



ESTUDIO PILOTO: EXPLORACIÓN DE LOS DETERMINANTES SÉRICOS METABÓLICOS DE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA, EN MUJERES TAMIZADAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN BOGOTÁ, 2021

**JOSÉ BAYRON BACCA ARCOS
ANDREA DEL PILAR HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
ARIADNA VELÁSQUEZ PÉREZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD CES FACULTAD DE MEDICINA**

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, SEPTIEMBRE 2022



UNIVERSIDAD CES
Un compromiso con la excelencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

ESTUDIO PILOTO: EXPLORACIÓN DE LOS DETERMINANTES METABÓLICOS SÉRICOS DE LA DENSIDAD MAMOGRÁFICA COMO FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA, EN MUJERES TAMIZADAS EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA EN BOGOTÁ, 2021

Trabajo de investigación para optar al título de MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA

**Presentado por
JOSE BAYRON BACCA ARCOS
ANDREA DEL PILAR HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
ARIADNA VELÁSQUEZ PÉREZ**

Tutora metodológica Dra. Ana María Pedraza

**Tutor temático
Dr. Alejandro Oyono Ondo Méndez**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

UNIVERSIDAD CES FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA BOGOTÁ, SEPTIEMBRE 2022

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

En primer lugar, queremos agradecer a nuestros padres, a quienes les dedicamos este trabajo, por su amor y apoyo incondicional, por ser nuestro ejemplo de responsabilidad, tenacidad y honestidad. Agradecemos a nuestras familias y amigos por ser nuestra motivación y soporte en cada una de las circunstancias que se han presentado a lo largo de nuestra carrera profesional. Queremos dar un agradecimiento especial al Centro de Metabólica de la Universidad de los Andes, liderado por la Doctora Mónica Cala, Lizeth Leon y Mary Andrea Santamaría, quienes nos guiaron en este hermoso mundo de la metabólica y nos mostraron el significado del trabajo interdisciplinario.

Gracias a los integrantes del Semillero de Bioquímica Cáncer y Radiobiología SIBIO y el Semillero de Investigación Clínica SIC, quienes contribuyeron desde diferentes aspectos y nos permitieron aprender de cada uno de ellos. A la Doctora Laura Rivera, Andrés Felipe Patiño, Margarita García, María Camila Pérez, Juliana Ramírez, Harold Mena, Sarita Cabrera, Gabriela López, Hanna Tovar, Sergio Ortigoza, William Ramos, Jaime Navarro y Marshall Flórez por contribuir con su granito de arena desde sus disciplinas a este proyecto. Gracias a nuestros tutores, mentores y maestros, la Doctora Ana María Pedraza Flechas y el Doctor Alejandro Oyono Ondó Méndez, por confiar en nosotros para llevar a cabo esta investigación y enseñarnos de la investigación y la academia, pero sobretodo en la calidad humana y personal. Gracias por su paciencia, disposición y amor por enseñar. A las Doctoras: Angela Ruiz, Angela Pinzon y demás miembros del Grupo de Investigación Clínica de la Universidad del Rosario, por impulsar y apoyar esta idea de investigación.

Agradecemos a la Universidad del Rosario y Universidad Centro de Estudios en Salud CES, Universidad de los Andes, Fundación Universitaria Sanitas y al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, por todos los conocimientos y experiencias adquiridas. Por último, pero no menos importante, agradecemos a las mujeres que participaron este estudio, pues sin ellas nada de esto sería posible y son ellas quienes nos motivan día a día a seguir investigando para mejorar la calidad de vida de millones de mujeres en el mundo.

CONTENIDO

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1. Planteamiento del problema	11
1.2. Justificación	12
1.3. Pregunta de investigación	13
2. MARCO TEÓRICO	13
2.1. El cáncer de mama	13
2.1.1. La densidad mamográfica como clasificador de riesgo de CM	14
2.1.2. Factores de riesgo relacionados con la densidad mamográfica	15
2.2. Metabolómica	16
2.2.1. Metabolómica y cáncer de mama	18
2.2.2. Metabolómica y factores de riesgo para cáncer de mama	19
3. HIPÓTESIS	20
4. OBJETIVOS	20
4.1. Objetivo general	20
4.2. Objetivos específicos	20
5. METODOLOGÍA	20
5.1. Enfoque metodológico de la investigación	20
5.2. Tipo de estudio	20
5.3. Población	20
5.4. Diseño muestral	21
5.5. Descripción de las variables	21
5.5.1. Diagrama de variables	21
5.5.2. Tabla de variables	22
5.6. Técnicas de recolección de información	30

5.6.1. Fuentes de información	30
5.6.2. Instrumento de recolección de información	30
5.6.3. Proceso de obtención de la información	30
5.7. Control de errores y sesgos	31
5.8. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	32
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
6.1. Calificación del riesgo del estudio	33
6.2. Método de obtención de consentimiento informado	34
6.3. Método de financiación	34
7. RESULTADOS	35
7.1. Análisis univariado de variables sociodemográficas y clínicas	35
7.1.1. Descripción de variables sociodemográficas y clínicas	35
7.2. Análisis bivariado de variables sociodemográficas y clínicas	43
7.3. Análisis de correlación lineal variables continuas	50
7.4. Análisis de metabolómica	51
7.4.1. Análisis multivariado no supervisado	51
7.4.2. Análisis multivariado supervisado	52
7.4.3. Análisis de detección de metabolitos significativos	54
7.4.4. Calidad de discriminación y predicción de los metabolitos identificados	55
7.4.5. Identificación de las vías metabólicas involucradas en la discriminación de los grupos	59
8. DISCUSIÓN	61
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	63
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
11. ANEXOS	67

