



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES

Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales

**Carrera de Posgrado
ESPECIALIDAD EN BIOQUÍMICA CLÍNICA
Área Endocrinología**

**SINDROME METABOLICO Y RECEPTORES HORMONALES EN PACIENTES
CON CANCER DE MAMA DE LA CIUDAD DE ENCARNACIÓN,
ITAPUA - PARAGUAY**

Autor: Bqca. Esmilce Valdez

Director: Bqca. Esp. María Tibolla

Co- director: Mgter. Carolina Zacharzewski

AÑO: 2021

Agradecimientos

A Dios, por ser mi fortaleza

A mi familia, por su apoyo incondicional

A mi Directora Bqca. Esp. María Tibolla y Co- directora Mgter. Carolina Zacharzewski, muy agradecida por su tiempo, paciencia, apoyo y dedicación constante con sus conocimientos para lograr la culminación del trabajo

Al Hospital Día Oncológico, la directora, la nutricionista y la secretaria, por la autorización y el aporte de información brindada para la elaboración de mi tesis

Índice

Resumen	6
Introducción.....	7
Generalidades	7
Cáncer de Mama.....	7
Factores de riesgo.....	7
Clasificación.....	8
Riesgo de recurrencia y mortalidad.....	9
Síndrome Metabólico	9
Componentes del síndrome metabólico y su relación con el cáncer de mama	10
Tratamiento de Cáncer de Mama	13
Cirugía.....	13
Radioterapia	13
Tratamiento sistémico	13
Tratamiento del Cáncer de Mama y el Síndrome Metabólico	15
Objetivos	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos.....	18
Materiales y Métodos	19
Tipo de estudio y diseño.....	19
Población estudiada.....	19
Aspectos Éticos	19
Metodología de trabajo.....	20
Definición de variables y criterio diagnóstico.....	20
Criterio diagnóstico del Síndrome Metabólico	21
Análisis Estadístico	21
Resultados	22
Discusión	28
Conclusiones.....	32
Bibliografía	33
Abreviaturas	39
Anexos	40

Lista de tablas

Tabla 1. Criterios para síndrome metabólico NCEP ATP III	10
Tabla 2. Clasificación de la obesidad según la OMS	11

Resumen

El cáncer de mama se encuentra entre los tumores más comunes en la mujer. En su desarrollo intervienen factores genéticos y ambientales. El síndrome metabólico constituye un factor de riesgo y del pronóstico de la enfermedad. Algunos tumores presentan receptores de hormonas, estrógeno y/o progesterona; la identificación de los mismos determina el tipo de tratamiento a aplicar. El conocimiento del síndrome metabólico y de los receptores hormonales en el cáncer de mama es de suma importancia, ya que permite establecer el tratamiento más apropiado a instaurar a fin de disminuir la morbimortalidad de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de síndrome metabólico y la presencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del Hospital Día Oncológico del Barrio Chaípe de la ciudad de Encarnación, Itapúa- Paraguay.

El trabajo que se ha desarrollado es de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes que concurrieron al Hospital Día Oncológico en el periodo de noviembre del 2015 a junio del 2018, con diagnóstico de cáncer de mama. Los datos de las variables a estudiar se obtuvieron a través de una ficha de recolección de datos.

El grupo estudiado estuvo constituido por 42 pacientes con cáncer de mama, la mediana de edad fue de 54 (RIQ:45-64) años, de las cuales 23 aún no habían recibido tratamiento y 19 estaban bajo tratamiento. El 83% de las pacientes fueron posmenopáusicas. Se encontró que un 43% de las mujeres presentaron Síndrome Metabólico. El 67% expresaron ambos receptores de estrógenos y progesterona. El 83% fue positivo para receptores de estrógenos y 69% positivo para receptores de progesterona. No se encontraron diferencias significativas al comparar el IMC y los parámetros bioquímicos como el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y glicemia entre las pacientes sin tratamiento y aquellas que estaban recibiendo tratamiento. No observamos asociación entre el Índice de Masa Corporal y los receptores hormonales en las pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama, Síndrome metabólico, Receptores hormonales

Introducción

Generalidades

El cáncer de mama (CM) es la enfermedad maligna más frecuente entre las mujeres alrededor del mundo (1). Su incidencia aumenta con la edad y, al margen de la constitución genética, se reconocen en su etiología factores endocrino-metabólicos y ambientales, como la obesidad (2).

Se considera, que la mayoría de los cánceres de mama son consecuencia de diferente exposición a factores ambientales. La mayor influencia para el riesgo de cáncer de mama, constituyen los factores reproductivos, la obesidad, el consumo de alcohol, el uso de hormonas exógenas y en menor medida, el tipo de dieta y la falta de actividad física (3).

La obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CM en mujeres posmenopáusicas. El tejido adiposo se comporta como un tejido endocrino metabólicamente activo que provoca un aumento de las hormonas sexuales circulantes, resistencia a la insulina y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (4).

Estos cambios metabólicos conjuntamente conducen al desarrollo del síndrome metabólico (SM) (5), que es un trastorno complejo formado por un grupo de factores de riesgo cardiovascular y de cáncer de mama (6). El incremento en la incidencia de CM en las últimas décadas, ha ido acompañado de un aumento de la frecuencia de SM (7).

Diversos estudios demostraron que la obesidad y el sobrepeso originan fenotipos agresivos de cáncer de mama, independiente de la presencia o no de menopausia. Además, el subtipo de cáncer más comúnmente encontrado en mujeres posmenopáusicas con índice de masa corporal elevado, es el cáncer de mama positivo para receptor de estrógeno o progesterona (8).

Cáncer de Mama

Debido a su alta incidencia y mortalidad, el CM sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial. La causa de esta neoplasia es multifactorial. La caracterización de factores genéticos y los factores de riesgo ambientales y hormonales, son cada vez más importantes para la prevención de la enfermedad (9), siendo los casos hereditarios los menos comunes (10).

Factores de riesgo

La edad es el factor de riesgo más importante, la probabilidad de adquirir la enfermedad aumenta con la edad; aunque este incremento es menos acentuado después de la menopausia (11).

Las mujeres cuyas madres, hermanas o hijas tuvieron CM tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, el riesgo es mayor si han desarrollado el CM antes de la menopausia y en aquellas donde se presenta antecedentes de dos o más familiares de primer o segundo grado (12).

Además de la historia familiar, se conocen también otros factores genéticos importantes como factores de riesgo. Mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 se han identificado en cáncer de mama y ovario hereditario (9). Menos del 1% de los cánceres de mama se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen supresor del tumor p53 asociado como elemento subyacente en pacientes con síndrome de Li- Fraumeni (13).

Un factor de riesgo importante constituye la exposición prolongada a estrógenos endógenos, sobre todo durante los primeros decenios de la vida. Por consiguiente, la menarquía precoz, la menopausia tardía, nuliparidad, embarazo tardío y menor cantidad de meses de lactancia, prolongan el tiempo de exposición a concentraciones elevadas de estrógenos del ciclo menstrual lo cual aumenta el riesgo de cáncer de mama (13). Se registró una relación entre el uso de hormonas exógenas, como la terapia de reemplazo hormonal y los anticonceptivos, con el desarrollo de CM. El mecanismo por el cual se asocian a los estrógenos con mayor riesgo se debe a la estimulación del tejido mamario anormal actuando como mitógeno (14).

Es reconocida la relación entre obesidad y cáncer de mama desarrollado en la posmenopausia, pero es menos clara la asociación antes de la menopausia (15). Las mujeres obesas tienen un mayor riesgo de desarrollar CM después de la menopausia comparado con aquellas mujeres no obesas; lo cual se explica por niveles más elevados de estrógenos en circulación de mujeres con sobrepeso, entre un 50-100% mayor, que en las delgadas. Quedando así expuestas a un mayor estímulo hormonal el parénquima mamario en las mujeres con obesidad (16).

Clasificación

El CM es una enfermedad heterogénea y progresiva, clasificada en dos grupos teniendo en cuenta los aspectos histopatológicos: in situ e invasor, el más frecuente que representa el 70 a 80% corresponde al carcinoma ductal infiltrante, y varios subtipos específicos entre ellos: tubular, coloide, medular, lobulillar y papilar de mejor pronóstico. El sistema TNM (Tumor, Nódulo, Metástasis) permite establecer la extensión del cáncer, que se subdivide en diferentes etapas clínicas, correlacionadas con la tasa de supervivencia (17).

También es posible clasificar al cáncer de mama según la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos (IHC) de los receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2- neu), también

conocido como ErbB23; que clasifican esta expresión como luminal A (RE/RP positivo, HER2-neu negativo), luminal B (RE/RP positivo, HER2-neu positivo), no luminal HER2-neu (RE/RP negativo, HER2-neu positivo) y el triple negativo (RE/RP/HER2-neu negativo) (18). Alrededor del 75 a 80% de los cánceres de mama son receptores hormonales positivos, 15 a 20% HER2-neu positivos y 10 a 20% son triple negativo; estos últimos determinados por receptores hormonales y HER2-neu negativos y su diagnóstico es por exclusión (17).

La presencia de RE en el tumor es un predictor de respuesta a la terapia hormonal y de un mejor pronóstico, de igual manera como la síntesis de RP es estrógeno dependiente, su expresión también indica una respuesta al tratamiento endócrino. La proteína HER2-neu cumple una importante función en la regulación del crecimiento celular, la sobreexpresión de esta proteína promueve la producción y progresión del cáncer; indicando un mal pronóstico (19).

Riesgo de recurrencia y mortalidad

Es importante conocer los factores de riesgo que influyen en la incidencia del cáncer de mama, como así también aquellos que influyen en la recurrencia de la enfermedad. El CM triple negativo tiene indicadores pronósticos desfavorables que afectan la tasa de morbilidad y mortalidad, también tiene mayor tasa de recidiva en relación con otros subtipos de CM, principalmente en los primeros cinco años (17).

Las mujeres con CM que presentan obesidad tienen mayor recurrencia y peor pronóstico que las pacientes delgadas. El incremento del IMC (Índice de masa corporal) se asoció significativamente con aumento en la tasa de mortalidad por CM, siendo mayor la proporción en mujeres con mayor incremento del IMC. Asimismo, mujeres con CM en etapas clínicas tempranas, el IMC al momento del diagnóstico se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad; presentando aquellas pacientes con IMC elevado mayor riesgo de tener metástasis a distancia a largo plazo y mayor riesgo de muerte por CM en comparación con las pacientes con IMC menor (17).

Se ha propuesto que los trastornos metabólicos, como la obesidad y la resistencia a la insulina, están implicados en la patogenia y la progresión del CM. Además, se ha asociado al SM como factor pronóstico en mujeres con cáncer de mama, debido a su presencia en aquellas formas más agresivas del tumor; lo que determinó un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad en estas pacientes según mostraron algunos estudios (20).

Síndrome Metabólico

El SM se define como un conjunto de alteraciones que incrementa el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, así como hipertensión

arterial, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles del colesterol HDL (Col HDL) y exceso de grasa alrededor de la cintura. Además, existe evidencia que el SM tiene relación con la prevalencia e incidencia de CM, probablemente agravado por tratamientos para el cáncer como la quimioterapia (21).

Uno de los criterios más utilizados para la identificación del SM es el propuesto por el Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP-ATP III) que reconoce al SM como la presencia de tres de las cinco condiciones siguientes: obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia en ayunas, hipertrigliceridemia, y concentraciones disminuidas de la fracción de lipoproteínas de alta densidad del colesterol (22).

Tabla 1. Criterios para síndrome metabólico NCEP ATP III

Programa de educación nacional sobre colesterol (NCEP-ATP III) Al menos tres de los siguientes criterios: Circunferencia de cintura > 102 cm para hombres, > 88 cm en mujeres. Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl Lipoproteínas de alta densidad (HDL): < 40 mg/dL para hombres y < 50 mg/dL en mujeres T/A * $\geq$ 130-85 mmHg Glucosa en ayunas $\geq$ 110 mg/dl
--

Fuente: Vargas Hernández et al (2014) (17)

** T/A: Tensión arterial*

Se ha observado que los componentes aislados del SM pueden tener una asociación débil con el CM, mientras que su combinación puede incrementar el riesgo y pronóstico de la enfermedad. Otros estudios también afirman dicha asociación, pero cuando se trata de mujeres posmenopáusicas (23).

Las mujeres con CM tienen una prevalencia elevada de SM en comparación con el grupo de mujeres sin la enfermedad, según lo mencionan algunos estudios (24). Los mecanismos por los cuáles este síndrome se asocia al cáncer siguen siendo en gran parte desconocidos. EL SM podría influir en el riesgo de CM a través de efectos sobre vías de señalización interrelacionadas que comprenden la insulina, estrógenos, factores de crecimiento y citoquinas (15) (17).

Componentes del síndrome metabólico y su relación con el cáncer de mama

Obesidad y cáncer de mama

Actualmente la obesidad es un estado patológico y existe cada vez mayor evidencia de su relación con otras enfermedades, como las cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y últimamente el cáncer (25). Según lo planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

la clasificación de obesidad basada en el IMC, el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metro; el punto de corte para definir la obesidad es de un valor de IMC igual o mayor a 30 Kg/m², el de sobrepeso a valores de 25 a 29,9 kg/m² y para la normalidad valores de IMC de 18,5 a 24,9 Kg/m² (26).

