

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

Mortalidad asociada a factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres

Diana Carolina Chamorro Cruz

Gabriela Bustamante, MPH., Directora de Tesis

Tesis de grado presentada como requisito
para la obtención del título de Médico

Quito, diciembre de 2013

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE APROBACION DE TESIS

Mortalidad asociada a factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres

Diana Carolina Chamorro Cruz

Gabriela Bustamante, MPH.
Directora de Tesis

.....

Iván Maldonado, Md.
Médico Residente de Oncología
Miembro del Comité de Tesis

.....

Gustavo Molina, Dr.
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Miembro del Comité de Tesis

.....

Michelle Grunauer, PhD. en Medicina
MSc. Salud Mental
Especialista en Neumología y Medicina Crítica
Decano de la Escuela de Medicina

.....

Quito, diciembre de 2013

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: _____

Nombre: Diana Carolina Chamorro Cruz

C. I.: 1720899655

Fecha: Quito, diciembre de 2013

AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento a todas las personas e instituciones que hicieron posible realizar este proyecto. Agradezco a Dios, a mi familia y amigos, a las autoridades y trabajadores del Hospital Carlos Andrade Marín, al personal de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito y, en especial, a los miembros del Comité de Tesis por su apoyo, dedicación y paciencia. También quiero resaltar el gran aprecio que tengo a la Universidad San Francisco de Quito y al Hospital Carlos Andrade Marín, ya que fueron espacios donde crecí como persona y me desarrollé profesionalmente.

RESUMEN

El cáncer de mama es la primera causa de malignidad en mujeres y constituye una importante causa de mortalidad; anualmente es el responsable de 458 000 defunciones a nivel mundial (Cáncer, 2013). Hay algunos factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, que se asocian a la enfermedad y a la mortalidad de la misma. En el actual estudio, realizado en el área de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, Ecuador, desde agosto del 2011 a agosto del 2013, se analizaron a las siguientes variables: edad al momento del diagnóstico, edad de menarquia, número de gestas, antecedentes patológicos familiares, consumo de alcohol y tabaco, niveles de hemoglobina y plaquetas al momento del diagnóstico previo al tratamiento y fenotipo triple negativo. Se evaluaron a 463 mujeres, la media de la edad fue de 56 años y aproximadamente 16% de las pacientes tuvieron fenotipo triple negativo. Se encontró que los únicos valores asociados significativamente con la mortalidad por cáncer de mama fueron la edad y el fenotipo triple negativo. El OR para la edad fue de 6,75 (IC 95% 0,905 – 50,299; valor p 0,000) lo que significa que hay 6,75 veces más probabilidad de que una mujer muera si es que tiene más de 40 años. En el caso del fenotipo triple negativo, el OR fue de 2,38 (IC 95% 1,228 – 4,584; valor p 0,010), lo que indica que este fenotipo incrementa 2,38 veces el riesgo de morir. En conclusión, estas dos variables influyen directamente en las tasas de mortalidad de las pacientes diagnosticadas con la enfermedad.

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of malignancy in women and is a major cause of mortality, annually it is responsible for 458 000 deaths worldwide (Cáncer, 2013). There are many risk factors, both modifiable and non-modifiable, associated with the disease and the mortality of it. In the current study, conducted in the Oncology area of the Hospital Carlos Andrade Marin in Quito, Ecuador, in the period August 2011 to August 2013, were investigated nine variables including: age at diagnosis, age at menarche, number of children, family history, consumption of alcohol and tobacco, levels of hemoglobin and platelets at the time of diagnosis prior medical treatment and triple negative phenotype. 463 women were evaluated, the mean age was 56 years and approximately 16% of patients had triple negative phenotype. The only two statistically significant values found were age and triple negative phenotype. The OR for age was 6,75 (95% CI 0,905 – 50,299; p value 0,000), which means that if a women has more than 40 years has 6,75 times more chances to die. In the case of triple negative phenotype, the OR is 2,38 (95% CI 1,228 – 4,584; p value 0,010), which indicates that there is 2,38 more risk to die in comparison with the other patients. In conclusion, these two variables directly influence the mortality rates of patients diagnosed with the disease.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	6
Abstract	7
INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA	9
El problema	10
Hipótesis	11
Objetivos de la investigación	12
Preguntas de la investigación	12
Contexto y marco teórico	12
Presunciones del autor del estudio	18
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	20
Herramienta de la investigación	21
Descripción de participantes	21
Fuentes y recolección de datos	22
Presupuesto	23
RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	24
ANÁLISIS DE DATOS	30
Detalles del estudio	31
Importancia del estudio	35
CONCLUSIONES	36
Respuesta a las preguntas de la investigación	37
Limitaciones del estudio	37
Recomendaciones para futuros estudios	37
REFERENCIAS	38

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

El cáncer de mama es una de las patologías oncológicas más frecuentes y es una importante causa de mortalidad a nivel mundial. Pese a que se han desarrollado nuevas técnicas de detección temprana, la mortalidad de la enfermedad ha ido en incremento desde 1980, sobretodo a nivel de pacientes jóvenes. Se han descrito una serie de factores de riesgo asociados a la enfermedad y a la mortalidad de la misma, de los cuales se posee información escasa a nivel de países Latinoamericanos (Márquez, Lacruz, López & Borges, 2012). Debido a que es una enfermedad heterogénea y multifactorial, es de vital importancia estudiar los componentes que están relacionados a la misma, ya que en varios estudios se ha visto que la modificación de los factores de riesgo puede disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes (Chen, 2013).

El problema

El actual estudio busca determinar la mortalidad de los factores de riesgo modificables y no modificables asociados a cáncer de mama, entre los cuales se analizará al fenotipo triple negativo. Debido a su gran impacto social, económico, médico y familiar, esta enfermedad es considerada como un problema de salud pública de creciente magnitud en todo el planeta. Según varios estudios, la probabilidad de desarrollar este tipo de malignidad es de 1 en 8 mujeres desde el nacimiento hasta la muerte y cerca de 50% de los casos reportados se pueden asociar a algún factor de riesgo (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 92). Anualmente, su mortalidad es de más de 500 000 personas a nivel mundial (Quirós, Jiménez & Ramírez, 2010).

En mujeres jóvenes el cáncer de mama tiene una baja prevalencia, sin embargo, éste se detecta en estadios avanzados y tiene un pobre pronóstico. El fenotipo más frecuente, recurrente y mortal en este grupo es el triple negativo, el cual se caracteriza por negatividad para receptores de estrógenos, progesterona y HER 2 lo cual se determina mediante métodos de inmunohistoquímica (Dolle, Daling & White, 2009). Este tipo de cáncer representa aproximadamente 200 000 nuevos casos cada año (Carey, Carey, 2013). Entre los factores de

riesgo que se ven asociados con el cáncer de mama se encuentran: sexo, edad, raza y medidas antropométricas, patología mamaria, factores reproductivos, historia de cáncer de mama, fenotipo y factores asociados al estilo de vida. De estos los que se involucran con una mayor mortalidad son: edad, raza, paridad, terapia de reemplazo hormonal, factores clínico-patológicos, factores dietéticos y consumo de alcohol y tabaco. La importancia de conocer estos factores de riesgo es que si se los modifica la prevalencia de la enfermedad puede disminuir (Chen, 2013); como se concluyó en un estudio realizado en el 2010 en el que aproximadamente dos tercios de los tumores malignos basales pueden ser prevenidos si se promueve la lactancia y se disminuye la obesidad (Anders, 2010: p. 1235).

Se escogió al Hospital Carlos Andrade Marín debido a su amplia cobertura no sólo a nivel de la ciudad de Quito sino a nivel de todo el país, por lo que se espera tener una visión un poco más amplia de la afectación de la enfermedad. Mediante el sistema AS400, se van a revisar las historias clínicas de las pacientes que hayan sido diagnosticados de cáncer de mama en los últimos 2 años y se va a evaluar la mortalidad de algunos de los factores de riesgo asociados a esta condición. Aunque se conoce que la enfermedad en mujeres jóvenes tiene un alto componente genético, la alteración de los estilos de vida de las personas en riesgo puede disminuir su impacto y las complicaciones relacionadas con los factores previamente mencionados.