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADM	Alta densidad mamográfica
AUC	Área bajo la curva
BDM	Baja densidad mamográfica
BHBA	3-hidroxi octanoato, 3-hidroxi butirato
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting and Data System
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
CM	Cáncer de Mama
Da	Daltons
DDM-Colombia	Determinantes de la densidad mamográfica en mujeres colombianas
DM	Densidad mamográfica
EPIC	Estudio prospectivo europeo sobre cáncer y nutrición
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
HDL	High Density lipids
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HPLC/MS	Cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas
HR	Riesgo alto
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
LR	Riesgo bajo
MDM	Moderada densidad mamográfica
MR	Riesgo moderado
OPLS-DA	Regresión de mínimos cuadrados parciales ortogonales

- PC** Fosfatidilcolina
- PCA** Análisis de componentes principales
- PDM** Porcentaje de densidad mamográfica
- PLS-DA** Análisis discriminante mínimos cuadrados parciales
- RMN** Resonancia magnética nuclear
- SM** Esfingomielina
- VLDL** Very Low Density Lipids

LISTA DE TABLAS

- 1. Tabla 1. Tabla de variables**
- 2. Tabla 2. Distribución de variables cualitativas sociodemográficas y clínicas**
- 3. Tabla 3. Descriptivo variables cuantitativas**
- 4. Tabla 4. Análisis bivariado**
- 5. Tabla 5. Metabolitos significativos en la diferenciación de los grupos de riesgo ADM y BDM**
- 6. Tabla 6. Capacidad de discriminación y predicción de los metabolitos para discriminar entre el grupo ADM y BDM**

LISTA DE FIGURAS

- 1. Figura 1. Vistas mamográficas oblicuas medio laterales que representan las 4 categorías de densidad BI-RADS**
- 2. Figura 2. Metodología general en el descubrimiento y validación de biomarcadores empleando metabolómica**
- 3. Figura 3. Diagrama de variables**
- 4. Figura 4. Variables Sociodemográficas cualitativas**
- 5. Figura 5. Variables clínicas**
- 6. Figura 6. Distribución de la variable dependiente**
- 7. Figura 7. Comportamiento de variables de composición corporal según riesgo de CM por % de densidad mamográfica**
- 8. Figura 8. Comportamiento de variables sociodemográficas, clínicas y de**

estilo de vida según riesgo de CM por % de densidad mamográfica

- 9. Figura 9. Análisis de correlación de Pearson**
- 10. Figura 10. PCA– Análisis no supervisado de componentes principales**
- 11. Figura 11. Análisis multivariado supervisado**
- 12. Figura 12. OPLSDA- MR vs LR**
- 13. Figura 13. OPLSDA- HR vs MR**
- 14. Figura 14. OPLSDA- HR vs LR**
- 15. Figura 15. Curvas ROC metabolitos significativos**
- 16. Figuras 16 y 17. Análisis de vías metabólicas organizadas por puntajes de vías enriquecimiento y del análisis de topología utilizando la herramienta MetaboAnalyst 3.**

RESUMEN

Introducción:

La evaluación del riesgo de cáncer de mama (CM), es esencial cuando se avanza hacia la detección personalizada y disminución de tasas de morbilidad y mortalidad. La densidad mamográfica (DM) mejora los modelos de predicción de riesgo, sin embargo, la precisión discriminatoria sigue siendo limitada a nivel individual. Las diferencias metabólicas séricas según el porcentaje de DM podrían representar una herramienta de identificación de riesgo útil en la práctica clínica.

Objetivo: Explorar los determinantes metabólicos séricos de la densidad mamográfica como factor de riesgo de cáncer de mama, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional de corte transversal, con componente analítico. Se utilizó un enfoque piloto de metabolómica para obtener una imagen global de las alteraciones metabólicas que ocurren en los diferentes niveles de riesgo de CM por densidad mamográfica. Las muestras se analizaron mediante GC-MS. Las diferencias entre los perfiles de los grupos se evaluaron con UVA y MVA.

Resultados: En los modelos multivariados encontramos diferencias significativas en la comparación entre los grupos de riesgo bajo y alto ($Q^2=0,511$, $R^2=0,545$). Los metabolitos involucrados en la biosíntesis de ácidos grasos, ácidos carboxílicos, tirosina, fenilalanina y triptófano fueron los metabolitos diferenciadores entre el grupo de bajo y alto riesgo.

Conclusión: La vía metabólica con mayor importancia en la discriminación de los grupos de riesgo fue la biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano, demostrando que existen metabolitos con buena capacidad para determinar un riesgo alto por DM.

ABSTRACT

Introduction:

Breast cancer (BC) risk assessment is essential when moving towards personalized detection and a reduction in morbidity and mortality rates. Mammographic density (MD) improves risk prediction models; however, discriminatory accuracy remains limited at the individual level. Serum metabolic differences according to the percentage of MD could represent a useful risk identification tool in clinical practice.

Objective: To explore the serum metabolic determinants of mammographic density as a risk factor for breast cancer, in women screened at a reference hospital in Bogotá, in the year 2021.

