

**Descripción del comportamiento del peso en un grupo de mujeres con cáncer de mama  
localmente avanzado después de tratamiento**

**Guillermo Andrés Herrera Rueda**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en  
Medicina Interna**

**Director**

**Dr. Jesús Solier Insuasty Enríquez**

**Internista Oncólogo**

**Codirector**

**Dr. Reynaldo Mauricio Rodríguez Amaya**

**Magíster en Epidemiología**

**Universidad Industrial De Santander**

**Facultad De Salud**

**Escuela De Medicina**

**Departamento De Medicina Interna**

**Bucaramanga**

**2020**

### **Dedicatoria**

Con todo cariño dedico este trabajo de grado a las pacientes que en algún momento llevarán consigo el diagnóstico de cáncer de mama. Como médicos sabemos que detrás de cada una de sus historias se refleja la más pura tenacidad e intención de seguir adelante, no solo por sí mismas sino por toda la sociedad que depende de ellas. Mujer, gracias por tu ejemplo.

También dedico este trabajo, con mucha humildad porque nunca será suficiente, a mi mamá que de forma desinteresada a dado todo por sus hijos.

### **Agradecimientos**

Especial agradecimiento al departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander y los docentes vinculados a este proyecto. A los profesores de epidemiología clínica del posgrado, al centro de Oncología del Hospital Universitario de Santander y a la IPS Insuasty Oncología e Investigación S.A.S. También a los médicos y estudiantes de medicina colaboradores del grupo ONCOCITOS que participaron en el proceso de recolección de datos, tabulación y análisis de artículos de investigación.

## Contenido

|                                                     | Pág. |
|-----------------------------------------------------|------|
| Introducción .....                                  | 14   |
| 1. Marco teórico y justificación del problema ..... | 16   |
| 2. Generalidades del proyecto y responsables .....  | 19   |
| 2.1 Nombre del proyecto.....                        | 19   |
| 2.2 Investigadores .....                            | 19   |
| 2.3 Colaboradores .....                             | 19   |
| 2.4 Grupo de investigación .....                    | 20   |
| 3. Objetivos .....                                  | 21   |
| 3.1 Objetivo principal .....                        | 21   |
| 3.2 Objetivos secundarios .....                     | 21   |
| 4. Pregunta de investigación .....                  | 22   |
| 4.1 Hipótesis .....                                 | 22   |
| 4.1.1 Hipótesis alterna.....                        | 22   |
| 4.1.2 Hipótesis nula.....                           | 22   |
| 5. Metodología .....                                | 23   |
| 5.1 Tipo de estudio y diseño .....                  | 23   |
| 5.2 Población y muestra .....                       | 25   |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 5.2.1 Población objetivo o referencia .....            | 25 |
| 5.2.2 Población a estudio o blanco.....                | 25 |
| 5.3 Tipo de muestreo.....                              | 25 |
| 5.4 Tamaño de la muestra .....                         | 26 |
| 5.5 Criterios de elegibilidad.....                     | 26 |
| 5.5.1 Justificación de los criterios propuestos .....  | 26 |
| 5.5.2 Criterios de inclusión: .....                    | 27 |
| 5.5.3 Criterios de exclusión .....                     | 28 |
| 5.6 Fuentes de los datos .....                         | 28 |
| 5.7 Proceso de recolección de datos .....              | 28 |
| 5.8 Análisis estadístico.....                          | 30 |
| 5.9 Diseño y operacionalización de las variables ..... | 31 |
| 6. Consideraciones éticas .....                        | 38 |
| 7. Fortalezas y debilidades del estudio .....          | 40 |
| 7.1 Fortalezas .....                                   | 40 |
| 7.2 Debilidades .....                                  | 41 |
| 8. Resultados esperados .....                          | 41 |
| 9. Aportes.....                                        | 42 |
| 9.1 Académico .....                                    | 42 |
| 9.2 Científico.....                                    | 43 |
| 9.3 Institucional.....                                 | 43 |
| 9.4 Comunidad.....                                     | 43 |
| 10. Presupuesto .....                                  | 44 |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 11. Cronograma de actividades .....                                               | 45 |
| 12. Resultados .....                                                              | 45 |
| 12.1 Selección de las pacientes y recolección de datos .....                      | 45 |
| 12.2 Características generales del universo .....                                 | 46 |
| 12.3 Descripción de los pacientes en estadio IV dentro del grupo heterogéneo..... | 49 |
| 12.4 Características generales del grupo de interés .....                         | 53 |
| 13. Discusión.....                                                                | 65 |
| 14. Conclusiones.....                                                             | 73 |
| Referencias bibliográficas.....                                                   | 75 |

**Lista de figuras****Pág.**

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Figura 1.</i> Esquema de la metodología del estudio (diagrama diseñado por los investigadores para este protocolo)..... | 24 |
| <i>Figura 2.</i> Instrumento de recolección de variables de interés .....                                                  | 30 |
| <i>Figura 3.</i> Cronograma abreviado de actividades del protocolo de investigación.....                                   | 45 |
| <i>Figura 4.</i> Diagrama de selección de pacientes. ....                                                                  | 46 |
| <i>Figura 5.</i> Distribución de los subtipos moleculares de acuerdo con los sitios más comunes de metástasis .....        | 52 |

## Lista de tablas

|                                                                                                                                                         | Pág. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Tabla 1. <i>Códigos CIE-X utilizados para la preselección de pacientes en los centros proveedores de datos.</i> .....                                   | 29   |
| Tabla 2. <i>Operacionalización de variables.</i> .....                                                                                                  | 31   |
| Tabla 3. <i>Resumen del presupuesto del protocolo.</i> .....                                                                                            | 44   |
| Tabla 4. <i>Distribución de los subtipos intrínsecos en el grupo de pacientes elegibles.</i> .....                                                      | 47   |
| Tabla 5. <i>Distribución de los estadios tumorales en el primer y último registro del grupo de pacientes elegibles</i> .....                            | 47   |
| Tabla 6. <i>Distribución de los subtipos intrínsecos de acuerdo con estadio tumoral en el primer y último registro de las pacientes elegibles</i> ..... | 48   |
| Tabla 7. <i>Estadio tumoral en el primer registro de las pacientes elegibles que presentaron metástasis en algún momento del seguimiento</i> .....      | 50   |
| Tabla 8. <i>Distribución del subtipo intrínseco en pacientes elegibles que presentaron metástasis.</i>                                                  | 51   |
| Tabla 9. <i>Distribución de los sitios de metástasis en pacientes elegibles.</i> .....                                                                  | 51   |
| Tabla 10. <i>Distribución de pacientes por grupos etarios.</i> .....                                                                                    | 53   |
| Tabla 11. <i>Características sociodemográficas y reproductivas de las pacientes elegidas.</i> .....                                                     | 54   |
| Tabla 12. <i>Comparación de variables sociodemográficas y reproductivas entre pacientes según comportamiento del peso.</i> .....                        | 56   |

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 13. <i>Comparación de variables sociodemográficas y reproductivas entre pacientes según recurrencia de la enfermedad.</i> ..... | 58 |
| Tabla 14. <i>Índice de proliferación tumoral por subgrupos.</i> .....                                                                 | 60 |
| Tabla 15. <i>Comprobación de normalidad en las variables antropométricas por medio de Swilk Test</i> .....                            | 60 |
| Tabla 16. <i>Distribución de pacientes por subgrupos de peso según clasificación de la OMS. ....</i>                                  | 61 |
| Tabla 17. <i>Medidas antropométricas promedio en el primer y último registros disponibles</i> .....                                   | 61 |
| Tabla 18. <i>Comparación de medias durante los distintos periodos de seguimiento por medio de ANOVA.</i> .....                        | 62 |
| Tabla 19. <i>Distribución de los criterios de variabilidad antropométrica de acuerdo subgrupos .</i>                                  | 64 |
| Tabla 20. <i>Número de pacientes que reportaron uso de medicamentos que podrían asociarse a cambios del peso</i> .....                | 65 |

## Resumen

**Título:** Descripción del comportamiento del peso en un grupo de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado después de tratamiento\*

**Autor:** Guillermo Andrés Herrera Rueda\*\*

**Palabras clave:** sobrepeso, obesidad, cáncer de mama, recurrencia, metástasis.

**Descripción:** Existe una relación entre el cáncer de mamá y el exceso de peso. La mayoría de la evidencia apunta a un aumento de la recurrencia y la mortalidad asociada a cáncer en pacientes con sobrepeso. Se usó un estudio de cohorte retrospectiva con mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de mama invasivo, en estadio IIIB, del subtipo luminal A quienes recibieron terapia oncológica multimodal (cirugía, quimioterapia, radioterapia, y hormonoterapia con tamoxifeno), que se segregaron en dos brazos de acuerdo con la variabilidad ponderal entendida como factor de exposición. Posteriormente se evaluaron los desenlaces: muerte y recurrencia a distancia entre los grupos. De 1660 pacientes, se seleccionaron 74 con los estrictos criterios de elegibilidad. Con un periodo promedio de observación de 28 meses se encontró un peso promedio de 67,0 kg e IMC de 27 kg/m<sup>2</sup>, catalogando al menos al 65% de las pacientes en exceso de peso (sobrepeso/obesidad) sin presentarse casos de bajo peso durante todo el seguimiento. A pesar de documentarse variabilidad ponderal en un 60% de las pacientes no hubo asociación con la recurrencia de la enfermedad, sin embargo la pérdida de peso fue una característica estadísticamente significativa, que diferenciaba las pacientes con recurrencia de sus contrapartes sin metástasis. (p <0,05). En conclusión en la población estudiada hay una alta prevalencia de sobrepeso/obesidad y de variabilidad ponderal después del tratamiento multimodal, pero sin evidencia que confirme que esto modifique la recurrencia de la enfermedad.

\* Trabajo de Grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Medicina, Medicina Interna. Director: Doctor Jesús Solier Insuasty Enríquez

### Summary

**Title:** Description of weight variability in a group of women with locally advanced breast cancer after treatment \*

**Author:** Guillermo Andrés Herrera Rueda \*\*

**Keywords:** overweight, obesity, breast cancer, recurrence, metastasis.

**Description:** There is a relationship between breast cancer and overweight. Most of the evidence points to an increase in cancer recurrence and mortality in overweight patients. A retrospective cohort study was performed with women over 18 years of age, with a diagnosis of luminal A invasive breast cancer, in stage IIIB, who received multimodal cancer therapy (surgery, chemotherapy, radiotherapy, and tamoxifen hormone therapy). According to weight variability, the researchers divided the participants into two groups due to weight variability. Then outcomes (death and recurrence) were evaluated between both groups.

Of 74 patients selected, the average weight was 67.0 kg and a BMI of 27 kg/m<sup>2</sup>, representing at least 65% of overweight prevalence without presenting cases of low weight during the follow-up. In spite of documenting weight variability in 60% of the patients, there was no association with recurrence of the disease. However, weight loss was a statistically significant characteristic to differentiate patients with recurrence from their counterparts without metastases ( $p < 0.05$ ). In conclusion, in the population studied there is a high prevalence of overweight/obesity and weight variability after multimodal treatment, but there is no evidence confirming that this could modify the recurrence of the disease.

\*Graduate Thesis

\*\* Universidad Industrial de Santander, Faculty of Medicine, Internal Medicine. Director: Jesús Solier Insuasty Enríquez MD

## Introducción

Según la IARC (International Agency for Research on Cancer) el cáncer de mama es el tipo más frecuente y prevalente de los tumores malignos no cutáneos entre las mujeres colombianas. Por su parte el proyecto <Cancer Incidence in Five Continents Volume X (CI5-X)> apoyado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), seleccionó distintas ciudades capitales del mundo, incluyendo a Bucaramanga en donde ocurrieron 1129 casos de tumores malignos de la mama, en el periodo comprendido entre el año 2003 y el 2007, dato relativamente superior al de la ciudad de Cali con 2742 casos, pero con 3 veces más población en ese momento.

De esta manera, el cáncer de mamá se debe abordar como un problema de interés en salud pública que cada vez gana más relevancia por la transición epidemiológica y demográfica de la población colombiana que se hace más longeva y propensa a enfermedades crónicas no transmisibles. Es deber de los investigadores en salud, caracterizar los riesgos y promover intervenciones (ojalá costo efectivas) para prevenir o modificar el pronóstico de esta enfermedad de acuerdo con los objetivos propuestos en las recomendaciones de la declaración mundial del cáncer en Ciudad del Cabo en el 2013.

Una de las líneas de investigación que está ganando más popularidad en el tema se ha desarrollado alrededor de la evidencia que relaciona el riesgo metabólico con la aparición, comportamiento y desenlaces de este tipo de cáncer; abriendo las puertas para realizar preguntas de investigación en las que se formulen hipótesis que pretendan encontrar beneficios en el control (con o sin fármacos) de los factores de riesgo metabólicos en las pacientes antes o durante la aparición de enfermedad maligna de la mama.

Tal vez, el futuro en la reducción de la incidencia, morbilidad y mortalidad por cáncer de mama no se encuentra en el desarrollo de una nueva molécula para quimioterapia sino en la reducción del peso, ejercicio frecuente, dieta saludable o el reposicionamiento de fármacos cardiometabólicos de bajo costo como la metformina, entre otros.

### 1. Marco teórico y justificación del problema

En el mundo, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. Similarmente, la obesidad se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes (Flegal, Carroll, & Ogden, 2002), (Flegal K. , Carroll, Ogden, & Curtin, 2010), con una prevalencia en ascenso. Estudios revelan que la obesidad se asocia con un aumento del 35 al 40% en el riesgo de recurrencia y muerte del cáncer de mama y por consiguiente en la disminución de la supervivencia. La magnitud de este efecto sugiere que la obesidad puede contrarrestar el beneficio de las mejores terapias disponibles contra el cáncer de mama. (Jiralerspong & Goodwin, 2016 )

La obesidad se asocia con alteración de la fisiología corporal, la cual promueve el estado de enfermedad. Los mecanismos biológicos que respaldan la asociación entre la obesidad y la mortalidad en cáncer de mama, no están claramente establecidos, pero podrían implicar la interacción de mediadores de hormonas, adipocinas y citoquinas inflamatorias que se vinculan con inhibición de la apoptosis celular, migración y aumento de la proliferación (Hursting & Berger, 2010). Entre ellas, se destaca la elevación de la proteína C reactiva, el amiloide A sérico, la interleucina 6, la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral, la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina (McTiernan, Irwin, & VonGruenigen, 2010), (Kroenke, Chen, Rosner, & MD, 2005;23(7), págs. 1370–1378), (Judd & Shamonki, 1982). Adicionalmente, las mujeres con sobrepeso y obesidad posmenopáusicas tienen mayores concentraciones de estrógenos y andrógenos, debido a la conversión periférica en el tejido adiposo. (Peterson, y otros, 2001)

Otro de los mecanismos sugeridos que juega un papel importante para el desarrollo del cáncer de mama, es el estrés oxidativo dependiente de la adiposidad; ya que este último tejido aumenta las partículas de oxígeno reactivo que, al agotar la capacidad antioxidante del sistema de defensa, puede conducir a la carcinogénesis por lesión génica.

