

Hipertensión arterial y diabetes mellitus como factores de riesgo para cáncer de mama

Blood hypertension and diabetes mellitus as risk factors for breast cancer

Cynthia Cristina Castillo-Otiniano^{1,a}; Edgar Fermín Yan-Quiroz^{1,2,b}

RESUMEN

Objetivo: Identificar a la hipertensión arterial y a la diabetes mellitus como factores de riesgo para Cáncer de Mama en pacientes del Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte atendidas en el periodo enero 2012 - diciembre 2016. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, caso - control; incluyendo 140 pacientes entre 40 y 60 años, se dividió en 2 grupos: pacientes con de cáncer de mama (casos) y pacientes sin cáncer de mama (controles), aplicándose Odds Ratio (OR) y la prueba estadística Chi cuadrado para validar su asociación. **Resultados:** La Diabetes mellitus tipo 2 (OR: 2,75; $p < 0,05$) y la Hipertensión arterial (OR: 2,85; $p < 0,05$) son factores de riesgo estadísticamente significativos para cáncer de mama. La frecuencia de menarquia precoz y el uso de anticonceptivos orales fue significativamente mayor en los casos respecto al grupo control ($p < 0,05$). En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo para las variables: Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, menarquia precoz y uso de anticonceptivos como factores de riesgo para cáncer de mama. **Conclusión:** La Hipertensión Arterial y la Diabetes Mellitus son factores de riesgo para Cáncer de Mama en pacientes del Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte atendidas en el periodo enero 2012 - diciembre 2016.

Palabras clave: : Hipertensión; diabetes mellitus; neoplasias de la mama . (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: To identify arterial hypertension and diabetes mellitus as risk factors for Breast Cancer in patients of the Oncological Surgery Service of Breast, Skin and Soft Parts of the Regional Institute of Neoplastic Diseases North attended in the period January 2012 - December 2016. **Material and methods:** A retrospective, case - control study was conducted; including 140 patients between 40 and 60 years of age, it was divided into 2 groups: patients with breast cancer (cases) and patients without breast cancer (controls), applying Odds Ratio (OR) and the Chi square statistical test to validate your association. **Results:** Diabetes mellitus type 2 (OR: 2.75, $p < 0.05$) and arterial hypertension (OR: 2.85, $p < 0.05$) are statistically significant risk factors for breast cancer. The frequency of early menarche and the use of oral contraceptives

was significantly higher in the cases with respect to the control group ($p < 0.05$). In the multivariate analysis through logistic regression, the significance of the risk for the variables is corroborated: Diabetes mellitus, arterial hypertension, early menarche and use of contraceptives as risk factors for breast cancer. **Conclusion:** Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus are risk factors for Breast Cancer in patients of the Oncological Surgery Service of Breast, Skin and Soft Parts of the Regional Institute of Neoplastic Diseases North attended in the period January 2012 - December 2016.

Keywords: Hypertension; diabetes mellitus; Breast Neoplasms (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por la multiplicación celular anómala, proliferación celular errónea y apoptosis descontrolada, que en conjunto son capaces de destruir e invadir el tejido mamario y finalmente ocasionar metástasis⁽¹⁾. Representa un problema de salud muy complejo debido a su frecuencia, potencialidad y severidad, por esta

1. Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
2. Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta EsSalud, Trujillo, Perú.
3. Servicio de Senos Huesos y Tumores Mixtos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte, Trujillo, Perú.
a. Médico Cirujano.
b. Cirujano Oncólogo.

razón es el segundo cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial⁽²⁾. En los últimos años, se ha visto involucrado el compromiso de diversos factores de riesgo para cáncer de mama, sin embargo, el mismo estilo de vida, entorno social y ambiental han permitido que estos se modifiquen y aumenten la incidencia de la enfermedad; asimismo, se sabe que sólo el 5 - 10 % obedecen a causas hereditarias y el 85% se presume que son esporádicos⁽³⁾, lo cual es motivo para indagar entidades patológicas frecuentes en la sociedad en relación al cáncer de mama, como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, de esta manera facilitar la detección, manejo oportuno y mejorar las tasas de supervivencia.