Tabla 2. Clasificación de la obesidad según la OMS

Clasificación	IMC (kg/m²)	Riesgo Asociado a la salud
Normo Peso	18.5 – 24.9	Promedio
Exceso de Peso	≥ 25	
Sobrepeso o Pre Obeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad Grado I o moderada	30 – 34.9	Aumento moderado
Obesidad Grado II o severa	35 - 39.9	Aumento severo
Obesidad Grado III o mórbida	≥ 40	Aumento muy severo

Fuente: Moreno (2012) (26)

Actualmente existe una evidencia significativa que un exceso de grasa corporal constituye un factor de riesgo independiente, para una mayor incidencia y peor pronóstico de CM. Esta asociación es, sobre todo cierta para el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico, mientras que otros estudios informaron que la obesidad ofrece una protección contra el desarrollo del cáncer de mama premenopáusico. Sin embargo, la obesidad perjudica la supervivencia en mujeres premenopáusicas con cáncer recientemente diagnosticadas (27).

Los mecanismos por los cuales la obesidad causa la génesis del tumor no se encuentran aclarados. Es conocido que los estrógenos son fundamentales para el desarrollo y el crecimiento mamario normal, y tienen un papel principal en el desarrollo y progresión de la neoplasia maligna. De esta forma, aumenta el riesgo de CM una mayor exposición a estrógenos y o un incremento de la expresión del RE en las células epiteliales mamarias. El rol de estrógenos en la obesidad procede de la fuerte asociación de las concentraciones circulantes de estas hormonas y el aumento de tejido adiposo después de la menopausia. En las mujeres posmenopáusicas, el tejido adiposo constituye el principal lugar de síntesis de estrógenos, incrementada por la edad y por el índice de masa corporal (15).

Además, existen otros factores adicionales asociados con la obesidad, principalmente de localización abdominal, como la hiperinsulinemia e insulinoresistencia, que podrían estar involucrados en el desarrollo del CM, como lo demuestran numerosas evidencias; esto conduce a la intolerancia a la glucosa, a alteraciones lipoproteicas con potencialidad aterogénica y a hipertensión, conformando así el conjunto de manifestaciones del SM (15).

Alteraciones de la glucemia y cáncer de mama

Se ha comprobado que la glucosa y otros factores relacionados con el metabolismo de la glucosa, como la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) pueden favorecer el desarrollo del cáncer de mama (28). Otros estudios indican que los niveles elevados de insulina en suero se asocian positivamente con el riesgo de CM posmenopáusico (29).

Los mecanismos fisiopatológicos mediante el cual la glucosa promueve el desarrollo del tumor no son del todo conocidos. Se demostró que la hiperglucemia aumenta significativamente la proliferación celular, a causa de la activación de diversos factores que aceleran el ciclo celular; lo que conduce al crecimiento excesivo de las células malignas (30). También se considera una acción sinérgica de la insulina y los estrógenos en el efecto proliferativo y tumorigénico de las células mamarias (15).

Además, la presencia de hiperglucemia e hiperinsulinemia se asocia con mal pronóstico en pacientes con la enfermedad. Pacientes con CM y DM2 que presentan valores elevados de hemoglobina A1c (HbA1c) tienen una mayor tasa de mortalidad (17).

Alteraciones lipoproteicas y cáncer de mama

Diversas investigaciones publicadas han sugerido la relación de lípidos y cáncer; en éstas se correlacionan las alteraciones lipídicas y la oncogénesis. Debido a que existe un mayor requerimiento de lípidos para la biosíntesis de nuevas membranas celulares durante procesos neoplásicos, las células cumplen estas demandas modificando el metabolismo a través de la síntesis o degradación de las fracciones de lipoproteínas (31).

Algunos estudios mostraron una asociación del CM con incrementos en el plasma de CT, TG y/o disminución de Col HDL. Así también otros estudios han observado que algunas pacientes mostraron en el momento de diagnóstico alteraciones compatibles con síndrome metabólico, con aumento de TG, disminución de Col HDL y exceso de grasa abdominal en comparación a controles sanas (15).

Presión arterial y cáncer de mama

La hipertensión es un componente aceptado del síndrome metabólico, cuyo inicio es multifactorial, destacándose el aumento de la rigidez de la pared arterial y el estado de hiperinsulinemia (15).

Se ha observado que mujeres con presión arterial más alta de lo normal tienen mayor riesgo para desarrollar CM. La base de esta asociación no se conoce con exactitud; se cree que podrían estar vinculados varios factores como la inflamación, hormonas sexuales, alto IMC e inhibición de la apoptosis (32).

Tratamiento de Cáncer de Mama

Las opciones terapéuticas de una paciente dependen de diversos factores, estos incluyen la edad, el estado pre o posmenopáusico, el estado general de salud, la localización y el tamaño del tumor; así como de ciertas características de las células del tumor. El factor más importante es el estadio de la enfermedad, determinado por el tamaño del tumor y de su extensión (33).

Cirugía

El tratamiento de la mayoría de los cánceres de mama requiere el empleo de algún tipo de cirugía. Existen dos tipos de cirugías, en una de ellas se extrae la parte del tejido mamario que presenta el tumor (cirugía conservadora) y en la otra se extrae totalmente la mama (mastectomía). Si el tumor es de tamaño pequeño en relación al volumen mamario y si es factible que la paciente reciba radioterapia después de la cirugía, se podría optar por un manejo conservador, en cambio si el tamaño tumoral es grande o las pacientes no pueden recibir radioterapia posterior a la cirugía son seleccionadas para realizar mastectomía. También es necesario evaluar los ganglios axilares; su estudio proporciona información significativa para el pronóstico y la decisión del tipo de tratamiento sistémico que se debe realizar (34).

Radioterapia

La radioterapia tiene como propósito disminuir el riesgo de recidiva local, contribuyendo a una mayor posibilidad de curación del tumor. Deberían recibir radioterapia las pacientes con tratamiento conservador y aquellas pacientes con mastectomías que presentan algunos criterios tales como: tamaño del tumor superior a 5 cm o bien con compromiso de la piel; o con compromiso igual o mayor a cuatro ganglios axilares (34). Es una forma de tratamiento basado en la utilización de radiaciones ionizantes, aplicado en una zona concreta para destruir las células malignas (35).

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico tiene como propósito disminuir el riesgo de recaída a distancia, originada por el crecimiento de metástasis microscópicas; diseminadas antes del diagnóstico y el tratamiento. El riesgo de micrometástasis se incrementa de acuerdo al tamaño del tumor, del número de ganglios afectados y de determinadas características biológicas de la enfermedad como son la ausencia de receptores hormonales, la sobreexpresión del HER2-neu y la escasa diferenciación celular. El tratamiento comprende, según estas características: quimioterapia, hormonoterapia y /o terapia molecular (34).

Quimioterapia

Es un tipo de tratamiento contra el cáncer, el cual emplea medicamentos para destruir e impedir la multiplicación de las células cancerosas, deteniendo el crecimiento del tumor. La

combinación de fármacos que se utilice dependerá del tipo de cáncer y de lo avanzado que se encuentre el tumor. También va a depender del estado de salud de la persona y si existe alguna condición médica que contraindique el uso de algunos medicamentos por los posibles efectos secundarios. La aplicación del mismo puede ser posterior a un tratamiento inicial, generalmente la cirugía (quimioterapia adyuvante) o bien antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) (36).

Hormonoterapia

La terapia hormonal emplea fármacos para tratar el CM con receptores de hormonas positivos. Comprende varios tipos de medicamentos, entre ellos incluyen: los inhibidores de aromatasa (IA), moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y antagonistas del receptor de estrógeno. Estos actúan de dos maneras: en la reducción de la concentración de estrógeno en el cuerpo y en el bloqueo de la acción de estrógeno sobre las células del cáncer. Además, estos medicamentos pueden utilizarse para ayudar a reducir el crecimiento del cáncer in situ, en estado avanzado o metastásico que presenten receptores hormonales positivos (37).

El tamoxifeno (TMX) es un modulador selectivo de los RE, se une a este receptor simulando la actividad de los estrógenos en algunos tejidos e inhibiendo su acción en otros. Tiene un efecto antiestrogénico a nivel de las mamas, impidiendo la estimulación hormonal de las células tumorales. El efecto antagonista del RE lo presenta el fulvestrant, éste bloquea la acción de los estrógenos en el tejido mamario. Está indicado para tratar a mujeres posmenopáusicas con CM en fase avanzada, solo en caso de que el tumor no responda a otros medicamentos bloqueantes de estrógeno, como el tamoxifeno. Un tratamiento también adecuado para mujeres posmenopáusicas con CM son los IA, que reducen el estrógeno al bloquear la enzima aromatasa, que convierte el andrógeno en estrógeno en algunas partes del cuerpo. Son inhibidores de la aromatasa el anastrozol, letrozol y el exemestano (37).

Terapia molecular

La terapia molecular dirigida emplea fármacos que actúan sobre moléculas específicas de las células tumorales. A menudo esta terapia causa menos daño a las células normales que la quimioterapia o la radioterapia (38). Esta terapia dirigida comprende a los anticuerpos monoclonales y las moléculas pequeñas, los cuales van dirigidos hacia dianas concretas. Se han probado multitud de posibles dianas de nuevos tratamientos dirigidos, pero principalmente se centran en dos aspectos: crecimiento y duplicación celular; y la formación de nuevos vasos sanguíneos. El desarrollo de los anticuerpos monoclonales ha permitido actuar sobre dianas extracelulares de las células tumorales (39).

El HER2-neu está amplificado en un 30% de los tumores de mama; esta amplificación podría afectar la respuesta a los tratamientos y la capacidad tumoral, de crecer y expandirse. Los tratamientos específicos, como el trastuzumab, se fijan a la proteína y bloquean su actividad, combatiendo a los cánceres que sobreexpresan la proteína HER2-neu (39).

El origen de las moléculas pequeñas ha hecho posible acceder a dianas intracelulares, permitiendo de esta forma detener la progresión de cánceres debidos a mutaciones genéticas. Su mecanismo de acción es impedir el proceso que promueve la multiplicación y diseminación de las células cancerígenas. Son elaborados para interferir con la actividad enzimática de la proteína diana hacia la cual se dirigen (39).

Tratamiento del Cáncer de Mama y el Síndrome Metabólico

El tratamiento del CM y el riesgo adyacente de síndrome metabólico se complica por la complejidad de las modalidades de tratamiento para el cáncer de seno. Existe certeza, acerca de que ciertas terapias contra el cáncer, pueden ubicar a las sobrevivientes en un mayor riesgo de desarrollar SM después del tratamiento (40). Estas pacientes presentan varios cambios asociados al tratamiento que incluyen, el aumento de peso, descenso de la actividad física y alteración de perfiles lipídicos que condicionan el síndrome metabólico (41).

De acuerdo a las últimas investigaciones de supervivencia en pacientes con CM, se encontró un aumento en la proporción de muertes por distintas causas, siendo una de las más frecuentes las enfermedades cardiovasculares en pacientes de edad avanzada, con diagnóstico reciente de cáncer de mama. Asimismo, estudios epidemiológicos señalaron que la dislipidemia está estrechamente asociada con la enfermedad cardiovascular, inducida por los altos valores en los perfiles lipídicos séricos. Por consiguiente, el estudio de dislipidemia en pacientes con CM en tratamiento merece una vigilancia urgente; debido a que trabajos previos mostraron que los perfiles de lípidos podrían elevarse aún más después de la quimioterapia (42).

El trabajo de Bicakli y cols. (43) informó un aumento significativo de peso y niveles séricos de TG y disminución en los valores de lipoproteína de alta densidad en pacientes con CM tratadas con quimioterapia adyuvante. Además, encontraron cambios notables en el índice de masa corporal en mujeres premenopáusicas, mientras que no observaron cambios significativos en mujeres posmenopáusicas.

Se ha informado un aumento de peso después del diagnóstico en pacientes con CM que fueron tratadas con quimioterapia adyuvante, con incrementos significativos en mujeres premenopáusicas y en aquellas que recibieron regímenes de fármacos múltiples; siendo aún desconocido los mecanismos subyacentes a estos hallazgos (44). También se ha encontrado

entre los factores asociados al incremento de peso en pacientes con CM después del diagnóstico, el tratamiento con quimioterapia y el estado posmenopáusico (45).

Los agentes quimioterapéuticos, o bien los glucocorticoides empleados para prevenir los efectos secundarios de la quimioterapia, pueden causar hiperglucemia inducida por esta terapia. Los fármacos quimioterápicos causan efectos tóxicos directos al reducir la producción y liberación de insulina por las células β pancreáticas, pudiendo dicha alteración funcional persistir incluso después de que se completa la quimioterapia (46). Un estudio, realizado en sobrevivientes de CM posmenopáusicas, demostró que es mayor el riesgo de desarrollar diabetes dentro de los primeros años del tratamiento adyuvante (47).