Hipótesis

La mortalidad del cáncer de mama en mujeres aumenta en relación con los factores de riesgo. Una hipótesis de la causa es que pese al componente genético de la enfermedad existen factores modificables tales como el alcohol y el tabaco, los cuales aumentan la mortalidad por todas las causas en mujeres con la enfermedad. Una hipótesis de la solución es que si se modifican los factores de riesgo la mortalidad por cáncer de mama disminuiría.

Nula: La mortalidad del cáncer de mama no aumenta en relación con los factores de riesgo.

Objetivos de la investigación

General

Determinar la mortalidad asociada a los factores de riesgo para cáncer de mama en las pacientes mayores de 20 años diagnosticadas en los últimos 2 años en el servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito mediante la revisión de las historias clínicas, para poder conocer el impacto de la enfermedad y determinar un plan de prevención de los factores de riesgo modificables.

Específicos

Determinar la mortalidad asociada a los factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres mayores de 20 años.

Determinar la mortalidad de la enfermedad en el periodo mencionado.

Determinar el porcentaje de mortalidad de cáncer de mama triple negativo.

Preguntas de la investigación

¿Cuál es el porcentaje de mortalidad de los factores de riesgo modificables y no modificables asociados con el cáncer de mama y cuál es el porcentaje de mortalidad del fenotipo triple negativo en pacientes mayores de 20 años diagnosticadas en los últimos 2 años en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito?

¿Cómo y hasta qué punto los factores de riesgo modificables y no modificables influyen en la mortalidad del cáncer de mama en mujeres mayores de 20 años diagnosticadas en los últimos 2 años en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito?

Contexto y marco teórico

El carcinoma de mama es una de las patologías más frecuentes en países, tanto desarrollados como en vías de desarrollo, y constituye una importante causa de mortalidad (Márquez, Lacruz, López & Borges, 2012: p. 152). En Estados Unidos constituye la malignidad más frecuente (230 000 casos por año) y es la segunda causa de mortalidad (40000 casos por año) (Chen, 2013). En otros países como Costa Rica, este tipo de cáncer es el

segundo tumor maligno más frecuente en mujeres y es el primero más mortal (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 91). En México es el segundo cáncer más prevalente (12,11 x 100 000 habitantes) y más mortal (11.5%) (Márquez, Lacruz, López & Borges, 2012: p. 152). En el Ecuador, el cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentes; cada año, 30 de cada 100 000 personas son diagnosticadas y casi la mitad de ellas en etapas avanzadas de la enfermedad (El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama, 2012). Como se puede observar, el estudio de cáncer de mama es de gran importancia debido a su alta prevalencia.

Existen varias maneras de categorizar al cáncer de mama. Desde el punto de vista histológico puede clasificarse en carcinoma in situ y carcinoma invasor, el cual se encuentra en 70 a 85% de los casos (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 91). Se estima que este año en Estados Unidos se presenten 190 000 nuevos casos de cáncer de mama invasivo y 60 000 casos de cáncer no invasivo (Wax, 2012). A su vez, entre los subtipos se pueden encontrar al carcinoma: ductal (79%), lobulillar (10%), tubular (6%), mucinoso (2%), medular (2%), papilar (1%) y metaplásico (1%). Finalmente, el carcinoma invasor de mama se divide en cinco grupos que son: normal, basal, luminal A, luminal B y HER 2+/ER. El tipo basal o basaloide es el más común, representando el 85% (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 91).

Otra manera de clasificar a esta enfermedad se hace gracias a técnicas de inmunohistoquímica mediante las cuales se puede determinar la expresión de ciertos receptores, entre los que se encuentran: estrógenos, progesterona y HER2 (factor de crecimiento epidérmico humano). Entre el 75 a 80% de cánceres de mama son positivos para los receptores de estrógenos o progesterona y entre el 15 a 20% son positivos para el HER 2. El 10 a 15% restante son negativos para los 3 tipos de receptores. El tipo más agresivo es aquel que no expresa este tipo de receptores, se encuentra con más frecuencia en mujeres jóvenes, tienen un mayor tamaño, un grado histológico alto y una pobre respuesta al tratamiento (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 92). El 70% de las muertes se producen en los primeros cinco años luego de establecido el diagnóstico. El porcentaje de supervivencia a los cinco años varía con la edad, raza y estadio clínico al momento del diagnóstico; mujeres afroamericanas tienen el porcentaje más bajo, de tan sólo 14%, mujeres

blancas tienen 36% y mujeres blancas hispanas tienen 37% (Bauer, Brown, Cress, Parise & Caggiano, 2007: p. 1725).

En cuanto a factores de riesgo, éstos se pueden clasificar en:

1. Sexo, edad, raza y medidas antropométricas.
2. Patología mamaria: Densidad mamaria e histopatología anormal mamaria previa.
3. Factores reproductivos: Menarquia temprana (antes de los 12 años de edad), menopausia tardía (luego de los 55 años de edad), nuliparidad y paridad luego de los 30 años de edad (Breast cancer, 2013).
4. Historia de cáncer de mama: Antecedentes patológicos familiares o personales de cáncer de mama. Familiares cercanos (madre, hermana o hija) con antecedentes de cáncer de ovario o mama, sobre todo si éste se presentó antes de los 50 años, duplica la posibilidad de adquirir la enfermedad (Breast Cancer, 2013). El riesgo también depende del número de familiares afectados, si se tiene un familiar en primer grado afectado el riesgo se duplica y si se tienen dos familiares de primer grado con cáncer el riesgo se triplica. Existe hasta un 10% de asociación entre el cáncer de mama y la historia familiar (Chen, 2013). Las mutaciones genéticas sólo se presentan en 5 a 6% de las pacientes. Los genes que se han visto involucrados son: BRCA1, BRCA2, p53, ATM y PTEN (Chen, 2013). En pacientes con fenotipo triple negativo la asociación entre mutaciones, sobretodo del gen BRCA1, se ha visto asociada en más del 20% (Carey, Carey, 2013).
5. Factores asociados al estilo de vida: Dieta, alcohol, tabaco, exposición a radiación, uso de AINEs o anticonceptivos orales, y terapia de reemplazo hormonal.

Muchos de los factores enumerados no sólo constituyen factores de riesgo sino que también influyen en la mortalidad luego del diagnóstico. Estos factores son: edad, raza, paridad, terapia de reemplazo hormonal, factores clínico-patológicos, factores dietéticos y consumo de alcohol y tabaco.

- Edad: Las mujeres tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar cáncer de mama en relación con los hombres (Chen, 2013). La frecuencia de esta enfermedad aumenta con la edad, siendo más común en mujeres mayores de 50 años (Breast cancer, 2013). En pacientes menores a 40 años se presenta tan sólo en 7%, sin embargo, ser una mujer joven duplica el riesgo de adquirir cáncer de mama triple negativo (Carey & Carey, 2013). Normalmente, el tipo de cáncer en pacientes jóvenes tiende a ser más agresivo y tiene una menor respuesta al

tratamiento (Wax, 2012). Además de constituir un importante factor de riesgo, también determina el porcentaje de supervivencia. Pacientes menores a 35 años tienen una menor supervivencia a los 5 años en comparación con mujeres diagnosticadas entre los 35 y 69 años (74.4% versus 83.3%). También se ha demostrado que la mortalidad aumenta en pacientes mayores a 65 años, esto se atribuye a numerosas comorbilidades, estadio de diagnóstico avanzado y discrepancias en el tratamiento (Foukakis & Bergh, 2013).