En relación a la hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama, se postula que las mujeres hipertensas tienen un riesgo 4 veces mayor de padecer cáncer de mama⁽⁴⁾, refiriendo que estarían involucrados una serie de mecanismos que se basan en inflamación, hormonas sexuales, alto índice de masa corporal e inhibición de apoptosis; fisiopatológicamente, se sospecha que el tejido adiposo excesivo estaría involucrado debido a que podría causar inflamación crónica y exposición a niveles elevados de estrógeno, por otro lado, se ha visto involucrado un bloqueo y posterior modificación de la apoptosis afectando la regulación de la renovación celular⁽⁵⁾. Con respecto a la diabetes mellitus y su asociación con el cáncer de mama, se ha sugerido, según bases fisiopatológicas que el estado de hiperinsulinemia aumenta la disponibilidad del Factor de Crecimiento Insulinico tipo I (IGF-1) y la señalización del mismo, mejorando la activación del receptor de estrógenos e induciendo la fosforilación del mismo, el IGF-1 y el estrógeno poseen efectos sinérgicos en la cascada y proliferación del ciclo celular, favoreciendo la migración e invasión de células tumorales; además se ha notificado que la diabetes mellitus se asocia con 10 - 20% de riesgo excesivo para cáncer de mama; asimismo, se precisa que puede aumentar el riesgo de muerte en un 49% en comparación con mujeres sin trastornos del metabolismo de los carbohidratos^(6,7). Por todo lo expuesto, se realizó el presente estudio con la finalidad de identificar a la Hipertensión Arterial y a la Diabetes Mellitus como factores de riesgo para Cáncer de Mama, y contribuir en su detección temprana y manejo oportuno, mejorando las tasas de supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: estudio analítico de casos y controles independiente.

Área del estudio: servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas y Servicio Preventorio Oncológico Especializado del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Población, muestra y muestreo: La población del presente estudio fueron las pacientes entre 40 y 60 años que acudieron al Servicio de Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Partes Blandas y al Servicio Preventorio Oncológico Especializado del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte durante el periodo enero 2012 - diciembre 2016, que fueron 560 pacientes, de las cuales se conformaron dos grupos de estudio, los casos (pacientes con diagnóstico de cáncer de mama) y los controles (pacientes con diagnóstico de tumor benigno de mama). El tamaño de la muestra se obtuvo utilizando la fórmula estadística de casos y controles, donde el valor de $p_1 = 0,23$ y el valor de $p_2 = 0,07$, así mismo el valor de $Z_{\alpha/2} = 1,96$ y de $Z_{\beta} = 0,84$, obteniendo un número de casos y controles de 70 respectivamente. El muestreo fue aleatorio simple tomados de una lista obtenida del área de estadística.

Definiciones - Mediciones: el cáncer de mama fue definido por el diagnóstico de examen clínico, en combinación con imágenes y confirmado por la evaluación anatomopatológica; la hipertensión Arterial se consideró por el diagnóstico según los criterios de JNC VII; la diabetes Mellitus fue definida por el diagnóstico de acuerdo con los criterios de ADA 2017.

Procedimientos y técnicas: las pacientes que fueron consideradas como casos, fueron aquellas que tuvieron diagnóstico de cáncer de mama y como controles, aquellas que no tuvieron cáncer de mama pero tuvieron diagnóstico de tumor benigno de mama, para ello se identificaron a través del sistema informático del hospital, donde el procedimiento se codificó con el código 10: C50 y D24 respectivamente; una vez identificadas se revisaron las historias clínicas donde se pudo verificar el antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, menarquia precoz, multiparidad y uso de anticonceptivos orales en el momento de su primer control.