Además de los efectos adversos metabólicos desarrollados por el tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer, la terapia endócrina ampliamente utilizada para tratar tumores con receptores hormonales positivos, es considerada también causante del síndrome metabólico en pacientes con CM. Estos fármacos incluidos el tamoxifeno y los IA son utilizados de forma rutinaria como terapia primaria, así como para la quimioprevención en mujeres con neoplasias malignas (40) (48).

De acuerdo a diversos estudios que analizaron el efecto cardiometabólico de la terapia endócrina en CM, los mismos asocian el tratamiento con tamoxifeno a reducciones moderadas de LDL y elevaciones de TG; sin embargo, no encontraron cambios marcados en los parámetros lipídicos con la terapia de IA (49). Se vincula al tamoxifeno con un aumento de grasa corporal visceral y una disminución de la masa magra, en cambio los IA tienen un efecto diferente, condicionando una disminución del tejido graso y aumento de la masa magra corporal. La evidencia del riesgo de esteatosis con tamoxifeno, puede estar asociado con los niveles altos de TG séricos y niveles bajos de HDL. Mientras que los IA disminuyen el riesgo de acumulación de grasa hepática, aunque esto no está comprobado (50).

En pacientes con CM tratadas con tamoxifeno, no se observa un aumento significativo en el peso corporal, al compararla con pacientes que no recibieron la mencionada terapia (51). Sin embargo, Malinowszky y cols. (52) al analizar los informes de pacientes con CM que recibieron terapia endócrina adyuvante, hallaron un aumento de peso con mayor predominio en las mujeres premenopáusicas.

Algunos estudios sugieren que la terapia con tamoxifeno o bien con IA se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con CM, cuando se administra durante más de dos años (49). De igual manera, otros estudios en sobrevivientes de CM mencionan, que el tratamiento actual con tamoxifeno puede producir un mayor riesgo de diabetes en personas susceptibles, pero no parece tener efecto persistente o a largo plazo después de la interrupción

de la terapia (53). Los mecanismos subyacentes a estos hallazgos no están claros, pero podrían relacionarse a los efectos inhibidores de estrógenos del tamoxifeno; debido a que se reconoce cada vez más el papel de los estrógenos en la homeostasis de la glucosa (54).

Objetivos

Objetivo General

Determinar la frecuencia de síndrome metabólico y la presencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama del Hospital Día Oncológico del Barrio Chaípe de la ciudad de Encarnación, Itapúa- Paraguay.

Objetivos Específicos

- Describir la frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de mama.
- Identificar los diferentes receptores hormonales presentes en pacientes con cáncer de mama.
- Comparar el índice de masa corporal en pacientes con cáncer de mama sin y con tratamiento oncológico.
- Comparar alteraciones en el perfil lipídico y glucemia en pacientes con cáncer de mama sin y con tratamiento oncológico.
- Establecer la relación del índice de masa corporal en el momento del diagnóstico y los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio y diseño

El presente trabajo es un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal.

Población estudiada

Se estudiaron mujeres que asistieron al Hospital Día Oncológico en el periodo de noviembre del 2015 a junio del 2018, con diagnóstico de cáncer de mama en sus diferentes etapas clínicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con historia clínica completa.

Pacientes con cáncer de mama sin tratamiento oncológico.

Pacientes con cáncer de mama en tratamiento oncológico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con historias clínicas que no contaban con los datos necesarios para el estudio.

Pacientes con antecedentes de enfermedades tiroideas

Pacientes con patologías benignas de mamas.

Aspectos Éticos

Con el propósito de obtener la autorización para acceder a la información de las historias clínicas de las pacientes que acuden al Hospital Dia Oncológico, se presentó el proyecto de tesis: Síndrome metabólico y receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama de la ciudad de Encarnación, Itapúa – Paraguay; a la Directora del establecimiento de salud, quien posteriormente en forma conjunta con otras autoridades responsables del hospital y luego de la revisión del mismo, autorizaron el desarrollo de la investigación. A fin de resguardar los datos, antes de su recopilación se suscribió un consentimiento de confidencialidad (ANEXO I).

Fue posible la dispensa del consentimiento informado de acuerdo a lo dispuesto en Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos por el CIOMS/OMS (55). El mismo establece que el Comité de Ética de la Investigación admite la exención del consentimiento informado para la investigación con materiales históricos si se cumplen las siguientes condiciones: no sería posible la investigación sin dicha dispensa, la investigación tiene un valor social importante y la misma no conduce a riesgos significativos para los participantes.

Metodología de trabajo

Los datos de las variables se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión. Para la recolección de los datos se diseñó una planilla (ANEXO II). La información obtenida fue asentada en una planilla Excel para su posterior análisis.

Definición de variables y criterio diagnóstico

EDAD: Tiempo en años cumplidos, desde su nacimiento hasta el momento de recabar los datos para el desarrollo del trabajo. Se expresa en años. Se trató como variable cuantitativa discreta.

PRESIÓN ARTERIAL: Es considerada como la fuerza ejercida por la sangre contra la pared arterial. El valor máximo de la presión en la sístole es denominada presión arterial sistólica (PAS), el valor mínimo durante la diástole se denomina presión arterial diastólica (PAD). Sus valores se expresan en milímetros de mercurio (mmHg). Se trató como variable cuantitativa discreta.

IMC: Es una razón matemática que asocia el peso de cada persona en función de su talla. Se obtuvo dividiendo el peso por su estatura al cuadrado, considerando normopeso cuando $\text{IMC} \geq 18,50 \text{ Kg/m}^2$ y $< 25 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso: $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$ y obeso: $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. La variable fue tratada como cuantitativa continua y categórica dicotómica.

CIRCUNFERENCIA DE CINTURA: Es la medida de la circunferencia de cintura. Se expresan en centímetros. Fue tratada como variable cuantitativa continua.

MENOPAUSIA: Cese permanente de la menstruación, tras un periodo de doce meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa aparente patológica ni psicológica (OMS 1996). Fue tratada como variable categórica dicotómica, no presencia (premenopausia) y presencia (posmenopausia)

RECEPTORES HORMONALES: Son receptores que se hallan en las células mamarias. Hay dos tipos de receptores, receptores de estrógeno y receptores de progesterona. Estas variables fueron tratadas como categóricas dicotómicas.

GLICEMIA: Se define como la concentración de glucosa en plasma. Sus valores se expresan en mg/dl. La variable se trató como cuantitativa continua.

COLESTEROL TOTAL: Se define como la concentración de colesterol en plasma. Sus valores se expresan en mg/dl. La variable se trató como cuantitativa continua.

COLESTEROL HDL: Es definida como la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (Col HDL). Sus valores se expresan en mg/dl. La variable se trató como cuantitativa continua.

COLESTEROL LDL: Es definida como la cantidad de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (Col LDL). Sus valores se expresan en mg/dl. La variable se trató como cuantitativa continua.

TRIGLICERIDOS: Se define como la concentración de triglicéridos en plasma. Sus valores se expresan en mg/dl. La variable se trató como cuantitativa continua.

Criterio diagnóstico del Síndrome Metabólico

El criterio para definir SM del ATP III (el adulto con tres o más de los siguientes parámetros es clasificado como portador de SM): triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol de HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg, circunferencia de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres y glucemia ≥ 110 mg/dl.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el Programa Statgraphics Centurión XVI. La descripción de las variables se realizó utilizando tablas y gráficos (circulares, de barra y de cajas- bigotes) y los estadígrafos media, mediana y proporciones, con sus respectivos intervalos de confianza (nivel de confianza del 95%) o rango intercuartílico, según corresponda. Para el análisis de los datos cualitativos se aplicó la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher de acuerdo a lo que requirió el tamaño de muestra, y en el caso de comparaciones cuantitativas se utilizaron las pruebas “t” de Student para muestras independientes o de Mann Whitney, según corresponda. Se evaluó la distribución normal de las variables con la prueba de Shapiro Wilk. Para las dójimas de hipótesis a aplicar, se utilizó un nivel de significación de los p-valores $< 0,05$ %.

Resultados

El grupo de estudio quedó constituido por 42 pacientes con cáncer de mama, la mediana de edad fue de 54 (RIQ:45-64) años, de las cuales 23 aún no habían recibido tratamiento y 19 estaban bajo tratamiento. La mayoría de las mujeres 83% (IC 95%: 68 - 93) fueron posmenopáusicas.

En la siguiente tabla se registran las características de la población de estudio.

Tabla 1: Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con cáncer de mama

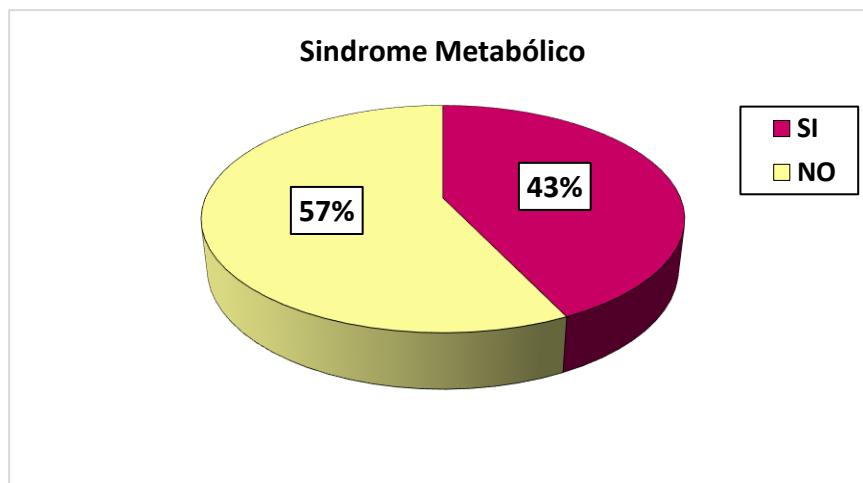
VARIABLES	TOTAL (N= 42)
Presión arterial sistólica (mmHg) ^a	120 (RIQ:110-140)
Presión arterial diastólica (mmHg) ^a	80 (RIQ: 60-80)
Índice de masa corporal (Kg/m ²) ^a	27 (RIQ: 25,0- 32,4)
Circunferencia de cintura (cm) ^b	97,71 (IC 95% 94,44 – 100,98)
Glicemia (mg/dl) ^a	99,0 (RIQ: 89,0 – 109,0)
Colesterol Total (mg/dl) ^b	190,04 (IC 95% :175,58 -204,49)
Colesterol HDL (mg/dl) ^b	51,09 (IC 95% 47,99 – 54,19)
Colesterol LDL (mg/ dl) ^b	110,92 (IC 95% 98,19 – 123,65)
Triglicéridos (mg/ dl) ^a	128,5 (RIQ: 89,0 – 179,0)

Referencias: a- Resultados expresados en mediana y RIQ: rango intercuartílico,

b- Resultados expresados en media e IC: intervalo de confianza.

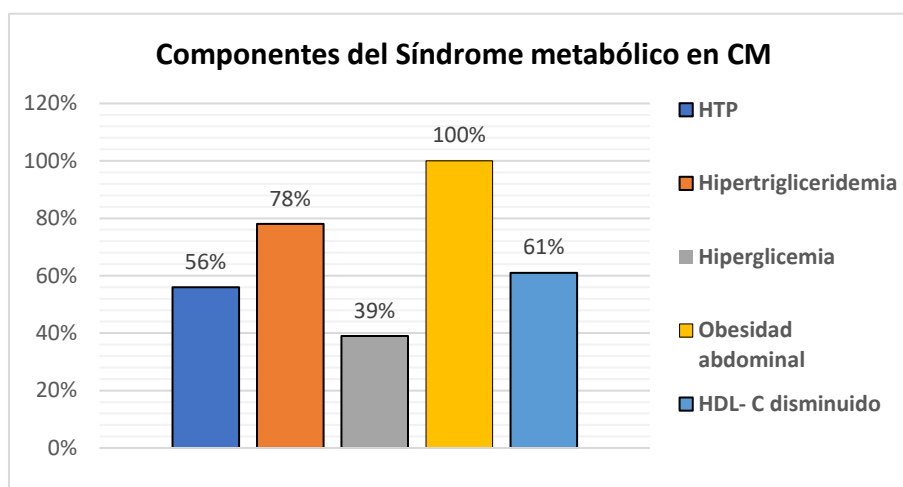
En el gráfico N°1 se muestra la distribución de pacientes con cáncer de mama (sin y con tratamiento) y SM. En el cual se observa que 18 de las pacientes 43% (IC 95%: 28 - 59) presentaron SM y 24 de ellas no presentaron 57% (IC 95%: 41- 72).

Gráfico N°1. Distribución de frecuencia del síndrome metabólico en pacientes con cáncer de mama (n=42)



Las pacientes con cáncer de mama y síndrome metabólico presentaron los componentes observados en el gráfico N°2, siendo los predominantes la obesidad abdominal e hipertrigliceridemia.

