

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**“HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS COMO FACTORES
DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA”**

TESIS PARA OPTAR EL TITULO DE MEDICO CIRUJANO

AUTOR:

CASTILLO OTINIANO CYNTHIA CRISTINA

ASESOR:

DR. YAN QUIROZ EDGAR FERMÍN

TRUJILLO - PERÚ

2019

MIEMBROS DE JURADO

DR. DIAZ PLASENCIA JUAN

PRESIDENTE

DR. GUZMAN GAVIDIA RAFAEL

SECRETARIO

DR. VALENCIA MARIÑAS HUGO

VOCAL

FECHA DE SUSTENTACIÓN

01 de Marzo del 2019

ASESOR: DR. YAN QUIROZ, EDGAR FERMIN

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado en primer lugar a Dios, por permitirme hoy en día estar con vida, por brindarme inteligencia, fuerza y bendiciones; y por acompañarme a concluir mi carrera anhelada con satisfacción.

A mi Señor Cautivo de Ayabaca por interceder ante el Todopoderoso para que cada una de mis metas trazadas sea culminada con éxito.

A mis abuelos maternos, por haber descubierto en mí desde pequeña mi inclinación profesional, porque, aunque ya no estén presentes en esta tierra, han sido mi inspiración de seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento infinito hacia mi padre, Manuel Ysaías Castillo Díaz, por ser mi inspiración de esfuerzo constante y mi ejemplo a seguir profesionalmente, por sacrificarse trabajando en lugares lejanos para poder hacer realidad cada una de mis metas.

A mi madre, María Natalia Otiniano Moreno por ser mi apoyo incondicional en todo este proceso, por enseñarme a seguir adelante, a no darme por vencida ante las adversidades de la vida, por todas sus atenciones y demostraciones de amor hacia mi persona.

A mi asesor, el Dr. Yan Quiroz Edgar Fermín, por guiarme desde un inicio en mi estudio de investigación y apoyarme en el desarrollo del mismo para lograr los resultados alcanzados.

ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
TABLA DE CONTENIDOS.....	6
ABSTRACT.....	7
RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
MATERIAL Y MÉTODO.....	17
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
TABLAS Y GRAFICOS.....	34
ANEXOS.....	40

ABSTRACT

Objective: To identify Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus as risk factors for Breast Cancer in patients of the Oncological Surgery Service of Breast, Skin and Soft Parts of the Regional Institute of Neoplastic Diseases North attended in the period January 2012 - December 2016.

Material and methods: A retrospective, case - control study was conducted; including 140 patients between 40 and 60 years of age, it was divided into 2 groups: patients with breast cancer (cases) and patients without breast cancer (controls), applying Odds Ratio (OR) and the Chi square statistical test to validate your association.

Results: Diabetes mellitus type 2 (OR: 2.75, $p < 0.05$) and arterial hypertension (OR: 2.85, $p < 0.05$) are statistically significant risk factors for breast cancer. The frequency of early menarche and the use of oral contraceptives was significantly higher in the cases with respect to the control group ($p < 0.05$). In the multivariate analysis through logistic regression, the significance of the risk for the variables is corroborated: Diabetes mellitus, arterial hypertension, early menarche and use of contraceptives as risk factors for breast cancer.

Conclusion: Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus are risk factors for Breast Cancer in patients of the Oncological Surgery Service of Breast, Skin and Soft Parts of the Regional Institute of Neoplastic Diseases North attended in the period January 2012 - December 2016.

Keywords: *arterial hypertension; diabetes mellitus, breast cancer.*

RESUMEN

Objetivo: Identificar a la Hipertensión Arterial y a la Diabetes Mellitus como factores de riesgo para Cáncer de Mama en pacientes del Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte atendidas en el periodo enero 2012 - diciembre 2016.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, caso - control; incluyendo 140 pacientes entre 40 y 60 años de edad, se dividió en 2 grupos: pacientes con de cáncer de mama (casos) y pacientes sin cáncer de mama (controles), aplicándose Odds Ratio (OR) y la prueba estadística Chi cuadrado para validar su asociación.

Resultados: La Diabetes mellitus tipo 2 (OR: 2.75; $p < 0.05$) y la Hipertensión arterial (OR: 2.85; $p < 0.05$) son factores de riesgo estadísticamente significativos para cáncer de mama. La frecuencia de menarquia precoz y el uso de anticonceptivos orales fue significativamente mayor en los casos respecto al grupo control ($p < 0.05$). En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, menarquia precoz y uso de anticonceptivos como factores de riesgo para cáncer de mama.

Conclusión: La Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus son factores de riesgo para Cáncer de Mama en pacientes del Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte atendidas en el periodo enero 2012 - diciembre 2016.

Palabras clave: *Hipertensión arterial; diabetes mellitus, cáncer de Mama.*

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por la multiplicación celular anómala, proliferación celular errónea y apoptosis descontrolada como consecuencia de la activación de proto - oncogenes e inactivación de los genes supresores de tumores, los cuales son capaces de destruir e invadir el tejido mamario y finalmente ocasionar metástasis (1). Existe una amplia clasificación histológica que permite diferenciarlos, sin embargo, los de mayor frecuencia son el carcinoma ductal que representa el 80% de todos los casos y el carcinoma lobulillar es el segundo más frecuente y representa el 10% (2). Otras características presentes en el cáncer de mama son los tipos in situ e invasivo; se denomina in situ cuando el tumor no ha atravesado las uniones entre los tejidos, e invasivo cuando el tumor invade tejidos subyacentes expulsando células a través de la sangre o linfa, ocasionando finalmente metástasis y afectando a órganos vitales; respecto a estas características, el ductal es el tipo más frecuente en ambos casos (3).

La Guía de Práctica Clínica publicada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) indica que el diagnóstico de Cáncer de Mama se basa en el examen clínico, en combinación con imágenes y confirmado por la evaluación anatomopatológica (4).