Materials and methods: An observational cross-sectional study was carried out, with an analytical component. A pilot metabolomics approach was used to obtain a global picture of the metabolic alterations that occur at different levels of BC risk by mammographic density. Samples were analyzed by GC-MS. Differences between group profiles were assessed with UVA and MVA.

Results: In the multivariate models we found significant differences in the comparison between the low and high-risk groups ($Q^2=0.511$, $R^2=0.545$). The metabolites involved in the biosynthesis of fatty acids, carboxylic acids, tyrosine, phenylalanine and tryptophan were the differentiating metabolites between the low and high-risk group.

Conclusion: The most important metabolic pathway in the discrimination of risk groups was the biosynthesis of phenylalanine, tyrosine and tryptophan, demonstrating that there

are metabolites with a good capacity to determine a high risk for MD.

Palabras Clave: Breast Neoplasms, Risk Factors, Metabolomics, Mammography

1.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CM es el tipo de cáncer más común en mujeres, con más de 2,3 millones de casos en 2020, es decir, cerca de una de cada 12 mujeres enferman de CM a lo largo de su vida. En 2020, alrededor de 685.000 mujeres fallecieron como consecuencia de esta enfermedad (1).

En mujeres de América Latina y el Caribe, el CM representa cerca del 27% de casos nuevos y casi un 16% de muertes por cáncer en mujeres. Así mismo, se espera que para el año 2030 el CM aumentará en las Américas a unos 572.000 casos nuevos y unas 130.000 muertes, llegando a ser casi el doble que en los Estados Unidos y en Canadá (1,2). El CM en Colombia tiene tasas de incidencia progresivas que aumentan de manera constante cada año, desde 1996 (3). En nuestro país, se detectan más de 8.000 casos de CM al año y es el responsable de más de 2.000 muertes anuales convirtiéndolo en un problema de salud pública. Las ciudades con mayor cantidad de casos incidentes son Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla, Cartagena, Bucaramanga, Santa Marta y San Andrés (4).

Los factores de riesgo para desarrollar CM son múltiples. Se ha descrito un mayor riesgo en mujeres con una exposición estrogénica del tejido mamario prolongada o aumentada. Entre ellos, la nuliparidad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, la exposición a estrógenos externos o la obesidad, propiciada por estilos de vida sedentarios (5–7). La densidad mamográfica es un factor de riesgo importante para el CM (8–10). Se ha documentado que el riesgo de las mujeres con alta densidad mamaria es de 4 a 6 veces mayor que el de las mujeres con baja densidad (9). Hay varios métodos disponibles para medir la densidad mamaria, pero no está claro cuál es el mejor predictor del riesgo de CM(11). Hoy en día, el método más utilizado en la práctica clínica es la puntuación de densidad del Sistema de Datos e Informes de Imágenes Mamarias (BI-RADS) por sus siglas en inglés (8). Sin embargo, BI-RADS tiene varias limitaciones ya que se basa en una evaluación visual subjetiva y requiere mucho tiempo (9,11). Se han realizado varios intentos para superar estas limitaciones mediante el desarrollo de métodos automatizados y menos invasivos para mejorar el cálculo de riesgo de las mujeres mayores de 40 años. Aunque los modelos de predicción del riesgo de CM se han mejorado durante la última década e incluyen varios factores de riesgo clínicos sustanciales, la mayoría de los modelos de predicción del riesgo arrojan una discriminación pobre a justa (9).

Una revisión sistemática de Vilmun y colaboradores, demuestra potencial para mejorar la predicción del riesgo mediante el uso de la DM (9), sin embargo, la precisión discriminatoria sigue siendo limitada a nivel individual (11). Los diferentes subtipos de CM pueden causar un desempeño discriminatorio deficiente en sí mismos. Los subtipos de CM parecen tener diferentes factores de riesgo, lo que posiblemente podría diluir el efecto de los factores de riesgo utilizados en los modelos existentes y usados hoy en día en la clínica (9–11).

Por lo anterior, es importante explorar en el campo de la investigación traslacional la identificación de herramientas clínicas y moleculares para la creación de un modelo de

predicción costo-efectivo que mejore la capacidad de identificación de pacientes de especial interés para seguimiento estricto y necesidad de intervenciones adicionales para la detección oportuna de lesiones mamarias.

La metabolómica es una herramienta bioquímica que permite observar diferencias en los perfiles metabólicos generados por el cáncer o diferentes etapas de riesgo, en sus distintos procesos de producción de energía, biosíntesis, comunicación intercelular, entre otros. Un estudio metabolómico corresponde al estudio sistemático de los metabolitos (moléculas pequeñas menores a 1500-3000 Da) y se enfoca en hacer un análisis del fenotipo bioquímico celular observando los distintos procesos celulares que derivan en reacciones bioquímicas y/o enzimáticas en las que se relacionan las características genómicas, transcripcionales, traduccionales, del metabolismo energético, e incluso de influencia ambiental como la dieta, el estilo de vida y la microbiota intestinal (12,13).

