

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**Obesidad como riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en
pacientes hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019**

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Gonzales Torres, Darwin Eladio

Jurado evaluador:

Presidente: Flores Rodriguez, Juan José

Secretario: Ramírez Coronado, Victoria Consuelo

Vocal: Arrunátegui Novoa, Manuel Enrique

Asesor:

Serna Alarcon, Víctor

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9803-6217>

PIURA – PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 11/03/2024

Obesidad como riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en pacientes hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%

INDICE DE SIMILITUD

10%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	hdl.handle.net Fuente de Internet	3%
3	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
5	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	1%
6	www.medigraphic.com Fuente de Internet	1%
7	e-spacio.uned.es Fuente de Internet	1%



Victor Serna Alarcón
Médico Cirujano
CMP. 76354

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%



Victor Serna Alarcón
Médico Cirujano
C.M.P. 76354

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Victor, Serna Alarcon, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Obesidad como riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en pacientes hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019”**, autor Br. Darwin Eladio Gonzales Torres, dejo constancia de lo siguiente:

- ✓ El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 10 %. Así lo consigna el informe de originalidad emitido por el software Turnitin el lunes 12 de marzo de 2024.
- ✓ He revisado dicho informe y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- ✓ Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 12 de marzo de 2024

ASESOR

Dr. Victor Serna Alarcon

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9803-6217>




FIRMA

AUTOR

Darwin Eladio Gonzales Torres



FIRMA

DEDICATORIA

A mis queridos padres, cuyo amor, sacrificio y constante apoyo han sido la fuerza motriz detrás de cada logro en mi vida.

A mis adoradas hermanas, por ser mi fuente de alegría, confianza y compañerismo incondicional en cada etapa de este viaje.

A mi novia, por su amor inquebrantable, paciencia y comprensión que han sido mi ancla en los momentos de desafío.

A mis sobrinos, cuya presencia en mi vida ha llenado de alegría y motivación todo este proceso.

También quiero dedicar este trabajo a mi grupo de internado, quienes han compartido conmigo risas, desafíos y momentos inolvidables. Su amistad y apoyo han sido un faro de luz durante esta travesía académica.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, doy gracias a Dios por darme la fuerza, la perseverancia y la sabiduría para completar este proyecto académico.

A mis padres, Eladio y Dany, les debo todo mi éxito. Su amor incondicional, apoyo infinito y sacrificio desinteresado han sido la luz que me ha guiado en cada paso de este camino.

A mis queridas hermanas, Melissa y Yessica, por ser mis cómplices, consejeras y mejores amigas, su aliento y amor han sido un regalo invaluable.

A mi novia, Valeria, gracias por ser mi inspiración y mi mayor motivación. Tu amor, comprensión y paciencia han sido el motor que impulsó mi determinación para completar este proyecto.

Quiero expresar mi profunda gratitud a mi asesor el Dr. Víctor Serna Alarcón, por su apoyo en esta investigación.

RESUMEN

Introducción: El Cáncer de Mama Triple-Negativo (CMTN), se caracteriza por la ausencia de receptores hormonales, a diferencia del resto de subtipos (CMRH). Es uno de los subtipos de cáncer de mama más agresivos, de mayor mortalidad y peor pronóstico. Existen estudios que sugieren su asociación con la obesidad, sin embargo, en nuestro medio aún no está bien documentado el comportamiento esta condición sobre el desarrollo del CMTN. El objetivo del presente estudio es determinar la asociación entre la obesidad y el diagnóstico de CMTN. **Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron a 88 pacientes con CMTN (casos) y 176 con CMRH (controles), los cuales se recopilaron mediante historias clínicas del Hospital EsSalud José Cayetano Heredia III-1, entre 2015 y 2019. Se midió obesidad (≥ 30 Kg/mts²), comorbilidades y variables ginecobstetricas. Se realizaron modelos lineares generalizados para evaluar la asociación entre el CMTN y la obesidad, considerando el ajuste con otras covariables; obteniendo Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95%. **Resultados:** Las pacientes obesas tuvieron más probabilidades de tener CMTN [ORa:1.81, IC 95%: 1.00-3.29, $p<0.05$]. Asimismo, la hipertensión arterial (HTA) [ORa:2.29, IC 95%: 1.20-4.37, $p<0.05$] y la glucosa en sangre mayor o igual a 130 mg/dL [ORa:2.39, IC 95%: 1.22-4.71, $p<0.05$] se asociaron significativamente, incrementando las probabilidades de CMTN. **Conclusiones:** La obesidad y otros componentes metabólicos, como la HTA y la glucosa en sangre elevada, fueron factores de riesgo para el diagnóstico de CMTN.

Palabras Clave: Cáncer de mama, Cáncer de mama triple negativo (CMTN), Índice de masa corporal (IMC), Obesidad.

ABSTRACT.

Introduction: Triple-negative breast cancer (TNBC), is characterized by the absence of hormone receptors, unlike the other subtypes (HRBC). It is one of the most aggressive subtypes of breast cancer, with higher mortality and poorer prognosis. There are studies that suggest its association with obesity, however, in our setting the behavior of this condition on the development of TNBC is not yet well documented. The aim of the present study is to determine the association between obesity and the diagnosis of TNBC.

Methods: A case-control study was carried out. We included 88 patients with TNBC (cases) and 176 with HRBC (controls), which were collected through medical histories from the Hospital EsSalud José Cayetano Heredia III-1, between 2015 and 2019. Obesity (≥ 30 kg/m²), comorbidities and gynecobstetric variables were assessed. Generalized linear models were used to evaluate the association between TNBC and obesity, considering the adjustment with other covariates; obtaining Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals. **Results:** Obese patients were more likely to have TNBC [ORa:1.81, 95% CI: 1.00-3.29, p:<0.05]. Likewise, arterial hypertension (HT) [ORa:2.29, 95% CI: 1.20-4.37, p:<0.05] and blood glucose greater than or equal to 130 mg/dL [ORa:2.39, 95% CI: 1.22-4.71, p:<0.05] were significantly associated, increasing the odds of TNBC.

Conclusions: Obesity and other metabolic components, such as AHT and elevated blood glucose, were risk factors for the diagnosis of TNBC.

Keywords: Breast cancer, Triple negative breast cancer (TNBC), Body mass index (BMI), Obesity.

INDICE:

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS.....	6
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. Formulación del problema:.....	14
III. Hipótesis:	14
IV. Objetivos:	15
V. MATERIAL Y MÉTODOS:	16
5.1. Diseño de estudio:	16
5.2. Población:.....	16
5.3. Criterios de inclusión y exclusión	16
5.4. Muestra y muestreo	17
5.5. Operacionalización de Variables:.....	20
5.6. Procedimientos	25
5.7. Instrumentos de recolección de datos.....	25
5.8. Plan de análisis de los datos	26
Aspectos éticos	27
VI. RESULTADOS.....	27
VII. DISCUSIÓN	34
VIII. CONCLUSIONES	38
IX. RECOMENDACIONES	39
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
XI. ANEXOS.....	47

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS:

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con cáncer de mama del Hospital EsSalud José Cayetano Heredia III-1, Piura 2015- 2019	27
Tabla 2. Características clínicas y cáncer de mama triple negativo.....	29
Figura 1. IMC (Kg/mts ²) y Peso (Kg) vs Cáncer de mama	31
Tabla 3. Modelos de regresión logística: Asociación entre características clínicas y cáncer de mama triple negativo.....	32

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo, incluso superando al cáncer de pulmón (1,2). Este suele clasificarse mediante la presencia de algunos biomarcadores observables inmunohistoquímicamente, como son los receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y el de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) (3,4). En función a ello pueden reconocerse 4 subtipos de CM: los tumores luminales A y B, los cuales se caracterizan por la presencia de RE y/o RP y la ausencia de HER-2; los tumores HER2 que se caracteriza por la presencia del HER-2 y la ausencia de los RE y RP; y los tumores triple negativos, que se caracterizan por la ausencia de los RE, RP y los HER-2 (4).