Muchas mujeres informan haber ganado peso como resultado del cáncer de mama, debido en parte a los efectos de ciertos regímenes de tratamiento, especialmente de quimioterapia (Peterson, y otros, 2001), (Goodwin, y otros, 1999), (Demark-Wahnefried & Winer, 1993). También se han documentado mujeres que reportan aumento de peso con el uso de tamoxifeno, aunque varios ensayos controlados contra placebo no han soportado dicha asociación (Day, Ganz, Costantino, Cronin, & Wickerham, 1999), (Fisher, y otros, 1989). Los posibles mecanismos (multifactorial) para el aumento de peso que incluyen son: fatiga y actividad física reducida (Irwin, y otros, Abril 1 de 2003), (Rock & Demark-Wahnefried, 2002), disminución en la masa corporal magra, bajo gasto energético en reposo (Peterson, y otros, 2001).y aumento de la ingesta de alimentos como medio para hacer frente al aumento del apetito relacionado con el tratamiento.

Un meta-análisis estimó que el sobrepeso (índice de masa corporal, 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) se asoció con un aumento estadísticamente significativo (78% a 91%) de riesgo de recurrencia y un 36% a 56% de aumento del riesgo de muerte en mujeres con cáncer de mama (Goodwin & Esplen, 1995). Por su parte una revisión del 2002 encontró una asociación estadísticamente significativa entre sobrepeso u obesidad y el aumento de la recurrencia o mortalidad por cáncer en 26 de 40 estudios. (Chlebowski & Aiello, 2002)

Posteriormente, varios estudios de cohortes investigaron la asociación entre el sobrepeso/obesidad y el pronóstico del cáncer de mama. La mayoría encontraron una asociación entre el peso e IMC más alto con reducción de la supervivencia o aumento recurrencia (Majed &

Moreau, 2009), (Dawood, Broglio, Ensor, Hortobagyi, & Giordano, 2010), (Barnett, y otros, 2008 ), (Dignam, y otros, 2003 ), (Dignam, y otros, 2006 ), (De Azambuja, y otros, 2010 ). Llamativamente la asociación de IMC < 18,5 kg / m<sup>2</sup> con el pronóstico de cáncer de mama en comparación con mujeres de peso normal (IMC, 18,5 a 25,0) mostró reducción en la supervivencia general y específica por cáncer. (Caan, y otros, 2008), (Moon, Han, & Noh, 2009 ).

El meta-análisis más extenso, publicado por Chan et al, incluyo 82 estudios con 213.075 pacientes con cáncer de mama, donde se documentaron 41.477 muertes, de las cuales 23.182 fueron asociadas a cáncer de mama. Los riesgos relativos de la mortalidad total fueron de 1,41 (IC del 95%: 1,29-1,53) para las obesos (IMC> 30,0), 1,07 (IC del 95%: 1,02-1,12) para el sobrepeso (IMC 25,0- <30,0) y 1,10 (IC del 95%: 0,92-1,31) para las mujeres con bajo peso (IMC <18,5). El RR de desarrollo de cáncer de mama fue de 1.75 (95% CI 1.26–2.41) en mujeres obesas premenopáusicas y de 1.34 (95% CI 1.18–1.53) para postmenopáusicas. (Chan, y otros, 1901)

En suma, tener sobrepeso/obesidad o bajo peso puede aumentar el riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de mama; también puede aumentar el riesgo de complicaciones del tratamiento y el riesgo de varias comorbilidades. No obstante, este efecto tiene una relación diferencial entre diferentes grupos étnicos. La literatura ofrece información principalmente de mujeres americanas, europeas y asiáticas, con resultados diferenciales. Lo anterior pone en relieve que los determinantes de la relación peso y cáncer son genéticos y ambientales. Por lo tanto, describir las características de dichos fenómenos en salud en diferentes poblaciones permitiría validar resultados de estudios poblacionales ya realizados o en marcha. Los datos en población latina (Robles & Galanis, 2002), (Jerônimo, Freitas, & M, 2017) y específicamente la colombiana serán valiosos en definir a futuro los riesgos de estas pacientes para intervenirlos en consecuencia.

## **2. Generalidades del proyecto y responsables**

### **2.1 Nombre del proyecto**

Descripción del comportamiento del peso en un grupo de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado después de tratamiento.

### **2.2 Investigadores**

Dr. Guillermo Andrés Herrera Rueda (Residente, Investigador Principal)

Dr. Jesús Solier Insuasty Enríquez (Internista, Oncólogo Clínico, director del proyecto)

Dr. Reynaldo Mauricio Rodríguez Amaya (Epidemiólogo, Codirector y Asesor Epidemiológico)

### **2.3 Colaboradores**

Dra. Nathalia Andrea Martínez Moreno (Residente pediatría, Universidad de Antioquia UDEA, colaboradora)

Daniel Giovanny Romero Gamboa (Estudiante medicina UIS, Colaborador)

Carlos Enrique Alvarado De la Hoz (Estudiante medicina UIS, Colaborador)

Daniela Reyes Cadena (Estudiante medicina UIS, Colaborador)

Jonathan Rueda Lara (Estudiante medicina UIS, Colaborador)

José Fernando Lozano Jiménez (Estudiante medicina UIS, Colaborador)

Andrés Julián Amaya Marshall (Estudiante medicina UIS, Colaborador)

## **2.4 Grupo de investigación**

El grupo GERMINA (Grupo para la Renovación Educativa de la Medicina Interna) es un grupo de investigación conformado por profesores, residentes y estudiantes del departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander cuyo objetivo principal es evaluar y renovar las estrategias educativas tradicionales y formular, implementar, desarrollar, investigar y aplicar nuevas estrategias de enseñanza, aprendizaje y evaluación en el campo de medicina interna. Cuenta con el aval del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS). (<http://scienti.colciencias.gov.co:8080/gruplac/jsp/visualiza/visualizagr.jsp?nro=00000000003040>).

### 3. Objetivos

#### 3.1 Objetivo principal

Describir el comportamiento del peso en un grupo de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado después de tratamiento oncológico multimodal (de ahora en adelante denominado grupo de interés)

#### 3.2 Objetivos secundarios

- Caracterizar los aspectos sociodemográficos, clínicos y patológicos de las pacientes de interés.
- Comparar la variabilidad ponderal entre las pacientes con y sin recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento.
- Medir el tiempo (supervivencia) libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con recurrencia a distancia.

#### 4. Pregunta de investigación

¿Cuál es el comportamiento del peso después del tratamiento multimodal en mujeres con cáncer de mama luminal A, localmente avanzado, en dos centros de referencia del nororiente colombiano?

#### 4.1 Hipótesis

**4.1.1 Hipótesis alterna.** Las pacientes de interés presentan variabilidad ponderal durante el seguimiento después de terminado el tratamiento oncológico multimodal y puede haber diferencias de dicha variabilidad entre mujeres con y sin recurrencia de la enfermedad.

**4.1.2 Hipótesis nula.** Las pacientes de interés no presentan variabilidad ponderal durante el seguimiento después de terminado el tratamiento oncológico y no hay diferencias en este aspecto entre pacientes con y sin recurrencia de la enfermedad.

## 5. Metodología

### 5.1 Tipo de estudio y diseño

Estudio observacional analítico longitudinal tipo cohorte retrospectiva (Figura 1) con muestreo por conveniencia de pacientes de las bases de datos de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS) e Insuasty Oncología e Investigación SAS (IOIS) registrados en el periodo 2005-2015 (10 años).

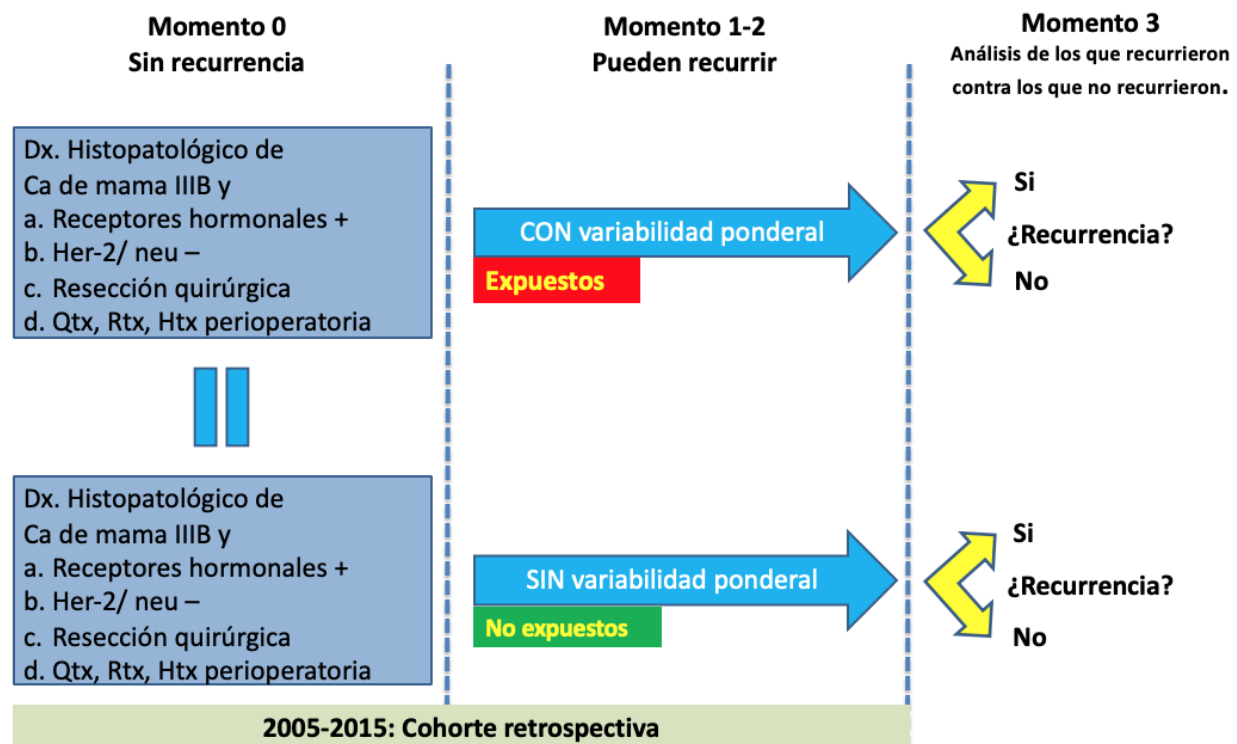


Figura 1. Esquema de la metodología del estudio (diagrama diseñado por los investigadores para este protocolo).

A pesar de tratarse de un estudio con objetivos descriptivos se seleccionó el modelo de cohorte retrospectiva porque existe el interés de analizar datos sometidos a variabilidad en el tiempo de observación, como peso (ganancia, pérdida o estabilidad) y SLE. Por otro lado, la razón de seleccionar un estudio retrospectivo radica en que los criterios de inclusión basados en los aspectos fisiopatológicos de la enfermedad de interés reducen significativamente la población elegible dificultando una recolección prospectiva de casos que habría demandado más tiempo y recursos que los disponibles.

## **5.2 Población y muestra**

### **5.2.1 Población objetivo o referencia**

Mujeres con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.

### **5.2.2 Población a estudio o blanco**

Mujeres con cáncer de mama estadio IIIB con receptores de estrógenos y progestágenos positivos, Her-2/neu negativo, tratadas con cirugía, quimioterapia (Qtx), radioterapia (Rtx) y hormonoterapia (Htx) perioperatoria incluidas en los registros de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS) e Insuasty Oncología e Investigación SAS (IOIS) durante el periodo 2005-2015 (10 años).

## **5.3 Tipo de muestreo**

Muestreo por conveniencia de sujetos que cumplieron criterios de elegibilidad en las bases de datos de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS) e Insuasty Oncología e Investigación SAS (IOIS) durante el periodo 2005-2015 (10 años). Con posterior asignación no aleatorizada a 2 grupos: con variabilidad y sin variabilidad ponderal, durante el periodo de observación.

## 5.4 Tamaño de la muestra

La metodología y los objetivos del estudio no demandaban de un tamaño muestral específico para su ejecución. No obstante, de acuerdo con el estudio de Barbosa y colaboradores, realizado en el HUS y que reportó una prevalencia de enfermedad localmente avanzada (estadio IIIB) del 43% (155 pacientes), se estimó un tamaño de muestra alternativo de 111 pacientes advirtiendo que este podría encontrarse sobreestimado por ser calculado con la postura de máxima indeterminación (prevalencia incompleta) y porque solo ponderó uno de los criterios de elegibilidad: estadije tumoral.

## 5.5 Criterios de elegibilidad

**5.5.1 Justificación de los criterios propuestos.** La razón de haber propuesto unos criterios de selección estrictos para seleccionar específicamente a pacientes del tipo luminal A se debió a que se reconoce una susceptibilidad diferencial del exceso de masa grasa entre los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama. A pesar de existir datos contradictorios, es de esperar que los tumores con receptores hormonales tengan una susceptibilidad mayor a la producción extra-ovárica de estrógenos, una hipótesis respaldada por estudios observacionales agrupados (Sahin, y otros, Abril 1 de 2017), (Yang, y otros, 2011), (Ligibel & Strickler, 2013). Igualmente, la razón de seleccionar pacientes en estadio IIIB o localmente avanzado, se debió al interés de evaluar desenlaces asociados con la enfermedad como recurrencia a distancia.

Entonces, tratándose de un diseño longitudinal, se debía escoger al subgrupo con mayor posibilidad de progresión (Payandeh, Sadeghi, & Sadeghi, 2015) durante el periodo de observación.

Por otro lado, una preocupación importante en el análisis de este tipo de estudios es el efecto de las distintas terapias sobre el peso. Por ejemplo, los pacientes que reciben quimioterapia suelen aumentar de peso mientras que los sometidos a radioterapia tienden a perderlo (Affiliations, y otros, s.f.). En este estudio los pacientes se homogenizaron desde su selección puesto que para ser elegidas debían haber recibido todas las modalidades de tratamiento indicadas para el estadio tumoral en cuestión. De tal manera que cada paciente seleccionada fue llevada a cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia con lo cual se buscó excluir el factor tratamiento como un elemento diferenciador entre pacientes, advirtiendo que no se especificaron dosis ni temporalidad exacta de dichas intervenciones.

### **5.5.2 Criterios de inclusión:**

- Tener primer registro de historia clínica en las unidades de oncología participantes entre el 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2015.
- Ser mujer con edad mayor o igual a 18 años.
- Tener registro en historia clínica del diagnóstico histopatológico por biopsia de cáncer de mama invasivo, y estadio IIIB
- Contar con confirmación inmunohistoquímica de la presencia de receptores hormonales positivos y HER-2/neu negativo.

- Haber sido tratadas con cirugía (mastectomía parcial o radical modificada), quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia (tamoxifeno).
- Tener registro del peso y de la talla en la fecha más cercana al diagnóstico y en al menos otro control con diferencia mínima de 6 meses entre sí.
- Contar con concepto de médico oncólogo tratante que descarte enfermedad metastásica antes de iniciar el tratamiento.

### **5.5.3 Criterios de exclusión**

- Evidencia de recurrencia locorregional.
- Evidencia o alta sospecha clínica de enfermedad a distancia al inicio del seguimiento.
- Fallecimiento por cualquier causa en los primeros 12 meses después del tratamiento para evitar incluir metástasis inadvertidas en el momento del diagnóstico.

### **5.6 Fuentes de los datos**

Registros de expedientes médicos de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS) e Insuasty Oncología e Investigación SAS (IOIS).