- Raza: La raza blanca tiene un ligero incremento de riesgo de cáncer en comparación con las afroamericanas, hispanas y asiáticas (Wax, 2012). Las afroamericanas tienden a presentar la enfermedad en estadios más avanzados y con peor pronóstico, por lo que presentan tasas de mortalidad más altas (32 vs 22 muertes por 100 000); normalmente en este grupo etario es más frecuente el cáncer de mama triple negativo en edades más tempranas (<40 años). Se ha encontrado una disparidad en cuanto incidencia y mortalidad por cáncer de mama entre diferentes razas; esto posiblemente se debe a factores asociados a falta de acceso a los servicios de salud, estilos de vida y estatus económico bajo (Cancer Health Disparities, 2008).

- Paridad: Una mujer que ha tenido un embarazo luego de los 30 años tiene el mismo riesgo de desarrollar cáncer que una mujer que no ha tenido hijos. Se ha propuesto la teoría de que la diferenciación celular que ocurre antes y después del embarazo protege la mama para desarrollar cáncer. Si se tiene un hijo en una edad muy tardía existe un factor estimulante sobre células que ya están desarrolladas completamente e incluso sobre células que ya presentan algún tipo de daño (Chen, 2013). Las mujeres nulíparas tienen tasas de mortalidad más altas (Phillips, Milne, West, Goodwin, Giles, Chang, Figueiredo, Friedlander, Keegan, Glendon, Apicella, O'Malley, Southey, Andrulis, John & Hopper, 2011). Sin embargo, si una mujer tuvo un hijo un año antes del diagnóstico la tasa de mortalidad también es alta en comparación con mujeres cuyos embarazos se presentaron algunos años antes (Whiteman, Hillis, Curtis, McDonald, Wingo & Marchbanks, 2004). Esto se puede dar por la exposición a estrógenos. Una exposición prolongada a estrógenos aumenta el riesgo de adquirir la enfermedad y empeora la supervivencia. Se ha planteado que los estrógenos promueven la vascularización y el crecimiento de las células cancerígenas. Otra propuesta reciente habla sobre un incremento en la angiogénesis y en el reclutamiento de las células estromales. Estos mecanismos se ven mediados por los receptores de estrógenos (Dolle, Daling & White, 2009).

Para el fenotipo triple negativo la nuliparidad se considera un factor protector y en el caso de mujeres que tienen hijos, el tener más de tres hijos incrementa el riesgo (Carey & Carey, 2013).

- Terapia de reemplazo hormonal: Tanto la terapia combinada como la de estrógenos solos está asociada a cáncer de mama, aunque la primera se ha visto que tiene un riesgo mayor (Breast cancer, 2013). El riesgo estimado es de 5-10% en cinco años, el riesgo aumenta dependiendo del número de años de exposición (Gómez, 2006: p. 151). La terapia de reemplazo hormonal también se ha visto relacionada con un aumento en la mortalidad. Sin embargo, el uso de estrógenos solos en mujeres histerectomizadas ha demostrado una disminución en el riesgo de incidencia y en la mortalidad de la enfermedad (Prevención de cáncer de mama, 2013).

- Factores clínico-patológicos: El tamaño del tumor, el número de nódulos presentes y la presencia de metástasis se han visto involucrados en la supervivencia a los 5 años de pacientes diagnosticadas con la enfermedad. Si el tumor mide menos de 2 cm la supervivencia es de 91% en comparación con tumores mayores a 5 cm, en los cuales la supervivencia es de tan sólo 63%. La nodularidad y la enfermedad metastásica influyen negativamente en la supervivencia independiente del tamaño del tumor (Foukakis & Bergh, 2013). Es importante mencionar que en mujeres con una densidad mamaria incrementada puede aumentar 6 veces el riesgo de adquirir la enfermedad en estadios más avanzados, lo que a su vez aumentaría la mortalidad. Esto se debe a que la detección de masas es más difícil por las características del tejido mamario (Breast Cancer, 2013).

- Factores dietéticos: Varias publicaciones fueron comparadas en un estudio realizado en Japón, en el cual se concluyó que alimentos con alto contenido graso están asociados a una mortalidad más alta de la enfermedad (Ishimoto, Nakamura & Miyoshi, 1994). Sin embargo, en otros estudios más recientes esta información es poco concluyente (Prevención de cáncer de mama, 2013).

- Alcohol y tabaco: Factores como el alcohol y tabaco también pueden influenciar en las tasas de supervivencia de los pacientes oncológicos. El alcohol disminuye la supervivencia en diferentes tipos de cáncer, sobretodo en cáncer de mama y páncreas. Se cree que aumenta la producción de estrógenos en mujeres pre y postmenopáusicas por lo que puede constituir un factor de riesgo de la enfermedad. También se han postulado otras teorías entre las que se

encuentran la alteración de las cadenas de ADN y alteraciones nutricionales que pueden intervenir en la respuesta del organismo hacia las células cancerígenas (Yu, Ostroff, Zhang, Tang & Schantz, 1997). No obstante, hay evidencia actual que indica que el consumo de alcohol no tiene impacto en la supervivencia de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, por lo que la información hasta el momento es inconclusa. Además, se ha demostrado que el consumo de bebidas alcohólicas en pequeñas cantidades reduce el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares lo que disminuiría la mortalidad global de las pacientes oncológicas (Woodward, 2013). En cuanto al tabaco, hay evidencia en la que se observa una relación directa entre mortalidad, tabaquismo y cáncer, especialmente en el caso de cáncer de mama y próstata. Sin embargo, en otros estudios se concluyó que el riesgo sólo aumenta en mujeres que han tenido exposición antes de los 20 años, mujeres premenopáusicas que iniciaron el consumo antes del primer embarazo o que tuvieron una exposición prolongada antes del diagnóstico (Chen, 2013) y en otros estudios se demostró que no hay evidencia significativa (Wartenberg, Calle, Thun, Health, Lally & Woodruff, 2000). El ser fumadora pasiva aún tiene evidencia poco concluyente (Chen, 2013). En el caso de las pacientes triple negativas la relación con alcohol y tabaco es poco concluyente (Kabat, Kim, Philipps, Li, Messina, Wactawski, Kuller, Simon, Yasmeen, Wassertheil & Rohan, 2011).

De todos los factores de riesgo enumerados, se van a tomar en cuenta algunos que constan en el modelo de Gail. Este modelo es una herramienta que permite determinar el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama in situ e invasor en los siguientes 5 años hasta la edad de 90 años (Fletcher, 2013). Fue nombrado así por su creador, el Dr. Mitchell Gail, quien creó el modelo en 1989 a partir de un programa de tamizaje llamado BCDDP en el cual se enrolaron a 284 780 mujeres de raza blanca y afroamericana. Desde entonces se han realizado varias modificaciones del modelo (Gómez, 2006: p. 154). Entre los factores que se incluyen se encuentran: edad actual, edad de la menarquia, edad del primer embarazo, número de familiares de primer grado con cáncer de mama, número de biopsias de mama previas, biopsias que demuestren hiperplasia atípica y raza. La sensibilidad de modelo va de 28-44% y su especificidad va de 66-88% (Fletcher, 2013). Además, se van a analizar factores de riesgo modificables como el alcohol y el tabaco debido a que, como se mencionó anteriormente, se ven asociados con un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad y de influenciar en la mortalidad.

Finalmente, se van a analizar niveles de hemoglobina y plaquetas debido a que constituyen factores importantes que influyen en la calidad de vida de los pacientes con cáncer y en algunos estudios se ha comprobado su relación con el pronóstico de la enfermedad. En un estudio realizado en el 2006, se pudo observar que las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario con niveles de hemoglobina previos al inicio de la quimioterapia menores a 10 mg/dl presentaron un hazard ratio de 2,02 para recurrencia y de 2,49 para muerte. Los hallazgos indican que valores bajos de hemoglobina constituyen un factor independiente de progresión de la enfermedad y de la supervivencia (Di Maio, Pisano, Tambaro, Greggi, Casella, Larelli, Formato, Vincenzo, Perrone & Pignata, 2006: p. 1585). Similares resultados se han encontrado para cáncer de cérvix y endometrio. Por otro lado, los niveles de plaquetas sobre las 400 000/uL se han relacionado con peor pronóstico en cáncer de ovario y cérvix. Además, se demostró que mientras más avanzado es el estadio clínico de la enfermedad los niveles plaquetarios son más elevados (Gücer, Tamussino, Keil, Balkanli-Kaplan & Yüce, 2004: p. 2055-2056).