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) constituye entre un 15% a 20% de los CM (4,5). Por lo general, corresponde a tumores de gran tamaño, poco diferenciados, con alto índice mitótico y afectación ganglionar (6–9). Existen algunas proteínas que se relacionan directamente con el alto índice proliferativo y las probabilidades de recurrencia, entre ellas se encuentra en antígeno celular Ki67 que se encuentra altamente expresado en el CMTN y el HER2 (4). Asimismo, en el CMTN se han observado asociaciones con mutaciones importantes como la BRCA1 y p53 (3,8).

Por lo que, CMTN suele tener un comportamiento más agresivo y una mayor tendencia a presentar tanto metástasis locales, como a distancia en los cuales predominan las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central) (4,10). Asimismo, posee mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia libre de enfermedad y global (6,11,12). En relación al diagnóstico, el CMTN tiene menos probabilidades de ser diagnosticado por mamografía o ultrasonido, esto puede ser debido por su rápido crecimiento y la diferencia en la densidad del tumor, por lo al momento del diagnóstico suele encontrarse en estadio avanzados (4,12).

Es usualmente diagnosticado en mujeres jóvenes menores de 40 años y se ha reportado más frecuentemente entre las mujeres de etnia afroamericana e hispana (4,11). Asimismo, en la población latina también se ha descrito al CMTN como un subtipo frecuente; estudios previos han mostrado 29% más de probabilidades del diagnóstico en CMTN en mujeres latinas (11).

La obesidad puede definirse como una patología crónica que consiste en un exceso de grasa corporal que puede causar problemas en salud (13,14). Desde el punto de

vista clínico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso clasificarla mediante puntos de corte del Índice de Masa Corporal; los cuales son: bajo peso ($<18,5 \text{ Kg/m}^2$), normal ($\geq 18,5$ y $<25 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso (≥ 25 y $<30 \text{ Kg/m}^2$) y obesidad ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$) (15). La obesidad es un problema de salud pública, y es una condición que tiene injerencia sobre múltiples patologías crónicas, como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Hipertensión Arterial (HTA) y otras enfermedades cardiovasculares, Síndrome metabólico, dislipidemias (13,16) y cáncer (17); y un factor de riesgo para las complicaciones de las mismas (18,19). Asimismo, la obesidad y el sobrepeso se considera un problema de salud pública también en nuestro medio; De acuerdo a lo reportado por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), en el año 2019 reportó el 39.4% de la población piurana de 15 años a más tuvo sobre peso (20).

En el marco del CM, la obesidad se ha propuesto como un conocido factor de riesgo para el cáncer de mama en general (17,21), y estudios previos han mostrado su asociación de con algunos subtipos de CM, como el CM con RE en pacientes postmenopáusicas principalmente (22). Por otro lado, en la actualidad existen estudios que sugieren la asociación de entre la obesidad y el subtipo de CMTN. En este sentido, un estudio realizado en población estadounidense ($n=620$) con CM invasivo, mostró que el las pacientes con CMTN tuvieron una prevalencia de obesidad de 49.6%, mientras que las pecientes con CM de otro tipo tuvo 35.8% ($p:<0.05$) (23).

Estas diferencias entre los grupos de IMC también se han reportado en un estudio retrospectivo realizado en pacientes con CMTN, donde el 29.7% fueron pacientes con IMC normal y/o bajo peso, mientras que el 31.1 % y el 39.2% tuvieron sobre peso y obesidad, respectivamente (24). Asimismo, se ha reportado que las condiciones de obesidad y sobrepeso, no solo estarían asociados al diagnóstico de CMTN, sino también a la severidad del mismo; un estudio de supervivencia mostró que las pacientes obesas o sobrepeso tuvieron tumores más grandes ($p:<0.05$) y un estadio T más alto ($p:0.001$) (25). En este sentido, cobra relevancia el estudio de cómo influye la obesidad en el desarrollo, las complicaciones y la supervivencia del CMTN.

Con el fin de enmarcar correctamente el estudio de la obesidad como fator de riesgo en el CMTN, es necesario conocer otros factores que también podrían influir en el desarrollo de este último. En este sentido se han estudiado las condiciones

hormonales que podrían afectar a este subtipo de CM, incluyendo el estado menopáusico, el uso de terapia de reemplazo hormonal (TH), entre otros.

Estudios previos muestran que el estado premenopáusico antes del diagnóstico se encuentra asociado con una mayor probabilidad de CMTN en mujeres obesas (26). Un estudio de casos y controles mostró que las mujeres posmenopáusicas con un IMC ≥ 30 tenían 1,50 (IC 95% 1,06-2,13) veces más probabilidades de desarrollar cáncer de mama (27).

En relación a la terapia hormonal, estudios previos ha mostrado que el uso de terapia hormonal (TH), podría postularse como como un factor protector en mujeres con sobrepeso (28); de esta forma, un estudio de casos y controles reportó que las mujeres menopáusicas con TH, el IMC y el peso tenían mayor fuerza de asociación que las mujeres sin TH (OR=2,7; IC 95%: 1,0-7,5 y OR=5,1; IC 95%: 1,1-23,0, respectivamente) (29). Por otro lado, se ha propuesto que un mayor tiempo de lactancia materna podría producir un efecto protector contra este tipo de cáncer (30).

Entre otros factores asociados, los antecedentes de enfermedades crónicas con algún componente metabólico también se han propuesto como factores de riesgo. En relación a ello, estudios previos han mostrado una asociación positiva entre la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y el CMTN (28,31). Se describe un estudio que analizó un base de datos médicos de pacientes sometidas a cirugía mamaria (n=1 312), el cual mostró una asociación significativa de la diabetes con el fenotipo triple negativo (OR=14,80; IC 95%: 1,92-113,91) (32). Asimismo, un estudio multicéntrico de casos y controles (n= 4,340), reporto que las pacientes con historia previa de DM2 tuvieron 38% más de probabilidades de tener CMTN (33).

En relación a las patologías con componentes metabólicos, también se ha propuesto al síndrome metabólico como un factor de riesgo para el CM en general (34), y existen algunos estudios que también sugieren su asociación con el CMTN (35,36); como los resultados obtenidos por Maiti *et al*, quien reporta una prevalencia significativamente mayor entre las pacientes con CMTN en comparación con las paciente con CMRH (52.3% vs 34.4%, $p<0.05$) (36).

Además de la obesidad, sus comorbilidades asociadas (como la Diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedades cardiovasculares) podrían jugar un rol importante en el

desarrollo del cáncer de mama y sus subtipos, esto podrían deberse a que un estado de inflamación crónica que genera un desequilibrio de las células T y citocinas que podría favorecer al microambiente tumoral (37,38).

Aún existe evidencia limitada sobre este sobre el comportamiento del CMTN y sus factores de riesgo en poblaciones Latinas, específicamente en la población peruana; asimismo, se conoce que los subtipos de CM más agresivos, incluyendo el CMTN, son más frecuentemente diagnosticados en población Latina (11). Asimismo, dada la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 y otras enfermedades crónicas en Piura (20), el estudio de la obesidad y su influencia sobre el CMTN cobra relevancia en nuestro medio.

Por lo cual, el presente estudio pretende determinar la influencia de la obesidad en el diagnóstico de CMTN en pacientes del Hospital III-1 EsSalud “José Cayetano Heredia”- Piura, en el periodo 2015- 2019. En este sentido, el estudio pretende generar nuevos conocimientos y evidencia que permita en el futuro abordar desde un enfoque preventivo, el diagnóstico y tratamiento oportuno, así como, menores complicaciones de esta patología en específico.

II. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Es la presencia de obesidad un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019?

III. HIPÓTESIS:

Ha: - La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019

H0: La obesidad NO es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019

IV. OBJETIVOS:

4.1. GENERAL:

- Determinar si la presencia de obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama triplenegativo en pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019

4.2. ESPECÍFICOS:

- Identificar las características sociodemográficas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Determinar la presencia de características ginecobstetricias en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Identificar la presencia de obesidad presentes en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Identificar la presencia de enfermedades crónicas presentes en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Estimar la asociación entre la obesidad y diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Estimar la asociación entre las características sociodemográficas y diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Estimar la asociación entre las características ginecobstetricias y diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.
- Estimar la asociación entre el diagnóstico previo de enfermedades crónicas y diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo pacientes del Hospital III-1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2015- 2019.

V. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO:

Estudio de tipo observacional, analítico de casos y controles mediante selección de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo durante los años 2015-2019 en el Hospital III-1 José Cayetano Heredia Piura.



5.2. POBLACIÓN:

Pacientes mujeres entre los 25 a 65 años con diagnóstico previo de cáncer de mama triplenegativo atendidas en el Hospital III-1 José Cayetano Heredia

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para el presente proyecto y dado el tipo de investigación se generaron dos grupos:

a) Grupo Caso:

a. Inclusión:

- i. Registros de historias clínicas en pacientes del sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama triplenegativo atendidas en el Hospital III-1 José Cayetano Heredia 2015-2019.

b. Exclusión:

- i. Registros de historias clínicas de pacientes fuera del rango etario, año, sexo propuesto y diagnóstico previo de obesidad propuesto en el presente estudio
- ii. Registros de pacientes con cáncer, pero diferente al propuesto. Registros de historias clínicas incompletos o ilegibles.

b) Grupo Control:

a. Inclusión:

- i. Registro de historias clínicas de pacientes del sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama con receptor hormonal (RP, HER2, RE) atendidas en el Hospital III-1 José Cayetano Heredia 2015-2019.

b. Exclusión:

- i. Registros de historias clínicas de pacientes fuera del rango etario, año, sexo propuesto y diagnóstico previo de obesidad propuesto en el presente estudio.
- ii. Registros de pacientes con cáncer de mamá triple negativo, pero diferente al propuesto. Registros de historias clínicas incompletos o ilegibles.

5.4. MUESTRA Y MUESTREO

Unidad de análisis:

Historia clínica de pacientes mujeres con diagnóstico de mama triplenegativo entre los 25 a 65 años.

Unidad de muestreo:

Pacientes mujeres entre los 25 a 65 años con diagnóstico previo de cáncer de mama triplenegativo atendidas en el Hospital III-1 José Cayetano Heredia

Muestreo:

Estudio planteado tipo casos y controles mediante empleo de muestra finita, mediante muestreo no probabilístico

Tamaño muestral:

El cálculo de tamaño muestral se realizó utilizando proporciones independientes de pacientes con cáncer de mama triple negativo con obesidad y pacientes con cáncer de mama de otro tipo, reportados en el estudio realizado por Aduse-Poku, et al (39).

Dicho calculo se utilizó definiendo una potencia estadística de 80% y un nivel de confianza del 95%:

- Casos: 88 pacientes con CMNT
- Controles: 176 pacientes sin CMNT

Para el cálculo de la muestra se empleó la formula citada a continuación (Epidat 4.2) :

$$n_1 = \frac{(z_{1-\alpha/2}\sqrt{(1+\varphi)P(1-P)} + z_{1-\beta}\sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)})^2}{\varphi(P_1 - P_2)^2}, \mu_2 - \psi \mu_1$$

Donde:

φ es el número de controles por caso,

P_1 es la proporción de casosexpuestos,

P_2 es la proporción de controles expuestos,

$\frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$ es el promedio ponderado

$z_{1-\alpha/2} = 1.96 =$ Coeficiente de confiabilidad del 95 %

$z_{1-\beta} = 0,8416 =$ Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80 %

[1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	18,400%
Proporción de controles expuestos:	34,700%
Odds ratio a detectar:	0,424
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
70,0	70	140	210
80,0	88	176	264
90,0	116	232	348

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

5.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Escala de medición	Valor Final
<i>Variables dependientes</i>					
Cáncer de mamá triple negativo	Crecimiento de tejido neoplásico a nivel mamario con ausencia de expresión de receptores hormonales convencionales	Confirmación por estudio anatomopatológico de CMTN, reportado en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Cáncer de mamá con receptores hormonal	Crecimiento de tejido neoplásico a nivel mamario con expresión de receptores hormonales (receptor de progesterona, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, receptor de estrógeno)	Confirmación del estudio anatomopatológico de cáncer de mama con RP, HER2, RE; reportado en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si

Variables independientes

Obesidad	Es acumulación anormal o excesiva de grasa corporal	IMC (Índice de masa corporal) calculado a partir de datos recopilados de la historia clínica	Cualitativa	Ordinal	<p>IMC</p> <ul style="list-style-type: none"> • <18,5 = Bajo peso • 18,5 – 24,9 = Normal • 25,0 – 29.9 = Sobrepeso • 30.0 – 34,9 =Obesidad I • 35.0 – 39,9 =Obesidad II • >40,0 =Obesidad III
Edad de diagnóstico	Tiempo transcurrido entre el nacimiento hasta el momento del nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	Edad en años que tuvo la paciente al momento del diagnóstico de cáncer de mama	Cualitativa	Nominal	Años
Estado civil	Condición de la persona en relación con el régimen matrimonial	Estado civil reportado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	<p>0 = Soltera</p> <p>1 = Conviviente</p> <p>2 = Casada</p> <p>3 = Viuda</p>
Grado de instrucción	Grado de estudios más elevado que ha	Grado de instrucción reportado en la historia clínica	Cualitativa	Ordinal	<p>0 = Sin estudios</p> <p>1 = Primaria incompleta</p>

	alcanzado una persona				2 = Primaria completa 3 = Secundaria incompleta 4 = Secundaria completa
Ocupación	Trabajo que desarrolla una persona	Ocupación reportada en la historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Respuesta libre
Edad de menarquía	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que se produce la primera menstruación	Edad en años en la cual tuvo su primera menstruación	Cuantitativa	Discreta	Edad en años
Estado menopaúsico	Estado biológico de la mujer en el cual cesan sus ciclos reproductivos, en el cual se pierde la función folicular y disminuyen los niveles de estrógenos	Estado de Pre o Post menopaúsico reportado previamente en la historia clínica	Cualitativa	Ordinal	0 = Premenopáusico 1 = Perimenopáusico 3 = Postmenopáusico
Historia familiar de cáncer de mama	Antecedentes familiares de diagnóstico de cáncer de mama	Historia familiar de cáncer de mama de primer grado, reportado en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si

Uso de anticonceptivos hormonales	Uso de medicamentos que contienen estrógenos o progestágenos con el fin de la anticoncepción mediante diversos mecanismos biológicos	Uso de anticonceptivos hormonales reportados en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Paridad	Número de partos vía vaginal o por cesárea	Número de hijos partos por vía vaginal o cesárea, reportados en la historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Número de hijos
Lactancia materna	Alimentación con leche materna directa de los senos de la madre, por el recién nacido o lactante	Lactancia materna reportada en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Perfil lipídico	Perfil laboratorial que abarca mediciones de lipoproteínas en sangre; como triglicéridos, colesterol y sus derivados	Valores de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL; reportados en la historia clínica	Cuantitativa	Discreta	Valores en unidades de mg/dL
Glucosa en ayunas	Medición laboratorial de glucosa luego de al menos 8 horas de	Valor de glucosa en ayunas, previo al	Cuantitativa	Discreta	Valores en unidades de mg/dL

	ayuno, expresado en mg/dL	diagnóstico de Cáncer de mamá			
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad metabólica que se caracteriza por hiperglicemia crónica y la deficiencia relativa de insulina	Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2, reportado en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Hipertensión arterial	Enfermedad cardiovascular de origen multifactorial, que se caracteriza por valores de tensión arterial persistentemente altos	Diagnóstico previo de Hipertensión arterial, reportado en la historia clínica	Cualitativa	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Otras enfermedades crónicas	Enfermedades de inicio insidioso y curso progresivo mayor a 3 meses, que pueden afectar diferentes sistemas del cuerpo	Diagnóstico previo de enfermedades crónicas diferentes de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial, reportadas en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Respuesta libre