### **5.7 Proceso de recolección de datos**

Tras recibir aprobación del comité de ética de las instituciones fuente, se inició la preselección de las pacientes por medio de las oficinas de estadística de ambas instituciones a través de la

tamización en registros electrónicos durante el periodo 2005 a 2015 usando los códigos CIE-X asociados con la población de interés: cáncer de mama (Tabla 1), incluyendo los distintos subíndices descriptivos. Luego se seleccionaron las historias clínicas de pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión, denominándolas “pacientes elegidas o de interés”. Después se recolectaron retrospectivamente, los datos de las variables de las historias del seguimiento de oncología clínica de las pacientes de interés y como instrumento de recolección se usó el formulario N°1 (Figura 2) que se diseñó teniendo en cuenta las variables relevantes desde el punto de vista teórico.

Tabla 1. *Códigos CIE-X utilizados para la preselección de pacientes en los centros proveedores de datos.*

| Código y descripción                                            |
|-----------------------------------------------------------------|
| C50 neoplasia maligna de mama                                   |
| C50.0 neoplasia maligna de pezón y areola                       |
| C50.1 neoplasia maligna de porción central de mama              |
| C50.2 neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama   |
| C50.3 neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama   |
| C50.4 neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama   |
| C50.5 neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama   |
| C50.6 neoplasia maligna de cola axilar de mama                  |
| C50.8 neoplasia maligna de localizaciones contiguas de mama     |
| C50.9 neoplasia maligna de localización no especificada de mama |

INVESTIGADOR: \_\_\_\_\_

**Tabla1: CARACTERÍSTICAS SELECCIONADAS ENTRE LAS CATEGORÍAS DE CAMBIO DE PESO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

| CARACTERÍSTICAS BÁSICAS                                                                                       |                                                                                                       |                                                                                                      |                                      |                              |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--|
| Número de historia clínica: _____                                                                             | Residencia: Rural _____ Urbana _____                                                                  | Estrato: _____ NA _____                                                                              | Estado civil: _____ ND _____         | Escolaridad: _____ ND _____  |  |
| Fecha del diagnóstico histopatológico: D _____ M _____ A _____                                                | KI 67: _____ ND _____                                                                                 | Edad al diagnóstico: _____ años                                                                      |                                      |                              |  |
| Peso al diagnóstico: _____ Kg                                                                                 | Talla al diagnóstico: _____ mt                                                                        | Índice de masa corporal al diagnóstico: _____ Kg/m <sup>2</sup>                                      |                                      |                              |  |
| ANTECEDENTES                                                                                                  |                                                                                                       |                                                                                                      |                                      |                              |  |
| Edad de la menarquia: _____ años ND _____                                                                     | Número de embarazos: _____                                                                            | Edad al primer embarazo: _____ años ND _____ NA _____                                                | Lactancia SI _____ NO _____ ND _____ |                              |  |
| Edad al primer período de lactancia: _____ años ND _____ NA _____                                             | Duración de la lactancia: _____ meses ND _____ NA _____                                               | Uso de anticoncepción hormonal SI _____ NO _____ ND _____                                            |                                      |                              |  |
| Edad de la menopausia: _____ años ND _____ NA _____                                                           |                                                                                                       | Terapia de reemplazo hormonal SI _____ NO _____ ND _____ NA _____                                    |                                      |                              |  |
| Historia familiar de cáncer de mama en parientes de primer grado: SI _____ NO _____ ND _____                  |                                                                                                       | Antecedente de patología mamaria previa: SI _____ NO _____ ND _____                                  | Proliferativa _____ Ca in situ _____ |                              |  |
| Comorbilidades: SI _____ NO _____ ND _____                                                                    | Cardiopatía _____ Neuropatía _____ Endocrinopatía _____ Neuropatía _____ Trastorno psiquiátrico _____ | Trastorno hematológico _____ Enfermedad reumatológica _____ Otra neoplasia maligna _____ otros _____ |                                      |                              |  |
| Uso de medicamentos asociados con variaciones del peso: NO _____ SI aumenta _____ SI disminuye _____ ND _____ |                                                                                                       | Tabaquismo: SI _____ NO _____ ND _____                                                               |                                      |                              |  |
| SEGUIMIENTO                                                                                                   |                                                                                                       |                                                                                                      |                                      |                              |  |
| Mediciones en el primer año después del diagnóstico                                                           | Primera medición D _____ M _____ A _____                                                              | Peso: _____ Kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
|                                                                                                               | Segunda medición D _____ M _____ A _____                                                              | Peso: _____ Kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
| Mediciones en el segundo año después del diagnóstico                                                          | Primera medición D _____ M _____ A _____                                                              | Peso: _____ Kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
|                                                                                                               | Segunda medición D _____ M _____ A _____                                                              | Peso: _____ Kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
| Otras mediciones adicionales: ND _____                                                                        | D _____ M _____ A _____                                                                               | Peso: _____ kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
|                                                                                                               | D _____ M _____ A _____                                                                               | Peso: _____ kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
|                                                                                                               | D _____ M _____ A _____                                                                               | Peso: _____ kg                                                                                       | Talla: _____ mt                      | IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> |  |
| DESCENLACE                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                      |                                      |                              |  |
| Muerte por cualquier causa: SI _____ NO _____                                                                 | Muerte por cáncer de mama: SI _____ NO _____                                                          | Recurrencia (Aparición de primera metástasis): SI _____ NO _____ D _____ M _____ A _____             |                                      |                              |  |
| Síto de recurrencia: Pulmón _____ Hígado _____ Ovarios _____ Hueso _____ Cerebro _____ Otro _____             |                                                                                                       |                                                                                                      |                                      |                              |  |
| Tiempo transcurrido del diagnóstico a la metástasis: _____ meses                                              |                                                                                                       | Duración del seguimiento: _____ meses                                                                |                                      |                              |  |

ABREVIATURAS: IMC, índice de masa corporal total - NA, no aplica - ND, no hay datos

Figura 2. Instrumento de recolección de variables de interés

La información obtenida de todos los instrumentos de recolección de datos fue registrada por duplicado, por dos digitadores previamente entrenados en el uso de la hoja de cálculo de Excel y estos datos fueron comparados para detectar errores en la transcripción o incoherencias en el registro.

## 5.8 Análisis estadístico

Se usó el paquete estadístico STATA 14.0 para realizar análisis de medidas de tendencia central, dispersión y comparación de proporciones.

Las variables cualitativas y cuantitativas fueron sometidas a un análisis descriptivo utilizando distribución de frecuencias (razones y proporciones para variables categóricas o nominales) y medidas de tendencia central (promedios o medianas para variables continuas) con las respectivas medidas de dispersión (desviaciones estándar según su distribución).

La comparación entre variables categóricas se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  con un valor de  $p < 0,05$  para definir significancia estadística. Además, se compararon promedios usando análisis de varianza (ANOVA).

### 5.9 Diseño y operacionalización de las variables

A continuación (Tabla 2) se describen las variables seleccionadas, dependientes e independientes tenidas en cuenta en este estudio. Estas fueron elegidas de acuerdo con la fundamentación teórica durante el diseño y desarrollo de la investigación.

Tabla 2. *Operacionalización de variables.*

| Nombre                        | Definición                                                                                                                                                                  | Tipo                           | Posible Resultado |       |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------|
| <b>Residencia</b>             | El lugar de residencia del paciente clasificado en urbano (si residen en el casco urbano de cualquier municipio del país) o rural (si habitan en veredas o corregimientos). | Cualitativa nominal dicotómica | Área rural (0)    |       |
|                               |                                                                                                                                                                             |                                | Área urbana (1)   |       |
| <b>Estrato socioeconómico</b> | Nivel de clasificación de la población con características similares en cuanto a grado de riqueza y calidad de vida.                                                        | Cuantitativa discreta          | 1 (1)             |       |
|                               |                                                                                                                                                                             |                                | 2 (2)             |       |
|                               |                                                                                                                                                                             |                                | 3 (3)             |       |
|                               |                                                                                                                                                                             |                                | 4 (4)             |       |
|                               |                                                                                                                                                                             |                                | 5(5)              | 6 (6) |

Tabla 2. *Continuación*

| Nombre                                       | Definición                                                                            | Tipo                  | Posible Resultado                                                     |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Estado civil</b>                          | Relación de una persona con otra, con quien se crean lazos jurídicamente reconocidos. | Cualitativa nominal   | Soltera, viuda o                                                      |
|                                              |                                                                                       |                       | Unión libre (1)                                                       |
|                                              |                                                                                       |                       | Casada (2)                                                            |
| <b>Escolaridad</b>                           | Último nivel certificado obtenido de preparación académica.                           | Cualitativa ordinal   | Ninguna (0)                                                           |
|                                              |                                                                                       |                       | Primaria, completo 1° (1)                                             |
|                                              |                                                                                       |                       | Básica primaria, completo 5° (2)                                      |
|                                              |                                                                                       |                       | Básica secundaria, completo 9° (3)                                    |
|                                              |                                                                                       |                       | Educación media, completo 11° (4)                                     |
|                                              |                                                                                       |                       | Educación intermedia, culmino estudios técnicos o tecnológicos (5)    |
|                                              |                                                                                       |                       | Educación superior, culmino estudios universitarios o de posgrado (6) |
|                                              |                                                                                       |                       |                                                                       |
|                                              |                                                                                       |                       |                                                                       |
|                                              |                                                                                       |                       |                                                                       |
| <b>Fecha del diagnóstico histopatológico</b> | Fecha en la que se realizó el diagnóstico histopatológico.                            | Cuantitativa discreta | Números naturales.                                                    |

Tabla 2. *Continuación*

| Nombre                                | Definición                                                                                                                                                                                                           | Tipo                     | Posible Resultado             |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <b>Ki 67</b>                          | Antígeno nuclear presente sólo en las células en fase replicativa. Es expresado en porcentaje en muestras histopatológicas.                                                                                          | Cuantitativa<br>continua | Números naturales.            |
| <b>Edad del diagnóstico de cáncer</b> | Edad en años de la paciente al momento de realizar el diagnóstico de cáncer.                                                                                                                                         | Cuantitativa<br>discreta | Números naturales.            |
| <b>Peso</b>                           | Unidad de masa o cantidad de peso de un individuo expresado en kilogramo (kg).                                                                                                                                       | Cuantitativa<br>continua | Números racionales positivos. |
| <b>Talla</b>                          | La distancia desde la planta de los pies descalzos a la corona (vertex) de la cabeza con el cuerpo de pie sobre una superficie plana y completamente extendido.                                                      | Cuantitativa<br>continua | Números racionales positivos. |
| <b>IMC</b>                            | Indicador de densidad corporal determinado por la relación entre el peso y la altura corporales en $\text{kg/m}^2$ . Para el estudio será un valor calculado a partir de los datos de peso y talla descritos arriba. | Cuantitativa<br>continua | Números racionales positivos. |
| <b>Edad de la menarquia</b>           | Edad en años cuando ocurrió el primer evento menstrual.                                                                                                                                                              | Cuantitativa<br>discreta | Números naturales.            |
| <b>Paridad</b>                        | El número de descendientes biológicos que una mujer tiene.                                                                                                                                                           | Cuantitativa<br>discreta | Números naturales.            |

Tabla 2. *Continuación*

| Nombre                                               | Definición                                                                                                                                                                                                    | Tipo                   | Posible Resultado  |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| <b>Edad del primer parto</b>                         | Edad en años nació el primer hijo biológico.                                                                                                                                                                  | Cuantitativa discreta  | Números naturales. |
| <b>Lactancia</b>                                     | Alimentación de un lactante con leche materna.                                                                                                                                                                | Cualitativa dicotómica | No (0)<br>Sí (1)   |
| <b>Edad del primer periodo de lactancia</b>          | Edad en años cuando tuvo su primer periodo de lactancia.                                                                                                                                                      | Cuantitativa discreta  | Números naturales. |
| <b>Duración de la lactancia</b>                      | Tiempo en meses del periodo de lactancia.                                                                                                                                                                     | Cuantitativa discreta  | Números naturales. |
| <b>Antecedente de uso de anticoncepción hormonal</b> | Historia personal de uso de anticonceptivos hormonales.                                                                                                                                                       | Cualitativa dicotómica | No (0)<br>Sí (1)   |
| <b>Edad de la menopausia</b>                         | Edad en años cuando ocurrió el último evento menstrual.                                                                                                                                                       | Cuantitativa discreta  | Números naturales. |
| <b>Antecedente de terapia de reemplazo hormonal.</b> | Antecedente de uso de agentes hormonales similares a estrógenos usados en pacientes perimenopáusicas o en el contexto de otra causa de déficit estrogénico. En algunos casos en asociación con progestágenos. | Cualitativa dicotómica | No (0)<br>Sí (1)   |
| <b>Antecedente familiar de cáncer de mama</b>        | Historia familiar de cáncer de mama en parientes de primer grado (madre, hermanas e hijas).                                                                                                                   | Cualitativa dicotómica | No (0)<br>Sí (1)   |

Tabla 2. *Continuación*

| Nombre                                                 | Definición                                                                                                                                      | Tipo                   | Posible Resultado                                          |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Antecedente de<br/>patología<br/>mamaria previa</b> | Historia personal de lesiones proliferativas de la mama.                                                                                        | Cualitativa<br>nominal | Ninguno (0)                                                |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Enfermedad benigna del seno con cambios proliferativos (1) |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Adenocarcinoma in situ (2)                                 |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | No (0)                                                     |
| <b>Comorbilidades</b>                                  | La presencia de enfermedades coexistentes o adicionales activas al momento del diagnóstico de la enfermedad de interés en el sujeto de estudio. | Cualitativa<br>nominal | No hay dato (1)                                            |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Cardiopatía (2)                                            |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Neumopatía (3)                                             |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Endocrinopatía (4)                                         |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Trastorno neurológico (5)                                  |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Trastorno psiquiátrico (6)                                 |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Trastorno hematológico (7)                                 |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Enfermedad reumatológica (8)                               |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Otra neoplasia maligna (9)                                 |
|                                                        |                                                                                                                                                 |                        | Se clasifica en otra parte (10)                            |

Tabla 2. *Continuación*

| Nombre                                                        | Definición                                                                                                                                                                        | Tipo                      | Posible Resultado   |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Uso de medicamentos asociados con variaciones del peso</b> | Uso de medicamentos adicionales al momento del diagnóstico de la enfermedad de interés en el sujeto de estudio, distintos a los indicados para el tratamiento del cáncer de mama. | Cualitativa<br>dicotómica | No (0)              |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | No hay dato (1)     |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Antidepresivos (2)  |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Betabloqueadores    |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | (3)                 |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Levotiroxina (4)    |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Esteroides: excluye |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | el uso ocasional    |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | menor a 2 semanas   |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | en dosis fija (5)   |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Antihistamínico (6) |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Insulina (7)        |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Metformina (8)      |
| <b>Tabaquismo</b>                                             | Adicción al tabaco provocada por la nicotina.                                                                                                                                     | Cualitativa<br>dicotómica | Sulfonilureas (9)   |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Meglitinidas (10)   |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Pioglitazona (11)   |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Neurolépticos (12)  |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Se clasifica aparte |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | (13)                |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | No (0)              |
| <b>Muerte por cualquier causa</b>                             | Cese irreversible de las funciones corporales por cualquier causa.                                                                                                                | Cualitativa<br>dicotómica | Sí (1)              |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | No (0)              |
|                                                               |                                                                                                                                                                                   |                           | Sí (1)              |

Tabla 2. *Continuación*

| Nombre                                             | Definición                                                                                                                                 | Tipo                      | Posible Resultado                                                                    |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Muerte por cáncer de mama</b>                   | Cese irreversible de las funciones corporales por causa atribuible a cáncer y sus complicaciones directas.                                 | Cualitativa<br>dicotómica | No (0)<br>Sí (1)                                                                     |
| <b>Recurrencia</b>                                 | Retorno de una enfermedad después de su remisión (para el estudio equivalente a metástasis).                                               | Cualitativa<br>dicotómica | No (0)<br>Sí (1)                                                                     |
| <b>Sitio de la recurrencia</b>                     | Sitio anatómico donde se identifica la metástasis.                                                                                         | Cualitativa<br>nominal    | No aplica (0)<br>Hueso (1)<br>Cerebro (2)<br>Pulmón (3)<br>Hígado (4)<br>Ovarios (5) |
| <b>Tiempo desde el diagnóstico a la metástasis</b> | Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico histopatológico de cáncer al registro en la historia clínica de enfermedad a distancia. | Cuantitativa<br>discreta  | Números naturales.                                                                   |
| <b>Duración de seguimiento</b>                     | Tiempo transcurrido desde de la primera consulta de oncología hasta el último registro en la historia clínica.                             | Cuantitativa<br>discreta  | Números naturales.                                                                   |
| <b>Tiempo libre de enfermedad</b>                  | Tiempo transcurrido desde la mastectomía hasta la aparición de enfermedad a distancia (metástasis).                                        | Cuantitativa              | Números naturales.                                                                   |

## 6. Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación clínica se adhirió tanto en su diseño como en la ejecución a las regulaciones nacionales e internacionales existentes en cuanto a investigación biomédica, siguiendo los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización y los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Según los criterios consignados en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 se considera que el presente protocolo de investigación clasifica como un estudio “sin riesgo” pues cumple los criterios establecidos: emplear un método de investigación retrospectivo y no realizar ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Así mismo por ser una investigación sin riesgo puede ser amparada por el párrafo primero del artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 para dispensar al investigador de la obtención de consentimiento informado.