El propósito del estudio

Mediante el siguiente estudio se espera conocer el porcentaje de mortalidad asociado al cáncer de mama en pacientes mayores de 20 años en el periodo de dos años del área de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín. También se quiere saber el porcentaje de mortalidad asociado al fenotipo triple negativo. Finalmente, se comprobará si existe o no relación entre factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, con la mortalidad de la enfermedad. Se ha demostrado que la alteración de algunos factores de riesgo puede disminuir la mortalidad de la enfermedad, lo que mejoraría el pronóstico de las pacientes y su calidad de vida; además, disminuirá gastos a nivel de salud lo que repercutiría en la economía individual de cada paciente y del país en general. No se han realizado estudios similares en el Ecuador, aunque si se conoce la incidencia de la enfermedad.

Presunciones del autor del estudio

En el presente estudio se presume que los datos recogidos por los médicos del Hospital Carlos Andrade Marín son correctos y válidos; y se presume que algunos estudios hechos en otros países pueden ser utilizados como fundamento en el contexto ecuatoriano.

En el siguiente capítulo se encuentra la metodología de la investigación, seguido de lo cual se presentará el análisis de los datos encontrados y las conclusiones del estudio.

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Entre agosto del 2011 a agosto del 2013 se evaluaron a las pacientes del área de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, Ecuador. El hospital fue elegido debido a que es un establecimiento de recepción nacional, además se lo escogió por razones de logística en base al investigador.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico, cuyo objetivo es determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad del cáncer de mama en usuarias del Hospital Carlos Andrade Marín. Se hizo especial énfasis en la mortalidad vinculada al fenotipo triple negativo como factor de riesgo.

Herramienta de la investigación

La información del presente trabajo fue obtenida de historias clínicas del sistema AS400 de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en los últimos 2 años en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito. Se pidió autorización al jefe del área de Oncología para poder obtener los datos de las historias clínicas. La información fue confidencial, no se reveló el nombre o la identidad de las pacientes y sólo se usaron los datos necesarios y pertinentes para la investigación. Para obtener los datos de la mortalidad se utilizaron los nombres completos de las pacientes y sus números de cédula de identidad, con los cuales se acudió al Registro Civil para verificar si la paciente falleció o no. Una vez obtenida esta información se eliminaron todos los datos mencionados. El acceso a la información fue restringida, sólo los miembros del comité y el investigador conocieron los datos de la investigación. Se respetó la anonimidad de las pacientes. Una vez aprobado y entregado el proyecto de tesis toda la información de las pacientes fue eliminada.

Descripción de participantes

En el estudio participaron aproximadamente 400 personas. Los criterios de inclusión son: mujeres diagnosticadas con cáncer de mama independientemente del estadio clínico (ver criterios diagnósticos a continuación) y que cumplen todos los siguientes enunciados: edad

mayor de 20 años, antecedentes familiares de cáncer de mama (sólo familiares de primer grado), nulíparas o multíparas, alcoholismo actual o pasado, tabaquismo actual o pasado y que cuentan con niveles de hemoglobina y plaquetas previas al inicio de la quimioterapia y con registro del fenotipo en el estudio histopatológico. Como se mencionó en el capítulo I, algunos de los datos que se van a analizar son parte del modelo de Gail, sin embargo, se van a realizar algunos ajustes debido a problemas en la obtención de las variables a partir de las historias clínicas. Los criterios de exclusión son: sexo masculino, pacientes que ya hayan recibido tratamiento de quimioterapia previo y pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

El cáncer de mama se va a determinar mediante el resultado histopatológico en donde se reporte la presencia de células epiteliales malignas en una o dos mamas. Para establecer el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo se requiere comprobar la negatividad de los receptores mediante inmunohistoquímica. La negatividad se define como una tinción menor al 1% de las células para los receptores hormonales y para el HER2 (Carey & Carey, 2013).

Las variables que se van a analizar en el estudio incluyen: edad (años), antecedentes familiares de cáncer de mama (variable dicotómica; si, no), edad de menarquia (años), número de gestas, factores asociados al estilo de vida entre los que se incluyen: alcohol (variable dicotómica; si, no) y tabaco (variable dicotómica; si, no; se valorará también pacientes que son fumadoras pasivas). Por último, se van a evaluar los niveles de hemoglobina (mg/dl) y plaquetas (#/uL) al momento de hospitalización, previo tratamiento y el fenotipo del cáncer de mama (variable dicotómica; si, no). La variable dependiente es la mortalidad.

Para el análisis se va a trabajar con todas las variables como si fueran categóricas, por lo que las siguientes variables van a tener los siguientes puntos de corte: edad 40 años, edad de menarquia 12 años, niveles de hemoglobina 11 mg/dl y niveles de plaquetas 400 000/uL. La evidencia que sustenta estos puntos de corte se detalla en el capítulo I. Se va a realizar regresión logística simple para determinar el impacto de cada factor de riesgo con la mortalidad por cáncer de mama. En el modelo ajustado se incluyeron todas las variables que obtuvieron un valor p menor a 0,05 y a todas las demás variables. Se va a trabajar con el programa estadístico SPSS.

Fuentes y recolección de datos

Se creó una base de datos en Excel utilizando una numeración codificada de los pacientes, de esta manera no se utilizaron nombres ni números de historias clínicas o de cédula de identidad. Los datos fueron almacenados en la computadora personal de la investigadora, la cual tiene clave de acceso; no crearon respaldos de la información.

Además, se ha solicitado la aprobación del Comité de Bioética de la USFQ, quien podrá tener acceso a los datos de esta investigación para supervisar que los métodos y procedimientos aprobados se estén cumpliendo.

Presupuesto

El presupuesto total de la investigación es de aproximadamente treinta dólares, de los cuales diez dólares se dispondrán para fotocopias e impresiones y veinte dólares para pago de transporte y parqueaderos. El monto en su totalidad será cubierto por la investigadora del proyecto. No se necesitaron fondos de instituciones externas.

CAPÍTULO III
RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

CAPÍTULO III: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Entre el 01 de agosto del 2011 y el 31 de agosto del 2013 se identificaron a 565 mujeres con cáncer de mama en el área de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, de las cuales se descartaron a 102 (18,05%) pacientes debido a los criterios de exclusión y quedaron 463 pacientes para el análisis estadístico. Cerca del 10% de las pacientes eran menores de 40 años al momento del diagnóstico; la media de edad fue de 56 años. Aproximadamente el 16% de las participantes presentaron fenotipo triple negativo y la mortalidad total fue de 11%. La mayoría tuvieron la menarquia luego de los 12 años, más de un hijo, antecedentes familiares negativos y no presentaron hábitos dañinos como alcohol o tabaco. Además, en cuanto a exámenes de laboratorio al ingreso previo al tratamiento, el 2,59% tenía valores de hemoglobina bajos y aproximadamente 15% de las pacientes tenían valores de plaquetas alterados (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales del estudio