5.6. PROCEDIMIENTOS

Se iniciará en primera instancia solicitando la autorización de las instituciones correspondientes como la revisión por comité de ética por parte de la Universidad Privada Antenor Orrego; seguido se presentará en primera instancia para su revisión y aprobación por el Comité Evaluador de Investigación con una posterior ejecución del presente proyecto; solicitando también la autorización por parte del Hospital III-1 José Cayetano Heredia dentro del Departamento de Medicina Interna en su extensión de servicio de Oncología. Conseguidos los permisos se realizará el proceso de ejecución mediante la recolección de los datos pertinentes, utilizando plataformas de tipo virtual de los datos previamente identificados en la ficha de datos correspondiente, la cual se encuentra especialmente diseñada para el estudio, el proceso empleado que se usará será mediante método muestral de tipo no probabilístico por conveniencia en donde todo aquel registro que cumpla tanto con los criterios de inclusión y exclusión serán seleccionados y se digitará la información en una base de Microsoft Excel para su análisis previo a un proceso de doble digitación para un correcto filtrado de las historias clínicas de pacientes atendidas en los años 2015 y 2019

5.7. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha de recolección de datos:

Para el presente estudio se realizará la elaboración de una ficha de recolección de datos virtual mediante plataforma Google Docs (40); la cual constará con tres apartados, en una primera sección en la cual contará con los datos generales de los participantes seleccionados como son edad, estado civil, grado de instrucción, ocupación. La segunda sección abarcará los antecedentes médicos de importancia y las variables

principales del estudio cáncer de mama y obesidad. Finalmente, la tercera sección comprenderá los estudios bioquímicos/laboratoriales.

Se generará una base de datos automática a partir de los datos recolectados de cada registro de la plataforma en la plataforma de Google Forms.

5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se importará la base de datos en formato “.xlsx” al software estadístico R version 4.3.2 sobre RStudio 2023.12.1+402, posterior a ellos se explorarán las variables y se realizarán una limpieza de la misma. Luego se realizará un análisis descriptivo preliminar, se describirán las variables cualitativas mediante frecuencias relativas y absolutas; por otro lado, las variables cuantitativas se realizarán la prueba de Shapiro Wilk para evaluar la normalidad de su distribución, para las variables normales se utilizará media y desviación estándar y para las no normales se utilizará mediana y percentil 25 y percentil 75.

Posterior a ello se procederá con el análisis bivariado, tomando a la variable Cáncer de mama triple negativo, Obesidad y covariables; para lo cual se realizarán pruebas de hipótesis como la prueba de independencia de Chi cuadrado para las variables cualitativas, pruebas paramétricas como T student normales y no paramétricas como U de Mann-Whitney.

Finalmente, en el análisis multivariado se construirán modelos lineales generalizados (GLM) con familia Binomial, función de enlace logit, con la finalidad de obtener Odds Ratio (OR). Primero se generarán modelos de regresión simple entre la variable dependiente y las independientes, y luego se construirá un modelo incluyendo las variables de interés del estudio y co-variables con el fin de obtener un modelo de regresión ajustado. Se tomará en cuenta un IC del 95% y un $p < 0,05$ para el proceso de significancia (41).

ASPECTOS ÉTICOS

Se respetará en todo momento la confidencialidad y anonimato de los datos obtenidos, además, se remitirá informes a las unidades y departamentos competentes previa a su sustentación. Se tomarán en cuenta las normas éticas sobre experimentación humana de la Declaración de Helsinki de 1975; además de la toma de consentimiento informado, así como del Colegio Médico del Perú y de la Universidad Privada Antenor Orrego (42,43).

VI. RESULTADOS

Se evaluaron a 264 pacientes con Cáncer de mama, de los cuales 88 fueron pacientes con CMTN (casos) y 176 fueron pacientes con CMRH (controles). La edad tuvo una mediana de 50 años. Asimismo, el 59.1% fueron casadas, el 67% tuvo educación secundaria y la ocupación más frecuente fue “Ama de casa” con un 86.7%. Dentro de los antecedentes de importancia, el 78.4% tuvo un familiar de primer grado con Cáncer de mama, 76.1% tuvo Diabetes Mellitus tipo 2 y 64% tuvo Hipertensión Arterial. Finalmente, los niveles de glucosa en sangre reportados previo al diagnóstico de Cáncer de mama tuvo una mediana de 122 (109.8 a 132) mg/dL (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con cáncer de mama del Hospital EsSalud José Cayetano Heredia III-1, Piura 2015-2019

Características	N=264
	n(%)
Edad de diagnóstico	50.5 (45.0-58.0)
Estado civil:	
Soltera	92 (34.8%)
Casada	156 (59.1%)
Viuda	16 (6.1%)
Grado de instrucción:	
Primaria	41 (15.5%)

Secundaria	177 (67.0%)
Superior	46 (17.4%)
Ocupación:	
Abogada	2 (0.8%)
Administradora	5 (1.9%)
Ama de casa	229 (86.7%)
Chef	1 (0.4%)
Cirujano Dentista	2 (0.8%)
Contadora	11 (4.2%)
Docente	5 (1.9%)
Farmacéutica	5 (1.9%)
Laboratorista	3 (1.1%)
Terapista	1 (0.4%)
Antecedentes familiares de cáncer de mama (Primer grado):	
No	57 (21.6%)
Sí	207 (78.4%)
Diabetes mellitus tipo 2:	
No	63 (23.9%)
Sí	201 (76.1%)
Hipertensión arterial:	
No	95 (36.0%)
Sí	169 (64.0%)
Glucosa (mg/dL)	122.0 (109.8-132.0)
*Mediana (p25-p75)	

Se encontró una edad de diagnóstico fue más precoz en el grupo de pacientes con CMTN en comparación con las pacientes con CMRH [45 (41.5-50) vs 55 (48-60) años, $p: <0.001$]. Por otro lado, estado civil más

predominante en las pacientes con CMTN fue “Soltera” (54.5 vs 25%, p : <0.001), mientras que en las pacientes con CMRH fue “Casada” (42 vs 67.6%, p : <0.001). La paridad fue menor en el grupo de CMTN [2(2-3) vs 3(2-3) hijos, p : <0.001]. Asimismo, el estado Premenopáusico fue mayor en el grupo de CMTN (43.2 vs 23.9%, p : <0.001), mientras que el estado Postmenopáusico fue mayor en las pacientes con CMRH (11.4% vs 29.5%, p : <0.001).

La hipertensión arterial fue mayor en el grupo de CMTN con diferencias marginalmente significativas (72.7 vs 59.7%, p : 0.051). Obesidad fue mayor en el grupo de CMTN (65.9 vs 46%, p : <0.05) (**Tabla 2**). Los valores de IMC y peso fueron mayores en el grupo de CMTN [30.7 (29.1-31.5) vs 29.5 (27.1-31) Kg/mts², p : <0.001 y 72 (70-75) vs 70 (65-75) Kg, p : <0.001; respectivamente] (**Tabla 2, Figura 1**)

Tabla 2. Características clínicas y cáncer de mama triple negativo.