Con respecto a los principios éticos de investigación y lineamiento con las pautas establecidas por la OMS en 1991 se realizan las siguientes aclaraciones: 1) al no realizarse intervenciones en pacientes, modificar su práctica de atención clínica o de alguna manera intervenir en la evolución y los desenlaces (se analizan datos de pacientes que ya fueron atendidos), no existe riesgo para el paciente (preservación del principio de beneficencia y no maleficencia en su elemento común de no exponer el paciente a riesgo); 2) el respeto de los participantes y la confidencialidad, son protegidos y asegurados también por este estudio pues no se recolecta información sensible de los pacientes que les pueda generar estigmatización, además de que la base de datos no incluye de ninguna forma identificadores personales (nombre, dirección de residencia, teléfono) con los

cuales se pueda individualizar a quien corresponde cada registro; 3) el objetivo mismo del estudio no solamente asegura el respeto por el principio de justicia sino que busca su realización de manera activa teniendo en cuenta los lineamientos de la OMS mencionados: “...*Deben diseñarse estudios para obtener conocimiento que beneficie a la clase de personas de las cuales los sujetos son representativos...*”, ya que la finalidad misma de este protocolo es obtener conocimiento y poder ofrecer a futuros pacientes la posibilidad de mejoramiento en las estrategias terapéuticas a las cuales son sometidos.

Este protocolo se llevó a cabo acorde a lo dispuesto por la Ley 1581 del 2012 y el decreto 1377 del 2013 de la república de Colombia, con el motivo de mantener y conservar un adecuado manejo de la información personal de los pacientes. Por tal motivo, solo se emplearon los números de identificación de los pacientes en la selección de datos, pero posteriormente por tratarse de “dato sensible” bajo la definición de la misma ley, se prescindió de su registro en la base de datos y de ninguna manera se presentarán a la comunidad científica.

Este protocolo y la recolección de datos se llevó a cabo bajo los lineamientos de buenas prácticas ambientales de la Presidencia de la República de Colombia y el plan de gestión ambiental del Ministerio del Interior de la República de Colombia: Se evitó el uso de papel, por lo que las bases de datos fueron mantenidas en medios magnéticos encriptados.

Por último, este trabajo fue sometido para aprobación de los Comités de Ética de **la Universidad Industrial de Santander UIS, de la Unidad de Oncología del Hospital Universitario de Santander (UOHUS y al CIENCI) e Insuasty Oncología e Investigación SAS (IOIS)**, previo al inicio de su ejecución, sirviendo como garantes de la adherencia a los compromisos éticos en toda investigación conducida en dichas instituciones.

## 7. Fortalezas y debilidades del estudio

### 7.1 Fortalezas

- Tratándose de un estudio observacional sus resultados permite generar y explorar hipótesis de investigación.
- Como una cohorte, tiene una fuerza estadística mayor que los estudios transversales disponibles en este tema.
- Tratándose de un estudio longitudinal permitió realizar un análisis dinámico (temporal) entre las variables de interés con los desenlaces.
- Fue un diseño adecuado para enfermedades o condiciones con características relativamente infrecuentes como es este caso.
- A diferencia de estudios previos se buscó describir a un subgrupo específico basado en susceptibilidad biológica de los efectos de la relación cáncer y sobrepeso. Esto mejora la validez externa.
- Se incluyeron pacientes con seguridad social pública y privada con diferentes estratos socioeconómicos que podría ser un factor diferenciador en el aspecto nutricional.
- Se homogenizaron las pacientes respecto a la terapia oncológica recibida reduciendo este factor como un elemento diferenciador entre las pacientes.
- Desde el punto de vista ético no existió riesgo para los pacientes ni para los investigadores.
- Es un estudio que no requirió de grandes recursos económicos en comparación a su versión prospectiva que demandaría más personal y tiempo.

- Ofreció datos en un área de interés científico (Hot Topic), de una población específica con alta prevalencia del fenómeno en salud (cáncer de mama), carente de dichos datos para la formulación de eventuales intervenciones objetivas.

## **7.2 Debilidades**

- Como estudio de cohorte retrospectiva y no de cohorte “estándar” existieron dificultades para una recolección de datos exacta dado que los mismos fueron registrados sin tener en cuenta los requisitos propuestos en este protocolo. Así, muchos pacientes y variables fueron excluidos por presentarse como datos incompletos o ausentes que implican sesgo de información, registro y memoria.
- El estudio de cohortes tiene mayor consumo de tiempo, costos y deserción en comparación a otros tipos de estudio como casos y controles, pero con la modalidad retrospectiva esta desventaja fue mitigada.

## **8. Resultados esperados**

Los estudios vigentes, a pesar de tener fortalezas por sus tamaños de muestra, se han hecho en población asiática o anglosajona con características antropométricas, culturales, metabólicas y genéticas totalmente distintas a las de la mujer colombiana.

Así, con este trabajo se pretendía caracterizar el comportamiento del peso en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado después de iniciado el tratamiento oncológico multimodal, con el fin de servir como referente para estudios posteriores que requirieran de datos antropométricos en esta población. También se esperó encontrar indicios de la asociación entre variabilidad en el peso y cambios en la recurrencia de enfermedad en mujeres con cáncer de mama tratadas en dos instituciones de referencia.

## **9. Aportes**

### **9.1 Académico**

Se espera mediante la presentación de los resultados de este protocolo, crear un espacio para la discusión académica que estimule para tener en cuenta el riesgo metabólico como un factor de importancia en el manejo integral de las pacientes con cáncer de mama. Así mismo, introducir el tópico de patología neoplásica femenina dentro de los temas de interés para el médico internista, para que el cáncer de mama no se limite a la atención del mastólogo y se posicionen como una entidad de atención multidisciplinaria.

## **9.2 Científico**

Se busca presentar los resultados del proyecto a la comunidad científica de la universidad y registrarlos en la biblioteca institucional, producir al menos un artículo científico a publicar en una revista indexada y presentar los resultados en un congreso nacional o internacional.

## **9.3 Institucional**

Mediante este trabajo de investigación, se espera generar cambios en la práctica clínica, con el fin de integrar el control del riesgo metabólico como un aspecto crucial en la atención de la paciente con cáncer de mama. Adicionalmente, sensibilizar a las distintas áreas del servicio para continuar con el registro pasivo, pero riguroso, de las variables de interés en la historia clínica para ampliar el estudio en el mediano y largo plazo, o considerar una propuesta prospectiva con objetivos similares.

## **9.4 Comunidad**

El desarrollo de este protocolo de investigación va a aportar beneficio para la comunidad, pues se espera generar datos que pueden ser base para orientar políticas de salud pública costo efectivas, que permitan reducir los efectos del riesgo metabólico en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de mama que es una enfermedad de importancia epidemiológica en la región.

### 10. Presupuesto

Los gastos presupuestados se solventaron mediante un modelo de autofinanciación a cargo del investigador principal teniendo en cuenta los recursos ofrecidos por la universidad a través de los docentes vinculados en el proyecto (director científico y asesor epidemiológico). La tabla a continuación presente un valor aproximado y pudo variar en la práctica.

Tabla 3. *Resumen del presupuesto del protocolo.*

| Presupuesto              |                                                     |                     |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Ítem                     | Rubro                                               | Monto               |
| 1                        | Personal de registro de datos                       | \$2'000.000         |
| 2                        | Software (STATA 14.0)                               | \$1'000.000         |
| 3                        | Divulgación y socialización de resultados           | \$1'000.000         |
| 4                        | Participación en eventos académicos                 | \$2'000.000         |
| 5                        | Publicación en revistas                             | \$2'000.000         |
| 6                        | Asesor epidemiológico y científico (8 horas semana) | \$7'200.000         |
| 7                        | Otros                                               | \$2'000.000         |
| <b>Total, aproximado</b> |                                                     | <b>\$17.200.000</b> |

## 11. Cronograma de actividades

El proyecto se realizó en dos centros de oncología manteniendo dos cronogramas paralelos con actividades simultaneas y asincrónicas. A continuación, se presenta el cronograma (tabla 4) abreviado del proyecto.

| N. | Actividades                                                  | Responsable            | Duración en meses |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
|----|--------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|---|---|---|---|---|---|--------|--------|--------|----|----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|---------|--|--|
|    |                                                              |                        | 2017              |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    | 2018 |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | 2019 |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
|    |                                                              |                        | 1                 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8      | 9      | 10     | 11 | 12 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |         |  |  |
| 1  | Diseño y planeación                                          | Dr. Guillermo Herrera  |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
|    |                                                              | Dr. Jesús Insuasty     |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
|    |                                                              | Dr. Reynaldo Rodríguez |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
| 2  | Presentación del protocolo de investigación                  | Dr. Guillermo Herrera  |                   |   |   |   |   |   |   | 30 ago | 10 oct | 30 nov |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
| 3  | Trámite, logística y presentación al comité de ética médica  | Dr. Guillermo Herrera  |                   |   |   |   |   |   |   | 20 oct | 3 nov  |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
| 4  | Recolección de la información y elaboración de base de datos | Dr. Guillermo Herrera  |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
| 5  | Análisis de los datos                                        | Dr. Guillermo Herrera  |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
|    |                                                              | Dr. Jesús Insuasty     |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
|    |                                                              | Dr. Reynaldo Rodríguez |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |         |  |  |
| 6  | Informe final y publicación                                  | Dr. Guillermo Herrera  |                   |   |   |   |   |   |   |        |        |        |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |      |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    | Vigente |  |  |

Figura 3. Cronograma abreviado de actividades del protocolo de investigación.

## 12. Resultados

### 12.1 Selección de las pacientes y recolección de datos

Del proceso de preselección por códigos CIE-X se identificaron 1662 pacientes como elegibles. El total de estos registros médicos fueron revisados usando un formato de selección diseñado con el fin de verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad (inclusión/exclusión), propuestos

en el protocolo. Se identificaron setenta y cuatro pacientes como elegidas (de interés) tras haber cumplido la totalidad de los ítems requeridos. En muchos casos la exclusión se debió a más de un criterio (Figura 3). A partir de este momento se referirá como universo a los 1662 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (grupo heterogéneo) provenientes de los registros de los centros participantes entre 2005-2015, y como población o pacientes de interés a las 74 pacientes elegidas (grupo homogéneo).

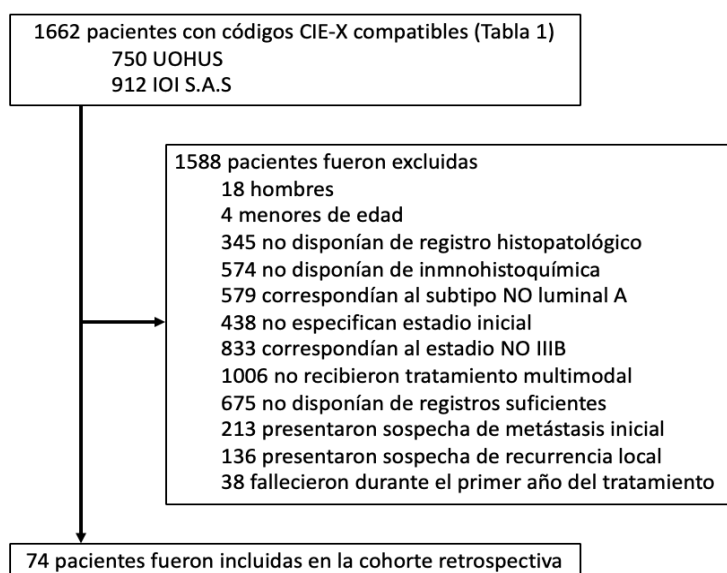


Figura 4. Diagrama de selección de pacientes.

## 12.2 Características generales del universo

La edad promedio al diagnóstico de cáncer fue 57,67 años con un rango entre los 22 y 97 años. El subtipo luminal A y el estadio IIIB fueron las características más comunes, correspondiendo al 30,54% (n.507) y el 23,43% (n.389) de las pacientes con datos disponibles (Tabla 5). Durante el seguimiento hubo un aumento global del 8,55% (n.142) en el número de casos de metástasis

(estadio IV). El resto de los estadios disminuyeron en frecuencia al final del registro (Tabla 6) mostrando una tendencia a la progresión de la enfermedad principalmente a expensas del estadio III.

Tabla 4. *Distribución de los subtipos intrínsecos en el grupo de pacientes elegibles*

| Subtipo molecular            | Frecuencia         |
|------------------------------|--------------------|
| ER + PR + Her2 – (Luminal A) | 30,54% (507)       |
| ER + PR + Her2 +(Luminal B)  | 7,71% (128)        |
| ER - PR - Her2 +(Her2)       | 7,47% (124)        |
| ER - PR - Her2 –(Basal)      | 11,93% (198)       |
| ER + PR + Her2? (Equivoco)   | 7,77% (129)        |
| No tiene registro            | 34,58% (574)       |
| <b>Total</b>                 | <b>100% (1660)</b> |

Tabla 5. *Distribución de los estadios tumorales en el primer y último registro del grupo de pacientes elegibles*

| Estadio        | Frecuencia en el primer registro disponible | Frecuencia en el último registro disponible |
|----------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| IA             | 6,33% (105)                                 | 6,90% (98)                                  |
| IB             | 0,18% (3)                                   | 0,18% (3)                                   |
| IIA            | 18,37% (305)                                | 16,69% (277)                                |
| IIB            | 10,90% (181)                                | 9,58% (159)                                 |
| IIIA           | 7,05% (117)                                 | 5,78% (96)                                  |
| IIIB           | 23,43% (389)                                | 20,30% (337)                                |
| IIIC           | 0,54% (9)                                   | 0,60% (10)                                  |
| IV             | 6,81% (113)                                 | 15,36% (255)                                |
| No especifican | 26,39% (438)                                | 25,60% (425)                                |
| <b>Total</b>   | <b>100% (1660)</b>                          | <b>100% (1660)</b>                          |

Se encontró una mortalidad del 5,78% (n.96), seguimiento activo 28,19% y hubo discontinuidad en el seguimiento, entendida como retraso mayor a 6 meses en la asistencia a una cita programada del 66,02% de los casos. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar edad con el estadio al inicio y al final del seguimiento. En la tabla 7 se presentan las frecuencias del estadiaje respecto con el subtipo molecular en el primer y último registro disponibles. Resalta el aumento de al menos 17 puntos porcentuales de los casos metastásicos entre el primer y último registro en pacientes del subtipo Her2/neu enriquecido y triple negativo (basal like).