El cáncer de mama es un problema de salud muy complejo debido a su frecuencia, potencialidad y severidad, por esta razón representa el segundo cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial (5). Distintas entidades, como la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) considera la causa más frecuente de muerte por cáncer entre las mujeres de América Latina y el Caribe, donde cada año se diagnostican 114.000 casos y se

estima que 37.000 mueren (6). Asimismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) precisa que más del 60% de los nuevos casos de cáncer ocurren en países de bajos y medianos ingresos de África y Asia, así como en América Central y del Sur y representa el 70% de las muertes por cáncer en el mundo (7), más aun, revela que en el Perú anualmente se presentan alrededor de 4 mil nuevos casos de cáncer de mama y fallecen alrededor de 4 diariamente (8). Por otro lado, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte refiere que entre el periodo 2007- 2015 el Cáncer de Mama ocupó el segundo lugar en frecuencia en todos los años excepto siendo el último año que ocupó el cuarto lugar, además exhibió que más de las $\frac{3}{4}$ partes (87,6%) de los casos (1175) se detectaron en mujeres de 40 años a más; pero un importante porcentaje (166 casos) (12,4%) se diagnosticó en menores de 40 años (9).

En los últimos años, se ha visto involucrado el compromiso de diversos factores de riesgo para cáncer de mama, sin embargo, el mismo estilo de vida, entorno social y ambiental han permitido que estos se modifiquen y aumenten la incidencia de la enfermedad. Se sabe que sólo el 5 – 10 % obedecen a causas hereditarias y un 85% se presume que son esporádicos (10), lo cual se convierte en un motivo para indagar entidades patológicas frecuentes en la sociedad en relación al cáncer de mama, como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, de esta manera facilitar la detección, manejo oportuno y mejorar las tasas de supervivencia.

Con respecto a la hipertensión arterial, es una enfermedad crónica caracterizada por la presión continuamente alta en los vasos sanguíneos (11,12). La clasificación vigente, considera hipertensión arterial en estadio I a los niveles de 140-159/90-99 mmHg y en estadio II a los niveles: $\geq 160/ \geq 100$ mmHg (13).

La Organización Panamericana de la Salud (PAHO) precisa que entre el 20 - 35% de la población adulta de América Latina y el Caribe padece esta enfermedad (14), es así como se estima que para el año 2025 la padecerían 1.500 millones de personas; en el Perú, esta enfermedad afecta al 16.5 % en mayores de 20 años. (15).

Con relación a la hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama se postula que estarían involucrados una serie de mecanismos que se basan en inflamación, hormonas sexuales, alto índice de masa corporal e inhibición de apoptosis. Fisiopatológicamente, se sospecha que el tejido adiposo excesivo estaría involucrado debido a que podría causar inflamación crónica y exposición a niveles elevados de estrógeno, por otro lado, se ha visto involucrado un bloqueo y posterior modificación de la apoptosis afectando la regulación de la renovación celular (16).

Es así, que Han H et al (17) realiza una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de identificar la asociación entre la hipertensión arterial y el riesgo de cáncer de mama en estudios observacionales indexados en PubMed, EMBASE y la biblioteca Cochrane; como resultado se observa una asociación estadísticamente significativa entre la hipertensión arterial y el aumento del riesgo de cáncer de mama, además de una asociación positiva entre la hipertensión arterial y la incidencia de cáncer de mama específicamente entre las mujeres posmenopáusicas, por el contrario, no se demuestra esta asociación en mujeres premenopáusicas.

Asimismo, recientemente, Kariri M et al (18), elabora un estudio de casos y controles con el objetivo de indagar la epidemiología y la identificación de los

diferentes factores de riesgo asociados al cáncer de mama, incluyendo 105 mujeres con cáncer de mama como casos y 209 mujeres controles entre 18 y 60 años de edad; los resultados obtenidos revelan que las mujeres con embarazo tardío, índice de masa corporal alto, antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama, hipertensión arterial y/o diabetes mellitus tienen más probabilidades de tener un mayor riesgo de cáncer de mama, es decir actúan como factores epigenéticos al promover la aparición de cáncer de mama.

Pereira A et al (19), exhiben también un estudio de casos y controles con el objetivo de evaluar a la hipertensión arterial como un factor de riesgo para el cáncer de mama en mujeres de bajo y medio estatus socioeconómico, en 170 mujeres con cáncer de mama (casos) y 170 controles; como resultados se revela que la hipertensión arterial fue significativamente más alta en los casos que en los controles, y esta asociación es más frecuente en las mujeres posmenopáusicas, es por ello que revelan que las mujeres hipertensas tienen un riesgo 4 veces mayor de cáncer de mama en comparación con las mujeres no hipertensas.

En cuanto a la Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, afecta al 85-95 % de los casos de Diabetes Mellitus, es un trastorno metabólico caracterizado por el aumento de glucosa en sangre debido al defecto en los procesos fisiopatológicos involucrados con la resistencia a la acción de insulina (20,21). La Organización mundial de la salud (OMS) indica que ha aumentado su prevalencia a 8.5% en el 2014 (22). El diagnóstico de Diabetes mellitus se basa en el cumplimiento de cualquiera de los siguientes criterios: hemoglobina glucosilada (HbA1c) ($\geq 6,5$ %), glucemia basal en ayunas (≥ 126 mg/dl) o glucemia a las 2 horas de una

prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con 75 g de glucosa (≥ 200 mg/dl), además, todas las pruebas se deben repetir en dos ocasiones (23).