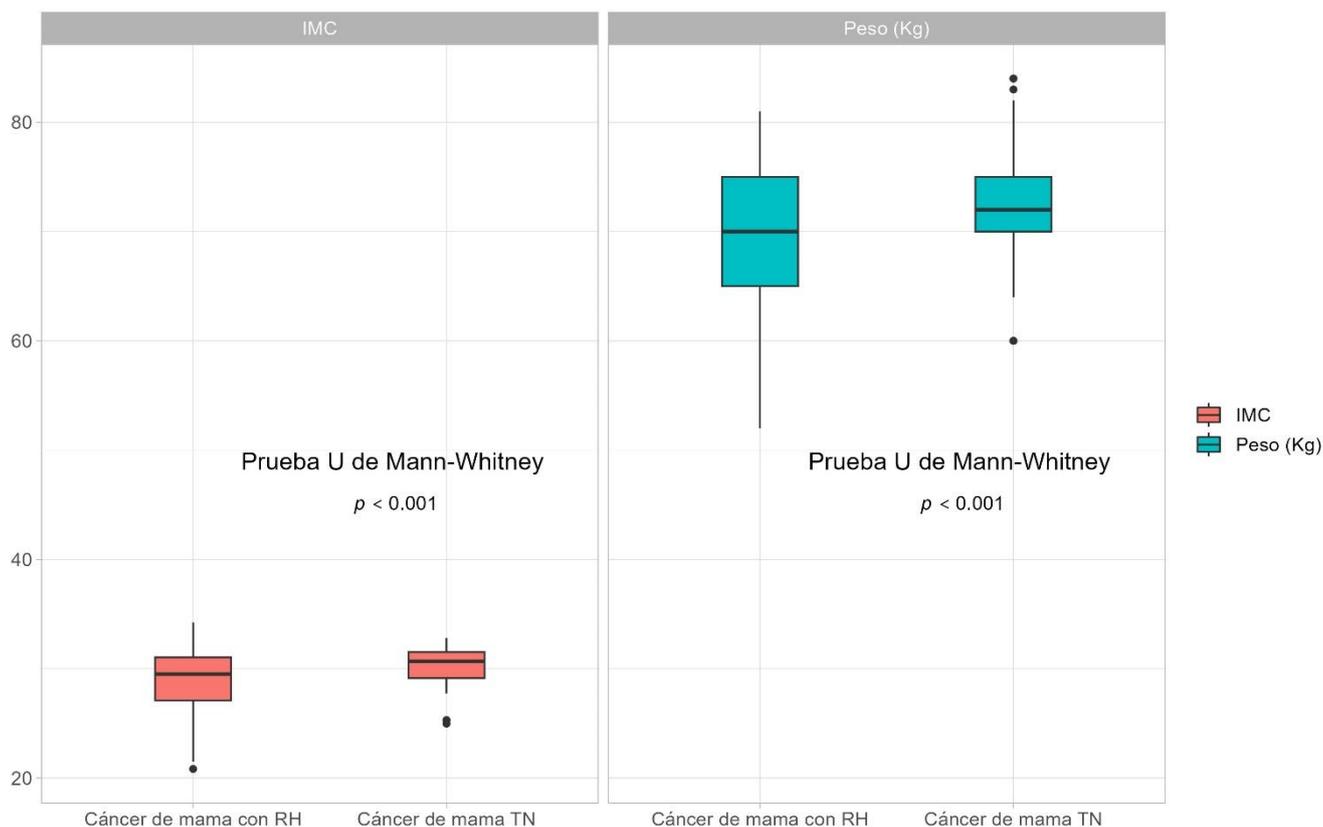
Variables	Cáncer de mama TN N=88	Cáncer de mama con RH N=176	Valor p^*
	n(%)	n(%)	
Edad de diagnóstico	45.0 (41.5-50.0)	55.0 (48.0-60.0)	<0.001**
Estado civil:			<0.001
Soltera	48 (54.5%)	44 (25.0%)	
Casada	37 (42.0%)	119 (67.6%)	
Viuda	3 (3.4%)	13 (7.4%)	
Grado de instrucción:			<0.001
Primaria	3 (3.4%)	38 (21.6%)	
Secundaria	62 (70.5%)	115 (65.3%)	
Superior	23 (26.1%)	23 (13.1%)	
Edad de menarquia	12.0 (11.0-12.0)	12.0 (10.0-13.0)	0.886**
Uso de anticonceptivos:			0.951
No	12 (13.6%)	26 (14.8%)	

Sí	76 (86.4%)	150 (85.2%)	
Paridad	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	<0.001**
Lactancia materna:			0.089
No	6 (6.8%)	4 (2.3%)	
Sí	82 (93.2%)	172 (97.7%)	
Estado menopáusico:			<0.001
Premenopáusico	38 (43.2%)	42 (23.9%)	
Perimenopáusico	40 (45.5%)	82 (46.6%)	
Postmenopáusico	10 (11.4%)	52 (29.5%)	
Antecedentes familiares de cáncer de mama (Primer grado):			0.153
No	24 (27.3%)	33 (18.8%)	
Sí	64 (72.7%)	143 (81.2%)	
Diabetes mellitus tipo 2:			0.168
No	26 (29.5%)	37 (21.0%)	
Sí	62 (70.5%)	139 (79.0%)	
Hipertensión arterial:			0.051
No	24 (27.3%)	71 (40.3%)	
Sí	64 (72.7%)	105 (59.7%)	
Peso (Kg)	72.0 (70.0-75.0)	70.0 (65.0-75.0)	<0.001**
IMC	30.7 (29.1-31.5)	29.5 (27.1-31.0)	<0.001**
IMC (Índice de Masa Corporal):			0.001
Normal	1 (1.1%)	19 (10.8%)	
Sobrepeso	29 (33.0%)	76 (43.2%)	
Obesidad	58 (65.9%)	81 (46.0%)	
Glucosa (mg/dL)	120.0 (109.0-140.5)	124.0 (110.0-131.0)	0.809

*Prueba de independencia de Chi cuadrado

**Prueba U de Mann-Whitney. Mediana (p25-p75)

Figura 1. IMC (Kg/mts²) y Peso (Kg) vs Cáncer de mama



En los modelos de regresión simple se encontraron asociaciones significativas entre el CMTN y la obesidad, teniendo las pacientes obesas 2.27 veces más probabilidades de tener CMTN [OR:2.27, IC 95%: 1.33-3.86, $p < 0.05$]. Asimismo, se encontraron otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, que presenta 80% más de probabilidades de tener CMTN [OR:1.80, IC 95%: 1.03-3.15, $p < 0.05$] (**Tabla 3**).

Por otro lado, mostraron factores protectores como el estado menopáusico, teniendo las pacientes Peri y Postmenopáusicas 46% y 79% menos de probabilidades de tener CMTN, respectivamente [OR:0.54, IC 95%: 0.30-0.96, $p < 0.05$ y OR:0.21, IC 95%: 0.09-0.48, $p < 0.001$; respectivamente]. Asimismo, la paridad (mayor o igual a 3 hijos) y la edad de menarquia (mayor o igual a 13 años) mostraron 71% y 55% menos de probabilidades de tener CMTN [OR:0.29, IC 95%: 0.17-0.50, $p < 0.001$ y

OR:0.45, IC 95%: 0.24-0.79, p :<0.001; respectivamente] (**Tabla 3**). Finalmente, el modelo de regresión ajustado continuo mostrando una asociación significativa entre la obesidad y el CMTN, encontrándose 81% más probabilidades de tener CMTN en pacientes obesas [ORa:1.81, IC 95%: 1.00-3.29, p :<0.05]. Asimismo, la hipertensión arterial también persistió como factor de riesgo, mostrando 2.29 veces más probabilidades de tener CMTN en pacientes hipertensas [ORa:2.29, IC 95%: 1.20-4.37, p :<0.05]. De manera similar las pacientes que tuvieron una glucosa en sangre mayor o igual a 130 mg/dL mostraron 2.39 veces más probabilidades de tener CMTN [ORa:2.39, IC 95%: 1.22-4.71, p :<0.05]. Por otro lado, la paridad (mayor o igual a 3 hijos) y el estado Postmenopáusico continuaron mostrándose como factores protectores, teniendo 76% y 82% menos probabilidades de CMTN; respectivamente [ORa:0.24, IC 95%: 0.13-0.45, p :<0.001 y ORa:0.18, IC 95%: 0.07-0.47, p :<0.001; respectivamente] (**Tabla 3**).

Tabla 3. Modelos de regresión logística: Asociación entre características clínicas y cáncer de mama triple negativo.