Tabla 6. *Distribución de los subtipos intrínsecos de acuerdo con estadio tumoral en el primer y último registro de las pacientes elegibles*

| Subtipo                      | Frecuencia primer<br>registro disponible | Frecuencia último<br>registro disponible |
|------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| ER + PR + Her2 – (Luminal A) | N: 467                                   | N:470                                    |
| I                            | 10,92% (51)                              | 9,78% (46)                               |
| II                           | 42,39% (198)                             | 39,78% (187)                             |
| III                          | 39,18% (183)                             | 34,46% (162)                             |
| IV                           | 7,49% (35)                               | 15,95% (75)                              |
| ER + PR + Her2 + (Luminal B) | N: 120                                   | N: 121                                   |
| I                            | 10%(12)                                  | 9,91%(12)                                |
| II                           | 40%(48)                                  | 38,01%(46)                               |
| III                          | 43,33%(52)                               | 40,49%(49)                               |
| IV                           | 6,66% (8)                                | 11,57%(14)                               |

Tabla 6. *Continuación*

| Subtipo                        | Frecuencia primer<br>registro disponible | Frecuencia último<br>registro disponible |
|--------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| ER - PR - Her2 + (Her2-enrich) | N:110                                    | N :110                                   |
| I                              | 6,36% (7)                                | 6,26%(7)                                 |
| II                             | 29,09% (32)                              | 25,45% (28)                              |
| III                            | 57,27% (63)                              | 46,63%(48)                               |
| IV                             | 7,27%(8)                                 | 24,54%(27)                               |
| ER - PR - Her2 – (Basal-like)  | N:180                                    | N:110                                    |
| I                              | 3,88% (7)                                | 6,36%(7)                                 |
| II                             | 38,8% (70)                               | 25,45%(28)                               |
| III                            | 49,44% (89)                              | 43,63%(48)                               |
| IV                             | 7,77% (14)                               | 25,54%(27)                               |
| ER + PR + Her2 ?(Her 2 equiv)  | N:205                                    | N: 112                                   |
| I                              | 6,82% (14)                               | 12,5%(14)                                |
| II                             | 42,92% (88)                              | 31,25%(35)                               |
| III                            | 43,41%(89)                               | 36,60%(41)                               |
| IV                             | 6,82%(14)                                | 19,64%(22)                               |
| <b>Total</b>                   | <b>1082</b>                              | <b>943</b>                               |

### 12.3 Descripción de los pacientes en estadio IV dentro del grupo heterogéneo

Al final del seguimiento se identificaron 255 (15,36%) pacientes con enfermedad metastásica de 1660 diagnósticos de cáncer de mamá en los 10 años de registro. El 70,48% de los casos

provenían de institución pública y el 59,38% eran residentes de área urbana. La edad promedio en el diagnóstico fue de 54 años y de 56 años en el momento de la detección de la primera metástasis, con un tiempo promedio entre diagnóstico y metástasis de 2,18 años.

De los pacientes con enfermedad a distancia se encontró que en el primer registro el 46.03% de los casos se encontraban en estadio IV (el más frecuente), seguido de pacientes con enfermedad localmente avanzada (IIIB) que progresaron durante el seguimiento (tabla 8).

Tabla 7. *Estadio tumoral en el primer registro de las pacientes elegibles que presentaron metástasis en algún momento del seguimiento*

| Estadio en el primer registro | Porcentaje (n) |
|-------------------------------|----------------|
| IA                            | 2.12 % (4)     |
| IB                            | 0 % (0)        |
| IIA                           | 5.82 % (11)    |
| IIB                           | 7.41 % (14)    |
| IIIA                          | 7.41 % (14)    |
| IIIB                          | 29.63 % (56)   |
| IIIC                          | 1.59 % (3)     |
| IV                            | 46.03 % (87)   |

El tipo histológico más común fue ductal con el 89.30% (n.167), seguido por el lobulillar (6.95% n.13) y el mucinoso (2.14%, n.4). El grado histológico bajo, intermedio y alto se presentaron en 6.70% (12), 48.04% (86) y 45.25%(81) respectivamente(n179). El índice de proliferación (ki67) promedio fue de 29.51% (alto). La distribución por clasificación molecular por inmunohistoquímica se presenta en la tabla 9.

Tabla 8. *Distribución del subtipo intrínseco en pacientes elegibles que presentaron metástasis.*

| Tipo inmunohistoquímico           | Porcentaje (n) |
|-----------------------------------|----------------|
| Luminal A (RH + Her2/Neu -)       | 42,51% (71)    |
| Luminal B (RH + Her2/Neu +)       | 10,18% (17)    |
| Her2/Neu enriched                 | 19,19% (32)    |
| Triple negative (RH – Her2/Neu -) | 17,37% (29)    |
| Her 2/Neu equivoco                | 10,78% (18)    |

En total se registraron 471 lesiones metastásicas y 279 órganos (sitios) afectados por metástasis, con un promedio de 2,07 metástasis y 1,2 órganos afectados por paciente en estadio IV. Cuando las pacientes fueron clasificadas por sitio de metástasis (tabla 10), se encontró relación estadísticamente significativa entre metástasis ósea y el subtipo histológico e inmunohistoquímico ductal ( $p < 0.01$ ) y luminal A ( $p < 0.01$ ) respectivamente. Además, las pacientes con metástasis óseas tenían en promedio más lesiones que aquellas con metástasis en sistema nervioso central, que tenían un periodo libre de enfermedad más corto y un índice de proliferación más alto con un punto de corte (ki67) diferenciador propuesto de 50% ( $p < 0.01$ ).

Tabla 9. *Distribución de los sitios de metástasis en pacientes elegibles.*

| Sitio              | Total de eventos % (n) |
|--------------------|------------------------|
| 1. Hueso           | 44.44% (124)           |
| 2. Pulmón y pleura | 20.79% (58)            |
| 3. Hígado          | 10.04% (28)            |
| 4. Piel            | 7.89% (22)             |
| 4. SNC             | 7,89% (22)             |

Tabla 9. Continuación

| Sitio        | Total de eventos % (n) |
|--------------|------------------------|
| 5. Ganglios  | 6.81% (19)             |
| 6. Otros     | 2,16% (6)              |
| <b>Total</b> | <b>100% (279)</b>      |

En la figura 4 se evidencia una disminución progresiva del subtipo luminal A (azul oscuro) conforme disminuye la frecuencia del sitio de metástasis. En cambio, el subtipo triple negativo aumenta. Lo anterior representa el hallazgo de la relación estadísticamente significativa entre subtipo luminal A y triple negativo con compromiso óseo y del sistema nervioso central, respectivamente.

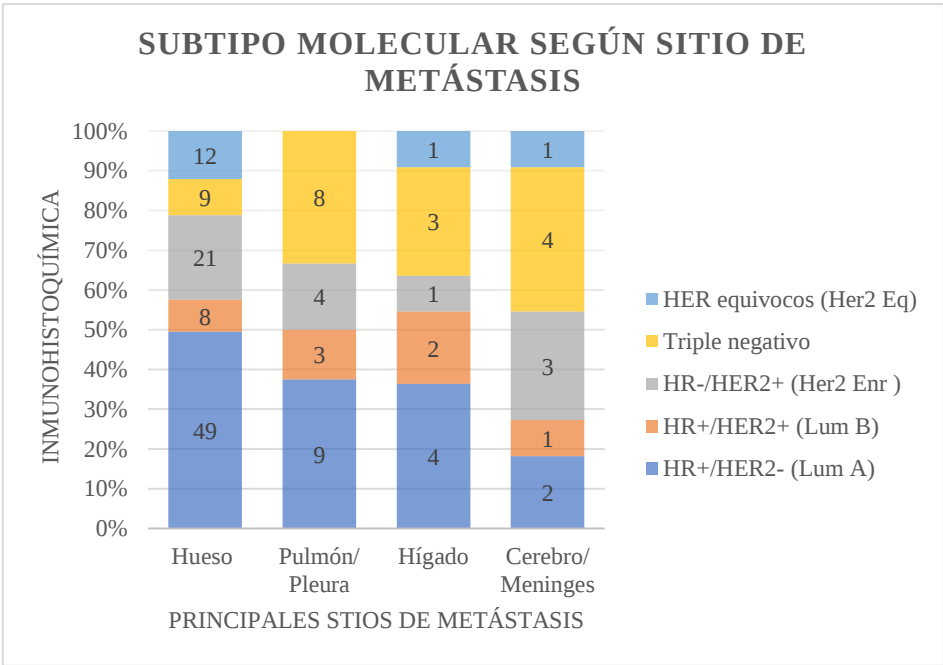


Figura 5. Distribución de los subtipos moleculares de acuerdo con los sitios más comunes de metástasis

## 12.4 Características generales del grupo de interés

La edad promedio del diagnóstico fue 52 años con un rango entre 26 y 78 años. La mayoría de las pacientes eran adultas medias seguidas de adultas mayores entre la quinta y séptima década de la vida (Tabla 10).

Tabla 10. *Distribución de pacientes por grupos etarios.*

| Grupos etarios  | Frecuencia | Décadas | Frecuencia |
|-----------------|------------|---------|------------|
| Adultas jóvenes | 4,05%      | 3       | 1,35%      |
|                 |            | 4       | 6,76%      |
| Adultas medias  | 81,08%     | 5       | 40,54%     |
|                 |            | 6       | 27,03%     |
| Adultas mayores | 14,86%     | 7       | 20,27%     |
|                 |            | 8       | 4,05%      |

El 70,8% de las pacientes eran de estrato socioeconómico medio alto (3 y 4). El 66,67% (n.38) se encontraban en una relación (casadas o unión libre) y el 33,33% (n.19) se encontraban sin pareja en el primer registro (solteras o viudas). La ventana estrogénica promedio, entendida como la diferencia entre la edad de menarca y menopausia fue de 35,01 años. El 42,86% de las mujeres (n.30) tuvieron entre 2 y 3 hijos. Hubo 9 pacientes nulíparas y 6 con más de 5 hijos (máx. 14). La edad promedio del primer embarazo fue 20,87 años con una distribución homogénea entre los rangos de edad. El 83,33% (n.25) de las mujeres lactaron con edad promedio de primera lactancia 19,4 años y tiempo promedio de lactancia de 20,6 meses (mín. 6- máx. 60). Al diagnóstico reportaban haber recibido anticonceptivos orales el 47,73% (n.21) y terapia de reemplazo

hormonal solo en un caso. Cuatro mujeres (n. 40) reportaron antecedente de enfermedad proliferativa de la mama. Así mismo 6 (n.44) reportaron antecedente familiar de primer grado de cáncer de mama. Las características sociodemográficas del total de las pacientes elegidas se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. *Características sociodemográficas y reproductivas de las pacientes elegidas.*

| Característica (n)           | Valor                        |
|------------------------------|------------------------------|
| <b>Edad diagnóstico (74)</b> | 52,01 años (SD 10.76, 26-78) |
| <b>Residencia (72)</b>       |                              |
| Rural                        | 12,50% (9)                   |
| Urbano                       | 87,50% (63)                  |
| <b>Estrato (48)</b>          |                              |
| Uno                          | 4,17% (2)                    |
| Dos                          | 20,83% (10)                  |
| Tres                         | 37,50% (18)                  |
| Cuatro                       | 33,33% (16)                  |
| Cinco                        | 2,08 % (1)                   |
| Seis                         | 2,08 % (1)                   |
| <b>Estado civil (57)</b>     |                              |
| Soltero                      | 33,33% (19)                  |
| Casado                       | 8,77% (5)                    |
| Unión libre                  | 57,89% (33)                  |
| <b>Edad menarca (42)</b>     | 13,54 años (SD 1,64 10-18)   |
| <b>Edad Menopausia (9)</b>   | 48,55 años (SD 4,69, 41-55)  |
| <b>Número de hijos (70)</b>  | 2,97 (DE 2.28, 0-14)         |

Tabla 11. *Continuación*

| Característica (n)                | Valor       |
|-----------------------------------|-------------|
| <b>Lactancia (30)</b>             |             |
| No                                | 16.67% (5)  |
| Si                                | 83.33% (25) |
| <b>Anticoncepción (44)</b>        |             |
| No                                | 52,27%(23)  |
| Si                                | 47,73% (21) |
| <b>Tabaquismo (33)</b>            |             |
| No                                | 72,3%(24)   |
| Si                                | 27,27%(9)   |
| <b>Centro de recolección (74)</b> |             |
| <b>HUS</b>                        | 45.95% (34) |
| <b>IOIS</b>                       | 54.05% (40) |

En el análisis bivariado se compararon (Tabla 12 y 13) las características socioeconómicas en función de la variabilidad ponderal y recurrencia de la enfermedad. Ninguna de las variables socioeconómicas tuvo una diferencia significativa entre los grupos contrastados. No obstante, llama la atención que las mujeres que presentaron variabilidad ponderal fueron diagnosticadas en promedio 5 años después que la contraparte sin variabilidad en el peso después de tratamiento.