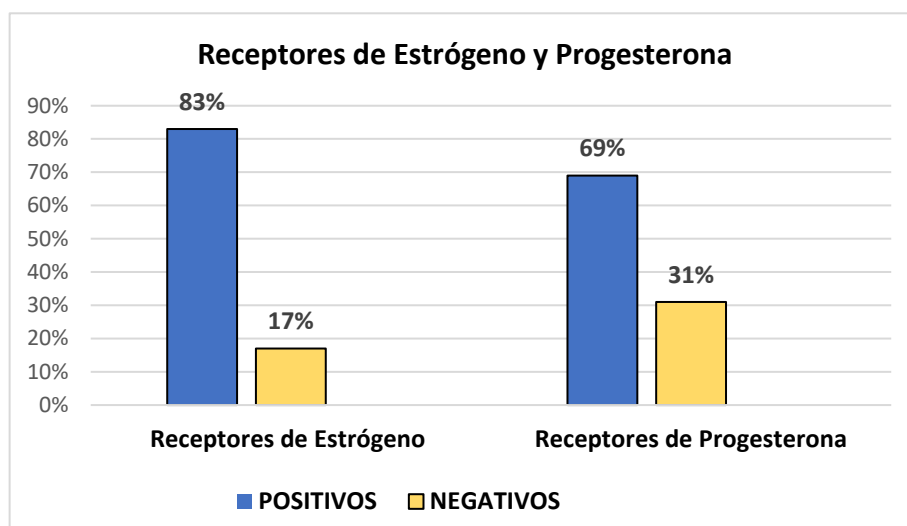
Gráfico N°2: Distribución de la frecuencia de los componentes de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de mama. (n=18)



Referencias: CM: cáncer de mama, HPT: hipertensión arterial.

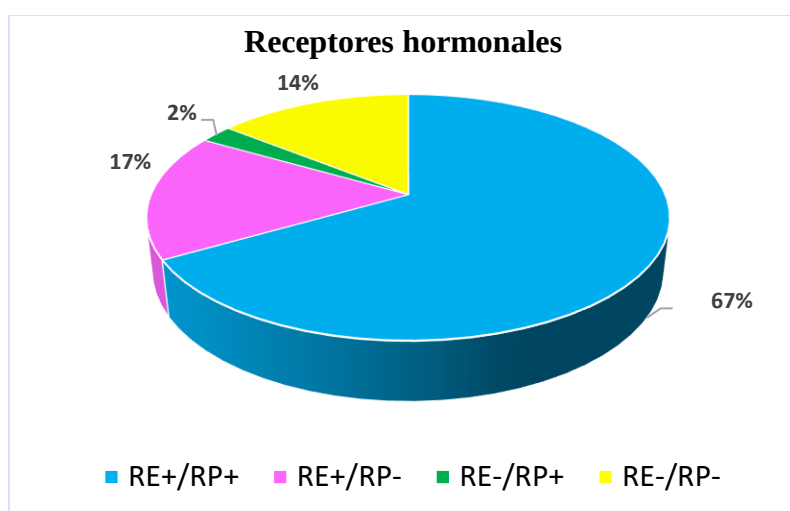
Del grupo de pacientes estudiadas, se observó que 35 de ellas 83% (IC 95%: 68 - 93) presentaron receptores de estrógenos positivos y 29 de las mismas 69% (IC 95%: 53 - 82) receptores de progesterona positivo, lo que se observa en el gráfico N°3.

Gráfico N°3. Presencia de receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama(n=42)



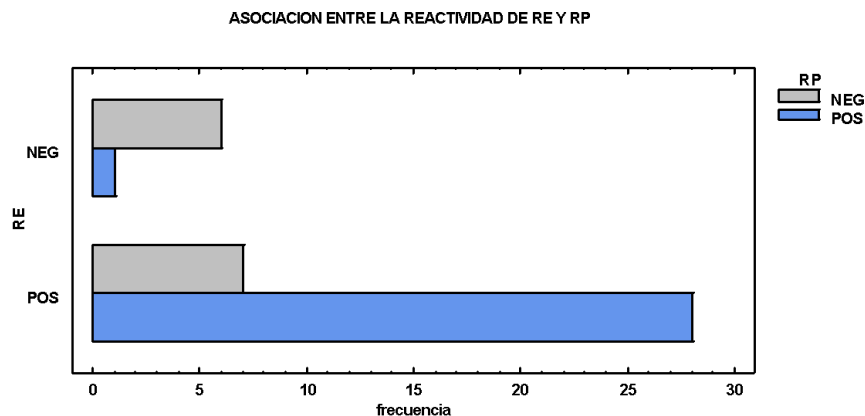
De acuerdo a la distribución de receptores hormonales un 67 % (IC 95%: 51- 81) fue positivo y un 14 % (IC 95%: 5 – 28) negativo para ambos receptores. El 17 % (IC 95%: 7 - 32) fueron RE +/RP - y solamente 2 % (IC 95%: 0 - 12) mostró la combinación de RE -/RP +, lo que podemos observar en el siguiente grafico N°4.

Gráfico N°4. Distribución de receptores hormonales en las pacientes con cáncer de mama (n=42)



El gráfico N°5 muestra la asociación entre la reactividad de los receptores RE y RP, la cual resultó significativa entre ambos marcadores (p- valor = 0,002). Ver Anexo III.

Gráfico N°5. Asociación de receptores RE y RP en las pacientes con cáncer de mama (n=42)

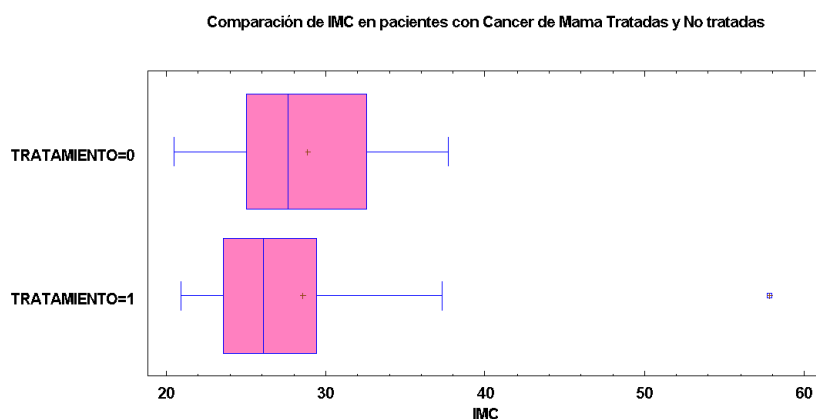


Referencias: RE: receptor de estrógeno. RP: receptor de progesterona. NEG: negativo

POS: positivo, Test estadístico: Prueba exacta de Fisher (p-valor <0,05 estadísticamente significativo)

En el gráfico N°6 se pueden observar las comparaciones de los valores medianos del IMC, de las pacientes que no habían recibido tratamiento para el CM [27,6 (RIQ:25,0- 32,6)], versus las pacientes ya tratadas [26,1 (RIQ:23,6-29,4)]. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos (p-valor= 0,198). Ver Anexo III

Gráfico N°6: Comparación de IMC en pacientes con cáncer de mama no tratadas y tratadas.



Referencias: IMC: índice de masa corporal, Tratamiento = 0: sin tratamiento, Tratamiento =1: en tratamiento. Prueba estadística: Prueba U de Mann-Whitney.

Al comparar los diferentes parámetros bioquímicos evaluados en las pacientes con CM no tratadas y aquellas que sí recibieron tratamiento, se hallaron los resultados mostrados en la

tabla N°2. En la misma se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos, en ninguna de las pruebas de laboratorio evaluadas.

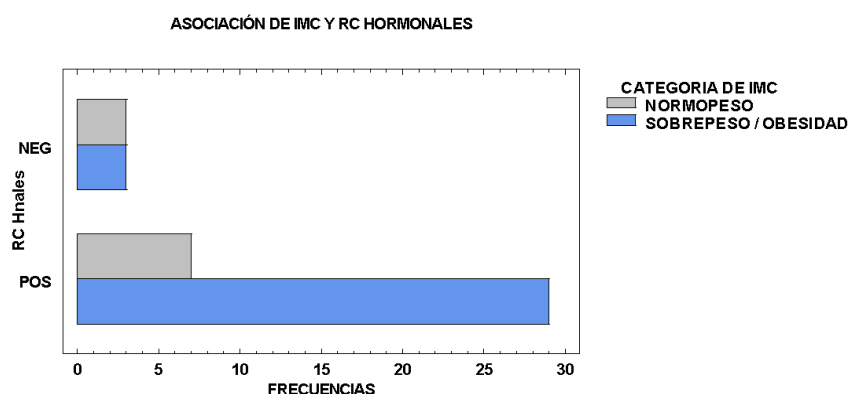
Tabla N°2. Comparación de parámetros bioquímicos en pacientes no tratadas y tratadas.

Parámetro	Pacientes No Tratadas	Pacientes tratadas	p-valor
Colesterol Total (mg/dl) ^a	197,87 (175,51- 220,22)	180,57(160,32 - 200,83)	NS
Colesterol HDL (mg/dl) ^b	54,0 (43,0 - 60,0)	47,0 (42,0 - 54,0)	NS
Colesterol LDL (mg/ dl) ^a	120,56 (101,76 - 139,37)	99,26 (80,83- 117,69)	NS
Triglicéridos (mg/ dl) ^b	128,0 (85,0 - 179,0)	135,0 (97,0 - 190,0)	NS
Glicemia (mg/dl) ^b	98,0 (86-111,0)	100,0 (93-107)	NS

Referencias: a- Resultados expresados en media e IC: intervalo de confianza. Test estadístico: Prueba t de Student, b- Resultados expresados en mediana y RIQ: rango intercuartílico. Test estadístico: Prueba U de Mann Whithney y NS (no significativo, p-valor <0,05). Ver Anexo III.

Con el objeto de estudiar la relación del IMC y los receptores hormonales, se analizó la asociación de las categorías del IMC (Normopeso y Sobrepeso/Obesidad) y los receptores hormonales (RE y/o RP) de las pacientes con CM, lo cual se representa en el gráfico N°7. No se encontró asociación entre las mismas (p-valor= 0,134). Ver Anexo III.

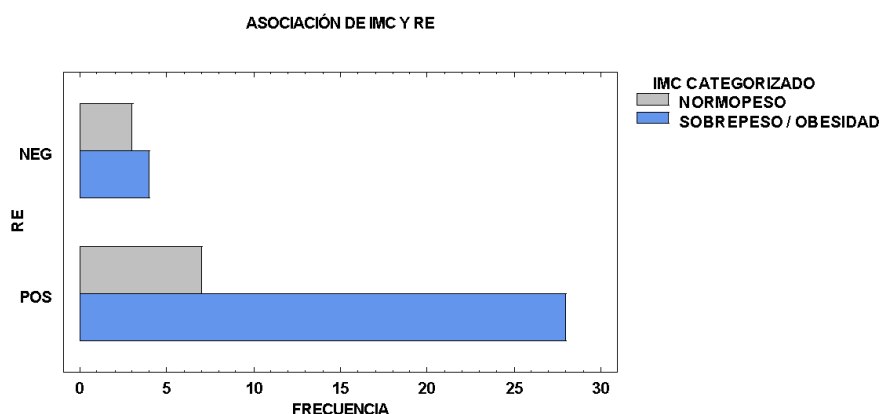
Gráfico N°7: Asociación de IMC y receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama.



Referencias: IMC: índice de masa corporal, NEG: negativo, POS: positivo, RC Hnales: receptores hormonales, Test estadístico: Prueba exacta de Fisher.

También se han analizado asociaciones del IMC y las respectivas expresiones de RE o de RP.

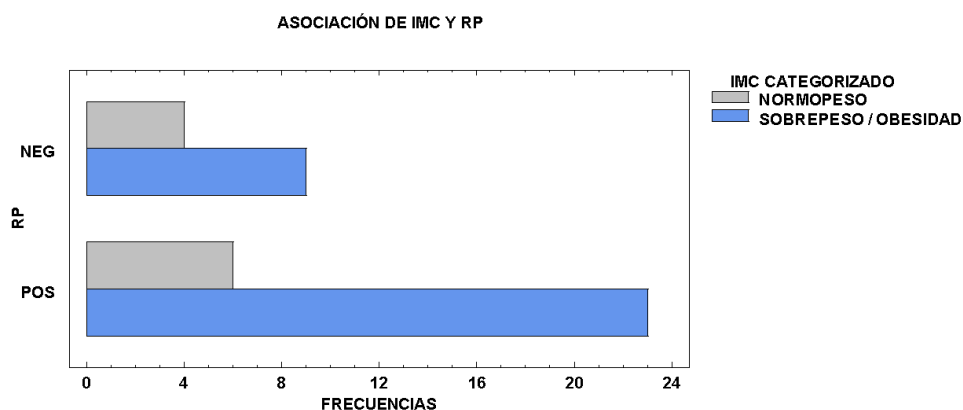
Gráfico N°8. Asociación de IMC y RE en pacientes con cáncer de mama



Referencias: IMC: índice de masa corporal, NEG: negativo, POS: positivo, RE: receptor de estrógeno, Test estadístico: Prueba exacta de Fisher p-valor.

En el gráfico N°8 se muestra la asociación de las diferentes categorías del IMC (Normopeso y Sobrepeso/Obesidad) y el RE, no encontrándose asociación significativa (p-valor = 0,328). Ver Anexo III.