Variable	Niveles de la variable	n	%	Media	DE [^]
Edad (años)	< 40	48	10,36	56,23	12,677
	> 40	415	89,64		
Edad de menarquia (años)	Mayor a 12	287	61,99	13,21	1,741
	Menor o igual a 12	176	38,01		
# Gestas	Nulípara	60	12,96	2,96	2,093
	Mayor o igual a 1	403	87,04		
APF*	Positivos	89	19,22	-	-
	Negativos	374	80,78		
Alcohol	Si	92	19,87	-	-
	No	371	80,13		
Tabaco	Si	83	17,93	-	-
	No	380	82,07		
Hemoglobina mg/dl	< 11	12	2,59	14,4	1,394
	> 11	451	97,41		
Plaquetas x uL	< 400 000	393	84,89	311 160	101 249
	> 400 000	70	15,11		
Fenotipo triple negativo	Positivo	75	16,20	-	-
	Negativo	388	83,80		
Mortalidad	Si	52	11,23	-	-
	No	411	88,77		

* Antecedentes patológicos familiares
[^] Desviación estándar

Tomando en cuenta solamente a las pacientes con fenotipo triple negativo, la mortalidad fue de aproximadamente 20%. Se presentó con más frecuencia en mujeres mayores de 40 años, con edades de menarquia tempranas, con más de un hijo, sin antecedentes familiares y que no fumaban ni bebían alcohol. En cuanto a exámenes de laboratorio, la mayoría presentó niveles de hemoglobina y plaquetas normales al momento del diagnóstico. La media de la edad fue de 55 años; la edad de menarquia y el número de gestas comparten medias similares al total global (Tabla 2).

Tabla 2. Características generales de las pacientes con fenotipo triple negativo

Variable	Niveles de la variable	n	%	Media	DE
Edad (años)	< 40	8	10,67	54,95	12,521
	> 40	67	89,33		
Edad de menarquia (años)	Mayor a 12	25	33,33	13,33	1,711
	Menor o igual a 12	50	66,67		
# Gestas	Nulípara	8	10,67	3,08	2,161
	Mayor o igual a 1	67	89,33		
APF*	Positivos	14	18,67	-	-
	Negativos	61	81,33		
Alcohol	Si	20	26,67	-	-
	No	55	73,33		
Tabaco	Si	12	16	-	-
	No	63	84		
Hemoglobina mg/dl	< 11	3	4	14,01	1,497
	> 11	72	96		
Plaquetas x uL	< 400 000	56	74,67	320 320	118 447
	> 400 000	19	25,33		
Mortalidad	Si	15	20	-	-
	No	60	80		

* Antecedentes patológicos familiares
 ^ Desviación estándar

En el análisis realizado con regresión logística, tomando en cuenta a todas las variables como categóricas, se puede observar que el fenotipo triple negativo y la edad fueron los únicos con valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$). El OR univariable para la edad no arrojó datos significativos, sin embargo, el OR ajustado tuvo valores de 6,75 (IC 95% 0,905 – 50,299; valor p 0,000). El OR del fenotipo fue de 2,38 (IC 95% 1,228 – 4,584; valor p 0,010), el OR ajustado para la misma variable fue de 2,43 (IC 95% 0,483 – 4,779; valor p 0,010) (Tabla 3).

Tabla 3. Mortalidad de distintas variables

Factor de riesgo		Mortalidad		Sobrevivencia		OR univariable (IC 95%)	Valor p	OR ajustado (IC 95%)	Valor p
		n	%	n	%				
Edad	<40 años	1	2,08	47	97,92	6,59 (0,889 - 48,819)	0,065	6,75 (0,905 - 50,299)	0,000
	>40 años	51	12,29	364	87,71				
Edad de menarquia	<12 años	19	6,62	268	93,38	1,07 (0,590 - 1,952)	0,816	1,03 (0,560 - 1,903)	0,918
	>12 años	33	18,75	143	81,25				
# Gestas	Nulípara	7	11,67	53	88,33	1,05 (0,450 - 2,449)	0,909	1,09 (0,459 - 2,631)	0,831
	> o igual a 1	45	11,17	358	88,83				
APF*	Positivos	9	10,11	80	89,89	1,15 (0,541 - 2,466)	0,710	1,11 (0,508 - 2,409)	0,800
	Negativos	43	11,49	331	88,51				
Alcohol	Si	11	11,96	81	88,04	1,09 (0,539 - 2,218)	0,806	1,07 (0,469 - 2,448)	0,868
	No	41	11,05	330	88,95				
Tabaco	Si	9	10,84	74	89,16	1,05 (0,490 - 2,244)	0,902	1,14 (0,468 - 2,754)	0,778
	No	43	11,32	337	88,68				
Hemoglobina	<11 mg/dl	2	16,67	10	83,33	1,60 (0,342 - 7,534)	0,549	1,59 (0,304 - 8,432)	0,580
	>11 mg/dl	50	11,09	401	88,91				
Plaquetas	<400 000/uL	45	11,45	348	88,55	1,16 (0,502 - 2,699)	0,724	1,42 (0,572 - 3,499)	0,453
	>400 000/uL	7	10	63	90				
Fenotipo	Positivo	15	20	60	80	2,38 (1,228 - 4,584)	0,010	2,43 (0,483 - 4,779)	0,010
	Negativo	37	9,54	351	90,46				

* Antecedentes patológicos familiares

Tomando en cuenta sólo al fenotipo triple negativo, se puede observar ninguna de las variables tiene valores significativos (Tabla 4).

Tabla 4. Mortalidad de distintas variables para el fenotipo triple negativo

Factor de riesgo		Mortalidad		Sobrevivencia		OR univariable (IC 95%)	Valor p	OR ajustado (IC 95%)	Valor p
		n	%	n	%				
Edad	<40 años	0	0	8	100	4,6x10 ⁸ (0)	0,999	4,1x10 ⁸ (0)	0,999
	>40 años	15	22,38	52	77,62				
Edad de menarquia	<12 años	6	24	19	76	1,44 (0,447 - 4,628)	0,542	1,55 (0,446 - 5,369)	0,492
	>12 años	9	18	41	82				
# Gestas	Nulípara	1	12,50	7	87,50	1,85 (0,210 - 16,291)	0,580	2,82 (0,300 - 26,399)	0,365
	> o igual a 1	14	20,89	53	79,11				
APF*	Positivos	2	14,29	12	85,71	1,63 (0,323 - 8,191)	0,556	1,07 (0,189 - 6,096)	0,937
	Negativos	13	21,31	48	78,69				
Alcohol	Si	3	15	17	85	1,58 (0,396 - 6,308)	0,516	1,68 (0,210 - 13,497)	0,624
	No	12	21,82	43	78,18				
Tabaco	Si	2	16,67	10	83,33	1,29 (0,253 - 6,677)	0,753	1,21 (0,086 - 12,069)	0,987
	No	13	20,63	50	79,37				
Hemoglobina	<11 mg/dl	1	33,33	2	66,67	2,08 (0,175 - 24,473)	0,563	2,53 (0,167 - 38,341)	0,504
	>11 mg/dl	14	19,44	58	80,56				
Plaquetas	<400 000/uL	13	23,21	43	76,79	2,57 (0,523 - 12,623)	0,389	2,58 (0,437 - 15,177)	0,296
	>400 000/uL	2	10,53	17	89,47				

* Antecedentes patológicos familiares

Al realizar una comparación entre variables no modificables como edad, edad de menarquia, número de gestas y antecedentes patológicos familiares de las pacientes con fenotipo triple negativo se puede observar que el único valor estadísticamente significativo fue la edad (OR: 1,076; IC 95% 1,020 - 1,134; valor p 0,007) (Tabla 5). También se realizaron

comparaciones en pacientes triple negativas y variables modificables como alcohol y tabaco y variables de laboratorio como plaquetas y hemoglobina, sin embargo, ninguno de los datos fue estadísticamente significativo (Tabla 6 y Tabla 7). Luego se realizaron las mismas comparaciones pero con pacientes sin fenotipo triple negativo, la única variable con valores significativos fue la edad (OR: 1,038; IC 95% 1,011 – 1,068; valor p 0,007) (Tabla 8). Ninguna otra comparación arrojó datos de importancia (Tabla 9 y Tabla 10). La regresión logística fue realizada tomando en cuenta a todas las variables como categóricas.