Tabla 12. Comparación de variables sociodemográficas y reproductivas entre pacientes según comportamiento del peso.

| Característica (n)           | Porcentaje<br>general      | Sin Variabilidad<br>ponderal | Con variabilidad<br>ponderal | p value |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
| <b>Edad diagnóstico (74)</b> | 52,01 (SD 10.76,<br>26-78) | 48,84 (25)                   | 53,63 (49)                   | 0,06    |
| <b>Residencia (72)</b>       |                            |                              |                              |         |
| Rural                        | 12,50% (9)                 | 4,16% (3)                    | 8,33% (6)                    | 0,92    |
| Urbano                       | 87,50% (63)                | 30,56% (22)                  | 56,0 % (41)                  |         |
| <b>Estrato (48)</b>          |                            |                              |                              |         |
| Uno                          | 4,17% (2)                  | 2,08% (1)                    | 2,08% (1)                    | 0,47    |
| Dos                          | 20,83% (10)                | 8,33%(4)                     | 12,5%(6)                     |         |
| Tres                         | 37,50% (18)                | 12,5%(6)                     | 25,0% (12)                   |         |
| Cuatro                       | 33,33% (16)                | 6,25% (3)                    | 27,08%(13)                   |         |
| Cinco                        | 2,08 (1)                   | 2,08% (1)                    | 0% (0)                       |         |
| Seis                         | 2,08 (1)                   | 0% (0)                       | 2,08% (1)                    |         |
| <b>Estado civil (57)</b>     |                            |                              |                              |         |
| Soltero                      | 33,33% (19)                | 14,03%(8)                    | 19,29%(11)                   | 0,17    |
| Casado                       | 8,77% (5)                  | 5,26%(3)                     | 3,50%(2)                     |         |
| Unión libre                  | 57,89% (33)                | 14,03%(8)                    | 43,85% (25)                  |         |
| <b>Edad menarca (42)</b>     | 13,54 (SD 1,64<br>10-18)   | 14,82 (10)                   | 14,10 (32)                   | 0,74    |
| <b>Edad Menopausia (9)</b>   | 48,55 (SD 4,69,<br>41-55)  | 47,42 (7)                    | 52,5 (2)                     | 0,19    |
| <b>Embarazos (70)</b>        | 2,97 (DE 2.28, 0-<br>14)   | 2,66 (24)                    | 3,13 (46)                    | 0,42    |

Tabla 12. Continuación

| Característica (n)              | Porcentaje<br>general | Sin Variabilidad<br>ponderal | Con variabilidad<br>ponderal | p value |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
| <b>Lactancia (30)</b>           |                       |                              |                              |         |
| No                              | 16,67%                | 10% (3)                      | 6,66(2)                      | 0,16    |
| Si                              | 83,33%                | 23,3%(7)                     | 43,44(18)                    |         |
| <b>Anticoncepción (44)</b>      |                       |                              |                              |         |
| No                              | 52,27%                | 20,46%(9)                    | 31,81%(14)                   | 0,46    |
| Si                              | 47,73%                | 13,63%(6)                    | 34,00%(15)                   |         |
| <b>Tabaquismo (33)</b>          |                       |                              |                              |         |
| No                              | 72,3%(24)             | 24,24% (8)                   | 48,48% (16)                  | 0,24    |
| Si                              | 27,27%(9)             | 15,15%(5)                    | 12,12%(4)                    |         |
| <b>Comorbilidades (74)</b>      |                       |                              |                              |         |
| No                              | 39,19%(29)            | 17,56%(13)                   | 21,62%(16)                   | 0,10    |
| Si                              | 60,81%(45)            | 16,21%(12)                   | 44,59%(33)                   |         |
| <b>Centro del registro (74)</b> |                       |                              |                              |         |
| HUS (pública)                   | 45,95% (34)           | 18,91%(14)                   | 27,02%(20)                   | 0,21    |
| IOI SAS (Privada)               | 54,05% (40)           | 14,86%(11)                   | 39,18%(29)                   |         |

Tabla 13. Comparación de variables sociodemográficas y reproductivas entre pacientes según recurrencia de la enfermedad.

| Característica (n)           | Porcentaje general      | Sin metástasis | Con metástasis | P value |
|------------------------------|-------------------------|----------------|----------------|---------|
| <b>Edad diagnóstico (74)</b> | 52,01 (SD 10.76, 26-78) | 52,09 (65)     | 51,44(9)       | 0,86    |
| <b>Residencia (72)</b>       |                         |                |                |         |
| Rural                        | 12,50% (9)              | 11,11%(8)      | 1,38%(1)       | 1,00    |
| Urbano                       | 87,50% (63)             | 77,77%(56)     | 9,7%(7)        |         |
| Total                        |                         |                |                |         |
| <b>Estrato (48)</b>          |                         |                |                |         |
| Uno                          | 4,17% (2)               | 4,16%(2)       | 0%(0)          | 0,52    |
| Dos                          | 20,83% (10)             | 14,58%(7)      | 6,25%(3)       |         |
| Tres                         | 37,50% (18)             | 35,41%(17)     | 2,08%(1)       |         |
| Cuatro                       | 33,33% (16)             | 29,16%(14)     | 4,16%(2)       |         |
| Cinco                        | 2,08 (1)                | 2,08%(1)       | 0%(0)          |         |
| Seis                         | 2,08 (1)                | 2,08%(1)       | 0%(0)          |         |
| Total                        |                         |                |                |         |
| <b>Estado civil (57)</b>     |                         |                |                |         |
| Soltero                      | 33,33% (19)             | 28,82%(17)     | 3,50%(2)       | 0,71    |
| Casado                       | 8,77% (5)               | 8,77%(5)       | 0%(0)          |         |
| Unión libre                  | 57,89% (33)             | 50,87%(29)     | 7,01%(4)       |         |
| Total                        |                         |                |                |         |
| <b>Edad menarca (42)</b>     | 13,54 (SD 1,64 10-18)   | 13,56 (37)     | 13,40 (5)      | 0,83    |
| <b>Edad Menopausia (9)</b>   | 48,55 (SD 4,69, 41-55)  | 48,37 (8)      | 48,55 (9)      | -       |

Tabla 13. Continuación

| Característica (n)              | Porcentaje general   | Sin metástasis | Con metástasis | P value |
|---------------------------------|----------------------|----------------|----------------|---------|
| <b>Embarazos (70)</b>           | 2,97 (DE 2.28, 0-14) | 2,82 (62)      | 4,12 (8)       | 0,13    |
| <b>Lactancia (30)</b>           |                      |                |                |         |
| No                              | 16.67%               | 10%(3)         | 6,66% (2)      | 0,05    |
| Si                              | 83.33%               | 76%(23)        | 6,66% (2)      |         |
| <b>Anticoncepción (44)</b>      |                      |                |                |         |
| No                              | 52,27%               | 45,45%(20)     | 6,81%(3)       | 0,34    |
| Si                              | 47,73%               | 45,45%(20)     | 2,27%(1)       |         |
| <b>Tabaquismo (33)</b>          |                      |                |                |         |
| No                              | 72,3%(24)            | 57,57%(19)     | 15,15%(5)      | 0,51    |
| Si                              | 27,27%(9)            | 24,24%(8)      | 3,03%(1)       |         |
| <b>Comorbilidades (74)</b>      |                      |                |                |         |
| No                              | 39,19%(29)           | 32,43%(24)     | 6,75%(5)       | 0,28    |
| Si                              | 60,81%(45)           | 55,4' %(41)    | 5,40%(4)       |         |
| <b>Centro del registro (74)</b> |                      |                |                |         |
| HUS (pública)                   | 45,95% (34)          | 41,89%(31)     | 4,05%(3)       | 0,41    |
| IOI SAS (Privada)               | 54,05% (40)          | 45,94% (34)    | 8,10%(6)       |         |

El seguimiento promedio fue de 2,33 años (28 meses) después de iniciado el tratamiento oncológico. Durante el seguimiento se presentaron nueve eventos de recurrencia tumoral (metástasis). Cinco correspondían a metástasis óseas, tres pulmonares y una cerebral que a su vez se relacionó con el único evento de mortalidad registrada.

Desde el punto de vista histopatológico el 61,36% de las pacientes tenían un Ki67 menor de 14% (bajo riesgo). Pero el índice de proliferación promedio fue mayor en el subgrupo de pacientes con metástasis sin lograr una diferencia estadística comparado con las pacientes sin recurrencia a distancia (Tabla 14).

Tabla 14. *Índice de proliferación tumoral por subgrupos.*

| Grupo                 | Ki67 promedio (n) | Valor p |
|-----------------------|-------------------|---------|
| General               | 13,88% (45)       | -       |
| Variabilidad ponderal |                   |         |
| Ausente               | 16,92% (14)       | 0,33    |
| Presente              | 12,51% (31)       |         |
| Metástasis            |                   |         |
| Ausente               | 13,44% (38)       | 0,63    |
| Presente              | 16,28% (7)        |         |

A pesar del tamaño de muestra las variables antropométricas tuvieron una distribución normal (Tabla 15) que permitió usar el promedio como medida de tendencia central de elección en el análisis de los resultados.

Tabla 15. *Comprobación de normalidad en las variables antropométricas por medio de Swilk Test*

| Variable          | Prueba de normalidad<br>(Swilk, p value) |
|-------------------|------------------------------------------|
| Edad              | 0,14                                     |
| Talla diagnóstica | 0,99                                     |
| Peso diagnóstico  | 0,35                                     |
| IMC diagnóstico   | 0,79                                     |

En el primer registro, ningún paciente presentó un IMC  $< 18 \text{ kg/m}^2$ , por el contrario 67,56% se clasificaron en sobrepeso/obesidad. Al final del seguimiento el subgrupo de sobrepeso aumentó principalmente por la migración de pacientes obesos que perdieron peso. Sin embargo, ningún paciente tuvo una pérdida ponderal suficiente para reclasificarse en el subgrupo OMS de bajo peso (Tabla 16).

Tabla 16. *Distribución de pacientes por subgrupos de peso según clasificación de la OMS.*

| Grupo OMS | Inicio del seguimiento | Final del seguimiento | Tendencia del grupo |
|-----------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| Bajo peso | 0% (0)                 | 0% (0)                | Estable             |
| Normopeso | 32,43% (24)            | 31,08% (23)           | Disminución         |
| Sobrepeso | 44,59% (33)            | 51,35% (38)           | Aumento             |
| Obesidad  | 22,97% (17)            | 17,57% (13)           | Disminución         |

En general el peso se mantuvo estable comparando el primer y último registro, con una diferencia absoluta de medias de -0,17 kg. Sin embargo, en los pacientes con metástasis hubo una diferencia de -5,3 kg, alcanzando la diferencia estadística ( $p < 0,05$ ). Otros datos de las medidas antropométricas se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. *Medidas antropométricas promedio en el primer y último registros disponibles*

| Medidas antropométricas (74) | Promedio inicial | Promedio final | Grupo sin recurrencia (65) | Grupo con recurrencia (9) | p    |
|------------------------------|------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|------|
| Talla (mt)                   | 1,57             | 1,57           | 1,57                       | 1,57                      | 0,84 |
| Peso (kg)                    | 67,02            | 66,85          | 67,10                      | 61,80                     | 0,87 |
| IMC ( $\text{kg/m}^2$ )      | 26,93            | 26,88          | 27,95                      | 26,77                     | 0,90 |

El seguimiento de las pacientes ocurrió cada 4 a 6 meses. Por lo tanto, se propuso un análisis comparativo de periodos por medio de ANOVA, sin lograr significancia estadística en la comparación de medias entre pacientes con y sin enfermedad a distancia. Pero, se identificó una tendencia clínica de pérdida de peso en las pacientes con recurrencia durante el periodo 3 (18 – 24 meses) respecto a sus contrapartes sin metástasis (Tabla 18).

Tabla 18. *Comparación de medias durante los distintos periodos de seguimiento por medio de ANOVA.*

| Momento de control ponderal   | Promedio grupo general | Promedio grupo sin recurrencia | Promedio grupo con recurrencia | ANOVA |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------|
| <b>Inicio del seguimiento</b> |                        |                                |                                |       |
| Peso inicial                  | 67,02 (74)             | 67,10 (65)                     | 66,45 (9)                      | 0,87  |
| IMC inicial                   | 26,93                  | 26,95                          | 26,77                          | 0,90  |
| <b>Periodo 1</b>              |                        |                                |                                |       |
| Peso                          | 67,11 (74)             | 67,15 (65)                     | 66,83 (9)                      | 0,93  |
| IMC                           | 26,96                  | 26,95                          | 26,77                          | 0,97  |
| <b>Periodo 2</b>              |                        |                                |                                |       |
| Peso                          | 67,91 (73)             | 68,15 (64)                     | 66,17 (9)                      | 0,64  |
| IMC                           | 27,33                  | 27,43                          | 26,65                          | 0,61  |
| <b>Periodo 3</b>              |                        |                                |                                |       |
| Peso                          | 67,57 (70)             | 68,23 (61)                     | *63,08 (9)                     | 0,21  |
| IMC                           | 27,10                  | 27,36                          | 25,37                          | 0,15  |

Tabla 18. Continuación

| Momento de control<br>ponderal | Promedio grupo<br>general | Promedio<br>grupo sin<br>recurrencia | Promedio<br>grupo con<br>recurrencia | ANOVA |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| <b>Periodo 4</b>               |                           |                                      |                                      |       |
| Peso 4                         | 67,03(62)                 | 67,72 (53)                           | 62,95 (9)                            | 0,28  |
| IMC 4                          | 26,85                     | 27,11                                | 25,36                                | 0,23  |
| <b>Periodo 5</b>               |                           |                                      |                                      |       |
| Peso                           | 68,24(40)                 | 68,58 (34)                           | 66,3 (6)                             | 0,70  |
| IMC                            | 27,12                     | 27,25                                | 26,43                                | 0,68  |
| <b>Periodo 6</b>               |                           |                                      |                                      |       |
| Peso                           | 68,12(34)                 | 68,46 (28)                           | 66,55 (6)                            | 0,75  |
| IMC                            | 26,95                     | 27,05                                | 26,53                                | 0,81  |
| <b>Periodo 7</b>               |                           |                                      |                                      |       |
| Peso                           | 69,52(27)                 | 71,38 (22)                           | 61,34 (5)                            | 0,10  |
| IMC                            | 27,20                     | 27,78                                | 24,68                                | 0,18  |
| <b>Periodo 8</b>               |                           |                                      |                                      |       |
| Peso                           | 72,85(18)                 | 73,07 (16)                           | 71,05 (2)                            | 0,81  |
| IMC                            | 28,22                     | 28,42                                | 26,63                                | 0,60  |
| <b>Fin del seguimiento</b>     |                           |                                      |                                      |       |
| Peso final                     |                           |                                      |                                      |       |
| IMC final                      | 66,85 (74)                | 67,54 (65)                           | 61,88 (9)                            | 0,18  |
|                                | 26,88                     | 27,05                                | 25,71                                | 0,40  |

Se consideró variabilidad ponderal clínica si se cumplía con al menos uno de tres criterios basados en propuestas de estudios observacionales dispuestos en la literatura: 1. Cambio de más o menos 5% del peso inicial, 2. Cambio de más o menos dos puntos IMC inicial o 3. Cambio del grupo de peso OMS en cualquier momento del seguimiento (Tabla 19).

Tabla 19. *Distribución de los criterios de variabilidad antropométrica de acuerdo subgrupos*

| Criterios de variabilidad ponderal  | Grupo General (74) | Grupo sin recurrencia (65) | Grupo con recurrencia (9) | Valor p |
|-------------------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| <b>Criterio 5% peso inicial</b>     |                    |                            |                           | 0,32    |
| Ausente                             | 40,54%(30)         | 33,78%                     | 6,75%                     |         |
| Presente                            | 59,45%(44)         | 54,05%                     | 5,40%                     |         |
| <b>Criterio 2 puntos del IMC</b>    |                    |                            |                           | 0,46    |
| Ausente                             | 55,41%(41)         | 47,29%                     | 8,10%                     |         |
| Presente                            | 44,59%(33)         | 40,54%                     | 4,05%                     |         |
| <b>Criterio del grupo OMS</b>       |                    |                            |                           | 0,13    |
| Ausente                             | 75,68%(56)         | 68,91%                     | 6,75%                     |         |
| Presente                            | 24,34%(18)         | 18,91%                     | 5,40%                     |         |
| <b>Al menos un criterio</b>         |                    |                            |                           | 0,97    |
| Ausente                             | 33,78%(25)         | 29,72%                     | 4,05%                     |         |
| Presente                            | 66,22%(49)         | 58,10%                     | 8,10%                     |         |
| <b>Diferencia absoluta del peso</b> | -0.17              | + 0,50                     | -5,06                     | 0,01    |

El 60.81% (n.45) de las pacientes declararon al menos una comorbilidad médica. Ningún paciente reportó más de 3 comorbilidades. De estas se identificaron 11 mujeres con medicamentos con potencial efecto modificador del peso (Tabla 20) sin que se reflejara en una diferencia

estadística en la variabilidad ponderal en comparación con las mujeres que no reportaron el uso de dichos fármacos.

Tabla 20. *Número de pacientes que reportaron uso de medicamentos que podrían asociarse a cambios del peso*

| Medicamento      | Frecuencia absoluta |
|------------------|---------------------|
| Betabloqueadores | 2                   |
| Levotiroxina     | 2                   |
| Esteroides       | 1                   |
| Insulina         | 1                   |
| Metformina       | 6                   |

Por último, se encontró un tiempo libre de enfermedad de 14,8 meses en los casos de recurrencia, la mitad del tiempo de seguimiento de 28,12 meses en los pacientes sin metástasis. En este aspecto no hubo diferencia estadística del tiempo SLE entre pacientes con y sin variación ponderal.