Acerca de la relación de la diabetes mellitus y el cáncer de mama, se sugiere que según referencia bibliográfica el 16% de los pacientes con cáncer de mama tienen diabetes, por consiguiente, la diabetes se asocia a un 10 - 20% de riesgo excesivo para cáncer de mama; asimismo, se precisa que puede aumentar el riesgo de muerte en un 49% en comparación con mujeres sin trastornos del metabolismo de los carbohidratos. La asociación se desencadena según bases fisiopatológicas por el estado de hiperinsulinemia que aumenta la disponibilidad del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1) y la señalización del mismo mejora la activación del receptor de estrógenos e induce la fosforilación del receptor, a su vez, el IGF-1 y el estrógeno poseen efectos sinérgicos en la cascada y proliferación del ciclo celular, además, el IGF-I junto a la insulina mejoran la migración e invasión de células tumorales (24,25).

Schairer C et al (26) reporta un estudio caso - control con el objetivo de evaluar si las comorbilidades de la obesidad, es decir, diabetes, glucosa anormal, dislipidemia e hipertensión arterial se relacionan con el riesgo de cáncer de mama inflamatorio y otros cánceres de mama, en 2306 pacientes con cáncer de mama inflamatorio (IBC), en 10347 con cáncer de mama localmente avanzado (LABC) y 197,276 con otros cánceres; los resultados demuestran que la diabetes se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama inflamatorio distante mientras la dislipidemia se asocia con un riesgo reducido de cáncer de mama inflamatorio; es así, que se concluye que los niveles anormales de glucosa y la hipertensión arterial tienen relación con el riesgo de cualquier tipo de tumor.

Tabassum I et al (27), lleva a cabo un estudio caso-control con el objetivo de determinar la asociación de la diabetes mellitus tipo 2 con el cáncer de mama, incluyendo 400 pacientes; los resultados exhiben que la asociación entre la diabetes y el riesgo de desarrollar cáncer de mama es elevada significativamente, concluyendo que la diabetes se asocia al cáncer de mama, especialmente en las mujeres postmenopáusicas, además que la asociación fue particularmente marcada en sujetos obesos, en comparación con los sujetos no obesos.

Ronco A et al (28), ejecuta un estudio caso-control, con el objetivo de identificar las asociaciones de antropometría (índice de masa corporal, composición corporal, somatotipo), diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemias, hiperuricemia con el riesgo de cáncer de mama; incluyendo 912 mujeres, 367 casos y 545 controles, quienes son consultadas sobre datos sociodemográficos, antecedentes reproductivos, antecedentes familiares de cáncer, antecedentes personales de diabetes, dislipidemias, hiperuricemia, hipertensión y cálculos de la vesícula biliar; obteniendo como resultados que el antecedente personal de diabetes se asocia positivamente con el riesgo de cáncer de mama, siendo más alto entre las mujeres posmenopáusicas, asimismo los riesgos de cáncer de mama para las mujeres diabéticas posmenopáusicas con sobrepeso y con dislipidemia son significativamente altos; en conclusión, una historia personal de diabetes y sobrepeso se asocia fuertemente con cáncer de mama.

El presente estudio se realiza debido a que durante años, el cáncer de mama ha representado una incidencia que aumenta anualmente no solo a nivel mundial sino también de forma significativa en nuestro país, y hoy en día es catalogada como una de las causas más frecuente de mortalidad en mujeres. Asimismo, en

nuestro medio, por influencia de los estilos de vida adquiridos, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus son patologías muy comunes en nuestra sociedad, por esta razón, se precisa indagar si estas condiciones actuarían como factores de riesgo para cáncer de mama con la finalidad de contribuir en la detección temprana, el manejo oportuno tanto de los factores de riesgo como de cáncer de mama y mejorar las tasas de supervivencia.

1.1 Enunciado del problema: ¿Son la Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus factores de riesgo para Cáncer de Mama en pacientes atendidas en el Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte en el periodo enero 2012 - diciembre 2016?

1.2 Objetivos:

General: Identificar a la Hipertensión Arterial y a la Diabetes Mellitus como factores de riesgo para Cáncer de Mama en pacientes del Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte atendidas en el periodo enero 2012 - diciembre 2016.

Específicos:

- Estimar la proporción de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus en pacientes con Cáncer de Mama.
- Estimar la proporción de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus en pacientes sin Cáncer de Mama.

- Comparar la proporción de Hipertensión Arterial en pacientes con Cáncer de Mama y sin Cáncer de Mama.
- Comparar la proporción de Diabetes Mellitus en pacientes con Cáncer de Mama y sin Cáncer de Mama.