Plan de análisis y datos: se utilizó el programa Microsoft Excel 2016 para el registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección y el programa de estadística SPSS 23 (Statistical Product and Service Solutions) para el análisis de la información. Para establecer la relación entre variables cualitativas se empleó el test de Chi cuadrado, las asociaciones fueron consideradas significativas cuando $p < 0,05$. Se calculó el odds ratio (OR) del factor de riesgo en estudio respecto al cáncer de mama; además se realizó un análisis multivariado a través de regresión logística para evaluar simultáneamente al factor en estudio.

Aspectos éticos: La presente investigación fue revisada y contó con la autorización del comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego, con resolución N° 051-2020-UPAO.

RESULTADOS

En la Tabla N°1, se aprecia el análisis de las variables intervinientes, donde se constató diferencias significativas respecto a las variables menarquia (OR: 2,62; p: 0,042) y uso de anticonceptivos orales (OR: 2,43; p: 0,038) en los pacientes con cáncer de mama respecto a los pacientes con tumor benigno de mama.

Tabla N°1. Características de los pacientes incluidos en el estudio como factores de riesgo de cáncer de mama, en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte 2012-2016.

| Variables Intervinientes | Pacientes con Cáncer de mama (n = 70) | Pacientes sin Cáncer de mama (n = 70) | OR (IC: 95%) | Valor p |
|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------|
| Edad del paciente | | | | |
| Promedio | 52,3 ± 9,1 | 54,3 ± 10,3 | NA | 0,084 |
| Menarquia precoz | | | | |
| OR : 2,62 (IC 95% 1,4 - 4,7) | | | | |
| Si | 23 (33%) | 11 (16%) | | 0,042 |
| No | 47 (67%) | 59 (84%) | | |
| Multiparidad | | | | |
| OR:0,81 (IC 95% 0,52 - 1,9) | | | | |
| Si | 18 (26%) | 21 (30%) | | 0,064 |
| No | 52 (74%) | 49 (70%) | | |
| Anticonceptivos orales | | | | |
| OR: 2,43 (IC 95% 1,2 - 3,9) | | | | |
| Si | 25 (36%) | 13 (19%) | | 0,038 |
| No | 45 (74%) | 57 (81%) | | |

En la tabla N°2, en el análisis bivariado se encontró que en los casos de cáncer de mama es 2,75 veces más probable que tengan además diabetes mellitus y 2,85 veces en los pacientes con hipertensión arterial.

Tabla N°2. Análisis de diabetes e hipertensión arterial como factores de riesgo de cáncer de mama, en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte 2012-2016.

| Cáncer de mama | Si | No | OR | IC 95% | p |
|------------------------------|----------|----------|------|------------|--------|
| Diabetes mellitus | | | | | |
| Si | 22 (31%) | 10 (14%) | 2,75 | 1,48 -5,26 | p<0,05 |
| No | 48 (69%) | 60 (86%) | | | |
| Hipertensión arterial | | | | | |
| Si | 26 (37%) | 12 (17%) | 2,85 | 1,66 -5,74 | p<0,05 |
| No | 44 (63%) | 58 (83%) | | | |

En la Tabla N°3 se presenta un análisis multivariado, donde corroboramos por medio de la prueba de regresión logística la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado, con un mejor control de sesgos, y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer a las variables: diabetes

mellitus, hipertensión arterial, menarquia precoz y uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para cáncer de mama.

Tabla N°3. Análisis multivariado de los factores de riesgo de cáncer de mama, en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte 2012-2016.

| Variable | Estadísticos | | | Valor de p |
|-------------------------------|--------------|-------------|------|------------|
| | OR | IC 95% | Wald | |
| Diabetes mellitus | 3,3 | (1,6 - 5,7) | 7,3 | p= 0,022 |
| Hipertensión arterial | 3,1 | (1,4 - 5,2) | 6,5 | p= 0,032 |
| Menarquia precoz | 2,9 | (1,3 - 4,8) | 6,1 | p= 0,043 |
| Uso de anticonceptivos orales | 2,5 | (1,1 - 4,5) | 5,8 | p= 0,046 |