Tabla 5. Comparación de mortalidad entre variables no modificables (edad, edad de menarquia, gestas y APF) para el fenotipo triple negativo

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor p
Edad	1,076	1,020 – 1,134	0,007
Edad de menarquia	1,167	0,805 – 1,695	0,414
# Gestas	1,117	0,849 – 1,470	0,428
APF*	1,647	0,298 – 9,099	0,567

* Antecedentes patológicos familiares

Tabla 6. Comparación de mortalidad entre variables modificables (alcohol y tabaco) para el fenotipo triple negativo

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor p
Fuma y toma	1,285	0,244 – 6,761	0,767
Fuma, no toma	4,6x10 ⁸	0	1
Toma, no fuma	2,286	0,259 – 20,134	0,456
No toma, ni fuma	1	1,000 – 1,000	0,896

Tabla 7. Comparación de mortalidad entre variables no modificables (hemoglobina y plaquetas) para el fenotipo triple negativo

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor p
Hemoglobina	1,029	0,673 – 1,575	0,892
Plaquetas	1	1,000 – 1,000	0,111

Tabla 8. Comparación de mortalidad entre variables no modificables (edad, edad de menarquia, gestas y APF) para pacientes sin fenotipo triple negativo

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor p
Edad	1,038	1,011 – 1,068	0,007
Edad de menarquia	1,142	0,950 – 1,373	0,155
# Gestas	1,017	0,868 – 1,192	0,834
APF*	1,038	0,432 – 2,492	0,935
<i>* Antecedentes patológicos familiares</i>			

Tabla 9. Comparación de mortalidad entre variables modificables (alcohol y tabaco) para pacientes sin fenotipo triple negativo

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor p
Fuma y toma	1,193	0,392 – 3,634	0,756
Fuma, no toma	1,049	0,299 – 3,671	0,940
Toma, no fuma	1,269	0,416 – 3,881	0,674
No toma, ni fuma	1	1,000 – 1,000	0,966

Tabla 10. Comparación de mortalidad entre variables no modificables (hemoglobina y plaquetas) para pacientes sin fenotipo triple negativo

Factor de riesgo	OR	IC 95%	Valor p
Hemoglobina	1,079	0,836 – 1,392	0,561
Plaquetas	1	1,000 – 1,000	0,692

CAPÍTULO IV
DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Detalles del análisis

En el actual estudio realizado en un periodo de dos años, desde agosto del 2011 hasta agosto del 2013 en el área de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito, se evaluó la mortalidad por cáncer de mama asociada a diversos factores de riesgo en 463 pacientes. Los únicos factores de riesgo estadísticamente significativos para la mortalidad fueron la edad y el fenotipo triple negativo, los cuales se detallan a continuación.

En cuanto a la edad, se encontró que la mortalidad por cáncer de mama es más frecuente en mujeres mayores a 40 años, se presentó aproximadamente en 10% de mujeres menores de 40 años versus 90% en mujeres mayores de 40 años; datos que son similares a los demostrados en estudios previos, en donde el porcentaje de mujeres jóvenes con cáncer de mama es de aproximadamente 7% (Carey & Carey, 2013). La mortalidad total fue de 52 pacientes, es decir, de 11%; de este total, sólo una paciente era menor de 40 años. El OR ajustado por edad, edad de menarquia, número de gestas, antecedentes patológicos familiares, alcohol, tabaco, niveles de hemoglobina y plaquetas y fenotipo triple negativo, demostró que hay 6,75 veces más probabilidad de que una mujer diagnosticada con cáncer de mama muera si es que tiene más de 40 años (IC 95% 0,905 – 50,299; valor p 0,000). Según la evidencia investigada esto es contradictorio, ya que usualmente la mortalidad es más alta en mujeres jóvenes (Wax, 2012). Sin embargo, la mortalidad en pacientes mayores de 65 años puede incrementar debido a distintas comorbilidades que influyen en la mortalidad total (Foukakis & Bergh, 2013).

Según la evidencia, del 10 al 15% de los casos presentan negatividad para los tres tipos de receptores (estrógenos, progesterona y HER 2), lo que se conoce como fenotipo triple negativo (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 92). En el actual estudio el porcentaje es muy similar, encontrándose una prevalencia de 16,20%. En cuanto a supervivencia, las mujeres con fenotipo triple negativo tuvieron un porcentaje de supervivencia del 80%, sin embargo, este porcentaje puede verse afectado por la edad al momento de diagnóstico, raza, paridad y mutaciones genéticas (Carey & Carey, 2013); en el actual estudio solamente se hizo distinción con la edad como se detalla más adelante. Como se

mencionó, el 70% de las muertes se produce en los primeros cinco años luego de establecido el diagnóstico (Bauer, Brown, Cress, Parise & Caggiano, 2007: p. 1725), pero en esta investigación sólo se estudiaron pacientes en el periodo de dos años. El OR univariable obtenido fue de 2,38 (IC 95% 1,228 – 4,584; valor p 0,010), lo que indica que una paciente con fenotipo triple negativo tiene 2,38 veces más riesgo de morir en comparación con las pacientes sin el fenotipo. El OR multivariable, es decir, el que se realizó con edad, edad de menarquia, número de gestas, antecedentes patológicos familiares, alcohol, tabaco, niveles de hemoglobina y plaquetas y fenotipo triple negativo fue de 2,43 (IC 95% 0,483 – 4,779; valor p 0,010), visto de otra manera esto significa que el riesgo de mortalidad es 143% mayor en mujeres con el fenotipo triple negativo. Esta información concuerda con estudios previos, ya que éste se asocia con menor supervivencia debido a que tiene un mayor tamaño, un grado histológico alto, una mal diferenciación y una pobre respuesta al tratamiento (Quirós, Jiménez, Jiménez, Monge & Salazar, 2010: p. 92). Además, se ha visto relacionado a una mayor tasa de metástasis y recurrencia a distancia (Siamak, Fatemeh, Toofan, Hossein, Behrouz & Davood, 2011). Aproximadamente el 11% de las pacientes eran menores de 40 años al momento del diagnóstico. Usualmente esta patología se presenta con más frecuencia en mujeres jóvenes en comparación con tumores con expresividad hormonal positiva (Carey & Carey, 2013). Sin embargo, en un estudio iraní se demostró que la media para la edad de presentación de este tipo de cáncer se encontraba sobre los 50 años (Siamak, Fatemeh, Toofan, Hossein, Behrouz & Davood, 2011). El 20% de muertes se presentaron en mujeres mayores a 40 años, ninguna mujer joven con este fenotipo murió. Esta información es contradictoria con la información obtenida previamente, ya que usualmente la enfermedad es más mortal en mujeres jóvenes debido a la negatividad para los tres tipos de receptores, lo que se asocia a proliferación celular aumentada y porque muchas veces el diagnóstico se establece en estadios avanzados de la enfermedad (Wax, 2012).

Finalmente, al realizar el análisis de las variables no modificables como edad, edad de menarquia, gestas y antecedentes patológicos familiares se encontró que la edad fue la única con valores estadísticamente significativos, tanto para las pacientes con el fenotipo triple negativo como para las mujeres sin el fenotipo. Para las pacientes triple negativas el OR fue de 1,076 (IC 95% 1,020 – 1,134; valor p 0,007), es decir, que las pacientes mayores de 40 años tienen 1,076 veces más probabilidad de morir en comparación con las pacientes jóvenes. Esto

es contradictorio a la evidencia actual, sin embargo, como se mencionó la mortalidad en pacientes mayores puede estar asociada a otras causas. Para las pacientes sin el fenotipo el OR para la edad fue de 1,038 (IC 95% 1,011 – 1,068; valor p 0,007). En definitiva, en todos los análisis realizados la edad y el fenotipo siempre arrojaron datos significativos, por lo que constituyen importantes factores de riesgo asociados con la mortalidad para las mujeres con cáncer de mama; datos que concuerdan con estudios previos como ya se mencionó.