Gráfico N°9: Asociación de IMC y RP en pacientes con cáncer de mama.



Referencias: IMC: índice de masa corporal, NEG: negativo, POS: positivo, RP: receptor de progesterona, Test estadístico: Prueba exacta de Fisher.

En el gráfico N°9 se puede observar la asociación de las categorías de IMC (Normopeso y Sobrepeso/Obesidad) y la presencia de RP, no encontrándose una asociación significativa entre las mismas (p-valor = 0,696). Ver Anexo III.

Discusión

El CM sigue siendo una de las neoplasias más comunes en las mujeres en el mundo. Su etiología es multifactorial, ciertos factores genéticos interactúan con factores de riesgo ambientales y hormonales en el desarrollo de la enfermedad (9) (15). Se ha observado que el SM, así como varios componentes aislados del mismo constituyen factores de riesgo del CM, encontrándose estos factores asociados a una mayor prevalencia e incidencia de CM, como así también a un peor pronóstico de la enfermedad (20) (21) (23).

La frecuencia de SM encontrado en el presente trabajo fue de 43%, este valor es similar al hallado en la investigación realizada por Sarici y cols. en Turquía (56), donde informó un 43,1% de SM en la población estudiada. Mientras que un estudio realizado por Aksoy y cols. en Texas (57) encontró un 48% de SM en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales; presentándose la mayor proporción en las pacientes posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas.

Similares resultados fueron encontrados por Preti y cols. en Brasil (58), quienes hallaron un 48,1% de SM en mujeres posmenopáusicas tratadas por cáncer de mama.

Diversos factores que incluyen el tamaño del tumor, el grado histológico, metástasis en ganglios linfáticos y el estado de receptor hormonal son utilizados para evaluar el pronóstico de cáncer de mama. La evaluación de factores pronósticos comprende biomarcadores muy recomendables para el manejo apropiado y decisión terapéutica de pacientes con la enfermedad. Entre estos biomarcadores, el RE, RP y el HER2-neu son fundamentalmente utilizados para la evaluación del cáncer de mama (59).

La presencia de RE y RP en cáncer de mama es un parámetro importante para determinar el pronóstico de esta enfermedad. Se ha establecido que las pacientes que presentan el RE sobreviven más tiempo y tienen un intervalo libre de enfermedad más prolongado que las que no presentan. Asimismo, la presencia adicional de RP se asocia con un pronóstico aún mejor (60).

Se estima que aproximadamente el 70 a 85% de todas las pacientes con cáncer de mama son receptores hormonales positivos (17). En nuestro estudio el porcentaje de estos receptores fue del 67%, esto concuerda con los trabajos realizados en Venezuela (61) y México (62); en los cuales se encontró un 58% y 67,04% respectivamente.

La presencia de RE y RP en el mismo tumor incrementa la probabilidad de respuesta a los tratamientos hormonales desde un 55% observado en pacientes con cáncer de mama con

RE+ a un 75 y 80%. Es por ello que en la actualidad la determinación de RE y RP son considerados los más valorados para determinar las decisiones terapéuticas (63).

Los porcentajes de positividad encontrados para los RE y RP (83% y 69 % respectivamente) fueron similares a los reportados por Silvera y cols. (63) que dieron un 88,23% y 81,1%; y por Rodríguez y cols. (64) que informaron 84,6% y 53,8% respectivamente para receptores de estrógeno y progesterona. Sin embargo, otros estudios mostraron porcentajes inferiores, como los reportados por Verma y cols. (65), Yadav y cols. (66); Singh y cols. (67). Esta variación hallada podría deberse a la disparidad de las poblaciones estudiadas.

Existe gran evidencia que indica que el exceso de grasa corporal constituye un factor de riesgo independiente tanto para una mayor incidencia como un peor pronóstico de CM (27). Además, han informado algunos estudios que el tratamiento antineoplásico conduce a un aumento de peso reflejado por incrementos del IMC durante y después de la terapia (68). De acuerdo al estudio observacional reportado por Dieli - Conwright y cols. (41), se encontró un aumento del IMC estadísticamente significativo más alto después de completar la quimioterapia en comparación con sus valores previos al tratamiento. Mientras que según Fredslund y cols. (69) al evaluar el efecto del tratamiento en sobrevivientes de CM, no observaron modificaciones al comparar IMC antes y después de finalizar el tratamiento en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas; sin embargo hallaron diferencias significativas en la circunferencia de cintura en ambos grupos.

Varios estudios refieren el incremento de peso después del diagnóstico en mujeres tratadas con quimioterapia adyuvante para el CM (70) (71). Entre éstos, el aumento de peso es más frecuente en mujeres que recibieron quimioterapia en vez de otros tratamientos adyuvantes, como tamoxifeno o radioterapia y es mayor fundamentalmente en aquellas que tuvieron tratamientos más prolongados y eran premenopáusicas. En cuanto al incremento de peso en pacientes que reciben terapia hormonal no se han encontrado resultados concluyentes (68). De acuerdo a Lima y cols. (72) las mujeres que recibieron terapia endócrina con tamoxifeno tuvieron en su mayoría sobrepeso y obesidad, más aún en aquellas que fueron tratadas con quimioterapia; por lo que sugiere que el aumento de peso en las pacientes puede deberse a los efectos prolongados de la quimioterapia y no como consecuencia de la acción del tamoxifeno.

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en el IMC de las mujeres sin tratamiento y aquellas pacientes tratadas. Cabe destacar que se trabajó con muestras independientes a diferencia de los estudios anteriores, en los cuales fueron utilizadas muestras pareadas. Además, el pequeño tamaño de muestra, en relación al utilizado en los trabajos previos, pudo ser el motivo que no se encontraran diferencias significativas en el IMC.

No se conoce con certeza porque se produce el aumento de peso durante y después del tratamiento oncológico. Algunos estudios tratan de explicar los mecanismos que lo producen y proponen que se debería a una disminución del gasto energético, menor tasa metabólica en reposo, cambios en la dieta y menor actividad física entre otros; todo esto asociado a un peor pronóstico de la enfermedad (68).

Diversos estudios informan sobre alteraciones en los niveles de lípidos en pacientes sometidos a quimioterapia (42) (43) (73) (74). Li y cols. (75) han reportado que los niveles de CT, TG, LDL-C fueron significativamente más elevados en las pacientes que recibieron quimioterapia, que entre aquellas mismas pacientes antes de la quimioterapia, pero los niveles de HDL-C contrariamente, disminuyeron. Similares resultados fueron encontrados por Dieli - Conwright y cols. (41) en sus estudios de pacientes con CM.

Además de la quimioterapia, algunas investigaciones también informaron los efectos de la hormonoterapia sobre los lípidos en pacientes con CM en tratamiento (56) (76). Lima y cols. (72) al estudiar el efecto de la terapia endócrina con tamoxifeno en diferentes grupos categorizadas por la duración del tratamiento: grupo 1 (TMX durante 3 años), grupo 2 (TMX entre 3 y 4 años), grupo 3 (TMX más de 4 años); encontraron valores significativamente disminuidos de HDL-C en el grupo 2 en comparación con los demás grupos.

En el presente estudio no encontramos diferencias significativas entre los parámetros lipídicos de las pacientes sin tratamiento y aquellas que recibieron terapia para el CM. Mientras que, un estudio que evaluó el perfil lipídico en diferentes grupos (control/ pacientes con CM sin tratamiento/ pacientes con CM en tratamiento) encontraron incrementos significativos en los componentes del perfil lipídico (CT, TG, C- LDL, C- HDL) en el grupo de pacientes con CM previo al tratamiento; en comparación con los demás grupos estudiados (77). Sin embargo, a pesar que en el presente trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas, en los valores del perfil lipídico en mujeres con CM tratadas y no tratadas, se pudo ver un incremento de TG y disminuciones de los valores de CT, C- LDL y C-HDL, lo cual concuerda con lo expresado en un artículo de la revista U.S. Pharmacist (2019) (50).

Asimismo la glicemia es otro de los parámetros bioquímicos que puede sufrir cambios, especialmente durante el tratamiento del CM con quimioterapia, ocasionando hiperglucemia de grado variable de acuerdo al régimen terapéutico utilizado; debido a que algunos agentes quimioterápicos reducen los niveles de insulina, bloquean el control de la glicemia e inducen diabetes (78) (79). En nuestro trabajo al comparar los niveles de glucemia entre las pacientes con y sin tratamiento oncológico, no observamos diferencias significativas entre ambos grupos;

esto concuerda con lo mencionado por Lima y cols. (72) . Sin embargo, Fredslund y cols. (69) informaron descensos de glucemia de manera constante durante el tratamiento.

En mujeres con diagnóstico de CM y receptores hormonales positivo se ha observado que existe un aumento de riesgo de desarrollar la enfermedad, en personas con sobrepeso u obesidad, concretamente en mujeres posmenopáusicas (80). Así mismo, según algunos estudios se demostró una clara asociación entre un índice de masa corporal elevado y el cáncer de mama positivo a receptores hormonales; no obstante, esta relación no fue observada en tumores triple negativos, lo que indica una etiología y una biología diferente para otros tipos de tumores (81) (82). Considerando el estado menopáusico, Balderas- Peña y cols. (83) observaron una diferencia estadísticamente significativa en la expresión de receptores a estrógeno y progesterona de acuerdo a la composición corporal tanto en el grupo de mujeres premenopáusicas, como en las posmenopáusicas. Mientras que Frontela y cols. (84) encontraron un predominio significativo de IMC elevado en el subtipo RE/RP/HER2-neu positivo, en el grupo de mujeres posmenopáusicas.

En nuestro grupo de estudio no encontramos asociación significativa del IMC y receptores hormonales, sin embargo, hallamos una frecuencia elevada de receptores hormonales positivos en las pacientes con sobrepeso y obesidad. De manera similar, según Ayoub y cols. (85) no encontraron asociación estadísticamente significativa entre el IMC y la expresión de receptores hormonales. Algunos estudios también aseveran que el pronóstico de la enfermedad podría estar afectada también según esta asociación, afirmando que las pacientes con un IMC elevado y el subtipo de tumor con receptores hormonales positivos tienen un mayor índice de recaída y una peor supervivencia global (86). En cambio, otros estudios informaron que el IMC se asoció con pronósticos desfavorables de la enfermedad, de forma independiente del subtipo de CM (87). Esto indica la importancia en el control del peso, al igual que otros factores modificables durante el tratamiento en las pacientes con CM.

Limitaciones

Como limitación del trabajo podemos mencionar el bajo número de muestras, debido a que una gran proporción de historias clínicas examinadas no contaba con todos los datos requeridos para el estudio.

Conclusiones

- En el grupo estudiado se halló una frecuencia de 43% de SM.
- Se presentó conjuntamente el RE y RP en el 67% de las pacientes estudiadas, destacándose en mayor proporción el RE.
- Al comparar el IMC en pacientes sin tratamiento y las que estaban bajo tratamiento oncológico no se encontraron diferencias significativas. Un mayor IMC se presentó en mujeres en el momento del diagnóstico.
- No encontramos diferencias significativas al confrontar los parámetros bioquímicos entre las mujeres en tratamiento y aquellas que aún no han recibido terapia.
- Al evaluar la relación del IMC y los receptores hormonales en las pacientes con CM no se observó asociación entre los mismos.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2005 Abril; 55(2): p. 74 - 108.
2. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Junio; 26(6): p. 747-753.
3. Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer –epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Septiembre; 321(7261): p. 624-628.
4. Sinicrope FA, Dannenberg AJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Weight of the Evidence. *Am J Clin Oncol-Canc*. 2011 Enero; 29(1): p. 4-7.
5. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2012 Febrero; 71(1): p. 181-189.
6. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *International Journal of Cancer*. 2006 Julio; 119(1): p. 236-238.
7. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010 Enero; 20(1): p. 41-48.
8. Frontela Noda M, Gutiérrez Aleaga Z, Rubio Hernández M, Martín Rodríguez E, Pérez Braojos M, Sánchez Varela I, et al. Índice de masa corporal y características clinicopatológicas de pacientes con cáncer de mama. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2016 Diciembre; 27(3): p. 45-62.
9. López T M, Pesci Feltri A, García F I, Guida , Fernandes , Blanch. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 2017 Junio; 29(2): p. 102-111.
10. Pomata A. Diagnósticos de cáncer de mama aumentaron en un 50%. *HOY*. 2018 Octubre . 4.
11. Calero Cuerda F. Factores de riesgo en el cáncer de mama. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 1999 Mayo; 42(90): p. 9065-9088.
12. Herranz Martí M. El riesgo de cáncer de mama. Conceptos prácticos. *Medicina Integral*. 2001 Diciembre; 38(11): p. 424-436.
13. Kumar V, Cotran RS, Robbins L. *Patología Humana*. Sexta ed. Curtran , Robins , editors. México: McGraw-Hill Interamericana; 1999.
14. Herrera González NE, Hernández Ruiz A. Los factores de riesgo reproductivos reportados internacionalmente en el desarrollo de cancer de mama no se observan en pacientes mexicanas. *Revista de Especialidades Médico- Quirúrgicas*. 2017 Enero; 22(1): p. 28-36.
15. Basilio F, Berg G, Schreier L. Relación entre el Cáncer de Mama y el Síndrome Metabólico. *Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*. 2007; 14(3).
16. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA. Obesidad y niveles séricos de estrógenos; importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*. 2012 Agosto; 27(4): p. 1156-1159.
17. Vargas Hernández , Vargas Aguilar , Moreno Eutimio MA, Acosta Altamirano G, Flores Barrios K, Tovar Rodríguez JM. Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes

- mellitus y carcinogénesis mamaria. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2014; 81(1): p. 37-49.
18. Del Roció Góngora Moo Y, Moreno Rosales SA, Ocampo Adame J, Romero Morelos P, Rodríguez Bandala C. Marcadores y subtipos inmunohistoquímicos relacionados con factores clínicos patológicos en pacientes mexicanas con cáncer de mama. *Revista de Sanidad Militar*. 2016 Diciembre; 70(6): p. 533-540.
 19. Ortiz Vega M, Sánchez González JD, Mora Mendoza. Expresión de los receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu en muestras de tejido con diagnóstico histopatológico de carcinoma de mama. *Revista de la Sanidad Militar*. 2012 Agosto; 66(4): p. 172-180.
 20. Peiting L, Tianying W, Chen Zeng Z, Meng Y, Gang L, Jiang H, et al. Association between metabolic syndrome and prognosis of breast cancer: a meta-analysis of follow-up studies. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2020 January; 12(10).
 21. Bernal Salazar MJ, Calixto González H, López Sánchez N, Juárez Lira A, Mancera Roque , Hernández Castañón A, et al. Asociación del cáncer de mama con síndrome metabólico y estado nutricional en mujeres en Querétaro, México. *Actualización en Nutrición*. 2016 Diciembre; 17(4): p. 102-108.
 22. Bolado García VE, Rivera Barragán MDR, Soto Olivares DC, Blasco López G, Romero Valdés LDC. Componentes clínicos del Síndrome Metabólico. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*. 2015 Diciembre; 2(15): p. 67-89.
 23. Elejalde ZJ, González Sotolongo OC, Gámez. El síndrome metabólico como factor de riesgo para el cáncer de mama. Utilidad del Metformín®. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2016; 45(2): p. 195-205.
 24. Wani B, Aejaz Aziz , Hussain Mir M. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017 Dec.; 38(4): p. 434-439.
 25. Cob Guillén , Cohen Rosenstock S, Cob Sánchez A. Obesidad y cáncer. *Med. leg. Costa Rica*. 2018 Septiembre; 35(2): p. 45-53.
 26. Moreno GM. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012 Marzo; 23(2): p. 124-128.
 27. Hauner D, Hauner H. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Is There a Link? *Breast Care*. 2014 August; 9(4): p. 277–281.
 28. Muti P, Quattrin T, Grant J, Krogh , Micheli A, Schünemann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 November; 11(11): p. 1361-1368.
 29. Kabat C, Kim M, Caan BJ, Chlebowski RT, Gunter MJ, Ho YF, et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal. *Int. J. Cancer*. 2009 June; 125(11): p. 2704–2710.
 30. Hou Y, Zhou M, Xie J, Chao P, Feng Q, Wu J. High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. [Online].; 2017. Available from: <https://www.dovepress.com/high-glucose-levels-promote-the-proliferation-of-breast-cancer-cells-t-peer-reviewed-fulltext-article-BCTT>.
 31. Dhaval Shah F, Nandubhai Shukla, S, Manubhai Shah P, Patel HRH, Shankerbhai Patel, P. Significance of Alterations in Plasma Lipid Profile Levels in Breast Cancer. *Integrative Cancer Therapies*. 2008 March; 7(1): p. 33- 41.
 32. Castillo Otiniano CC, Yan Quiroz EF. Hipertensión arterial y diabetes mellitus como factores de riesgo para cáncer de mama. *Rev. cuerpo méd. HNAAA*. 2019; 12(1).

33. Gómez R JA, Altagracia M M, Kravzov J J, Cárdenas E , Consuelo Rubio Poo. Cáncer de mama y las actuales alternativas. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2008 Septiembre; 39(3): p. 58-70.
34. Portales. www.ms.gba.gov.ar. [Online].; 2014 [cited 2020 Noviembre 27]. Available from: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/tocoginecologia/2014/09/26/el-cancer-de-mama-en-8-palabras-una-guia-breve-para-atencion-primaria-de-la-salud/>.
35. Geicam. www.geicam.org. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre 27]. Available from: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/tratamiento/radioterapia>.
36. Geicam. www.geicam.org/. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre 29]. Available from: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/tratamiento/quimioterapia>.
37. Ariza Márquez YV, Briceño Balcázar , Ancízar Aristizábal F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. Rev. Colomb. Biotecnol. 2016 Enero; XVIII(1): p. 121-134.
38. Biblioteca Nacional de Medicina de los E.E.U.U. <https://medlineplus.gov>. [Online]. [cited 2020 Noviembre 30]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.htm>.
39. Boletín Terapéutico Andaluz. www.fundacionfemeba.org.ar. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre 30]. Available from: https://www.cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2020/CADIME_BTA_2020_35_03.pdf.
40. Redig AJ, Munshi G. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome following hormone-modifying therapy. Am J Med. 2010 Jan; 123(1).
41. Dieli-Conwright CM, Wong L, Waliany S, Bernstein L, Salehian B, Mortimer E. An Observational Study to Examine Changes in Metabolic Syndrome Components in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy. Cancer. 2016 Septiembre; 122(17): p. 2646-2653.
42. He T, Wang , Tan , Wang Z, Li , Chen , et al. www.ncbi.nlm.nih.gov/. [Online].; 2020 [cited 2020 Noviembre 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437760/>.
43. Bicakli D, Varol , Degirmenci M, Tunali , Cakar B, Durusoy R, et al. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2014 September; 22(1): p. 46-53.
44. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. [Online].; 1993 [cited 2020 Diciembre 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8315439/>.
45. Rock CL, Flatt SW, Newman V, Caan BJ, Haa MN, Stefanick ML, et al. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. [Online].; 1999 [cited 2020 Diciembre 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10524383/>.
46. Mohn , Di Marzio A, Capanna R, Fioritoni G, Chiar F. Persistence of impaired pancreatic β -cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 2004 January 10; 363: p. 127-128.
47. Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors. Diabetologia. 2013 March; 56(3): p. 476-483.
48. Westerink NL, Nuver J, Lefrandt JD, Vrieling , Gietema JA, Walenkamp. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016; 108: p. 128-136.

49. Cheung Y, Ramchand SK, Yeo B, Grossmann. www.ncbi.nlm.nih.gov. [Online].; 2019 [cited 2020 Diciembre 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6595530/>.
50. U.S. Pharmacist. www.uspharmacist.com. [Online].; 2019 [cited 2020 Diciembre 3]. Available from: <https://uspharmacist.com/article/cardiometabolic-effects-of-endocrine-therapy-for-hr-breast-cancer>.
51. Kumar N, Allen K, Cantor A, Cox C, Greenberg H. Weight gain associated with adjuvant tamoxifen therapy in stage I and II breast cancer: fact or artifact? Breast Cancer Res Treat. 1997 June; 44(2): p. 135-143.
52. Malinowszky KM, Cameron D, Douglas S, Love, C, Leonard T, Dixon JM, et al. Breast cancer patients' experiences on endocrine therapy: monitoring with a checklist for patients on endocrine therapy. Breast. K M Malinowszky 1, D Cameron, S Douglas, C Love, T Leonard, J M Dixon, P Hopwood, R C F Leonard October ; 13(5): p. 363-368.
53. Lipscombe L, Fischer HD, Yun , Gruneir A, Austin P, Paszat L, et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes. Cancer. 2011 septiembre 20; 118(10): p. 2615-2622.
54. Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. Diabetologia. 2005 Noviembre; 48(11): p. 2213-2220.
55. CIOMS. www.cioms.ch/. [Online].; 2016 [cited 2021 Junio 12]. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf.
56. Sarici F, Sunar V, Aksoy S. The Frequency and Determinants of Metabolic Syndrome in Operated Patients with Stage I-III Breast Cancer. International Journal of Hematology and Oncology. 2020; 30(1): p. 4.
57. Aksoy S, Dizdar , Dede D, Arslan C, Dogan E. The Frequency and Determinants of Metabolic Syndrome in Patients with Operable Stage I-III Breast Cancer. Cancer Research. 2009 Diciembre; 69.
58. Petri Nahas EA, de Almeida BdR, Brito Buttros DdA, De Luca Véspoli H, Uemura G. Síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas tratadas por cáncer de mama. Revista Brasileña de ginecología y obstetricia. 2012; 34.
59. Siadati S, Sharbatdaran , Nikbakhsh N, Ghaemian. Correlation of ER, PR and HER-2/Neu with other Prognostic Factors in Infiltrating Ductal Carcinoma of Breast. Iranian Journal of Pathology. 2015; 10(3).
60. Fernandez Parras J, Bernet Veguéb E. Receptores hormonales en cáncer de mama. Revista de Senología y Patología mamaria. 2002; 15(3): p. 115-122.
61. Scalisi Cammarata F, Petrosino P, Balza M, Arenas de Sotolongo A, Milano M, Stock F, et al. Determinación de los receptores hormonales en cáncer de mama. Revista Médica de la Extensión Portuguesa. 2008 Julio; 2(2): p. 70-76.
62. Muñoz Duran L, Álvarez Mondaca J, Espino Villalobos J, Murillo Llanes J, Alejo Armenta L. Receptores de Estrógeno, Progesterona y Her 2/Neu, en Pacientes con Cáncer de Mama Tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. Revista Archivos de Salud en Sinaloa. 2008; 2(4): p. 126-131.
63. Silvera Arenas LA, Cáez , Camargo , Castro Y, Moreno A, Rodriguez , et al. Análisis de los factores inmunohistopatológicos (receptores hormonales, estrógenos, progesterona y ERB-2) asociados al pronósticos del cáncer de mama en la población de Barranquilla (2004-2005). Salud Uninorte. 2007; 23(2): p. 150-161.

64. Rodríguez Silva CJ, González Vela JL, Velázquez Pacheco AA. Prevalencia de receptores androgénicos en el cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015; 14(3): p. 135-140.
65. Verma S, Sharma S, Kala C. Study of breast carcinoma-Histopathological correlation with ER, PR & HER-2neu receptor status-2 year experience of a tertiary care centre in central Uttar Pradesh. *Indian Journal of Applied Research*. 2018; 8: p. 169-171.
66. Yadav R, Sen R, Chauhan P. ER, PR, HER2/NEU STATUS AND RELATION TO CLINICOPATHOLOGICAL FACTORS IN BREAST CARCINOMA. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016; 8: p. 287-290.
67. Singh M, Kumar J, Omhare A, Mishra V, Kala C. Study on Histopathological Correlation with ER, PR, and HER 2 Neu Receptor Status in Breast Carcinoma and its Prognostic Importance. *SSR Inst. Int. J. Life. Sci.*. 2019; 5: p. 2130-2136.
68. Rodríguez San Felipe MJ, Aguilar Martínez A, Begoña Manuel-y-Keenoy1. www.scielo.isciii.es/. [Online].; 2013 [cited 2021 Abril 4]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000600010.
69. Fredslund SO, Gravholt CH, Laursen BE, Jensen AB. Key metabolic parameters change significantly in early breast cancer survivors: an explorative PILOT study. *Journal of Translational Medicine*. 2019 Abril; 17(105).
70. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein LB, Gilliland FD, et al. Changes in Body Fat and Weight After a Breast Cancer Diagnosis: Influence of Demographic, Prognostic, and Lifestyle Factors. *J Clin Oncol*. 2005 Febrero; 23(4): p. 774-82.
71. McInnes JA, Knobf MT. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. [Online].; 2001 [cited 2021 Abril 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11383182/>.
72. Lima MMT, Pires de Carvalho K, Silva Mazzutti F, de Almeida Maia M, Philbert Lajolo Canto P, Paiva CE, et al. Temporal influence of endocrine therapy with tamoxifen and chemotherapy on nutritional risk and obesity in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2017 Agosto; 17(578).
73. CG A, Pournaras S, Vaslamatzis M, Avgerinos A, Raptis S. Changes in serum lipids and lipoproteins in cancer patients during chemotherapy. 1992; 30(5): p. 412- 416.
74. Rzymowska J. Effect of cytotoxic chemotherapy on serum lipid levels in breast cancer patients. *Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*. 1999 Junio; 67(3): p. 129-132.
75. Li X, Liu ZL, Wu Yt, Wu , Dai , Arshad B, et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis*. 2018 Abril; 17(91).
76. Lin C, Chen LS, Kuo SJ, Chena DR. Adjuvant Tamoxifen Influences the Lipid Profile in Breast Cancer Patients. *Breast Care*. 2014 Febrero; 9: p. 35-39.
77. Hamoode RH, Qais M, Turkey FA. Alteration in serum lipid profile levels in Iraqi women with breast cancer before and after chemotherapy. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018; 11(5): p. 230-232.
78. Ahn HR, Kang SY, Youn HJ, Jung SH. Hyperglycemia during Adjuvant Chemotherapy as a Prognostic Factor in Breast Cancer Patients without Diabetes. *Journal of Breast Cancer*. 2020 Agosto; 23(4): p. 398 - 409.
79. Yang J, Jia B, Qiao Y, Chen W, Qi X. Variations of blood glucose in cancer patients during chemotherapy. *Niger J Clin Pract*. 2016 Noviembre; 19(6): p. 704 - 708.