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es un problema de salud muy complejo debido a su frecuencia, potencialidad y severidad, por esta razón representa el segundo cáncer más común y la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial⁽²⁾; en los últimos años, se ha registrado que sólo el 5 - 10 % obedecen a causas hereditarias y un 85% se presume que son esporádicos, sin embargo, el mismo estilo de vida, entorno social y ambiental han permitido que estos se modifiquen y aumenten la incidencia de la enfermedad⁽³⁾. Con respecto, a la hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama se postula que estarían involucrados una serie de mecanismos que se basan en inflamación, hormonas sexuales, alto índice de masa corporal e inhibición de apoptosis⁽⁵⁾; por otro lado, referente a la diabetes mellitus, la asociación se desencadena por el estado de hiperinsulinemia que aumenta la disponibilidad del factor de crecimiento insulínico de tipo I (IGF-1) y sinérgicamente mejoran la migración e invasión de células tumorales^(6,7).

En el presente estudio, respecto a las variables intervinientes consideradas, se identificó como resultado que el promedio de edad y la multiparidad no cumplió una diferencia significativa en ambos grupos. Por otro lado, la frecuencia de menarquia fue de 33% y de 16% mientras la frecuencia de uso de anticonceptivos orales fue de 36% y de 19% en los grupos caso - control respectivamente, además, se contrastó que tanto la menarquia precoz (OR: 2,62; p: 0,042) como el uso de anticonceptivos orales (OR: 2,43; p: 0,038) son factores de riesgo estadísticamente significativos para cáncer de mama. Cabe mencionar a Mansha M. et al.⁽⁸⁾, quienes desarrollan un estudio descriptivo - transversal, en 200 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, reconociendo que los pacientes con menarquia precoz y uso de anticonceptivos orales tienen un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad; de la misma manera, Iqbal J. et al.⁽⁹⁾, en su estudio de casos (n= 129) y

controles (n= 129), coinciden con el resultado mencionado anteriormente; no obstante, Peloso D. et al.⁽²⁾, exhiben un estudio de caso - control, donde incluyen 100 casos y 500 controles, no hallando una diferencia significativa para menarquia precoz y uso de anticonceptivos orales en relación al cáncer de mama; generando finalmente una controversia, que se resolvió mediante los resultados del presente estudio.

En relación con la diabetes mellitus, se halló una frecuencia de 31% en pacientes con cáncer de mama y de 14% en pacientes con tumor benigno de mama; además se reconoció a la diabetes mellitus como factor de riesgo para cáncer de mama al alcanzar un valor suficiente (OR: 2,75; IC: 95%; $p < 0,05$) para afirmar su significancia estadística. En cuanto a los trabajos previos observados, se puede considerar los estudios tipo caso - control, empezando por Schairer C. et al.⁽¹⁰⁾, quienes en una muestra con una población de 200000 casos y 200000 controles registrados entre 1992 y 2011, demuestran que la diabetes mellitus se asocia al cáncer de mama con una diferencia estadísticamente significativa (OR >1; IC: 95%); Tabassum I. et al.⁽¹¹⁾, en su estudio de 200 casos y 200 controles, determina que la asociación de la diabetes mellitus con el cáncer de mama es significativa (OR: 2,96; IC: 95%; $p: 0,004$); por último, Ronco A. et al.⁽¹²⁾, en una población de 367 casos y 545 controles, validan una vez más esta relación entre la diabetes mellitus y el cáncer de mama positivamente (OR: 1.64; IC: 95%).

Con respecto a la hipertensión arterial se evidenció una frecuencia de 37% en pacientes con cáncer de mama y de 17% en los pacientes con tumor benigno de mama; además, se estimó que existe una influencia positiva en relación al grupo de casos (OR: 2.85; IC: 95%; $p < 0,05$), puesto que el valor alcanzado es suficiente para reconocer a la hipertensión arterial como factor de riesgo para cáncer de mama. Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de Han H. et al.⁽¹³⁾, quienes realizan un meta - análisis donde incluyen 30 estudios observacionales, demostrando una asociación estadísticamente significativa entre la hipertensión y el aumento del riesgo de cáncer de mama, además se encuentra una asociación positiva entre la hipertensión arterial y la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas; igualmente, Pereira A. et al.⁽⁴⁾, en un estudio caso - control, en una población de 170 casos y controles, presenta que la hipertensión arterial es significativamente mayor en los pacientes con cáncer de mama que en los controles, concluyendo que mujeres hipertensas tienen un riesgo 4 veces mayor de cáncer de mama (OR: 4,2; IC: 95%).