A continuación se va a realizar un análisis de las demás variables. Pese a que no tuvieron valores significativos es importante mencionarlas y analizar los resultados con la evidencia actual. Aproximadamente el 38% de las pacientes presentaron una edad de menarquia menor a 12 años, de las cuales el 6,62%, es decir, 19 pacientes murieron. El 87% de las pacientes tuvieron uno o más hijos. De las mujeres nulíparas, el 11,67% murieron, en comparación con el 11,17% de mujeres con hijos. Pese a que la nuliparidad es un factor que aumenta la mortalidad no se diferenció el tiempo entre el último embarazo y el diagnóstico, lo que también altera la supervivencia (Chen, 2013). Como se puede observar, hay una diferencia muy pequeña en mortalidad entre los dos grupos. El 19% de las pacientes tuvieron antecedentes patológicos familiares, de ellas el 10% murió. La diferencia no es muy grande en comparación con las mujeres sin antecedentes en cuyo caso el porcentaje de muerte fue del 11%. La relación entre cáncer de mama e historia familiar es de aproximadamente 10% (Chen, 2013); el riesgo aumenta dependiendo del número de familiares y la edad de presentación de la enfermedad (Breast Cancer, 2013). En investigaciones previas no se ha establecido una relación directa entre los antecedentes familiares y la mortalidad; datos similares se encontraron en el presente estudio.

En varios estudios se demostró que el alcohol aumenta la mortalidad en diferentes tipos de neoplasias (Yu, Ostroff, Zhang, Tang & Schantz, 1997), sin embargo, en investigaciones más actualizadas se contradice esta relación (Woodward, 2013). En el presente estudio no se encontraron datos significativos. Aproximadamente el 20% de las pacientes bebían alcohol; la diferencia entre mortalidad entre el grupo que bebía y que no bebía es poca (12% versus 11%). En cuanto al tabaco, hay evidencia contradictoria. Algunos autores demostraron la relación entre mortalidad y tabaquismo (Chen, 2013), pero también hay autores que contradicen estos resultados (Wartenberg, Calle, Thun, Health, Lally & Woodruff, 2000). En el actual estudio no se diferenció el tiempo de exposición ni el número de unidades diarias,

sin embargo, no se obtuvieron resultados relevantes. Las pacientes que fumaban constituían el 18% del total. La mortalidad entre las pacientes expuestas y no expuestas no mostró grandes diferencias; 7,84% para las mujeres fumadoras y 8,22% para las mujeres no fumadoras. En definitiva, los resultados encontrados en relación a los hábitos son similares a los datos de investigaciones pasadas, la evidencia es poco concluyente.

Niveles de hemoglobina bajos se han visto asociados a una menor supervivencia en pacientes con cáncer de ovario (Di Maio, Pisano, Tambaro, Greggi, Casella, Larelli, Formato, Vincenzo, Perrone & Pignata, 2006: p. 1585). En el caso de las plaquetas, niveles altos se han visto relacionados con mayor mortalidad en cáncer de cérvix y endometrio (Gücer, Tamussino, Keil, Balkanli-Kaplan & Yüce, 2004: p. 2055-2056). En el presente estudio se querían analizar estas variables para ver si hay o no una relación con las tasas de mortalidad. El 97% de las pacientes tuvieron niveles de hemoglobina normales. La mortalidad en las pacientes con hemoglobina menos de 11 mg/dl fue de 8,02% en comparación con las pacientes con valores normales en donde la mortalidad fue de 4,99%. El 85% de las mujeres en el estudio tuvieron niveles de plaquetas normales. En este grupo la mortalidad fue mayor, sin embargo, no existe mucha diferencia entre los dos grupos (8,99% versus 7,73%). La evidencia con las variables de laboratorio no es concluyente, esto se puede deber a que los datos encontrados eran para otros tipos de cáncer ginecológicos.

También se realizó un análisis comparando todas las variables con el fenotipo triple negativo y se obtuvieron los siguientes resultados. Según una publicación realizada en Texas, las mujeres con el fenotipo triple negativo, edad de menarquia más temprana y múltiples gestas aumentan su riesgo de mortalidad (Peguero & González, 2008). En el presente estudio, aproximadamente el 33% de las pacientes eran menores a 12 años al momento de la menarquia. El 24% de muertes se presentaron en mujeres con menarquia menor a 12 años, en comparación con el 18% de muertes en mujeres con menarquias tardías. El 10,67% de las pacientes eran nulíparas y de este grupo el 12,50% murió. De las pacientes con una o más gestas el porcentaje de muerte fue de 20,89%. Esta diferencia concuerda con estudios previos, en donde se demostró que la nuliparidad es un factor protectorio (Carey & Carey, 2013). Casi el 19% de las mujeres del estudio tenían antecedentes patológicos familiares, de éstas, el 14,29% murieron. El resto de mujeres tuvo una mortalidad de 21,31%. Las pacientes con fenotipo triple negativo son más propensas a tener antecedentes familiares positivos, sin

embargo, esto no influye en la supervivencia (Boyle, 2012: p. 9). En el presente estudio se observaron datos similares.

El consumo de alcohol y tabaco en otras publicaciones no se relacionó con evidencia significativa en cuanto a mortalidad (Kabat, Kim, Philipps, Li, Messina, Wactawski, Kuller, Simon, Yasmeen, Wassertheil & Rohan, 2011). En el actual estudio los resultados fueron similares. El 26,67% de las pacientes consumían alcohol. La mortalidad entre las pacientes que consumían bebidas alcohólicas fue de 15% en contraste con las mujeres que nunca bebieron, en las cuales la mortalidad fue de aproximadamente 22%. El 16% de las pacientes fumaban, en ellas la mortalidad fue de casi el 17%. Las pacientes no fumadoras tuvieron una mortalidad más alta, de 20%.

El 4% tenía niveles de hemoglobina bajos. Pese al bajo porcentaje de pacientes anémicas, la mortalidad en este grupo fue alta en comparación con las pacientes con niveles de hemoglobina normales (33,33% versus 19,44%). En cuanto a los niveles plaquetarios, el 25% tenía niveles elevados al momento del diagnóstico, la mortalidad en este grupo fue de 10,53%. El resto de pacientes con niveles de plaquetas normales tuvieron una mortalidad de 23,21%. Como se explicó previamente, el análisis de los niveles de hemoglobina y plaquetas se realizó para comprobar su relación con la mortalidad como en otros tipos de cáncer ginecológicos, pero en la actual investigación no se encontraron resultados significativos.

Importancia del estudio

Potencialmente este estudio podría contribuir a la modificación de algunos factores asociados con la mortalidad del cáncer de mama. Además, mediante los datos obtenidos ahora se conoce el porcentaje de mortalidad de la enfermedad y su asociación con ciertas variables. El beneficio es para todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, para la sociedad en general y para la comunidad médica de todo el país.

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

Respuesta a las preguntas de la investigación

El porcentaje de mortalidad de la enfermedad en general fue de 11%. De todas las variables analizadas solamente dos tuvieron datos estadísticamente significativos, la edad y el fenotipo triple negativo. Las pacientes menores de 40 años tuvieron una mortalidad de 2,08% en comparación con las pacientes mayores de 40 años, en cuyo caso la mortalidad fue de 12,29%. Para el fenotipo triple negativo la mortalidad fue de 20%. El riesgo de mortalidad de una mujer con cáncer de mama mayor de 40 años es 6,75 veces más que una mujer joven. En el caso de las pacientes con el fenotipo triple negativo el riesgo de muerte es de 2,38 veces más. Debido a que estos factores no pueden modificarse no se puede establecer ningún programa de prevención para disminución de la mortalidad.