1.3 Hipótesis:

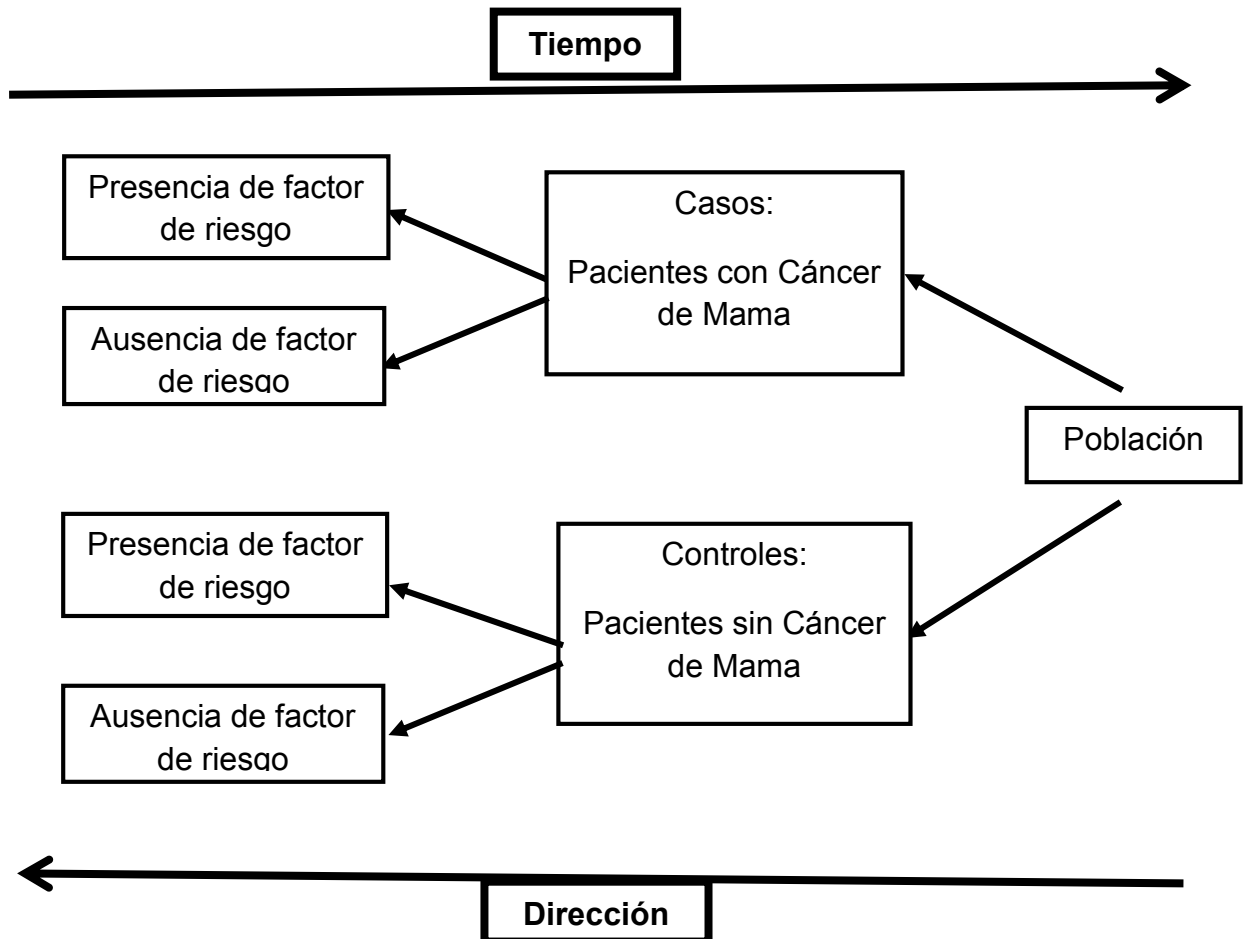
Hipótesis alterna (Ha): La Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus son factores de riesgo para Cáncer de Mama.

Hipótesis nula (Ho): La Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus no son factores de riesgo para Cáncer de Mama.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Diseño del estudio:

Analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles.



2.2 Población muestra y muestreo:

Población:

Estuvo constituida por pacientes del sexo femenino entre 40 y 60 años que acudieron al Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas y al Servicio Preventorio Oncológico Especializado del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte en el periodo enero 2012 - diciembre 2016, que cumplan con los criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Casos:

- Diagnóstico de Cáncer de Mama en pacientes del Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas.
- Edad entre 40 y 60 años.
- Sexo femenino.
- Historias clínicas que precisen los datos de interés para determinar las variables en estudio.

Controles:

- Diagnóstico de Tumor Benigno de Mama, según los resultados de la clasificación BIRADS 1 y 2 de mamografía, en pacientes del Servicio Preventorio Oncológico Especializado.
- Edad entre 40 y 60 años.
- Sexo femenino.
- Historias clínicas que precisen los datos de interés para determinar las variables en estudio.

Criterios de exclusión:

Casos y controles:

- Sexo masculino.
- Diagnóstico de otro tipo de cáncer.
- Historias clínicas que no precisen la información suficiente para completar ficha recolectora de datos.

Muestra y muestreo:**Unidad de análisis:**

Estuvo constituido por cada paciente atendida en el Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas y en el Servicio Preventorio Oncológico Especializado del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte en el periodo enero 2012 - diciembre 2016.

Unidad de muestreo:

Estuvo constituido por la Historia Clínica de cada paciente atendida en el Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas y en el Servicio Preventorio Oncológico Especializado del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte en el periodo enero 2012 - diciembre 2016 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para casos y controles.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde: $p = \frac{p_2 + p_1}{2}$ = promedio ponderado de p_1 y p_2 ; p_1 = Frecuencia de exposición entre los casos; p_2 = frecuencia de exposición entre los controles; n = número de casos; $Z_{\alpha/2} = 1,96$; $Z_{\beta} = 0,84$.

- ▭ Kariri M et al; identifica a los factores de riesgo para Cáncer de Mama y se observa que la Hipertensión Arterial tiene una mayor frecuencia en el grupo de casos 21.0% que en el grupo de controles 7.7% y que la Diabetes Mellitus una frecuencia de casos de 24.8% y en el grupo de controles 6.2% (18).

Hallamos los valores:

$$p_1 = 22.9 = 0.23$$

$$p_2 = 6.95 = 0.07$$

$$p = \frac{0.07 + 0.23}{2} = 0.15$$

$$\text{Reemplazamos los valores: } n = \frac{[1.96 \sqrt{2(0.15)(1-0.15)} + 0.84 \sqrt{0.23(1-0.23) + 0.07(1-0.07)}]^2}{(0.23-0.07)^2}$$

$$n = \frac{2.02}{0.03} = 67.3.$$

El tamaño muestral estará constituido por 70 casos y 70 controles.

Marco muestral: Archivo de Historias Clínicas.