Variables	OR	IC 95%		Valor p^*	ORa	IC 95%		Valor p^{**}
		Min	Max			Min	Max	
Obesidad (≥ 30 Kg/mts ²):								
No					Ref.			
Sí	2.27	1.33	3.86	<0.05	1.81	1.00	3.29	<0.05
Edad de diagnóstico (Años):	0.87	0.83	0.91	<0.001				
Estado civil:								
Soltera					Ref.			
Casada	0.29	0.16	0.49	<0.001				
Viuda	0.21	0.06	0.79	<0.05				
Edad de menarquia (Años):								
≤ 12					Ref.			
≥ 13	0.45	0.24	0.86	<0.05	0.57	0.27	1.19	0.13

Uso de anticonceptivos:

No	Ref.								
Sí	1.10	0.53	2.30	0.80	0.73	0.30	1.77	0.49	

Lactancia materna:

No	Ref.								
Sí	0.32	0.09	1.16	0.08	0.61	0.14	2.74	0.52	

Paridad:

≤ 2	Ref.								
≥ 3	0.29	0.17	0.50	<0.001	0.24	0.13	0.45	<0.001	

Estado menopáusico:

Premenopáusico	Ref.								
Perimenopáusico	0.54	0.30	0.96	<0.05	0.62	0.32	1.19	0.15	
Postmenopáusico	0.21	0.09	0.48	<0.001	0.18	0.07	0.47	<0.001	

Antecedentes familiares de cáncer de mama (Primer grado):

No	Ref.								
Sí	0.62	0.34	1.12	0.11					

Diabetes mellitus tipo 2:

No	Ref.								
Sí	0.63	0.35	1.14	0.13					

Hipertensión arterial:

No	Ref.								
Sí	1.80	1.03	3.15	0.04	2.29	1.20	4.37	<0.05	

Glucosa en sangre:

< 130 mg/dL	Ref.								
≥ 130 mg/dL	1.43	0.83	2.45	0.19	2.39	1.22	4.71	<0.05	

*Modelos Lineales Generalizados (GLM), Familia Binomial, Enlace logit.

**Modelos Lineales Generalizados (GLM), Familia Binomial, Enlace logit. Ajustado por co-variables

VII. DISCUSIÓN

En el presente estudio se halló que las pacientes obesas tenían 81% más de probabilidades de ser diagnosticadas con CMTM en comparación a las pacientes con CMRH. Esto es similar a lo reportado en el estudio de casos y controles de Trivers *et al*, que las pacientes con CMTN tenían 89% más de probabilidades de ser obesas, comparación con cáncer de mama con receptor hormonal de estrógenos/progesterona y HER2 (44). Asimismo, estudios de Tomografía Axial Computarizada (TAC) muestran una asociación entre pacientes con elevadas áreas de tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo visceral con mayores probabilidades de CMTN (ORa:11.25, IC 95%: 3.46-36.52 y ORa:10.34, IC 95%: 2.90-36.90; respectivamente) (39). Asimismo, una revisión sistemática y metaanálisis mostró un incremento de 20% de las probabilidades de tener CMTN en pacientes con obesidad (OR: 1.20, IC 95%: 1.03-1.40) en comparación con CMRH (45).

Estudios previos muestran que, el aumento del IMC y las clasificaciones de sobrepeso y obesidad no solo se asocian al diagnóstico del CMTN, sino también, influyen en su pronóstico y supervivencia. En este sentido, un estudio de sobrevida mostró que la obesidad se asoció a una menor supervivencia global en pacientes postmenopáusicas (46). Asimismo, una revisión sistemática y metaanálisis mostró que, el sobrepeso se asoció a tener 9.9 veces más probabilidades de una supervivencia global más corta y 7.4 veces más probabilidades de una supervivencia libre de enfermedad más corta en comparación con las pacientes con peso normal (47). Esto cobra importancia dado que, el CMTN es un subtipo de cáncer usualmente más agresivo, con mayor mortalidad y menos efectividad de las terapias convencionales; a pesar de ello, actualmente se están postulando nuevos esquemas de tratamiento que proporcionan una mejor sobrevida global y un menor riesgo progresión de la enfermedad (48); sin embargo, conocer los factores que intervienen en el aumento o la disminución de la sobrevida es clínicamente relevante.

Se encontró que las pacientes en un estado postmenopáusico tuvieron 82% menos de probabilidades de tener CMTN, en comparación con algún subtipo

de cáncer con receptor hormonal. En este sentido, el estado menopáusico juega un rol importante en la presentación del CMTN, sugiriendo, por contraparte la condición de estado premenopáusico como un factor riesgo. Por consiguiente, un estudio previo de casos y controles (entre CMTN y otros subtipos de cáncer de mama), realizó análisis entre los subgrupos de pacientes Pre y Postmenopáusicas; encontrando en el grupo de mujeres Premenopáusicas, que las pacientes obesas tuvieron 82% más de probabilidades de CMTN (OR: 1.82, IC 95 %: 1.32-2.51), mientras que en las pacientes Postmenopáusicas se encontró el efecto contrario, teniendo las mujeres obesas 26% menos de probabilidades de CMTN (OR: 0.74, IC 95 %: 0.54-1.00) (29). De manera similar, una revisión sistemática con metaanálisis realizó análisis entre los grupos de pacientes Pre y Postmenopáusicas; encontrándose un aumento de 23% más de riesgo de tener CMTN (OR:1.43, IC 95%; 1.23-1.65) en pacientes premenopáusicas obesas, en comparación con el análisis agrupado (OR: 1.20, IC 95%: 1.03-1.40), y finalmente no encontrándose asociaciones en el grupo de mujeres postmenopáusicas (OR: 0.99, IC 95%: 0.79-1.24) (45).

Estudios al respecto del rol del estado menopáusico en el CNTN muestran que también influye en la supervivencia de este subtipo de cáncer, siendo las pacientes Premenopáusicas aquellas que tuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad luego de una cirugía curativa, en comparación con las pacientes Postmenopáusicas; así como, una mayor sobreexpresión de proteína p53 y un valor del índice Ki-67 predominantemente mayor (49).

Asimismo, en el presente estudio se observó una edad de menarquía más precoz en las pacientes con CMTN, lo cual podría reflejarnos una mayor exposición a estrógenos. Los mayores niveles de estrógenos en las pacientes Premenopáusicas pueden jugar un rol importante en el CMTN. Se ha estudiado la presencia del Receptor de Estrógeno acoplado a Proteína G-1 (REPG); encontrándose que, en mujeres Premenopáusicas una alta expresión de REPG se asoció con un estadiaje TNM de CMTN más alto, mayor mortalidad y recaídas, así como una menor supervivencia general y

supervivencia libre de enfermedad; y por el contrario, no encontrándose asociaciones significativas en el grupo de pacientes Postmenopáusicas (50).

Los resultados del presente estudio mostraron que una paridad mayor o igual a tres hijos se asocia a 76% menos probabilidades de CMTN. Esto difiere con lo encontrado en estudios previos; encontrándose que, en un estudio de casos y controles anidado, se reportó la tendencia inversa de asociación entre la paridad y el CMTN, sin embargo estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas (51). Esto es similar a lo reportado por Chenyang *et al*, en su revisión sistemática y metaanálisis, que mostró que la condición de paridad de uno o más hijos redujo en 34% el riesgo de CM Luminal A y en 29% el riesgo de CM Luminal B, comparado con la nuliparidad; Sin embargo, en el grupo de pacientes con CMTN no se encontraron asociaciones significativas (52).

En relación a los antecedentes de enfermedades crónicas, estudios previos muestran asociación significativa entre la Diabetes mellitus tipo 2 y la presencia de CMTN (32). A pesar que los resultados del presente estudio no mostrarán asociación significativa, se encontró que las pacientes que poseían niveles de glucosa en sangre mayores o iguales 130 mg/dL tenía 2.39 veces más probabilidades de tener CMTN. Asimismo, en el presente estudio se observó una prevalencia de DM2 de 76.1%, por lo que niveles de glucosa en sangre mayores o iguales 130 mg/dL podrían sugerir un mal control glicémico. Esto difiere con lo encontrado por Maiti *et al* en su estudio de retrospectivo realizado en población estadounidense (n=176), en el cual la prevalencia de los niveles de glucosa en sangre mayores de 100 mg/dL fueron más prevalentes en las pacientes con CMRH en comparación con las pacientes con CMTN (59.5% vs 34.1%, respectivamente) (36).