### 13. Discusión

A la fecha este es el primer estudio en población colombiana con un diseño longitudinal, interesado en analizar el comportamiento del peso en pacientes con cáncer de mama después de tratamiento. Los datos provenían de dos centros de referencia del nororiente colombiano, pero las

características de la población fuente (1660 pacientes) eran similares a otras cohortes registradas en la literatura (Serrano, Omez, Fejerman, & Zabaleta, 2018) lo cual favorece la representatividad de la muestra. Se debe aclarar que con la introducción de los criterios de St. Gallen 2011 y 2013, la distribución de subtipos intrínsecos de un mismo grupo de pacientes puede variar. De hecho, los datos más recientes sugieren que las mujeres colombianas tienen una prevalencia elevada del subtipo luminal B (Serrano-Gomez, y otros, 2016) que es discriminado por positividad del factor de crecimiento epidérmico (HER-2 positivo), porcentaje de expresión del receptor de progestágenos y/o del índice de proliferación. En la población total elegible de referencia de nuestro estudio el subtipo más común fue luminal A, seguido por triple negativo, luminal B y Her 2 enriquecido sucesivamente, pero esto se puede deber a que no se contó con la totalidad de los parámetros patológicos descritos para poder reclasificar de acuerdo con los criterios actualizados. Una de las dificultades fue que un número importante de pacientes Her 2/neu equívocos por inmunohistoquímica no disponían de FiSH confirmatorio y no se pudo aclarar el estatus de estos quedando en un subgrupo no clasificado representando posibles pérdidas en la selección de casos.

Se encontró que la progresión relativa de los subtipos moleculares en este estudio se asemeja con el pronóstico descrito en la literatura (Dai, y otros, 2015), (Engels, y otros, 2016). Así, la progresión a estadio IV de los subtipos luminales no superaron los 8 puntos porcentuales al final del seguimiento, mientras que Her 2 enriquecido y triple negativo tenían un aumento del 17% cada uno, validando desde el punto de vista clínico la concordancia de la clasificación utilizada (inmunohistoquímica).

De 1662 individuos elegibles se seleccionaron 74 pacientes que cumplían los estrictos criterios de selección basados en la factibilidad teórica del efecto de la adiposidad en el tejido mamario malignizado. La razón de excluir aproximadamente el 95% de los candidatos se explica por la gran

especificidad del grupo de interés, la ausencia de datos indispensables en los registros médicos principalmente en el área de oncología quirúrgica, y en muchos de los casos por limitaciones administrativas dependientes de la aseguradora como traslados de Instituciones Prestadoras de salud (IPS), demora o no autorización de intervenciones diagnósticas o terapéuticas requeridas para la selección de casos.

Las variables sociodemográficas consideradas se podrían dividir en aquellas relacionadas con riesgo nutricional por factores sociales como el tipo de seguridad social, estrato socioeconómico, nivel educativo y estado civil. Y las variables reproductivas que tienen que ver principalmente con la exposición y ventana estrogénica. En este estudio no se identificaron diferencias asociadas con el tipo de seguridad social ni del centro de recolección de datos a diferencia de los resultados presentados por Egurrolla-Pedraza y colaboradores quienes identificaron una desventaja en desenlaces de las pacientes del régimen contributivo respecto al subsidiado (Egurrola-Pedraza, y otros, sf). De hecho, desde el punto de vista antropométrico tampoco se encontró diferencias respecto a la condición socioeconómica, educativa o familiar de las pacientes, aun cuando estos son factores de riesgo nutricional claramente descritos en la literatura.

El estudio PRECAMA realizado con mujeres latinoamericanas demostró la relación entre variables reproductivas con los subtipos moleculares del cáncer de mama y estos a su vez pueden determinar pronóstico (Romieu, y otros, sf). Las pacientes descritas en ese trabajo fueron aproximadamente 10 años más jóvenes que en nuestro estudio, pero compartían algunas características como: paridad (número de hijos) y lactancia materna que fueron factores asociados con la presencia de receptores hormonales positivos lo cual valida desde el punto de vista clínico la clasificación utilizada en este trabajo.

El peso, talla e IMC promedio en este estudio fue 67 kg, 1,57 mt y 26 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Clasificando al 67,56% de las pacientes en el grupo de sobrepeso/obesidad al inicio del seguimiento. Este dato puede reflejar la preocupante situación del sobrepeso en Colombia. Datos del (ENSIN 2010) muestran una alarmante prevalencia de sobrepeso/obesidad afectando principalmente a mujeres. Por grupos, la prevalencia mínima es de 25,9% en las pacientes más jóvenes (18-24 años), con un aumento progresivo con la edad hasta alcanzar más del 60% de las encuestadas a partir de los 40 años (Herrán, Patiño, & Del Castillo, 2016). Para el caso de Santander la obesidad y el sobrepeso son el más frecuente de los factores de riesgo de enfermedad crónica con una prevalencia de 50,7%, con mayor impacto en mujeres (Serpa, y otros, sf).

Al comparar con estudios extranjeros llama la atención que peso, talla e IMC promedio fueron prácticamente iguales a los presentados en el previamente citado estudio PRECAMA (68,5kg, 1,56 mt 28,3 kg/m<sup>2</sup>). También es interesante que ninguna mujer presentó bajo peso al principio del estudio ni perdió suficiente peso durante el seguimiento para ser catalogada en el grupo inferior de la clasificación OMS. Lo anterior vuelve a posicionar al exceso de peso como una característica común entre las mujeres con diagnóstico de cáncer de mamá como se ha descrito en estudios poblacionales con muestras más grandes (Pacholczak, Klimek-Piotrowska, & Kuzmiersz, 2016), y sugiere que el sobrepeso y el bajo peso puedan ser un factor de riesgo y uno protector para la ocurrencia de cáncer de mama HR+ en pacientes latinas, una hipótesis que esta por fuera de las expectativas de este tipo de propuesta de investigación.

Cabe anotar que la evidencia ha sugerido que la relación del exceso de peso con el riesgo de cáncer de mama es diferencial entre mujeres pre y postmenopáusicas. Algunos estudios sugieren una relación inversa o protectora del sobrepeso en mujeres jóvenes antes de la menopausia (Calle & Thun, 2004). La supuesta reducción del riesgo en pacientes jóvenes se puede deber a la mayor

prevalencia de tumores con receptores hormonales negativos en premenopáusicas siendo menos susceptibles a la influencia negativa de la masa grasa (Morata-Tarifa, Valle-Goffin, Friedman, Picon-Ruiz,, & Slingerland, 2017). Una fortaleza de este estudio fue homogenizar las pacientes de acuerdo con el subtipo molecular teóricamente más susceptible a la influencia de los adipocitos, lo que podría explicar que a pesar de que más de la mitad de las mujeres fueron menores de 50 años y premenopáusicas no hubo diferencias significativas entre las variables ni en los desenlaces, comparadas con aquellas que reportaron ser menopáusicas o eran mayores de 50 años. Esto podría significar que para esta cohorte la variable peso se comporta e influye de forma independiente de la condición de fertilidad, sin que haya datos que sugieran mayor ocurrencia de desenlaces adversos en ninguno de los dos grupos de mujeres.

El estudio de corte transversal de Cuello-López y colaboradores, que analizó el peso como variable de pronóstico en mujeres con cáncer de mama en Medellín (Cuello-López, Fidalgo-Zapata, & Vásquez-Trespalcacios, 2017) mostró que las pacientes postmenopáusicas presentaban una asociación positiva entre IMC y subtipo luminal A lo cual se correlaciona con la alta prevalencia de sobrepeso en nuestro estudio que agrupa mujeres con receptores hormonales positivos. En el mismo trabajo se encontró una baja prevalencia (1,53%) de bajo peso. Por su parte, Gutiérrez y colaboradores describieron un grupo de 45 pacientes en México (Gutiérrez & Autrique, 2012) todas en estadio localmente avanzado (III) con una prevalencia del 86,6% de sobrepeso/obesidad, dato también concordante no solo con nuestros hallazgos sino con otros estudios en el hemisferio en los cuales fue constante la presencia de exceso de peso en más del 50% de las pacientes con características similares a las presentadas en esta investigación.

Otra fortaleza de nuestro estudio fue analizar el comportamiento del peso a través de los registros periódicos realizados por oncología clínica cada 3 a 6 meses. A diferencia de otros

estudios de naturaleza transversal, en este se pudo analizar la tendencia de las mediciones. En los resultados se reportó ocurrencia de variabilidad ponderal en la mayoría de las pacientes, pero también se evidenció una tendencia a la normalización respecto al peso basal durante el seguimiento. Así, el 68,92% de las pacientes permaneció clasificada en sobrepeso/obesidad al final del registro. Esta estabilidad global del peso es interesante porque otras poblaciones reportan patrones de variabilidad ponderal en las que el peso e IMC pretratamiento determinan la tendencia del peso posteriormente. En esta línea, se ha descrito que las mujeres con IMC inicial normal presentan una mayor tendencia a ganar peso en comparación de las obesas que incluso pueden bajar. (Makari-Judson, 2014)

Otra forma de analizar los resultados es evaluando el efecto de los tratamientos en la tendencia del peso. Estudios con muestras poblacionales importantes como el de Chen y colaboradores en China registran una tendencia general de ganancia de peso cercana a dos kilogramos en los primeros 18 meses después de quimioterapia (Chen, y otros, 2011), esto no fue evidenciado en nuestro estudio, en cambio se encontró una tendencia sutil a la pérdida de peso (-0,17kg) que se aleja del comportamiento también descrito en estudios occidentales como el Women's Healthy Eating and Living Study (WHEL). De nuevo, en esta cohorte parece que los efectos de las distintas modalidades terapéuticas no impactaron significativamente en el aspecto ponderal de las pacientes estudiadas. Lo anterior podría deberse a diferencias étnicas (Aballay, Eynard,, Díaz, Navarro, & Muñoz, 2013, págs. 168–79), (Amadou, Hainaut, & Romieu, 2013) que marcan la relación entre cáncer, obesidad y susceptibilidad terapéutica, justificando replicar este tipo de investigaciones en diferentes grupos poblacionales. Por ejemplo, estudios en Corea no mostraron aumento de peso después de tratamiento adyuvante como ocurrió en mujeres chinas pero similar a lo ocurrido en nuestras pacientes.

Al analizar el comportamiento de la enfermedad metastásica se tuvo en cuenta el estudio presentado por Wang y colaboradores (Wang, y otros, 2017) publicado en 2017 que describió más de 7 mil casos de metástasis con una distribución relativa de sitios afectados muy parecida a lo encontrado en la población de referencia en este trabajo. Cabe resaltar que en nuestro estudio a diferencia del citado previamente hay menos casos del subtipo luminal B, las metástasis óseas afectaron múltiples localizaciones y el compromiso cutáneo fue tan prevalente como el de sistema nervioso central.

Aun cuando el tamaño de muestra de este estudio fue pequeño, llama la atención que hubo nueve eventos de metástasis durante el relativamente corto periodo de observación, traducándose en una tasa de recurrencia del 12,1% que es significativamente mayor a los datos descritos en otros estudios con riesgo de metástasis menor al 9% (Lord, y otros, 2019), (Yadav, Sharma, Singh, & Singh, 2007) en periodos de observación más extensos (60 meses). En contraste, un estudio recientemente publicado que analiza la recurrencia del cáncer de mama sugiere que los tumores con receptores hormonales positivos tienen un bajo riesgo de recurrencia al corto plazo contrario a los no lumbinales. Pero, los tumores HR+ conservan mayor riesgo de recurrencia a largo plazo (Mariatto, y otros, 2018). Dicho estudio propone una tasa de recurrencia (local y a distancia) del 34,5% para lumbinales en estadio III, un dato más concordante con lo registrado en este trabajo teniendo en cuenta que dicho valor corresponde al doble del seguimiento al realizado en este estudio.

Metodológicamente este estudio no identifica las posibles causas del aumento relativo en la recurrencia a distancia. Sin embargo, muchos estudios sostienen que en pacientes con sobrepeso/obesidad, como en la mayoría de las participantes en esta cohorte, se presentan peores desenlaces (Ligibel & Strickler, 2013), (Bandera, Maskarinec, Romieu, & John, 2015), (Del

Fabbro, y otros, 2012) por diferentes mecanismos. De hecho, avances en investigación traslacional (modelo murino) publicados en Breast Cancer Research Journal en 2019 respaldan de forma reproducible la causalidad entre el exceso de masa grasa, cáncer de mama y recurrencia (Ecker, y otros, 2019 ). Así mismo los estudios clínicos, han mostrado que el sobrepeso influye en algunos de los factores pronósticos más importantes como: tiempo del diagnóstico (Haakinson, y otros, 2012), tamaño tumoral, índice de proliferación y número de metástasis linfáticas. (Payandeh, Sadeghi, & Sadeghi, 2015)

Varios factores independientes del estado fértil se ven implicados en el aumento de desenlaces adversos debidos a la coexistencia cáncer de mama y sobrepeso (Cleveland, y otros, 2007). Paradójicamente, desde el punto de vista biológico los tumores influenciados por la masa grasa suelen comportarse menos agresivos lo que se manifiesta fenotípicamente con la presencia de receptores hormonales positivos (ER+/PR+), receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), protooncogén del linfoma de células B positivo (bcl-2 +), el oncosupresor proteína 53 negativo (p53-) y un índice de proliferación baja (Ki67low) (Nattenmüller, y otros, 2018), (Marino, y otros, 2013), contrastando con nuestros resultados en los cuales el 38,64% de las pacientes tenían un Ki67 mayor al catorce por ciento, un marcador predictor independiente de riesgo de recurrencia tumoral. En este aspecto Bonilla-Sepúlveda y colaboradores presentaron un estudio de los subtipos intrínsecos de carcinomas mamarios en un centro de patología en Medellín (Bonilla-Sepúlveda, Matute-Turízo, & Severiche, 2015) en el cual el subtipo luminal A presentaba un índice de proliferación bajo en el 100% de las pacientes.

Se debe resaltar que a pesar de la estabilidad global si hubo diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de pérdida de peso entre pacientes con y sin recurrencia. En la mayoría de los casos de metástasis la pérdida de peso fue clínicamente significativa a partir de los primeros

18 meses del seguimiento. Esto da vigencia a la valoración ponderal como un indicador clásico de actividad de la enfermedad oncológica. Pero hay que advertir que por la metodología y objetivos de este estudio no es posible definir si el inicio de la pérdida de peso en las pacientes con recurrencia se presentó antes o después de la ocurrencia biológica de la siembra tumoral. Reconocemos que los alcances del estudio no permiten establecer si la pérdida de peso es un factor de riesgo para la recurrencia o un efecto mismo de la progresión de la enfermedad en los 9 casos reportados.

Para terminar, se debe reconocer que se trata de un estudio con limitaciones por el pequeño tamaño de muestra, el corto periodo de seguimiento, la ausencia de otras mediciones antropométricas más específicas y la falta de aleatorización. Se espera que este trabajo sienta las bases para realizar estudios prospectivos y analíticos interesados en seguir analizando la relación entre peso y cáncer en población colombiana, con una metodología más robusta que pueda mejorar el poder y el alcance de los resultados.