Limitaciones del estudio

Debido a historias clínicas incompletas o a pacientes transferidas de otras instituciones una gran cantidad de participantes fueron eliminadas del estudio por los criterios de exclusión. La cantidad de años de la investigación fue muy corta para realizar un estudio más exhaustivo. La cantidad de pacientes fallecidas fue pequeña, lo cual dificultó el análisis de datos para algunas variables. El manejo del programa SPSS fue limitado debido al poco conocimiento acerca de sus beneficios y función.

Recomendaciones para futuros estudios

Se podría aumentar el número de años de investigación para realizar comparaciones más precisas con literatura extranjera, en donde los estudios son de mínimo cinco años. Se podría aumentar el número de hospitales, ciudades e incluso provincias para tener un conocimiento más global de la enfermedad a nivel de todo el país. Se podrían incluir otras variables asociadas con la mortalidad en cáncer de mama, como estadio clínico y tipo histológico.

REFERENCIAS

- Anders, C. & Carey, L. (2010). Understanding and Treating Triple Negative Breast Cancer. *NIH*, 22 (11), pp. 1233-1243. Extraído el 09/09/2013 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2868264/>
- Bauer, K. Brown, M. Cress, R. Parise, C. & Caggiano, V. (2007). Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-Negative, progesterone receptor (PR)-Negative, and HER2-Negative invasive breast cancer, the so-called Triple-Negative Phenotype. *California Cancer Registry*, 109 (9), pp. 1721-1728. Extraído el 17/09/2013 desde <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22618/full>
- Boyle, P. (2012). Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology*, 23 (6), pp. 3-12. Extraído el 30/11/2013 desde http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_6/vi7.full.pdf+html
- Breast cancer. (2013). *Mayo clinic staff*. Extraído el 09/09/2013 desde <http://www.mayoclinic.com/health/breast-cancer/DS00328/METHOD=print&DSECTION=all>
- Cancer Health Disparities. (2008). *National Cancer Institute*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/disparities/cancer-health-disparities>
- Carey, A. & Carey, L. (2013). Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2 negative (Triple-negative) breast cancer. *Uptodate*. Extraído el 14/09/2013 desde <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-t...breast+cancer&selectedTitle=1%7E18&view=print&displayedView=full>

- Chen, W. (2013). Factors that modify breast cancer risk in women. *Uptodate*. Extraído el 10/09/2013 desde <http://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-can...young+women&selectedTitle=1%7E150&view=print&displayedView=full>
- Di Maio, M. Pisano, C. Tambaro, R. Greggi, R. Casella, G. Laurelli, G. Formato, R. Vincenzo, R. Perrone, F. & Pignata, S. (2006). The prognostic role of pre-chemotherapy hemoglobin level in patients with ovarian cancer. *Frontiers of Bioscience*, 11 (1), pp. 1585-1590. Extraído el 28/09/2013 desde <http://www.bioscience.org/2006/v11/af/1906/fulltext.htm>
- Dolle, J. Daling, J. & White, E. (2009). Risk factors for triple negative breast cancer in women under age of 45 years. *Cancer Epidemiology, biomarkers and prevention*. Extraído el 10/09/2013 desde <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/4/1157>
- El Ministerio de Salud comprometido en la lucha contra el cáncer de mama. (2012). *Ministerio de Salud Pública del Ecuador*. Extraído del 09/09/2013 desde <http://www.salud.gob.ec/el-ministerio-de-salud-comprometido-en-la-lucha-contr-el-cancer-de-mama/>
- Fletcher, S. (2013). Risk prediction models for breast cancer screening. *Uptodate*. Extraído el 18/09/2013 desde <http://www.uptodate.com/contents/risk-prediction-models-for-bre...ung+women&selectedTitle=35%7E150&view=print&displayedView=full>
- Foukakis, T. & Bergh, J. (2013). Prognostic and predictive factors in early, non-metastatic breast cancer. *Uptodate*. Extraído el 05/07/2013 desde http://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-early-non-metastatic-breast-cancer?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=breast+cancer+mortality+factors&search=mortality+factors+breast+cancer&selectedTitle=14%7E150&provider=google

- Gücer, F. Tamussino, K. Keil, F. Balkanli-Kaplan, P. & Yüce, M. (2004). Thrombocytosis in Gynecologic Malignancies. *Anticancer Research*, 24 (1), pp. 2053-2060. Extraído el 25/09/2013 desde <http://ar.iiarjournals.org/content/24/3B/2053.full.pdf>
- Ishimoto, H. Nakamura, H. & Miyoshi, T. (1994). Epidemiological study on relationship between breast cancer mortality and dietary factors. *Pubmed*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7701504>
- Kabat, G. Kim, M. Philipps, A. Li, C. Messina, C. Wactawski, W. Kuller, L. Simon, M. Yasmeeen, S. Wassertheil, S. & Rohan, T. (2011). Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Pubmed*. Extraído el 30/10/2013 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21360045>
- Márquez, M. Lacruz, J. López, F. & Borges, R. (2012). Sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 72 (3), pp. 152-160. Extraído el 10/09/2013 desde http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=85544&id_seccion=1546&id_ejemplar=8087&id_revista=100
- Peguero, J. & González, A. (2008). Cáncer de mama triple negativo. *Scielo*. Extraído el 29/11/2013 desde http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-52562008000200007&script=sci_arttext
- Phillips, K. Milne, R. West, D. Goodwin, P. Giles, G. Chang, E. Figueiredo, J. Friedlander, M. Keegan, M. Glendon, G. Apicella, C. O'Malley, F. Southey, M. Andrulis, I. John, E. & Hopper, J. (2011). Prediagnosis reproductive factors and all-cause mortality for women with breast cancer in breast cancer family registry. *Cancer Epidemiology, Biomarker and Prevention*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/6/1792.long>

- Prevención de cáncer de mama. (2013). *Instituto Nacional de Cáncer*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/prevencion/seno/HealthProfessional/page1/AllPages>
- Quirós, J. Jiménez, Y. Jiménez, E. Monge, M. & Salazar, L. (2010). Carcinomas invasores triple negativos de la glándula mamaria: Incidencia y características clínico patológicas. *Scielo*, 52 (2), pp. 90-95. Extraído el 10/09/2013 desde http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022010000200006&script=sci_abstract
- Quirós, J. Jiménez, I. & Ramírez, B. (2010). Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Características clínicas y patológicas. *Revista médica de la Universidad de Costa Rica*, 4 (2), pp. 54-64. Extraído el 09/09/2013 desde <http://www.latindex.ucr.ac.cr/med-4-2/medicina-4-2-07.pdf>
- Siamak, S. Fatemeh, R. Toofan, A. Hossein, A. Behrouz, I. & Davood, M. (2011). Impact of triple negative phenotype on prognosis and early onset of breast cancer in iranian females. *Research communication*. Extraído el 10/12/2013 desde http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume12_No3/719-24%20c%201.30%20Siamak%20Salami.pdf
- Wartenberg, D. Calle, E. Thun, M. Health, C. Lally, C. & Woodruff, T. (2000). Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://jnci.oxfordjournals.org/content/92/20/1666.full>
- Wax, A. (2012). Breast Cancer in Young Women. *Breast Cancer Health Center*. Extraído el 10/09/2013 desde <http://www.webmd.com/breast-cancer/guide/breast-cancer-young-women>

Whiteman, M. Hillis, S. Curtis, K. McDonald, J. Wingo, P. & Marchbanks, P. (2004).

Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Pubmed*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229014>

Woodward, K. (2013). Alcohol consumption has no impact on breast cancer survival,

according to new research. *Fred Hutchinson Cancer Research Center*. Extraído el 05/10/2013 desde <https://www.fhcrc.org/en/news/releases/2013/04/polly-newcomb-alcohol-consumption-breast-cancer-survival.html>

Yu, G. Ostroff, J. Zhang, Z. Tang, J. & Schantz, S. (1997). Smoking history and cancer patient

survival: a hospital cancer registry study. *Pubmed*. Extraído el 05/10/2013 desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9398990>