Método de selección: Aleatorio Simple

2.3. Operacionalización de Variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	REGISTRO
DEPENDIENTE			
CÁNCER DE MAMA	Cualitativa	Nominal	SI –NO
INDEPENDIENTE			
Hipertensión Arterial	Cualitativa	Nominal	SI – NO
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Nominal	SI – NO

INTERVINIENTE

Edad	Cuantitativa	De razón	Entre 40 y 60 años de edad
Menarquia Precoz	Cualitativa	Nominal	SI – NO
Multiparidad	Cualitativa	Nominal	SI – NO
Uso De Anticonceptivos Orales	Cualitativa	Nominal	SI – NO

Definiciones operacionales:

- Cáncer de Mama: Se consideró al diagnosticado por examen clínico, en combinación con imágenes y confirmado por la evaluación anatomopatológica (4).
- Hipertensión Arterial: Se consideró al diagnóstico según los criterios de JNC VII en estadio I por los niveles de 140-159 / 90-99 mmHg y en estadio II por los niveles ≥ 160 / ≥ 100 mmHg (13).
- Diabetes Mellitus: Se consideró al diagnóstico de acuerdo con los criterios de ADA 2017, por cumplir uno de ellos en dos ocasiones: hemoglobina glucosilada (HbA1c) ($\geq 6,5$ %), glucemia basal en ayunas (≥ 126 mg/dl) o glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (SOG) con 75 g de glucosa (≥ 200 mg/dl) (23).
- Menarquia precoz: Se consideró cuando se da la primera menstruación antes de los 12 años (2).

- Multiparidad: Se estimó a aquella condición por la cual la gestante ha tenido 2 o más partos (7).
- Uso de anticonceptivos orales: Se tomó en cuenta al uso de contracepción hormonal independientemente del tiempo de duración de su uso pero incluyendo únicamente la exposición por vía oral y de las formulaciones que combinen progestágenos con estrógenos (29).

2.4. Procedimientos y Técnicas:

En primer lugar, se obtuvo la autorización pertinente por parte del Director y del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte; las pacientes que fueron consideradas como casos, fueron aquellas que tuvieron diagnóstico de cáncer de mama y como controles, aquellas que tuvieron diagnóstico de tumor benigno de mama, los cuales se identificaron a través del sistema informático del hospital. Se realizó la revisión de las historias clínicas donde se pudo verificar y anotar en la hoja de recolección de datos (anexo 1): el antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, menarquia precoz, multiparidad y uso de anticonceptivos orales registrados en el momento de su primer control. Posterior a ello se obtuvo una lista con los casos y controles registrados entre el periodo 2012 - 2016; se procedió a enumerar a los casos del 1 al 120 y a los controles del 1 al 110 colocándose en un recipiente, una persona ajena al estudio procedió a sacar el número, pasando así mismo a formar parte del estudio hasta completar el tamaño muestral.

2.5. Plan de análisis de datos:

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para el registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección y el programa de

estadística SPSS 23 (Statistical Product and Service Solutions) para el análisis de la información, los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron proporciones para las variables cualitativas y se obtuvo la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

Se hizo uso de la prueba estadística Chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con los desenlaces en estudio; las asociaciones se consideraron significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Se obtuvo el Odds Ratio (OR) para Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus en cuanto a su asociación como factores de riesgo para Cáncer de Mama; si este fue mayor de 1 se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

		Cáncer de Mama	
		SI	NO
Factor de riesgo	SI	A	B
	NO	C	D

Odds ratio : $a \times d / c \times b$

2.6. Aspectos éticos:

El estudio contó con la autorización del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego. Por ser un estudio de Casos y Controles en donde solo se recogieron los datos de las historias clínicas, se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23) (30) y la Ley General de Salud (Titulo cuarto: artículos 117 y 120) (31).

III. RESULTADOS

En el presente estudio, se aprecia en la tabla N°1, el análisis de las variables intervinientes consideradas, donde se constató diferencias significativas respecto a las variables menarquia (OR: 2.62; p: 0.042) y uso de anticonceptivos orales (OR: 2.43; p: 0.038) en los pacientes con cáncer de mama respecto a los pacientes con tumor benigno de mama.

En la tabla N°2, se presenta el análisis respecto a la diabetes mellitus, la cual expresa riesgo a nivel muestral con un odds ratio de 2.75 (OR: >1), expresando este mismo riesgo a nivel población con un intervalo de confianza al 95% >1, siendo los valores alcanzados suficientes para poder afirmar que tiene significancia estadística con un valor $p < 0.05$ y reconocer a la diabetes mellitus como factor de riesgo para cáncer de mama.

En la tabla N°3, se aprecia el análisis con respecto a la hipertensión arterial, la cual expresa riesgo a nivel muestral con un odds ratio de 2.85 (OR: >1), expresando riesgo a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95% > 1, siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística con un valor $p < 0.05$ y reconocer a la hipertensión arterial como factor de riesgo de cáncer de mama.

Finalmente, se realizó el análisis multivariado a través de la prueba de regresión logística, en la tabla N°4, identificándose la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado, con un mejor control de sesgos, y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado, al reconocer a las variables: diabetes mellitus, hipertensión arterial, menarquía precoz y uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para cáncer de mama.

IV. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud muy complejo debido a su frecuencia, potencialidad y severidad, por esta razón representa el segundo cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial (5); en los últimos años, se ha registrado que sólo el 5 – 10 % obedecen a causas hereditarias y un 85% se presume que son esporádicos, sin embargo, el mismo estilo de vida, entorno social y ambiental han permitido que estos se modifiquen y aumenten la incidencia de la enfermedad (10). Con respecto, a la hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama se postula que estarían involucrados una serie de mecanismos que se basan en inflamación, hormonas sexuales, alto índice de masa corporal e inhibición de apoptosis (16); por otro lado, referente a la diabetes mellitus, la asociación se desencadena por el estado de hiperinsulinemia que aumenta la disponibilidad del factor de crecimiento insulínico de tipo I (IGF-1) y sinérgicamente mejoran la migración e invasión de células tumorales (24,25).