## **14. Conclusiones**

- Las pacientes de esta cohorte tienen características socioeconómicas, reproductivas y antropométricas similares a las descritas en otras poblaciones latinoamericanas.
- El sobrepeso y obesidad son una característica altamente prevalente en pacientes con cáncer de mama luminal A en estadio localmente avanzado.

- A pesar del tratamiento multimodal y la condición de la enfermedad, el promedio de las pacientes de esta cohorte permaneció con un peso estable al final del seguimiento.
- No se presentaron casos de bajo peso en el diagnóstico ni durante la observación, pero aquellas pacientes con recurrencia de la enfermedad si presentaron una pérdida de peso clínica y estadísticamente significativas, respecto a aquellas mujeres sin metástasis que por el contrario presentaron una ligera ganancia de peso.
- No hubo evidencia concluyente de aumento de riesgo de recurrencia o muerte asociado a exceso o pérdida de peso en esta población, pero se encontró que la tasa de recurrencia fue mayor a lo registrado en estudios similares.

### Referencias bibliográficas

- Aballay, L., E. A., Díaz, M. d., Navarro, A., & Muñoz, S. (2013). *Overweight and obesity: A review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America*. . Vol. 71, Nutrition Reviews.
- Affiliations, A., Cacicedo, J., F., C., Martinez-Indart, L., Del Hoyo, O., Gomez De Iturriaga, A., & et.al. (s.f.). *A prospective analysis of factors that influence weight loss in patients undergoing radiotherapy Chinese Journal of Cancer*. Obtenido de [www.cjcsysu.com](http://www.cjcsysu.com)
- Amadou, A., Hainaut, P., & Romieu, I. (2013). *Role of obesity in the risk of breast cancer: Lessons from anthropometry*. . Journal of Oncology. .
- Bandera, E., Maskarinec, G., Romieu, I., & John, E. (10 de November de 2015). *Racial and Ethnic Disparities in the Impact of Obesity on Breast Cancer Risk and Survival: A Global Perspective 1-3*. . Obtenido de <https://academic.oup.com/advances/article-abstract/6/6/803/4555151>
- Barnett, G., M., S., Redman, K., Easton, D., Ponder, B., & Pharoah, P. (10 de Julio de 2008 ). *Risk Factors for the Incidence of Breast Cancer: Do They Affect Survival From the Disease?* Obtenido de J Clin Oncol. 26(20):3310–6.: Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612147>
- Bonilla-Sepúlveda, O., Matute-Turízo, G., & Severiche, C. (2015). *Clasificación en subtipos intrínsecos de los carcinomas de mama analizados en un centro de patología de Medellín en el año 2011 TT - Classification of intrinsic subtypes of breast carcinomas analyzed in a pathology center of Medellin in 2011. CES med. ;29*. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n1/v29n1a4.pdf>

- Caan, B., Kwan, M., Hartzell, G., A., C., Slattery, M., Sternfeld, B., & et.al. (2008). *Cancer Causes Control*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925505/pdf/nihms225788.pdf>
- Calle, E., & Thun, M. (2004). *Obesity and cancer*. *Oncogene*. 23:6365–78. Obtenido de <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>
- Chan, D., Vieira, A., Aune, D., Bandera, E., Greenwood, D., Mctiernan, A., & et.al. (1901). *Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies*. Obtenido de *Ann Oncol.*: <http://www.dietandcancerreport.org/index.php>
- Chen, X., Gu, K., Lu, W., Zheng, Y., Chen, Z., Shu, X., & et.al. (2011). *Weight Change and Its Correlates Among Breast Cancer Survivors*. *Nutr Cancer*.
- Chlebowski, R., & Aiello, E. (2002). *Weight loss in breast cancer patient management*. . *J Clin Oncol*. 20(4):1128–43.
- Cleveland, R., Eng, S., Abrahamson, P., Britton, J., Teitelbaum, S., Neugut, A., & et.al. (2007). *Weight gain prior to diagnosis and survival from breast cancer*. . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.
- Cuello-López, J., Fidalgo-Zapata, A., & Vásquez-Trespalcacios, E. (2017). *Obesity and Prognostic Variables in Colombian Breast Cancer Patients: A Cross-Sectional Study*. Obtenido de <https://doi.org/10.1155/2017/9574874>
- Dai, X., Li, T., Bai, Z., Y. Y., Liu, X., Zhan, J., & et.al. (2015). *Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends*. . Obtenido de Vol. 5, *Am J Cancer Res*. Obtenido de [www.ajcr.us/](http://www.ajcr.us/)

- Dawood, S., Broglio, K., Ensor, J., Hortobagyi, G., & Giordano, S. (2010). *Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer*. *Ann Oncol.* 21(11):2169–74.
- Day, R., Ganz, P., Costantino, J., Cronin, W., & Wickerham, D. (1999). *Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*. *J Clin Oncol.* 17(9):2659-69.
- De Azambuja, E., McCaskill-Stevens, W., Francis, P., Quinaux, E., Crown, J., Vicente, M., & et.al. (3 de Jan de 2010 ). *The effect of body mass index on overall and disease-free survival in node-positive breast cancer patients treated with docetaxel and doxorubicin-containing adjuvant chemotherapy: the experience of the BIG 02-98 trial*. *Breast Cancer Res Treat.* 11. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19731015>
- Del Fabbro, E., Parsons, H., Warneke, C., Pulivarthi, K., Litton, J., Dev, R., & et.al. (2012). *The Relationship Between Body Composition and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Operable Breast Cancer*. *Oncologist.* oct. 1;17(10):1240–5.
- Demark-Wahnefried, W., & Winer, E. R. (1993). *Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer*. *J Clin Oncol.* 7(11):1418–29.
- Dignam, J., Wieand, K., Johnson, K., Fisher, B., Xu, L., Mamounas, E., & et.al. (1 de October de 2003 ). *Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women With Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676737/pdf/nihms741200.pdf>
- Dignam, J., Wieand, K., Johnson, K., Raich, P., Anderson, S., Somkin, C., & et.al. (6 de Jun de 2006 ). *Effects of obesity and race on prognosis in lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer*. Obtenido de *Breast Cancer Res Treat* 97(3):245–54. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

- Ecker, B., Lee, J., Sterner, C., Solomon, A., Pant, D., Shen, F., & et.al. (13 de Dec de 2019 ). *Impact of obesity on breast cancer recurrence and minimal residual disease*. Breast Cancer Res. 21(1):41. Obtenido de <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058>
- Egurrola-Pedraza, J. A., Gómez-Wolff, L. R., Ossa-Gómez, C. A., Sánchez-Jiménez, V., Herazo-Maya, F., & García-García, H. I. (sf). *Diferencias en supervivencia debidas al aseguramiento en salud en pacientes con cáncer de mama atendidas en un centro oncológico de referencia en Medellín, Colombia*. Obtenido de <http://www.scielo.br/pdf/csp/v34n12/1678-4464-csp-34-12-e00114117.pdf>
- Engels, C., Kiderlen, M., Bastiaannet, E., Mooyaart, A., Van Vlierberghe, R., Smit, V., & et.al. (1 de Abril de 2016). *The clinical prognostic value of molecular intrinsic tumor subtypes in older breast cancer patients: A FOCUS study analysis*. Mol Oncol. Apr;10(4):594–600: Obtenido de <http://doi.wiley.com/10.1016/j.molonc.2015.11.002>
- Fisher, B., Costantino, J., Redmond, C., Poisson, R., Bowman, D., Couture, J., . . . et.al. (1989). *A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors*. N Engl J Med.
- Flegal, K., Carroll, M., & Ogden, C. J. (2002). *Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000*. . JAMA - J Am Med Assoc. 288(14):17.
- Flegal, K., Carroll, M., Ogden, C., & Curtin, L. (20 de Jan de 2010). *Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008*. . Obtenido de JAMA. 303(3):235. Obtenido de <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.2014>
- Goodwin, P., & Esplen, M. (1995). *Development of a weight management program in women with newly diagnosed locoregional breast cancer*. Psychosom Obstet Gynecol. 491–6.

- Goodwin, P., Ennis, M., Pritchard, K., McCready, D., Koo, J. S., Trudeau, M., & Hood, N. (1999). *Adjuvant treatment and onset of menopause predict weight gain after breast cancer diagnosis*. J Clin Oncol. 1(17):120–9.
- Gutiérrez, G., & Autrique, M. C. (2012). *Sobrepeso y obesidad: frecuentes características del estado nutricional en una muestra de pacientes mexicanas con cáncer de mama localmente avanzado*. Rev Colomb Cancerol. 16(3):187–91.
- Haakinson, D., Leeds, S., Dueck, A., Gray, R., Wasif, N., Stucky, C., & et.al. (2012). *The impact of obesity on breast cancer: A Retrospective review*. Ann Surg Oncol. Sep;19(9):3012–8.
- Herrán, Ó., Patiño, G., & Del Castillo, S. (2016). *La transición alimentaria y el exceso de peso en adultos evaluados con base en la encuesta de la situación nutricional en Colombia, 2010*. . Biomedica. Jan 1;36(1):109–20.
- Hursting, S., & Berger, N. (2010). *Energy Balance, Host-Related Factors, and Cancer Progression*. J Clin Oncol 28:4058–65.: Obtenido de [www.jco.org](http://www.jco.org)
- Irwin, M., Crumley, D., Mctiernan, A., Bernstein, L., Baumgartner, R., Gilliland, F., & et.al. (Abril 1 de 2003). *Physical activity levels before and after a diagnosis of breast cancer: The Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) Study*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3034406/pdf/nihms250939.pdf>.
- Jerônimo, A. d., Freitas, Â., & M, W. (2017). *Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: An integrative revision of Latin American studies*. . Associacao Brasileira de Pos - Graduacao em Saude Coletiva. Vol. 22, Ciencia e Saude Coletiva.
- Jiralerspong, S., & Goodwin, P. (10 de Dec de 2016 ). *Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities*. Obtenido de J Clin Oncol; 34(35):4203–16. Obtenido de <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.4480>

- Judd, H., & Shamonki, I. F. (1982). *Origin of serum estradiol in postmenopausal women*. *Obs Gynecol*.
- Kroenke, C. H., Chen, W. Y., Rosner, B., & MD, H. (2005;23(7)). *Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis*. *J Clin Oncol*.
- Ligibel, J., & Strickler, H. (2013). *Obesity and Its Impact on Breast Cancer: Tumor Incidence, Recurrence, Survival, and Possible Interventions*. Obtenido de <https://media4.asco.org/132/edbook/pdfs/EdBookAM20133352.pdf>
- Lord, S., Kiely, B., Pearson, S., Daniels, B., O'Connell, D., Beith, J., & et.al. (2019). *Metastatic breast cancer incidence, site and survival in Australia, 2001-2016: A population-based health record linkage study protocol*. Vol. 9, *BMJ Open*. BMJ Publishing Group
- Majed, B., & Moreau, T. (2009). *Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points*. *Breast Cancer Res Treat*. 115(1):193–203.
- Makari-Judson, G. (2014). *Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms*. *World J Clin Oncol*. .
- Marino, N., Woditschka, S., Reed, L., Nakayama, J., Mayer, M., Wetzel, M., & et.al. (2013). *REVIEW Breast Cancer Metastasis Issues for the Personalization of Its Prevention and Treatment*. *Am J Pathol*. 183(4):1084–95. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.06.012>
- Mariotto, A., Zou, Z., Zhang, F., Howlader, N., Kurian, A., & Etzioni, R. (2018). *Cancer Surveillance Research Can We Use Survival Data from Cancer Registries to Learn about Disease Recurrence? The Case of Breast Cancer*. Obtenido de <https://seer.cancer>
- McTiernan, A., Irwin, M., & VonGruenigen, V. (2010). *Weight, Physical Activity, Diet, and Prognosis in Breast and Gynecologic Cancers*. Obtenido de [www.jco.org](http://www.jco.org)

- Moon, H.-G., Han, W., & Noh, D.-Y. (10 de Dec de 2009 ). *Underweight and Breast Cancer Recurrence and Death: A Report From the Korean Breast Cancer Society*. . Obtenido de J Clin Oncol. 27(35):5899–905. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805676>
- Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J., Friedman, E., P.-R. M., & Slingerland, J. (2017). *Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention*. CA Cancer J Clin. .
- Nattenmüller, C., Kriegsmann, M., Sookthai, D., Fortner, R., Steffen, A., Walter, B., & et.al. (2018). *Obesity as risk factor for subtypes of breast cancer: results from a prospective cohort study*. Obtenido de <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4548-6>.
- Pacholczak, R., Klimek-Piotrowska, W., & Kuszmierz, P. (2016). *Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre-and postmenopausal women-a case-control study*. Obtenido de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782382/pdf/40101\\_2016\\_Article\\_90.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782382/pdf/40101_2016_Article_90.pdf)
- Payandeh, M., Sadeghi, M., & Sadeghi, E. (2015). *Differences in Prognostic Factors between Early and Late Recurrence Breast Cancers*. . Obtenido de Asian Pac J Cancer Prev. 16(15):6575–9. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434877>
- Peterson, W. D.-W., Winer, B., Marks, E., Aziz, L., Marcom, N., & Blackwell, P. (2001). *Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy*. . J Clin Oncol. .
- Robles, S., & Galanis, E. (2002). *Breast cancer in Latin America and the Caribbean*. Obtenido de Vol. 11, Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. Obtenido de <https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2002.v11n3/178-185/en>

- Rock, C., & Demark-Wahnefried, W. (2002). *Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: A review of the evidence*. J Clin Oncol. 20(15):3302–16. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1557657/pdf/nihms11645.pdf>
- Romieu, I., Biessy, C., Carayol, M., His, M., Torres-Mejía, G., Ángeles-Llerenas, A., & et.al. (sf). *Reproductive factors and molecular subtypes of breast cancer among premenopausal women in Latin America: the PRECAMA study On behalf of the PRECAMA team*. Obtenido de [www.nature.com/scientificreports/](http://www.nature.com/scientificreports/)
- Sahin, S., Erdem, G., Karatas, F., Aytekin, A., Sever, A., Ozisik, Y., & et.al. (Abril 1 de 2017). *The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer*. Breast. 32:227–36.
- Serpa, H., Peña González, W., Almeida Flórez, O., Helena, M., Franco, L., & et.al. (sf). *Factores de riesgo para enfermedades crónicas en Santander*. Obtenido de <http://www.observatorio.saludsantander.gov.co>
- Serrano, G., Omez, S., Fejerman, L., & Zabaleta, J. (2018). *Breast Cancer in Latinas: A Focus on Intrinsic Subtypes Distribution*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 27(1). Obtenido de [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org)
- Serrano-Gomez, S., Sanabria-Salas, M., Hernández-Suárez, G., García, O., Silva, C., Romero, A., & et.al. (2016). *High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women*. Obtenido de Carcinogenesis.37(7):669–76: [www.r-project](http://www.r-project)
- Wang, H., Zhang, C., Zhang, J., Kong, L., Zhu, H., & Yu, J. (2017). *The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study*. Oncotarget. Apr 18;8(16).

- Yadav, B., Sharma, S., Singh, R., & Singh, G. (2007). *Patterns of relapse in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and radiotherapy*. J Cancer Res Ther. 3(2):75–80. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998727>
- Yang, X., Chang-Claude, J., Goode, E., Couch, F., Nevanlinna, H., Milne, R., & et.al. (2011). *Associations of Breast Cancer Risk Factors With Tumor Subtypes: A Pooled Analysis From the Breast Cancer Association Consortium Studies*. Obtenido de Artic | JNCI. 103:250. Obtenido de <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/103/3/250/2517238>