Esto podría explicarse por un menor tamaño muestral, y las diferencias étnicas entre las poblaciones de los estudios. Asimismo, existen algunas evidencias que soportan su asociación, como lo encontrado por Papa *et al*, que midió la expresión de receptores de insulina en piezas quirúrgicas de pacientes con cáncer de mama, y reportó que las piezas anatómicopatológicamente compatibles con CMTN tuvieron una mayor sobreexpresión

de dichos receptores, en comparación otros subtipos (53). Actualmente con se tiene un entendimiento poco claro sobre los mecanismos por los cuales influye la Diabetes Mellitus tipo 2 sobre el CMTN, sin embargo, un reciente estudio ha explorado la vía de los ARN largos no codificantes antiinflamatorios regulados por Diabetes (AIARD), encontrándose que una sobreexpresión de AIARD en pacientes con CMTN se asoció a una mayor quimio-resistencia y una recurrencia del tumor (54).

En este estudio se halló que las pacientes con HTA previo tenían 2.29 veces más probabilidades de CMTN. Esto difiere con lo reportado por estudios previos, los cuales no muestran diferencias ni asociaciones estadísticamente significativas entre la HTA y el CMTN (55,56). Sin embargo, se ha visto asociación entre el síndrome metabólico, incluyendo a la presión arterial elevada como componente ($PA \geq 130/85$ mm Hg), y CMTN. En dicho marco, un estudio de casos y controles mostró que una circunferencia de cintura menor o igual a 80 cm y un índice cintura/cadera menor o igual a 0.85 redujeron en un 36% y 28% las probabilidades de tener CMTN, respectivamente (57). Asimismo, un estudio multicéntrico realizado en cuatro diferentes hospitales, mostró que las pacientes con síndrome metabólico tuvieron 4.37 veces más probabilidades tener CMTN (56). Finalmente, se ha estudiado la relación entre el síndrome metabólico y el pronóstico del CMTN, encontrándose que las pacientes con tres a cuatro componentes del síndrome metabólico tuvieron 73% más riesgo en la mortalidad general, en comparación con poseer ningún componente (55).

Las limitaciones del presente estudio se encuentran relacionadas con el diseño de estudio del mismo, el cual nos permite estimar asociaciones y fuerza de asociación entre variables, sin embargo, no nos permite inferir que dichas asociaciones sean causas de la patología estudiada. Asimismo, debido a la naturaleza retrospectiva del presente estudio, la calidad de los datos recolectados depende de los registros disponibles en las historias clínicas del hospital donde se llevó a cabo el estudio.

VIII. CONCLUSIONES

1. La presente investigación concluye en que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la obesidad y el CMTN, que aumenta las probabilidades de su diagnóstico. Lo cual es consistente con lo reportado en estudios previos.
2. Se encontró a la hipertensión arterial previa como factor de riesgo significativo para el diagnóstico de CMTN, postulándose como un nuevo factor de riesgo a tomar en cuenta, lo que difieren con la evidencia reportada hasta el momento, en donde no se encontró asociaciones significativas.
3. A pesar de la conocida asociación entre DM2 y el CMTN, los resultados en este estudio no muestran diferencias significativas entre grupos de CMTN y CMRH. Sin embargo, muestran la asociación entre los niveles de glucosa en sangre por mayor igual a 130 mg/dL y el diagnóstico de CMTN, a pesar de diferir con lo encontrado en estudios previos, los cuales muestran una tendencia inversa a la encontrada, los resultados encontrados son consistentes con las bases teóricas expuestas y discutidas en el presente estudio. Sugiriendo un nuevo factor metabólico que puede influir en el desarrollo y expresión del CMTN.
4. Las asociaciones significativas de la condición de obesidad, glucosa en sangre y HTA, encontradas en el presente estudio, muestran un fuerte componente metabólico en el diagnóstico de CMTN.
5. Estado menopáusico, específicamente el estado Postmenopáusico se mostró con efecto protector significativo, infiriendo por contraparte, debido a la naturaleza del análisis empleado, que el estado Premenopáusico es una condición de riesgo para el diagnóstico de CMTN. Estos resultados son consistentes con lo encontrado por otros estudios.
6. La paridad mayor o igual a 3 hijos se asoció significativamente con el diagnóstico de CMTN, mostrando un efecto protector. Dicho resultado es diferente lo reportado en estudios previos, los cuales no muestra asociación significativa.
7. La edad también mostró una asociación significativa con el CMTN, disminuyendo las probabilidades con el aumento de esta, siendo

semejante con lo reportado en estudios previos. Asimismo, dicho efecto se ha mostrado congruente con los efectos de otras variables observadas en este estudio. Dado que una menor edad de diagnóstico, es concordante con un estado civil predominantemente de “Soltera”, estado premenopáusico y una menor paridad.

IX. RECOMENDACIONES

1. Debido a los hallazgos significativos entre los valores de glucosa y el CMTN, se recomienda realizar estudios que evalúen más ampliamente la relación entre el CMTN y valores laboratoriales relacionados al control metabólico, como glucosa en sangre, pruebas de resistencia a la insulina, lípidos séricos, etc.
2. Se recomienda realizar estudio con el objetivo de identificar más ampliamente la relación entre el CMTN y el espectro de entidades metabólicas, como el síndrome metabólico, el control glicémico en pacientes con diagnóstico previo de DM2 y las enfermedades cardiovasculares, especialmente en población peruana, dada la limitada evidencia, y la alta relevancia debido a la mayor agresividad de estos subtipos de CM en nuestra población.
3. Se recomienda realizar estudios epidemiológicos sobre de identificación inmunohistoquímicamente de subtipos de CM, sus características clínicas y mutaciones asociadas; con la finalidad de generar una base de información para el entendimiento específico de los subtipos de CM encontrados en el Perú.
4. Promover el control metabólico, incluyendo el control del peso y glicémico en pacientes diagnosticados con DM2, en pacientes adultos menores de 50 años con antecedentes familiares de CM y/o con conocimiento de mutaciones de BRCA1 o p53; mediante el abordaje interdisciplinario, entre médicos, nutricionistas y psicólogos.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6.
3. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov.* febrero de 2019;9(2):176-98.
4. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. En: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
5. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 1 de febrero de 2016;293(2):247-69.
6. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *BCTT.* 20 de mayo de 2016;8:93-107.
7. Restrepo-Mejía M, Guarín-García AM, Bonilla-Sepúlveda ÓA, Rincón-Medina M, Barrera-Arenas LM. Respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante en subtipos moleculares de cáncer de mama en Medellín, Colombia. Estudio de cohorte retrospectivo. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 30 de junio de 2023;74(2):143-52.
8. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J.* 1 de febrero de 2021;27(1):8-16.

9. Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, Rakha E, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease. *Am J Pathol.* octubre de 2017;187(10):2139-51.
10. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of Distant Relapse and Clinical Outcomes in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: High Incidence of Central Nervous System Metastases. *Cancer.* 15 de noviembre de 2008;113(10):2638-45.
11. Rey-Vargas L, Sanabria-Salas MC, Fejerman L, Serrano-Gómez SJ. Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer among Latina Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* noviembre de 2019;28(11):1771-83.
12. Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: Pitfalls and progress. *NPJ Breast Cancer.* 20 de agosto de 2022;8:95.
13. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res.* 22 de mayo de 2020;126(11):1477-500.
14. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* enero de 2020;151(1):11-21.
15. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
16. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* agosto de 2017;122:1-7.
17. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J.* noviembre de 2021;45(6):799-812.
18. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 25 de mayo de 2021;143(21):e984-1010.

19. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521.
20. INEI. Piura: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles. Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2019.
21. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):41.
22. Bhardwaj P, Au CC, Benito-Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, et al. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. mayo de 2019;189:161-70.
23. Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, Howard-McNatt M, Adkins F, Partin J, et al. Triple-Negative Breast Cancer and Obesity in a Rural Appalachian Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. diciembre de 2008;17(12):3319-24.
24. Ademuyiwa FO, Groman A, O'Connor T, Ambrosone C, Watroba N, Edge SB. Impact of body mass index on clinical outcomes in triple-negative breast cancer. *Cancer*. 15 de septiembre de 2011;117(18):4132-40.
25. Mowad R, Chu QD, Li BDL, Burton GV, Ampil FL, Kim RH. Does obesity have an effect on outcomes in triple-negative breast cancer? *J Surg Res*. septiembre de 2013;184(1):253-9.
26. Laudisio D, Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesity and breast cancer in premenopausal women: Current evidence and future perspectives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. noviembre de 2018;230:217-21.
27. Gravena AAF, Lopes TCR, Demitto M de O, Borghesan DHP, Agnolo CMD, Brischiliari SCR, et al. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(9):2429-36.