1.2 JUSTIFICACIÓN

La evaluación del riesgo de CM de una mujer es esencial cuando se avanza hacia la detección personalizada y disminución de tasas de morbimortalidad. La DM es un factor de riesgo bien conocido y tiene el potencial de mejorar la precisión de los modelos de predicción de riesgo (10). Se han identificado diferencias metabólicas relevantes en mujeres con y sin CM (14,15), incluso en población colombiana (16). Sin embargo, no se ha explorado en esta población, las diferencias metabólicas séricas según el riesgo bajo, medio o alto de cáncer de mama, medido por densidad mamográfica, como posible herramienta diagnóstica y de tamización.

La capacidad de discernir entre pacientes con alto riesgo y bajo riesgo de CM, permite a los médicos ofrecer otros procedimientos costosos e invasivos oportunamente, al tiempo que se evita la exposición de aquellas con menor riesgo a tratamientos y procedimientos potencialmente tóxicos o dolorosos que ofrecen poco o ningún beneficio proporcional (4,12). Por lo anterior, es de gran importancia explorar la metabolómica como posible herramienta de detección de riesgo de CM, que mejore la capacidad de predicción de los modelos clínicos utilizados en el día a día de los médicos generales en los primeros niveles de atención, hasta lo más especializado en describir los cambios metabólicos según el riesgo de CM, en relación con la densidad mamográfica (16).

A través del perfil metabolómico humano se puede realizar un acercamiento en la comprensión de los cambios asociados a estos factores ligados a biomarcadores predictivos para la prevención, detección temprana, seguimiento e incluso blancos terapéuticos prometedores para el CM (16). Por lo anterior, este estudio busca explorar la capacidad discriminatoria de perfiles metabólicos de pacientes con diferentes niveles de riesgo de CM según porcentaje de DM evaluado, por el método BIRADS, como insumo de generación de hipótesis para el mejoramiento de la predicción de riesgo en la práctica clínica.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los determinantes metabólicos séricos de la densidad mamográfica como factor de riesgo de cáncer de mama, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 El cáncer de mama:

El cáncer de mama (CM), consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Son células que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva. Las células del CM pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo (6). Allí pueden adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis. El CM puede aparecer en mujeres y hombres, pero más del 99% de los casos ocurre en mujeres (6,10). El CM es el cáncer más frecuente en la mujer colombiana. A nivel nacional, se detectan más de 8.000 casos al año y es el responsable de más de 2.000 muertes anuales lo cual lo convierte en un problema de salud pública (10).

La mortalidad por CM ha disminuido gracias a los programas de tamización y a la mejora de los nuevos manejos, sin embargo, el CM continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años (1). En América latina y el Caribe, el CM representa cerca del 27% de casos nuevos y casi un 16% de muertes por cáncer. Así mismo, se espera que para el año 2030 el CM aumente en América Latina a unos 572.000 casos nuevos y unas 130.000 muertes, llegando a ser casi el doble que en los Estados Unidos y en Canadá, donde se ha calculado en el año 2020 aproximadamente 325.010 casos y 47.170 muertes por este diagnóstico (1,5). Los factores de riesgo para desarrollar CM son múltiples. Entre ellos la nuliparidad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, la exposición a estrógenos externos o la obesidad, propiciada por estilos de vida sedentarios (5–7,18). De igual forma, se ha descrito un mayor riesgo a mujeres con una exposición estrogénica del tejido mamario prolongada o aumentada (19).

Según datos de GLOBOCAN 2020, la incidencia de CM para las mujeres colombianas de todas las edades es de 15.509, 48.3 por cada 100.000 habitantes y en cuanto a mortalidad se documenta que hay 4.411 muertes, es decir 13.1 muertes por cada 100.000, muy parecido al comportamiento de Brasil, y en mortalidad superado por Venezuela y Argentina, por último, presentan una prevalencia de 52.025 casos, superado por Argentina y Brasil (17).

Los niveles bajos de actividad física, el exceso de tejido graso y la edad, son considerados como los principales factores en el desarrollo de enfermedades crónicas como el CM. Según The National Cancer Institute (NCI) este cáncer está clasificado como uno de los que mayor relación tienen con la obesidad (6). Esta relación se explica por las funciones que tiene el tejido adiposo en la regulación y síntesis de estrógenos, especialmente en las

mujeres posmenopáusicas, donde la producción de estas hormonas se reduce a nivel ovárico y el tejido graso se convierte en el principal productor (20). Por un lado, el tejido adiposo se encarga de almacenar enzimas, responsables de la síntesis de estas hormonas. En consecuencia, altos niveles de tejido adiposo aumentarán la producción de estrógenos, los cuales están implicados en el riesgo del CM (12).