En el presente estudio, respecto a las variables intervinientes consideradas, se identificó como resultado que el promedio de edad y la multiparidad no cumplió una diferencia significativa en ambos grupos. Por otro lado, la frecuencia de menarquia fue de 33% y de 16% mientras la frecuencia de uso de anticonceptivos orales fue de 36% y de 19% en los grupos caso – control respectivamente, además, se contrastó que tanto la menarquia precoz (OR: 2.62; p: 0.042) como el uso de anticonceptivos orales (OR: 2.43; p: 0.038) son factores de riesgo estadísticamente significativos para cáncer de mama. Cabe mencionar a Mansha M et al (2), quienes desarrollan un estudio descriptivo – transversal, en 200 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, reconociendo

que los pacientes con menarquia precoz y uso de anticonceptivos orales tienen un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad; de la misma manera, Iqbal J et al (7), en su estudio de casos (n= 129) y controles (n= 129), coinciden con el resultado mencionado anteriormente; no obstante, Pelloso D et al (5), exhiben un estudio de caso – control, donde incluyen 100 casos y 500 controles, no hallando una diferencia significativa para menarquia precoz y uso de anticonceptivos orales en relación al cáncer de mama.

En relación con la diabetes mellitus, se halló una frecuencia de 31% en pacientes con cáncer de mama y de 14% en pacientes con tumor benigno de mama; además se reconoció a la diabetes mellitus como factor de riesgo para cáncer de mama al alcanzar un valor suficiente (OR: 2.75; IC: 95%; $p < 0.05$) para afirmar su significancia estadística. En cuanto a los trabajos previos observados, se puede considerar los estudios tipo caso – control, empezando por Schairer C et al (26), quienes en una muestra con una población de 200000 casos y 200000 controles registrados entre 1992 y 2011, demuestran que la diabetes mellitus se asocia al cáncer de mama con una diferencia estadísticamente significativa (OR > 1 ; IC: 95%); Tabassum I et al (27), en su estudio de 200 casos y 200 controles, determina que la asociación de la diabetes mellitus con el cáncer de mama es significativa (OR: 2.96; IC: 95%; $p: 0.004$); por último, Ronco A et al (28), en una población de 367 casos y 545 controles, validan una vez más esta relación entre la diabetes mellitus y el cáncer de mama positivamente (OR: 1.64; IC: 95%).

Con respecto a la hipertensión arterial se evidenció una frecuencia de 37% en pacientes con cáncer de mama y de 17% en los pacientes con tumor benigno de mama; además, se estimó que existe una influencia positiva en relación al grupo

de casos (OR: 2.85; IC: 95%; $p < 0.05$), puesto que el valor alcanzado es suficiente para reconocer a la hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama. Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Han H et al (17), quienes realizan un meta – análisis donde incluyen 30 estudios observacionales, demostrando una asociación estadísticamente significativa entre la hipertensión y el aumento del riesgo de cáncer de mama, además se encuentra una asociación positiva entre la hipertensión arterial y la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas; igualmente, Pereira A et al (19), en un estudio caso – control, en una población de 170 casos y controles, presenta que la hipertensión arterial es significativamente mayor en los pacientes con cáncer de mama que en los controles, concluyendo que mujeres hipertensas tienen un riesgo 4 veces mayor de cáncer de mama (OR: 4.2; IC: 95%).

Finalmente, se realizó un análisis multivariado por medio de la prueba de regresión logística, donde se encontró la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado, con un mejor control de sesgos y a través de este se corroboró los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer a las variables diabetes mellitus, hipertensión arterial, menarquía precoz y uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para cáncer de mama. Tras ello, es importante mencionar a Kariri M et al (18), quienes realizan un estudio de caso – control, donde incluyen 105 casos y 209 controles, encontrando que los pacientes con hipertensión arterial tienen más probabilidades de tener un mayor riesgo de cáncer de mama (OR: 12.13; IC: 95%), y que la diabetes mellitus representa una alta significancia estadística

como factor de riesgo para esta enfermedad (OR: 6.68; IC: 95%), resaltando un valor importante para ambas variables en relación al cáncer de mama.

Es por ello, que se debe aplicar estrategias preventivas que reduzcan la prevalencia e incidencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, como por ejemplo: promover el ejercicio, evitar el sedentarismo y la obesidad; asimismo, se debe promocionar los programas de detección temprana para cáncer de mama y de esta manera obtener un manejo oportuno y mejorar las tasas de supervivencia; e informar a la población sobre la relación de estos factores.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lukong K. Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin.* 2017;7(1):64-77.
2. Mansha M, Saleem M, Wasim M, Tariq M. Prevalence of Known Risk Factors in Women Diagnosed with Breast Cancer at Inmol Hospital, Lahore, Punjab. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(2):563-568.
3. Guzmán K, Morales K, Hernández A, Gómez E, García F. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. *Arch de Med.* 2012;8(1):1-8.
4. Guía Práctica Clínica de Cáncer de Mama. INEN [Internet]. [citado 27 de setiembre de 2017]. Disponible en: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_MAMA.pdf
5. Pelloso D, Dell Agnolo C. Risk Factors for Breast Cancer in Postmenopausal Women in Brazil. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2016;17(7):3587-3593.
6. Jeronimo A, Freitas A, Weller M. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. *Cienc Saude Coletiva.* 2017;22(1):135-149.
7. Iqbal J, Ferdousy T, Dipi R, Salim R, Wu W, Narod SA, et al. Risk Factors for Premenopausal Breast Cancer in Bangladesh. *Int J Breast Cancer.* 2015;1(1):1-7.