28. Sun H, Zou J, Chen L, Zu X, Wen G, Zhong J. Triple-negative breast cancer and its association with obesity. *Mol Clin Oncol.* diciembre de 2017;7(6):935-42.
29. Chen L, Cook LS, Tang MTC, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL, et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* junio de 2016;157(3):545-54.
30. ElShmay WM. The protective effect of longer duration of breastfeeding against pregnancy-associated triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 29 de mayo de 2016;7(33):53941-50.
31. Matou-Nasri S, Aldawood M, Alanazi F, Khan AL. Updates on Triple-Negative Breast Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: From Risk Factors to Diagnosis, Biomarkers and Therapy. *Diagnostics (Basel).* 17 de julio de 2023;13(14):2390.
32. Gillespie EF, Sorbero ME, Hanauer DA, Sabel MS, Herrmann EJ, Weiser LJ, et al. Obesity and Angiolymphatic Invasion in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* marzo de 2010;17(3):752-9.
33. Chen H, Cook LS, Tang MTC, Hill DA, Wiggins CL, Li CI. Relationship between diabetes and diabetes medications and risk of different molecular subtypes of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* noviembre de 2019;28(11):1802-8.
34. Mili N, Paschou SA, Goulis DG, Dimopoulos MA, Lambrinoudaki I, Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine.* diciembre de 2021;74(3):478-97.
35. Davis AA, Kaklamani VG. Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm. *Int J Breast Cancer.* 2012;2012:809291.
36. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* junio de 2010;121(2):479-83.

37. Rygiel K. Interface between obesity with dysfunctional metabolism and inflammation, and the triple-negative breast cancer in African American women. *Explor Target Antitumor Ther.* 2021;2(6):602-16.
38. Lee CM, Fang S. Fat Biology in Triple-Negative Breast Cancer: Immune Regulation, Fibrosis, and Senescence. *J Obes Metab Syndr.* 30 de diciembre de 2023;32(4):312-21.
39. Aduse-Poku L, Bian J, Gopireddy DR, Hernandez M, Lall C, Falzarano SM, et al. Associations of Computed Tomography Image-Assessed Adiposity and Skeletal Muscles with Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 6 de abril de 2022;14(7):1846.
40. Formularios de Google: Generador de formularios en línea | Google Workspace [Internet]. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.facebook.com/GoogleDocs/>
41. Gordis L. *Epidemiology.* Saunders; 2004. 398 p.
42. Abajo FJ de. La Declaración de Helsinki VI: una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Revista Española de Salud Pública.* octubre de 2001;75(5):407-20.
43. COMITÉ DE VIGILANCIA ÉTICA Y DEONTOLÓGICA [Internet]. Colegio Médico del Perú - Consejo Nacional. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.cmp.org.pe/comite-de-vigilancia-etica-y-deontologica/>
44. Trivers KF, Lund MJ, Porter PL, Liff JM, Flagg EW, Coates RJ, et al. The epidemiology of triple-negative breast cancer, including race. *Cancer Causes Control.* septiembre de 2009;20(7):1071-82.
45. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* enero de 2013;137(1):307-14.

46. Cakar B, Muslu U, Erdogan AP, Ozisik M, Ozisik H, Tunakan Dalgic C, et al. The Role of Body Mass Index in Triple Negative Breast Cancer. *Oncol Res Treat.* 2015;38(10):518-22.
47. Harborg S, Zachariae R, Olsen J, Johannsen M, Cronin-Fenton D, Bøggild H, et al. Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer.* 10 de septiembre de 2021;7:119.
48. Aliaga-Caján J, Caballero-Alvarado J, Sandoval-Ato R, Barboza-Meca J, Serna-Alarcón V. Terapias target más quimioterapia comparado con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente. Revisión sistemática y metaanálisis. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo.* 26 de agosto de 2021;14(2):163-72.
49. Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Otsuka H, Fujisue M, et al. Triple Negative Breast Cancer: An Analysis of the Subtypes and the Effects of Menopausal Status on Invasive Breast Cancer. *J Clin Med.* 22 de abril de 2022;11(9):2331.
50. Ye S, Xu Y, Li J, Zheng S, Sun P, Wang T. Prognostic role of GPER/Ezrin in triple-negative breast cancer is associated with menopausal status. *Endocr Connect.* 1 de junio de 2019;8(6):661-71.
51. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G. Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res.* 23 de enero de 2017;19(1):10.
52. Li C, Fan Z, Lin X, Cao M, Song F, Song F. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* diciembre de 2021;75:102050.
53. Papa V, Pezzino V, Costantino A, Belfiore A, Giuffrida D, Frittitta L, et al. Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest.* noviembre de 1990;86(5):1503-10.

54. Wang P, Peng W, Peng J. Diabetes regulated anti-inflammatory lncRNA is overexpressed in triple-negative breast cancer and predicts chemoresistance and tumor recurrence. *Bioengineered*. 13(5):12718-25.
55. Yuan Y, Pan K, Mortimer J, Chlebowski RT, Luo J, Yan JE, et al. Metabolic syndrome risk components and mortality after triple negative breast cancer diagnosis in postmenopausal women in the Women's Health Initiative (WHI). *Cancer*. 15 de mayo de 2021;127(10):1658-67.
56. Akinyemiju T, Oyekunle T, Salako O, Gupta A, Alatise O, Ogun G, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Breast Cancer by Molecular Subtype: Analysis of the MEND Study. *Clin Breast Cancer*. junio de 2022;22(4):e463-72.
57. Nag S, Dikshit R, Desai S, Mane A, Mhatre S, Neve R, et al. Risk factors for the development of triple-negative breast cancer versus non-triple-negative breast cancer: a case-control study. *Sci Rep*. 20 de agosto de 2023;13:13551.

XI. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

Sección I: Datos generales

1. Código de paciente: _____
2. Edad de diagnóstico (En años): _____
3. Estado civil:
 - a. Soltera
 - b. Conviviente
 - c. Casada
 - d. Viuda
4. Grado de instrucción:
 - a. Sin estudios
 - b. Primaria incompleta
 - c. Primaria completa
 - d. Secundaria incompleta
 - e. Secundaria completa
5. Ocupación: _____

Sección II: Antecedentes y diagnósticos de interés

1. Edad de Menarquia (En años): _____
2. Estado menopaúsico:
 - a. Premenopáusico
 - b. Perimenopáusico
 - c. Postmenopáusico
3. Uso de anticonceptivos hormonales
 - a. No
 - b. Si
4. Historia familiar de cáncer (Cáncer de mamá 1° grado):
 - a. No
 - b. Sí
5. Paridad (Número de hijos): _____
6. Lactancia materna:
 - a. No

- b. Sí
- 7. Diabetes Mellitus tipo (Diagnosticado)
 - a. No
 - b. Sí
- 8. Hipertensión arterial (Diagnosticado)
 - a. No
 - b. Sí
- 9. Enfermedades crónicas: _____
- 10. IMC (previo al diagnóstico de cáncer de mama)
 - a. Peso (Kg): _____
 - b. Talla (mts): _____
 - c. IMC:
 - i. <18,5 : Bajo peso
 - ii. 18,5 – 24,9 : Normal
 - iii. 25,0 – 29,9 : Sobrepeso
 - iv. 30,0 – 34,9 : Obesidad I
 - v. 35,0 – 39,9 : Obesidad II
 - vi. >40,0 : Obesidad III
- 11. Cáncer de mama
 - a. CM con receptores hormonales:
 - i. No
 - ii. Si
 - b. CM triple negativo
 - i. No
 - ii. Si

Sección III: Valores bioquímicos

- 1. Valor de glucosa en ayunas (previo al diagnóstico de cáncer de mama):

- 2. Perfil lipídico (previo al diagnóstico de cáncer de mama):
 - a. Colesterol total: _____
 - b. Colesterol LDL: _____
 - c. Colesterol HDL: _____
 - d. Triglicéridos: _____