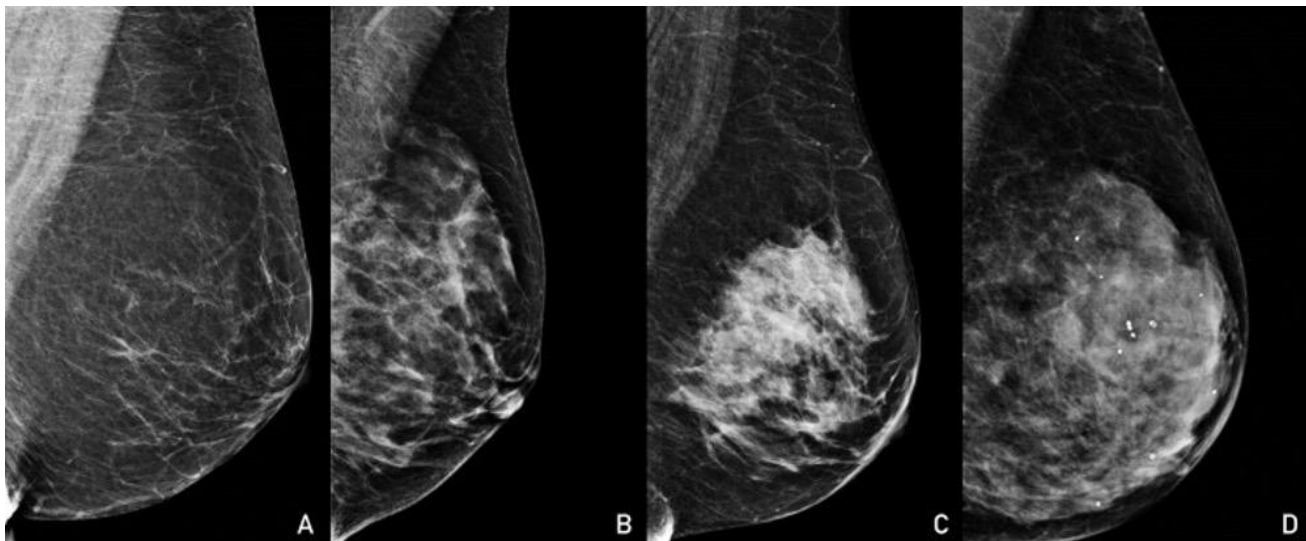
El CM es una enfermedad heterogénea que ha sido caracterizada y estratificada por muchas plataformas, como factores de riesgo clinicopatológicos, ensayos genómicos, modelos generados por computadora y varias tecnologías "-ómicas". El análisis genómico, proteómico y transcriptómico en la investigación del CM está bien establecido, y la metabolómica, que puede considerarse una manifestación posterior de las disciplinas anteriores, es de creciente interés. La última década ha visto un progreso significativo en el campo de la investigación clínica metabolómica de CM, con varios grupos que han demostrado resultados muy prometedores en el contexto de la detección y la caracterización biológica de CM, así como el potencial futuro de los biomarcadores metabolómicos de pronóstico (21).

2.1.1 La densidad mamográfica como factor y clasificador de riesgo de cáncer de mama:

La densidad mamográfica (DM) se refiere al porcentaje de tejido denso de toda la mama. Se define como tejido mamario fibroglandular que consiste en fibroblastos, células epiteliales y tejido conectivo. El porcentaje de densidad mamográfica (PDM) se basa en la cantidad de tejido conectivo y epitelial, de acuerdo con las diferentes características de atenuación de rayos X de la composición del tejido mamario (22,23). En la mamografía, el tejido graso es radiolúcido, mientras que el tejido conectivo y el tejido epitelial son radiopacos. La DM corresponde a la proporción de área clara de la imagen (24,25) tal y como se observa en la figura 1. La evaluación del riesgo de CM de una mujer es esencial cuando se avanza hacia la detección personalizada y disminución de tasas de morbimortalidad. La DM es un factor de riesgo bien conocido y tiene el potencial de mejorar la precisión de los modelos de predicción de riesgo (10). La mamografía permite la detección temprana del CM y se ha encontrado que reduce la mortalidad por CM (8,10). Actualmente, la mayoría de los programas de detección mamográfica basados en la población utilizan la edad como el único factor de riesgo para seleccionar la población objetivo. La estratificación con un modelo de predicción del riesgo tiene el potencial de identificar a las mujeres con mayor riesgo de CM, lo que permite una detección adaptada a las que tienen más probabilidades de beneficiarse de estudios más invasivos.

La DM es un factor de riesgo importante para el CM (8,9), el riesgo de las mujeres con alta densidad mamaria es de 4 a 6 veces mayor que el de las mujeres con baja densidad (9). La densidad mamaria está asociada con el riesgo de CM en mujeres de 40 a 65 años, pero hay evidencia limitada de su asociación con el riesgo de CM entre mujeres de 65 años o más. Hay varios métodos disponibles para medir la densidad mamaria, pero no está claro cuál es el mejor predictor del riesgo de CM (11). Hoy en día, el método más utilizado en la práctica clínica es la puntuación de densidad del sistema de datos e informes de imágenes mamarias (BI-RADS) (8), la cual tiene 4 categorías. En la categoría 1: tejido mamario consiste un tejido completamente adiposo y casi sin tejido denso y se representan con hasta

25% de tejido glandular, la categoría 2: densidad dispersa con principalmente tejido graso, es decir aproximadamente 25-50% de tejido glandular, categoría 3: distribución heterogénea de tejido denso con poca grasa en el tejido mamario, es decir aproximadamente de 51-75% de tejido glandular, categoría 4: tejido altamente denso con poco o ningún tejido adiposo, es decir >75% de tejido glandular, **como se observa en la figura 1**. BI-RADS tiene varias limitaciones, ya que se basa en una evaluación visual subjetiva por parte de un médico radiólogo y requiere mucho tiempo, además, el aumento de la densidad mamaria puede dificultar la detección de tumores más pequeños con mamografía porque los cánceres tienen la misma atenuación de rayos X que el tejido mamario fibroglandular (22). Se han realizado varios intentos para superar estas limitaciones mediante el desarrollo de métodos automatizados de evaluación de la densidad mamaria. Sin embargo, estas mediciones basadas en áreas no tienen en cuenta el grosor del tejido. Hoy en día, la mamografía digital es estándar, y esto brinda la oportunidad de nuevas medidas de densidad mamaria. Los métodos volumétricos totalmente automatizados, como Volpara y Quantra, utilizan los datos mamográficos sin procesar para estimar el volumen del tejido fibroglandular en la mama.