Finalmente, se realizó un análisis multivariado por medio de la prueba de regresión logística, donde se encontró la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado, con un mejor

control de sesgos y a través de este se corroboró los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer a las variables diabetes mellitus, hipertensión arterial, menarquia precoz y uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para cáncer de mama. Tras ello, es importante mencionar a Kariri M. et al.⁽¹⁴⁾, quienes realizan un estudio de caso - control, donde incluyen 105 casos y 209 controles, encontrando que los pacientes con hipertensión arterial tienen más probabilidades de tener un mayor riesgo de cáncer de mama (OR: 12.13; IC: 95%), y que la diabetes mellitus representa una alta significancia estadística como factor de riesgo para esta enfermedad (OR: 6,68; IC: 95%), resaltando un valor importante para ambas variables en relación al cáncer de mama.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lukong K. Understanding breast cancer - The long and winding road. *BBA Clin.* 2017; 7 (1): 64-77.
2. Peloso D, Dell Agnolo C. Risk Factors for Breast Cancer in Postmenopausal Women in Brazil. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2016; 17 (7): 3587-3593.
3. Cáncer de mama: Factores de riesgo [Internet]. *Cancer.Net.* 2012 [citado 2 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/factores-de-riesgo>
4. Pereira A, Garmendia M, Alvarado M, Albala C. Hypertension and the Risk of Breast Cancer in Chilean Women: a Case-control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(11):5829-5834.
5. Gasowski J, Piotrowicz K. Breast Cancer, Age, and Hypertension: A Complex Issue. *J American Heart Assoc.* 2012;59(2):186-188.
6. Ferroni P, Riondino S, Buonomo O, Palmirotta R, Guadagni F, Roselli M. Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 1 (1):1-10.
7. Garcia F, Licea M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. *Rev Per Epid.* 2012; 16 (2):69-75.
8. Mansha M, Saleem M, Wasim M, Tariq M. Prevalence of Known Risk Factors in Women Diagnosed with Breast Cancer at Inmol Hospital, Lahore, Punjab. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(2):563-568.
9. Iqbal J, Ferdousy T, Dipi R, Salim R, Wu W, Narod SA, et al. Risk Factors for Premenopausal Breast Cancer in Bangladesh. *Int J Breast Cancer.* 2015; 1 (1): 1-7.
10. Schairer C, Gadalla S, Pfeiffer R, Moore S, Engels E.

- Diabetes, Abnormal Glucose, Dyslipidemia, Hypertension, and Risk of Inflammatory and other Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2017; 26 (6): 862 - 8.
11. Tabassum I, Mahmood H. Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Female Breast Cancer in the Population of Northern Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17 (7): 3255-3258.
 12. Ronco A, De Stefani E, Deneo H. Diabetes, Overweight and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Case-Control Study in Uruguay. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2012; 13 (1): 139-146.
 13. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 1-8.
 14. Kariri M, Jalambo M, Kanou B, Deqes S, Younis S, Zabut B, et al. Risk Factors for Breast Cancer in Gaza Strip, Palestine: a Case-Control Study. *Clin Nutr Res.* 2017; 6 (3): 161 - 171.

Correspondencia

Castillo Otiniano Cynthia Cristina

Dirección: Mz. 39 A Lte. 21, Manuel Arévalo II etapa, La Esperanza, Trujillo.

Teléfono: 960223185

Correo: cynthia_c129@hotmail.com

Revisión de pares

Recibido: 05/02/2019

Aceptado: 15/03/2019