80. Suzuki , Orsini , Saji , J Key , Wolk. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 Febrero; 124(3): p. 698 - 712.
81. Yang XR, Chang-Claude , Goode EL, Couch F, Nevanlinna H, Milne RL. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191117/). [Online].; 2011 [cited 2021 Abril 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191117/>.
82. Esfahlan , Zarghami N, Esfahlan AJ A, Mollazadeh M, Nejati K, Nasiri M. The Possible Impact of Obesity on Androgen, Progesterone and Estrogen Receptors (ER and ER) Gene Expression in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer*. 2011; 5: p. 227-237.
83. Balderas-Peña LMA, Sat-Muñoz D, Castro Cervantes JM, Ramírez Orozco RE, Ángeles-Bueno WG. Porcentaje de adiposidad y su relación con el índice de inmunorreactividad de los receptores hormonales en mujeres mexicanas con cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*. 2013 Agosto; 28(4): p. 1321-1329.
84. Frontela Noda M, Gutiérrez Aleaga ,Z, Rubio MC, Martín Rodríguez ,LE, Pérez Braojos IM, Sánchez Varela ,I. Índice de masa corporal y características clinicopatológicas de pacientes con cáncer de mama. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2016; 27(3): p. 45-62.
85. Ayoub NM, Yaghan, RJ, Abdo NM, Matala II, Akhu-Zaheya, LM, Al-Mohtaseb AH. Impact of Obesity on Clinicopathologic Characteristics and Disease Prognosis in Pre- and Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Retrospective Institutional Study. *Journal of Obesity*. 2019.
86. Cespedes Feliciano E, Kwan M, Kushi L, Chen W, Weltzien E, Castillo A. Body Mass Index, PAM50 Subtype, Recurrence and Survival among Non-Metastatic Breast Cancer Patients. *Cancer*. 2017; 123(13): p. 2535-2542.
87. Jiralerspong , Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Oncology*. ; 34(35).

Abreviaturas

BRCA1: cáncer 1 mamario

BRCA2: cáncer 2 mamario

Col HDL: Colesterol HDL

Col LDL: Colesterol LDL

CIOMS/OMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas/
Organización Mundial de la Salud.

CM: Cáncer de mama

CT: Colesterol total

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

HER2-neu: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

IA: Inhibidores de aromatasa

IHC: Inmunohistoquímica

IMC: Índice de masa corporal

RP: Receptores de progesterona

RE: Receptores de estrógeno

SM: Síndrome metabólico

TMX: Tamoxifeno

TG: Triglicéridos

Anexos

ANEXO I



Fundación lazos de Sur

HOSPITAL DIA ONCOLÓGICO



TESÁI HATEKO
PORAVE
MOTENONDEHA
MINISTERIO DE
SALUD PÚBLICA
Y BIENESTAR SOCIAL

1- CONSENTIMIENTO DE CONFIDENCIALIDAD SOBRE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN.

Por este medio se deja constancia de la confidencialidad de los datos extraídos ya sea de las fichas médicas, estudios realizados, valoraciones de los especialistas, resúmenes escritos, test, conclusiones, etc.

- Quede totalmente prohibido sacar fotos a las fichas médicas.
- Llevar fotocopias.
- Llevar las fichas de la institución.
- Compartir información en medios de comunicación y o/cualquier tipo de redes sociales sin autorización.
- Realizar comentarios sin fundamentos sobre cualquier tipo de tratamiento aplicado.
- Grabar las entrevistas y/o encuestas sin previa autorización.

2- ENTREGA DEL BORRADOR DE TRABAJO PRELIMINAR Y TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN

Por este medio se solicita la entrega del borrador del trabajo preliminar para su posterior lectura y aprobación por parte del Hospital Dia Oncológico, y la entrega del trabajo final para el archivo correspondiente.

Firman este consentimiento

Firma del interesado:

Aclaración:

C.I.Nº:

Por la Institución:

Aclaración:

C.I.Nº:

ANEXO II

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROYECTO: SINDROME METABOLICO Y RECEPTORES HORMONALES EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA DE LA CIUDAD DE ENCARNACIÓN, ITAPUA - PARAGUAY

Datos personales:

Apellido y Nombre:.....

Fecha de nacimiento:Edad:

Fecha de última menstruación:.....

Edad de menopausia:.....

Enfermedad:

Diabetes Mellitus: Si.....No.....

Enfermedades tiroideas: Si.....No.....

Hipertensión arterial: Si.....No.....

Dislipidemia: Si.....No.....

Diagnóstico de cáncer de mama:

Tipo:

Tratamiento previo: Si..... No.....

Tipo de tratamiento:

Determinaciones:

Glicemia:

Colesterol total:Col- HDL:

Triglicéridos:Col- LDL:.....

Presión arterial sistólica (PAS):Presión arterial diastólica (PAD):.....

Peso:Talla:Índice de masa corporal (IMC):

Circunferencia de cintura (CC):

Marcadores IHQ

RE:..... RP:..... HER2-neu:.....

ANEXO III

Análisis asociación de Receptores

Tabla de Frecuencias para RE por RP

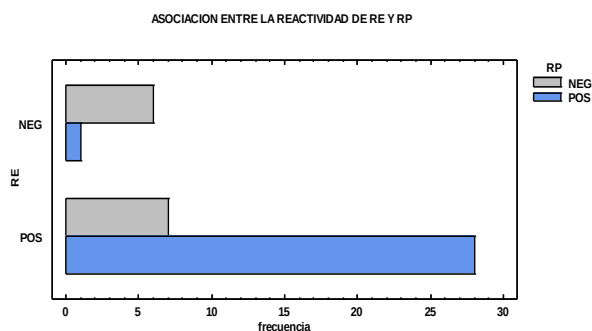
	NEG	POS	Total, por Fila
NEG	6	1	7
POS	7	28	35
Total por Columna	13	29	42

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de la prueba de hipótesis ejecutada para determinar si se rechaza, o no, la idea de que las clasificaciones de fila y columna son independientes. Puesto que el valor-P es menor que 0,05, se puede rechazar la hipótesis de que filas y columnas son independientes con un nivel de confianza del 95,0%. Por lo tanto, el valor observado de RE para un caso en particular, está relacionado con su valor en RP

Pruebas de Independencia

Prueba	Valor-P Unilateral	Valor-P Bilateral
Prueba Fisher de exactitud	0,0019	0,0019



Comparación de IMC entre pacientes no tratadas (0) y pacientes tratadas (1)

Resumen Estadístico para IMC

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Recuento	23	19
Promedio	28,8826	28,5579
Mediana	27,6	26,1
Desviación Estándar	5,22891	8,39989
Mínimo	20,5	20,9
Máximo	37,7	57,8
Cuartil Inferior	25,0	23,6
Cuartil Superior	32,6	29,4
Sesgo Estandarizado	0,254335	4,56432
Curtosis Estandarizada	-1,00159	7,22717

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, TRATAMIENTO=1 tiene un valor de sesgo estandarizado fuera del rango normal. TRATAMIENTO=1 tiene una curtosis estandarizada fuera del rango normal.

Comparación de Medianas para IMC

Mediana de muestra 1: 27,6

Mediana de muestra 2: 26,1

Prueba W de Mann-Whitney (Wilcoxon) para comparar medianas

Hipótesis Nula: mediana1 = mediana2

Hipótesis Alt.: mediana1 > mediana2

Rango Promedio de muestra 1: 22,9783

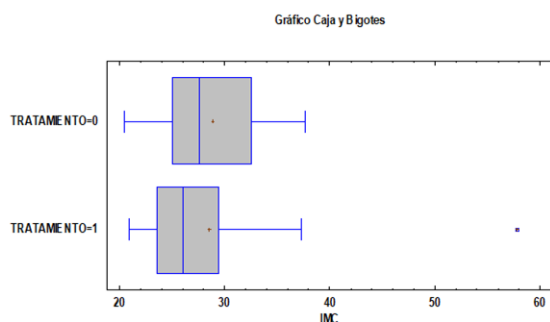
Rango Promedio de muestra 2: 19,7105

W = 184,5 valor-P = 0,198551

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta la prueba W de Mann-Whitney para comparar las medianas de dos muestras. Esta prueba se construye combinando las dos muestras, ordenando los datos de menor a mayor, y comparando los rankeos promedio de las dos muestras en los datos combinados. Debido a que el valor-P es mayor ó igual que 0,05, la mediana de la primera muestra no es significativamente mayor que la mediana de la segunda al 95,0%.



Comparación de los parámetros bioquímicos entre pacientes no tratadas y tratadas

COLESTEROL TOTAL

Resumen Estadístico para COLES T

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Recuento	23	19
Promedio	197,87	180,579
Mediana	186,0	171,0
Desviación Estándar	51,6987	42,0242
Mínimo	114,0	79,0
Máximo	317,0	274,0
Cuartil Inferior	169,0	155,0
Cuartil Superior	236,0	212,0
Sesgo Estandarizado	1,10275	-0,112935
Curtosis Estandarizada	0,035568	1,28084

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado se encuentran dentro del rango esperado. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.

Comparación de Medias para COLES T

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de TRATAMIENTO=0: 197,87 +/- 22,3562 [175,513; 220,226]
Intervalos de confianza del 95,0% para la media de TRATAMIENTO=1: 180,579 +/- 20,2551 [160,324; 200,834]
Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias
suponiendo varianzas iguales: 17,2906 +/- 29,8178 [-12,5272; 47,1084]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2

Hipótesis Alt.: media1 <> media2

suponiendo varianzas iguales: t = 1,17197 valor-P = 0,248141

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De interés particular es el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, el cual se extiende desde -12,5272 hasta 47,1084. Puesto que el intervalo contiene el valor de 0, no hay diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95,0%.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia no es igual a 0,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.

Comparación de Desviaciones Estándar para COLES T

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Desviación Estándar	51,6987	42,0242
Varianza	2672,75	1766,04
Gl	22	18

Razón de Varianzas= 1,51342

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de TRATAMIENTO=0: [39,9835; 73,1718]

Desviación Estándar de TRATAMIENTO=1: [31,754; 62,1464]

Razones de Varianzas: [0,598542; 3,6719]

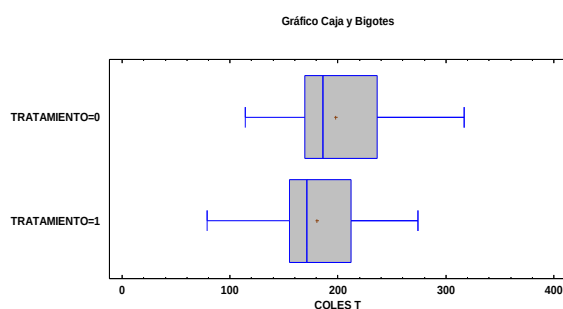
Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: sigma1 = sigma2

Hipótesis Alt.: sigma1 <> sigma2

F = 1,51342 valor-P = 0,375588

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.



COLESTEROL- HDL

Resumen Estadístico para HDL

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Recuento	23	19
Promedio	51,4783	50,6316
Mediana	54,0	47,0
Desviación Estándar	9,73218	11,1016
Mínimo	33,0	38,0
Máximo	66,0	79,0
Cuartil Inferior	43,0	42,0
Cuartil Superior	60,0	54,0
Sesgo Estandarizado	-0,557596	2,86684
Curtosis Estandarizada	-1,08441	2,24729

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, TRATAMIENTO=1 tiene un valor de sesgo estandarizado fuera del rango normal. TRATAMIENTO=1 tiene una curtosis estandarizada fuera del rango normal.

Comparación de Medianas para HDL

Mediana de muestra 1: 54,0

Mediana de muestra 2: 47,0

Prueba W de Mann-Whitney (Wilcoxon) para comparar medianas

Hipótesis Nula: mediana1 = mediana2

Hipótesis Alt.: mediana1 <> mediana2

Rango Promedio de muestra 1: 23,0435

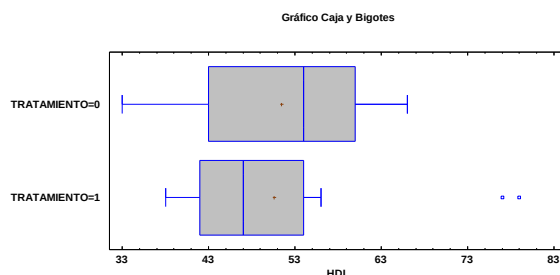
Rango Promedio de muestra 2: 19,6316

W = 183,0 valor-P = 0,375898

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta la prueba W de Mann-Whitney para comparar las medianas de dos muestras. Esta prueba se construye combinando las dos muestras, ordenando los datos de menor a mayor, y comparando los rankeos promedio de las dos muestras en los datos combinados. Debido a que el valor-P es mayor ó igual que 0,05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un 95,0%.