Mayo Clinic Proceedings 2014 89548-557DOI: (10.1016/j.mayocp.2013.12.014)
 Copyright © 2014 Mayo Foundation for Medical Education and Research [Terms and Conditions](#)

Figura 1. Vistas mamográficas oblicuas medio laterales que representan las 4 categorías de densidad BI-RADS: (A) casi completamente grasa (densidad BI-RADS 1); (B) densidades fibroglandulares dispersas (densidad BI-RADS 2); (C) heterogéneamente denso (densidad BI-RADS 3); (D) extremadamente denso (densidad BI-RADS 4). BI-RADS = Sistema de datos e informes de imágenes mamarias. (23)

2.1.2 Factores de riesgo relacionados con la densidad mamográfica

Existen diferentes factores que pueden influir en la determinación de densidad mamográfica entre los que se describe la edad, el IMC, la composición corporal y el estado hormonal, entre otros.

Se ha descrito que la densidad mamográfica disminuye con la edad aproximadamente un 11% en 10 años. Para Lokate y colaboradores, las mujeres que progresan a una categoría de mayor densidad aumentan su riesgo de desarrollar CM, y con ello elevan la mortalidad (26).

En cuanto al índice de masa corporal (IMC) se considera un factor de riesgo importante independiente para el CM y paradójicamente inversamente proporcional al porcentaje de densidad mamográfica. Tanto las mediciones basadas en el área como las volumétricas se pueden expresar como un porcentaje del área/volumen total de la mama, o como una medición absoluta del área/volumen del tejido fibroglandular, esta última no depende tanto del IMC como las mediciones porcentuales (11). Rice Megan et al, incluyó 1290 casos invasivos de CM y 3422 controles de los Estudios de Salud de las Enfermeras de 11 estados de los Estados Unidos. Estimaron el porcentaje de la asociación total entre el factor de riesgo y el CM que fue medido por densidad mamográfica, encontrando que la densidad mamográfica alta puede ser un intermediario en algunas vías biológicas para el desarrollo del CM (23).

La obesidad es un exceso de grasa corporal, siendo el IMC una medición que tiene una limitación importante en la predicción del porcentaje de grasa para un individuo, el uso del IMC para definir el sobrepeso y la obesidad pudiera dar lugar a que individuos con una adiposidad elevada sean clasificados como normales (27,28). La masa libre de grasa representa la masa corporal que es metabólicamente activa y que tiene energía cambiable la cual está constituida por la suma de la masa extracelular y la masa celular corporal (29).

La disminución de esta última, está relacionada con la inmovilización, patologías y la edad avanzada debido principalmente a la pérdida de masa muscular por lo cual una adecuada evaluación de masa celular corporal tiene una considerable relevancia clínica (30).

La impedanciometría bioeléctrica (IB), es un método indirecto para evaluar la composición corporal. Actualmente se conoce que la composición corporal está asociada con varias enfermedades, entre ellas el cáncer. Las mediciones de la composición corporal son útiles para determinar la eficacia de las intervenciones nutricionales y controlar los cambios asociados con el estado clínico de la enfermedad (31).

De acuerdo con la declaración de la Conferencia de los Institutos Nacionales de Evaluación en Tecnología de Salud (Bethesda, Maryland, 12-14 de diciembre de 1994), con relación a la utilización de la IB en el estudio de la composición corporal, se determinó que el análisis de IB es más preciso que el IMC (32), y además se destaca que el IMC se asocia de forma inversa con la DM (33), por lo que las mujeres en edad premenopáusica tienen una mayor cantidad de estrógenos endógenos que a diferencia de las mujeres en edad postmenopáusica, donde la fuente principal de estos es el tejido adiposo (34) y por tanto el riesgo de CM en ellas disminuye. Por lo anterior se propone que las mujeres obesas premenopáusicas son más propensas a presentar ciclos anovulatorios con un rápido metabolismo de estrógeno libre en el hígado en comparación con mujeres delgadas premenopáusicas, consiguiendo un menor nivel de estrógenos y progesterona circulante, y por tanto menor riesgo de CM (19,35).

2.2 Metabolómica:

La metabolómica es la disciplina más reciente de las “-ómicas” primarias. Los metabolitos se definen como moléculas transformadas durante los procesos celulares con un peso molecular menor a 3000 Da, proporcionando información sobre el estado celular. Con

herramientas como la espectrometría de masas o la resonancia magnética nuclear (RMN), se pueden detectar un gran número de metabolitos. Además, pueden analizar diferentes tipos de muestra (líquidas o sólidas) y sin importar la cantidad. La metabolómica se utiliza en diferentes ámbitos y aplicaciones, y tiene un papel importante en la práctica clínica específicamente en el campo de la investigación en cáncer, pues ha sido de gran utilidad para el descubrimiento de biomarcadores, nuevos avances en la biología celular del cáncer, el diagnóstico precoz y el diseño de nuevos fármacos (14,36,37).