8. Cancer de Mama - Liga Contra el Cáncer [Internet]. [citado 27 de setiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.ligacancer.org.pe/ma.html>
9. Registro Hospitalario de Cáncer. Informe 2016. RHC 2007-2015. IRENNorte [Internet]. irennorte.gob.pe. 2016 [cited 19 October 2017]. Available from: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/informe-RHC-2007-2015.pdf>
10. Cáncer de mama: Factores de riesgo [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 2 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/factores-de-riesgo>
11. Blood Pressure Health [Internet]. American Society of Hypertension. 2017 [cited 17 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.ash-us.org/documents/BloodPressureHealthSpanish.pdf>
12. OMS | Información general sobre la hipertensión en el mundo [Internet]. [citado 17 de octubre del 2017]. Disponible en: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/es/
13. Verdecchia P, Angeli F. Séptimo informe de Joint National Committee para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial: el armamento está a punto. Rev Esp Cardiol. 2003; 56(9): 843-847.
14. OPS OMS | Día Mundial de la Hipertensión 2017: Conoce tus números [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13257%3Adia-mundial-de-la-hipertension-2017-conoce-tus-numeros&catid=9283%3Aworld-hypertension-day&Itemid=42345&lang=es

15. Campaña de Prevención y Control de la Hipertensión [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2015/hipertension/index.html>
16. Gasowski J, Piotrowicz K. Breast Cancer, Age, and Hypertension: A Complex Issue. *J American Heart Assoc.* 2012;59(2):186-188.
17. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-8.
18. Kariri M, Jalambo M, Kanou B, Deqes S, Younis S, Zabut B, et al. Risk Factors for Breast Cancer in Gaza Strip, Palestine: a Case-Control Study. *Clin Nutr Res.* 2017;6(3):161-171.
19. Pereira A, Garmendia M, Alvarado M, Albala C. Hypertension and the Risk of Breast Cancer in Chilean Women: a Case-control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5829-5834.
20. Guías Clínicas Diabetes Mellitus [Internet]. [citado 17 de octubre de 2017]. Disponible en: http://2016.jornadasdiabetes.com/docs/Guia_Diabetes_Semergen.pdf
21. Rojas E, Molina R, Rodríguez C. Definición, Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. *Rev Venez Endocrinol y Metab.* 2012;10(1):7-12.
22. OMS | Diabetes [Internet]. WHO. [citado 2 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
23. Seguí M, Ruiz M. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Práctica.* 2017;08(01):1-48.
24. Ferroni P, Riondino S, Buonomo O, Palmirotta R, Guadagni F, Roselli M. Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;1(1):1-10.

25. Garcia F, Licea M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. Rev Per Epid. 2012;16(2):69-75.
26. Schairer C, Gadalla S, Pfeiffer R, Moore S, Engels E. Diabetes, Abnormal Glucose, Dyslipidemia, Hypertension, and Risk of Inflammatory and other Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2017;26(6):862–8.
27. Tabassum I, Mahmood H. Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Female Breast Cancer in the Population of Northern Pakistan. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17 (7):3255-3258.
28. Ronco A, De Stefani E, Deneo H. Diabetes, Overweight and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Case-Control Study in Uruguay. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2012;13(1):139-146.
29. Marchbanks P, Curtis K, Mandel. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. 2012; 85(4): 50-342.
30. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Medica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Medica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Medica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Medica Mundial, Hong Kong, setiembre de 2011.
31. Ley General de Salud N° 26842. Concordancias: D. D. N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

VIII. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla N°1. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte durante el periodo enero 2012-diciembre 2016:

Variables Intervinientes	Pacientes con Cáncer de mama (n = 70)	Pacientes sin Cáncer de mama (n = 70)	OR (IC: 95%)	Valor P
Edad del paciente:				
Promedio	52.3 ± 9.1	54.3 ± 10.3	NA	0.084
Menarquia precoz:				
Si	23 (33%)	11 (16%)	OR : 2.62 (IC 95% 1.4 – 4.7)	0.042
No	47 (67%)	59 (84%)		
Multiparidad:				
Si	18 (26%)	21 (30%)	OR:0.81 (IC 95% 0.52 – 1.9)	0.064
No	52 (74%)	49 (70%)		
Uso de anticonceptivos orales				
Si	25 (36%)	13 (19%)	OR: 2.43 (IC 95% 1.2 – 3.9)	0.038
No	45 (74%)	57 (81%)		

FUENTE: IREN Norte: Fichas de recolección de datos: 2012-2016.

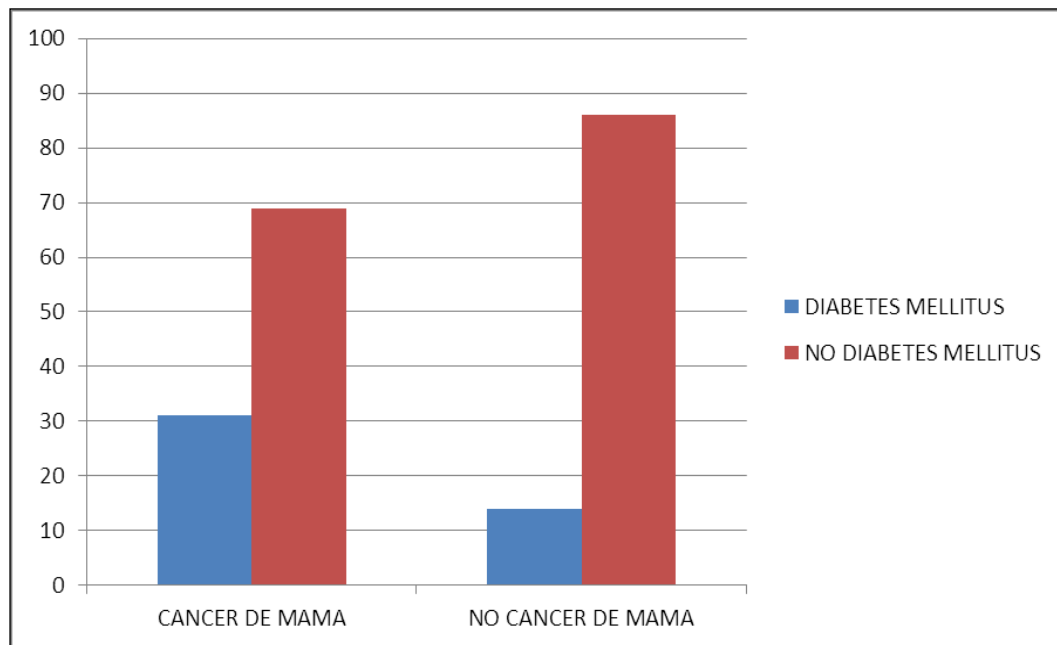
Tabla N°2: Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para cáncer de mama en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte durante el periodo enero 2012- diciembre 2016:

Diabetes mellitus	Cáncer de mama		Total
	Si	No	
Si	22 (31%)	10 (14%)	32
No	48 (69%)	60 (86%)	108
Total	70 (100%)	70 (100%)	140

FUENTE: IREN Norte: Fichas de recolección de datos: 2012-2016.

