protección de seguridad alimentaria en México. *Rev. Méd Electrón* 2017; 39 (1): S741-S749.
9. González E. Origen fetal de enfermedades expresadas en la edad adulta. *Actualización en Nutrición.* 2010; 11 (4): 303-314
10. Chacín M, Rojas J, Pineda C, et al. Predisposición humana a la obesidad, síndrome metabólico y diabetes: El genotipo ahorrador y la incorporación de los diabetogenes al genoma humano desde la Antropología Biológica. *Síndrome Cardiometabólico.* 2011; 1 (1): 11-23.
11. Fausto GJ, Valdez LRM, Aldrete RMG, et al. Antecedentes históricos sociales de la obesidad en México. *Investigación en Salud.* 2006; VIII (2): 91- 94

12. Durán AS, Fernández GE, Fehrmann RP, et al. Menos horas de sueño asociado con sobrepeso y obesidad en estudiantes de nutrición en una universidad chilena. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016; 33 (2): 264-268.
13. Rivera DJA, Hernández AM, Aguilar SCA, et al. Obesidad en México: Recomendaciones para una política de Estado. México: UNAM; 2015. 15 (4): 147-155.
14. Martínez E. A. La consolidación del ambiente obesogénico en México. *Estudios Sociales*. 2017; 50 (27) 213-225
15. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58 (2): 71-96.
16. Risch HA, Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (1): 1774 - 1786.
17. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371 (1): 303-314
18. Tapia V, Gabler F, Muñoz M, et al. Tyrosine kinase A receptor (trkA): a potential marker in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 12 (1): 13-23.
19. Julio-Pieper M, Lozada P, Tapia V, et al. Nerve growth factor induces vascular endothelial growth factor expression in granulosa cells via a trkA receptor / mitogen - activated protein kinase extracellularly regulated kinase 2-dependent pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (8): 3065-3071.
20. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovich S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13 (11): 9-22.
21. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104 (1): 487-501.
22. C Bast, Jr, Donald W Kufe, Raphael E Pollock, et al. *Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis*. Atlanta, USA: editorial Decker Ltda. 2003; 95-115.
23. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002; 108: 153-164

24. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115: 812-822.
25. Yancik R, Ries L, Yates J. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result program data. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 154: 639-642.
26. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, et al, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (4): 902-912.
27. Berek S, Neville F, Hacker P. *Oncología Ginecológica*. Lippincott Williams & Wilkins. 5ª edición. 2014:180-188.
28. Van-Burg M, Van-Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-634.
29. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43 (4): 690-709.
30. Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115: 812-822.
31. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 22 (2): 251-262.
32. Gomez Archila JD, Lopez Lopez JL, Factores asociados a la citorreducción quirúrgica óptima de intervalo en pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado en el HGO 3 CMN La Raza [master's thesis]. CDMX: UNAM; 2018. 63 p.
33. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCO 2000). *Ann Oncol*; 16 (Supplement 8) VIII 7- VIII 12.
34. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.

35. Pfisterer J, Harter P, Canzler U, et al. The role of surgery in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (Suppl.3), 195-198.
36. Eisenhauer EA, Vermorken JB, Van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 963-968.
37. Ferrandina G, Impact of pattern of recurrence on clinical outcome of ovarian cancer patients: Clinical considerations, *European Journal of Cancer* 2006, [consultado el 12 de marzo del 2019], doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.025.
38. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 57-88.
39. Aguilar Cordero MJ, Neri Sánchez M, Padilla López CA, et al. Overweight, obesity in women and its implication in breast cancer: age of diagnosis. *Nutr Hosp* 2012; 27 (5): 1643 - 1647.
40. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007; 43 (4): 690-709.
41. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (4): 902-912.
42. Leitzmann MF, Koenig C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 2009; 115: 812-822.
43. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 22 (2): 251-262.
44. Protani MM, Nagle CM, Webb PM. Obesity and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5 (7): 901-910
45. Wolfberg AJ, Montz FJ, Bristow RE. Role of obesity in the surgical management of advanced stage ovarian cancer. *J Reprod Med* 2004;49 (6): 473-476.

46. Barrett SV, Paul J, Hay A, et al. Does body mass index affect progression-free or overall survival in patients with ovarian cancer? Results from SCOTROC I Trial. *Annals Oncol* 2008; 19: 898–902.
47. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, et al. Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006; 107: 1520–1524.
48. WHO (world Health Organization) [Internet]. Actualización Agosto del 2018, Datos y cifras, [consultado el 12 de marzo del 2019], disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>
49. INH (Instituto nacional del cáncer de EE.UU.) [Internet]. Actualización 13 de septiembre del 2018, Diccionario de cáncer, [consultado el 12 de marzo del 2019], disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/recidiva>
50. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. España [Internet]. Actualización 2018, Diccionario de la lengua española, [consultado el 29 de junio del 2019], disponible en: <https://dle.rae.es/?id=EN8xffh>
51. INH (Instituto nacional del cáncer de EE.UU.) [Internet]. Actualización 13 de septiembre del 2018, Diccionario de cáncer, [consultado el 12 de marzo del 2019], disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/terapia-neoadyuvante>
52. Seir Cortés, Daniel Botello, Rocío Brom, et al. Conceptos Básicos de los Procedimientos Quirúrgicos en Carcinoma Epitelial de Ovario. *Cancerología* 2; Suplemento 1 (2007): s25-s30
53. INH (Instituto nacional del cáncer de EE.UU.) [Internet]. Actualización 13 de septiembre del 2018, Diccionario de cáncer, [consultado el 12 de marzo del 19], disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/estadio>
54. INH (Instituto nacional del cáncer de EE.UU.) [Internet]. Actualización 13 de septiembre del 2018, Diccionario de cáncer, [consultado el 12 de marzo del 19], disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/histologia>

55. INH (Instituto nacional del cáncer de EE.UU.) [Internet]. Actualización 13 de septiembre del 2018, Diccionario de cáncer, [consultado el 12 de marzo del 19], disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tumor-inicial>
56. J.P. Grabowski, P. Harter, et al. Outcome of immediate re-operation or interval debulking after chemotherapy at a gynecologic oncology center after initially incomplete cytoreduction of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 126 (2012) 54–57.
57. Siriwan T, Sumonmal M, Malinee L, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database. Syst Rev* 2014.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y RECURRENCIA A 1 AÑO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON CANCER DE OVARIO EN ESTADIOS AVANZADOS EN EL HGO3 CMN LA RAZA

		FOLIO		
EDAD	_____	AÑOS		
IMC	_____	KG/M2		
OBESIDAD	SI ()	NO ()		
CICLOS DE QUIMIOTERAPIA				
NEOADYUVANTE	≤ 3 ()	4 - 6 ()	≥ 7 ()	
ESTADIO	III A ()	III B ()	III C ()	
	IV A ()	IV B ()		
TAMAÑO TUMORAL INICIAL	≤ 10 ()	11-20 ()	≥ 21 ()	
TIPO HISTOLOGICO	SEROSO	()		
	MUCINOSO	()		
	ENDOMETRIOIDE	()		
	OTRO	()		
CITORREDUCCION DE INTERVALO OPTIMA	SI ()	NO ()		
RECURRENCIA	SI ()	NO ()		
ESTADO ACTUAL	VIVA ()	FINADA ()		
DR JARED BONIFACIO ORTEGA ROJAS		FIRMA		