A medida que se da el ciclo celular, ya sea durante la transformación neoplásica, proliferación, respuesta inflamatoria o inmunológica a la malignidad, esta, se expresa mediante metabolitos que se forman como subproductos de la actividad celular, que cambian según la etapa patológica en la que se encuentra el organismo (20,36,38).

La metabolómica puede considerarse como una manifestación posterior de proteómica, transcriptómica y genómica. Que representa un método potencial relativamente no invasivo de biopsia, que se puede utilizar en el futuro para diagnosticar, caracterizar, evaluar respuesta al tratamiento y toxicidad, prediciendo el resultado desde el inicio del diagnóstico (36,39).

El estudio de los perfiles metabólicos puede realizarse de forma global o dirigida. La metabolómica global es un estudio que se basa en la detección e identificación de la mayor cantidad de metabolitos en las muestras biológicas. El estudio dirigido de metabolitos (metabolito específico), a diferencia de la metabolómica global, se fundamenta en la cuantificación de uno o un grupo específico de metabolitos, basado en un conocimiento a priori del sistema biológico o vía metabólica. La búsqueda de nuevos biomarcadores normalmente inicia con estudios piloto exploratorios de metabolómica global para proponer posibles candidatos a marcadores, los cuales deben ser validados a través de estudios de metabolómica dirigida (Figura 2) (15,40).

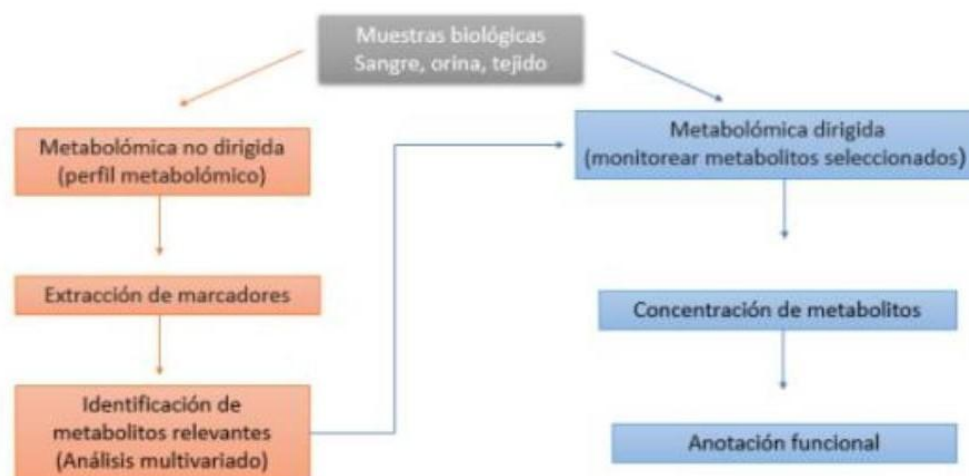


Figura 2. Metodología general en el descubrimiento y validación de biomarcadores empleando metabolómica

La complejidad del metaboloma (cientos de miles de compuestos) desafía las capacidades de cualquier método analítico y requiere el desarrollo de nuevos métodos de extracción, separación, detección y cuantificación. Las tres plataformas analíticas más utilizadas para

el análisis de metabolitos son: espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS), cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (HPLC/MS) (12). Los metabolitos son física y químicamente diferentes, e incluyen sales, carbohidratos, aminoácidos, bases, lípidos, esteroides hormonales, y otros compuestos. Esta diversidad y su variada concentración en muestras biológicas dificultan la separación y los métodos de detección, y hace que sea imposible identificar todos los metabolitos en un único tipo de análisis (12,20).

El análisis estadístico multivariado se emplea generalmente para analizar los datos y discriminar entre dos conjuntos de datos diferentes. Los datos obtenidos por metabolómica son prácticamente imposibles de analizar manualmente. Para cualquier interpretación válida de los datos, deben emplearse herramientas estadísticas apropiadas para manipular el conjunto de datos. Diferentes análisis estadísticos multidimensionales y multifactoriales y programas de reconocimiento de patrones, se han desarrollado para condensar las grandes cantidades de datos y lograr discriminar características entre dos conjuntos de datos.

2.2.1 Metabolómica y cáncer de mama:

Se han identificado diferentes metabolitos importantes para la clasificación de factores de riesgo para el CM que a su vez influyen en vías metabólicas que están directamente relacionadas con esta patología. Por ejemplo, se ha encontrado que los metabolitos 3-hidroxiocetanoato, 3-hidroxi butirato (BHBA), estearato (18:0), 3-hidroxi decanoato, linoleato (18:2n6), 10-nonadecenoato (19:1n9) y dihomolínoleato, todos lípidos, se ven aumentados en las pacientes con CM y estos a su vez están relacionados con vías metabólicas como el metabolismo de los glicerofosfolípidos ($P < 0,001$), el metabolismo de los esfingolípidos ($P < 0,001$) y el ciclo del citrato (ciclo TCA) ($P < 0,001$); las cuales tienen gran importancia y relación con el riesgo de CM puesto que se ha observado que la beta-oxidación de ácidos grasos favorece a las mitocondrias funcionales siendo estas esenciales para la proliferación celular maligna y confiriendo quimio resistencia a las células madre del CM (41).

En la era de la medicina personalizada, el desarrollo de un tratamiento oncológico para el CM está rezagado. Los biomarcadores como los receptores hormonales y la sobreexpresión de HER2 han permitido algunas precisiones en las decisiones de pronóstico y tratamiento, pero la naturaleza heterogénea del CM ha significado que los métodos para discriminar entre los tipos de clasificaciones biológicas y moleculares todavía requieren refinamiento (4,40).