- Chi cuadrado: 5.8
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 2.75
- Intervalo de confianza al 95%: (1.48 –5.26)

Gráfico N°1: Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para cáncer de mama en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte durante el periodo enero 2012- diciembre 2016:



La frecuencia de diabetes mellitus en el grupo con cáncer de mama fue de 31% mientras en el grupo sin cáncer de mama fue de 14%.

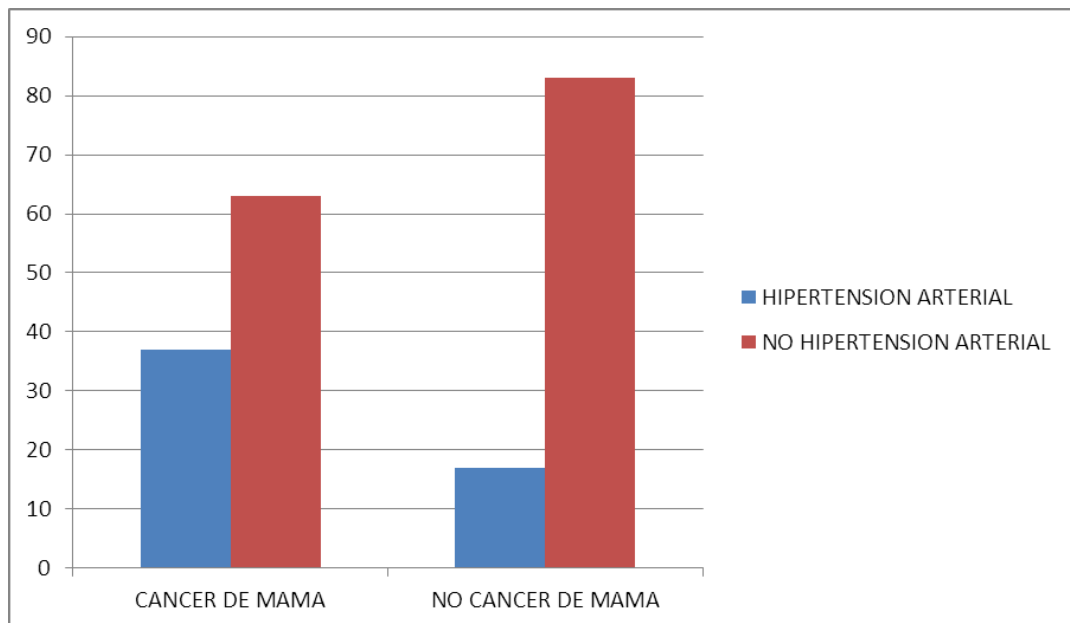
Tabla N°3: Hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte durante el periodo enero 2012- diciembre 2016:

Hipertensión arterial	Cáncer de mama		Total
	Si	No	
Si	26 (37%)	12 (17%)	38
No	44 (63%)	58 (83%)	102
Total	70 (100%)	70 (100%)	140

FUENTE: IREN Norte: Fichas de recolección de datos: 2012-2016.

- Chi cuadrado: 7.5
- $p < 0.05$.
- Odds ratio: 2.85
- Intervalo de confianza al 95%: (1.66 –5.74)

Gráfico N°3: Hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte durante el periodo enero 2012- diciembre 2016:



La frecuencia de hipertensión arterial en el grupo con cáncer de mama fue de 37% mientras en el grupo sin cáncer de mama fue de 17%.

Tabla N°4: Análisis multivariado de los factores de riesgo para cáncer de mama en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte durante el periodo enero 2012- diciembre 2016:

Variable	Estadísticos			Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	
Diabetes mellitus	3.3	(1.6 – 5.7)	7.3	0.022
Hipertensión arterial	3.1	(1.4 – 5.2)	6.5	0.032
Menarquía precoz	2.9	(1.3 – 4.8)	6.1	0.043
Uso de anticonceptivos orales	2.5	(1.1 – 4.5)	5.8	0.046

FUENTE: IREN Norte: Fichas de recolección de datos: 2012-2016.

- $p < 0.05$.
- Odds ratio: > 1
- Intervalo de confianza al 95%: > 1
- Valor de Wald: > 4

VI. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ____/____/____

Marque con un aspa (X) según corresponda.

A. DATOS GENERALES:

N.º de Historia Clínica: _____

Año de Diagnóstico: _____

Edad que tenía el paciente: _____ años

B. ANTECEDENTES FISIOLÓGICOS:

Menarquia precoz: SI NO

Multiparidad: SI NO

Uso de Anticonceptivos: SI NO

C. VARIABLE DEPENDIENTE:

Diagnóstico de Cáncer de mama:

SI

Tipo: _____

Estadio: _____

NO

Clasificación de BIRADS según resultados de Mamografía:

0 1 2 3

D. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Diagnóstico de Hipertensión arterial: SI NO

Tiempo de diagnóstico: años meses semanas

Controlado: SI NO

I. Diagnóstico de Diabetes Mellitus: SI NO

Tiempo de diagnóstico: años meses semanas

Controlado: SI NO