COLESTEROL- LDL

Resumen Estadístico para LDL

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Recuento	23	19
Promedio	120,565	99,2632
Mediana	114,0	107,0
Desviación Estándar	43,4865	38,2315
Mínimo	41,0	16,0
Máximo	219,0	191,0
Cuartil Inferior	87,0	70,0
Cuartil Superior	145,0	126,0
Sesgo Estandarizado	1,04867	0,275997
Curtosis Estandarizada	-0,00788032	1,06685

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, ambos valores de sesgo estandarizado se encuentran dentro del rango esperado. Ambas curtosis estandarizadas se encuentran dentro del rango esperado.

Comparación de Medias para LDL

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de TRATAMIENTO=0: 120,565 +/- 18,805 [101,76; 139,37]

Intervalos de confianza del 95,0% para la media de TRATAMIENTO=1: 99,2632 +/- 18,427 [80,8361; 117,69]

Intervalos de confianza del 95,0% intervalo de confianza para la diferencia de medias

suponiendo varianzas iguales: 21,3021 +/- 25,8175 [-4,51548; 47,1196]

Prueba t para comparar medias

Hipótesis nula: media1 = media2

Hipótesis Alt.: media1 <> media2

suponiendo varianzas iguales: t = 1,66759 valor-P = 0,103208

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta una prueba-t para comparar las medias de las dos muestras. También construye los intervalos, ó cotas, de confianza para cada media y para la diferencia entre las medias. De interés particular es el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, el cual se extiende desde -4,51548 hasta 47,1196. Puesto que el intervalo contiene el valor de 0, no hay diferencia significativa entre las medias de las dos muestras de datos, con un nivel de confianza del 95,0%.

También puede usarse una prueba-t para evaluar hipótesis específicas acerca de la diferencia entre las medias de las poblaciones de las cuales provienen las dos muestras. En este caso, la prueba se ha construido para determinar si la diferencia entre las dos medias es igual a 0,0 versus la hipótesis alterna de que la diferencia no es igual a 0,0. Puesto que el valor-P calculado no es menor que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis nula.

NOTA: estos resultados asumen que las varianzas de las dos muestras son iguales. En este caso, esa suposición parece razonable, con base en los resultados de la prueba-F para comparar las desviaciones estándar. Pueden verse los resultados de esta prueba seleccionando Comparación de Desviaciones Estándar del menú de Opciones Tabulares.

Comparación de Desviaciones Estándar para LDL

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Desviación Estándar	43,4865	38,2315
Varianza	1891,08	1461,65
Gl	22	18

Razón de Varianzas= 1,2938

Intervalos de confianza del 95,0%

Desviación Estándar de TRATAMIENTO=0: [33,6322; 61,5487]

Desviación Estándar de TRATAMIENTO=1: [28,8882; 56,5377]

Razones de Varianzas: [0,511683; 3,13904]

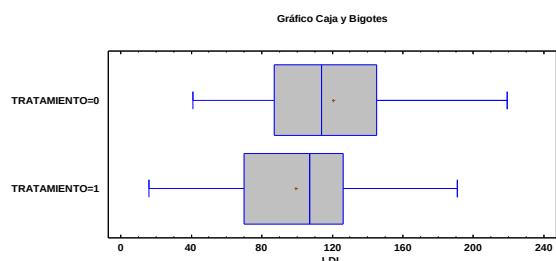
Prueba-F para comparar Desviaciones Estándar

Hipótesis Nula: $\sigma_1 = \sigma_2$

Hipótesis Alt.: $\sigma_1 \neq \sigma_2$

F = 1,2938 valor-P = 0,583905

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.



TRIGLICERIDOS

Resumen Estadístico para TG

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Recuento	23	19
Promedio	128,913	150,632
Mediana	128,0	135,0
Desviación Estándar	62,0058	81,2822
Mínimo	55,0	55,0
Máximo	300,0	406,0
Cuartil Inferior	85,0	97,0
Cuartil Superior	179,0	190,0
Sesgo Estandarizado	1,81911	3,26158
Curtosis Estandarizada	0,970229	4,0938

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, TRATAMIENTO=1 tiene un valor de sesgo estandarizado fuera del rango normal. TRATAMIENTO=1 tiene una curtosis estandarizada fuera del rango normal.

Comparación de Medianas para TG

Mediana de muestra 1: 128,0

Mediana de muestra 2: 135,0

Prueba W de Mann-Whitney (Wilcoxon) para comparar medianas

Hipótesis Nula: $\text{mediana}_1 = \text{mediana}_2$

Hipótesis Alt.: $\text{mediana}_1 \neq \text{mediana}_2$

Rango Promedio de muestra 1: 19,8478

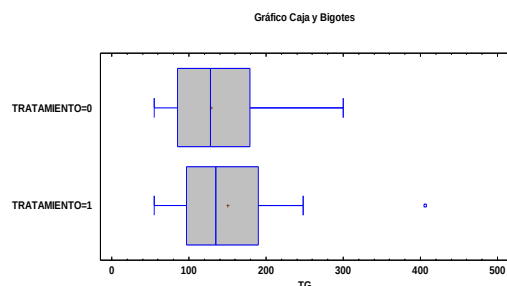
Rango Promedio de muestra 2: 23,5

W = 256,5 valor-P = 0,343112

No se rechaza la hipótesis nula para $\alpha = 0,05$.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta la prueba W de Mann-Whitney para comparar las medianas de dos muestras. Esta prueba se construye combinando las dos muestras, ordenando los datos de menor a mayor, y comparando los rankeos promedio de las dos muestras en los datos combinados. Debido a que el valor-P es mayor ó igual que 0,05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un 95,0%.



GLUCOSA

Resumen Estadístico para GLIC

	TRATAMIENTO=0	TRATAMIENTO=1
Recuento	23	19
Promedio	101,0	99,0526
Mediana	98,0	100,0
Desviación Estándar	18,7131	10,4747
Mínimo	74,0	77,0
Máximo	158,0	120,0
Cuartil Inferior	86,0	93,0
Cuartil Superior	111,0	107,0
Sesgo Estandarizado	2,53376	0,13221
Curtosis Estandarizada	2,51214	0,074591

El StatAdvisor

Esta tabla contiene el resumen estadístico para las dos muestras de datos. Pueden utilizarse otras opciones tabulares, dentro de este análisis, para evaluar si las diferencias entre los estadísticos de las dos muestras son estadísticamente significativas. De particular interés son el sesgo estandarizado y la curtosis estandarizada que pueden usarse para comparar si las muestras provienen de distribuciones normales. Valores de estos estadísticos fuera del rango de -2 a +2 indican desviaciones significativas de la normalidad, lo que tendería a invalidar las pruebas que comparan las desviaciones estándar. En este caso, TRATAMIENTO=0 tiene un valor de sesgo estandarizado fuera del rango normal. TRATAMIENTO=0 tiene una curtosis estandarizada fuera del rango normal.

Comparación de Medianas para GLIC

Mediana de muestra 1: 98,0

Mediana de muestra 2: 100,0

Prueba W de Mann-Whitney (Wilcoxon) para comparar medianas

Hipótesis Nula: mediana1 = mediana2

Hipótesis Alt.: mediana1 <> mediana2

Rango Promedio de muestra 1: 21,2826

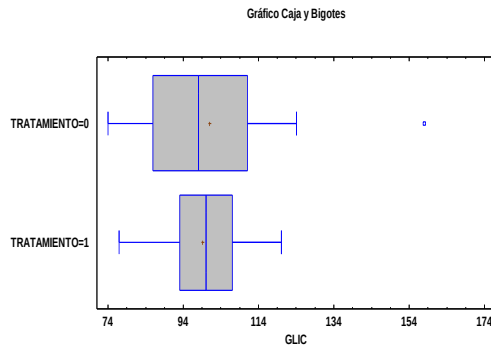
Rango Promedio de muestra 2: 21,7632

W = 223,5 valor-P = 0,909361

No se rechaza la hipótesis nula para alfa = 0,05.

El StatAdvisor

Esta opción ejecuta la prueba W de Mann-Whitney para comparar las medianas de dos muestras. Esta prueba se construye combinando las dos muestras, ordenando los datos de menor a mayor, y comparando los rankeos promedio de las dos muestras en los datos combinados. Debido a que el valor-P es mayor ó igual que 0,05, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un 95,0%.



ASOCIACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES E IMC

Tabla de Frecuencias para RC Hnales por IMC Categorizado

	0	1	Total por Fila
NEG	3	3	6
POS	7	29	36
Total por Columna	10	32	42

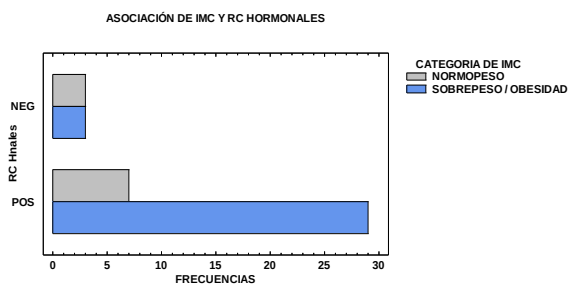
Observaciones: frecuencias esperadas menor al 5% en más del 20% de las celdas.

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de la prueba de hipótesis ejecutada para determinar si se rechaza, o no, la idea de que las clasificaciones de fila y columna son independientes. Puesto que el valor-P es mayor o igual que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis de que filas y columnas son independientes con un nivel de confianza del 95,0%. Por lo tanto, el valor observado de RC Hnales para un caso en particular, pudiera no tener relación con su valor en IMC Categorizado.

Pruebas de Independencia

Prueba	Valor-P Unilateral	Valor-P Bilateral
Prueba Fisher de exactitud	0,1349	0,1349



ASOCIACIÓN DE IMC Y RE

Tabla de Frecuencias para RE_1 por IMC Categorizado

	0	1	Total, por Fila
NEG	3	4	7
POS	7	28	35
Total por Columna	10	32	42

El StatAdvisor

Esta tabla muestra con qué frecuencia se presentan los 2 valores de RE_1 junto con cada uno de los 2 valores de IMC Categorizado. El primer número de cada celda en la tabla es el recuento o frecuencia. El segundo número muestra el porcentaje de toda la tabla que representa esa celda. El tercer número muestra el porcentaje de esa celda relativo a la fila a la que pertenece. El cuarto número muestra el porcentaje de esa celda, relativo a la columna a la que pertenece. El quinto número muestra la frecuencia esperada si las clasificaciones de fila y columna fueran independientes. Por

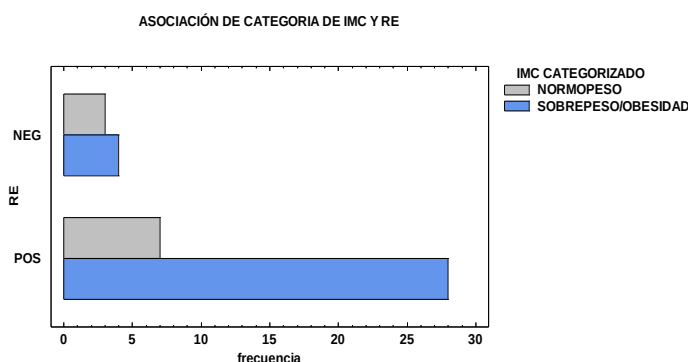
ejemplo, hubo 3 veces en las que RE_1 es igual a NEG y IMC Categorizado es igual a 0. Esto representa el 7,14286% del total de las 42 observaciones. Si RE_1 y IMC Categorizado fueran independientes, la frecuencia esperada en esa celda hubiera sido 1,66667.

Pruebas de Independencia

Prueba	Valor-P Unilateral	Valor-P Bilateral
Prueba Fisher de exactitud	0,2034	0,3282

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de la prueba de hipótesis ejecutada para determinar si se rechaza, o no, la idea de que las clasificaciones de fila y columna son independientes. Puesto que el valor-P bilateral es mayor o igual que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis de que las filas y columnas son independientes, con un nivel de confianza del 95,0%. Por lo tanto, el valor observado de RE_1 para un caso en particular, pudiera no tener relación con su valor en IMC Categorizado.



ASOCIACIÓN DE IMC Y RP

Tabla de Frecuencias para RP_1 por IMC Categorizado

	0	1	Total por Fila
NEG	4	9	13
POS	6	23	29
Total por Columna	10	32	42

El StatAdvisor

Esta tabla muestra los resultados de la prueba de hipótesis ejecutada para determinar si se rechaza, o no, la idea de que las clasificaciones de fila y columna son independientes. Puesto que el valor-P es mayor o igual que 0,05, no se puede rechazar la hipótesis de que filas y columnas son independientes con un nivel de confianza del 95,0%. Por lo tanto, el valor observado de RP_1 para un caso en particular, pudiera no tener relación con su valor en IMC Categorizado.

Pruebas de Independencia

Prueba	Valor-P Unilateral	Valor-P Bilateral
Prueba Fisher de exactitud	0,3670	0,6966