Un estudio sobre la asociación de los factores dietéticos y el CM concluyó metabolitos séricos presentes como ácido graso saturado, γ -carboxietilhidrocromano (γ -CEHC), un derivado de la vitamina, 4-androsten-3 β , 17 β -diol-monosulfato, y un andrógeno. Donde 19 metabolitos se asociaron significativamente con los tumores receptor de estrógeno positivo (ER +) (3,12,16,40). Adicionalmente en 418 casos diagnosticados, se encontraron 12 metabolitos asociados al alcohol, incluidos 7 andrógenos y α -hidroxiisovalerato derivados de la vitamina E (tocoferol), caprato asociado a mantequilla, 2-hidroxiocetanoato asociado a alimentos fritos y ningún metabolito se asoció significativamente con el cáncer de mama ER negativo (144 casos). Concluyendo que las concentraciones séricas diagnósticas de metabolitos relacionados con el alcohol, la vitamina E y las grasas animales se asociaron

moderadamente con el riesgo de cáncer de mama ER positivo, hallazgos que demuestran cómo la metabolómica nutricional podría identificar exposiciones relacionadas con la dieta que modulan el riesgo de cáncer (9,16,20,39,42).

2.2.2 Metabolómica y factores de riesgo para cáncer de mama:

Como ya se explicó previamente la DM es un factor de riesgo para el CM y, a su vez, se han identificado algunos metabolitos que están relacionados con la densidad mamográfica, por ejemplo, se encontró que la esfingomielina (SM) C16:1 y la fosfatidilcolina (PC) ae C30:2 se asocian inversamente con el porcentaje de DM, y de la misma manera las concentraciones de SM C16:1 y PC ae C30:2 se asociaron positivamente con el colesterol (total y HDL) e inversamente con el número de componentes del síndrome metabólico, metabolitos que están en estrecha relación con vías metabólicas que también tienen gran influencia en el riesgo de CM (43).

En un estudio realizado por Benedetta Bendinelli y colaboradores, de casos emparejados en la cohorte EPIC Florence para evaluar las posibles asociaciones entre el perfil metabolómico previo al diagnóstico y el riesgo de CM en mujeres con DM alta o bajo, encontraron una asociación inversa entre los niveles séricos de alanina, leucina, tirosina, valina, ácido láctico, ácido pirúvico, fracción principal de lípidos de triglicéridos y subfracciones de lípidos de 11 VLDL y casos de ADM. Por otro lado, el ácido acético se asoció directamente con casos de ADM. En los modelos ajustados por variables de confusión, la tirosina se mantuvo inversamente asociada con los casos de densidad mamográfica alta, mientras que 3 subfracciones VLDL de colesterol libre surgieron directamente asociadas con los casos de ADM. Durante el análisis de las vías metabólicas relacionadas encontraron que la vía de fenilalanina, tirosina y triptófano tiene principal importancia y muestra una expresión diferencial entre casos de CM de baja y alta densidad mamográfica (44).

En otro estudio anidado de casos y controle dentro de la cohorte de investigación EPIC, realizado por His y colaboradores (15), que incluyó 1624 casos de CM invasivo de primer incidente primario (con receptor de estrógeno y progesterona conocido y estado de HER2) y 1624 controles emparejados, se encontró que las concentraciones de arginina (odds ratio [OR] por DE = 0,79, intervalo de confianza [IC] del 95 % = 0,70-0,90), asparagina (OR = 0,83 (0,74-0,92)) y fosfatidilcolinas (PC) ae C36:3 (OR = 0,83 (0,76-0,90)), aa C36:3 (OR = 0,84 (0,77-0,93)), ae C34:2 (OR = 0,85 (0,78-0,94)), ae C36:2 (OR = 0,85 (0,78-0,88)) y ae C38:2 (OR = 0,84 (0,76-0,93)) se asociaron inversamente con el riesgo de CM, mientras que la acilcarnitina C2 (OR = 1,23 (1,11-1,35)) se asoció positivamente con el riesgo de enfermedad. En la población general, C2 (OR = 1,15 (1,06-1,24)) y PC ae C36:3 (OR = 0,88 (0,82-0,95)) se asociaron con el riesgo de CM, y estas relaciones no difirieron según el subtipo de CM, edad en el momento del diagnóstico, estado de ayuno, estado menopáusico o adiposidad (15).

Por todo lo expuesto anteriormente, podemos concluir que el estudio de las concentraciones séricas de diferentes metabolitos ha demostrado tener una relación estrecha con múltiples factores de riesgo para el CM, siendo esto de gran importancia para la prevención y el diagnóstico prematuro para el CM en un futuro.

3. HIPÓTESIS

Ho: Los factores metabólicos no discriminan los niveles de riesgo de cáncer de mama por densidad mamográfica

Ha: Los factores metabólicos discriminan los niveles de riesgo de cáncer de mama por densidad mamográfica

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Explorar los determinantes metabólicos séricos de la densidad mamográfica como factor de riesgo de cáncer de mama, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las variables sociodemográficas y de composición corporal, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021.
2. Caracterizar el riesgo de CM, según clasificación BIRADS de porcentaje de densidad mamográfica, en riesgo bajo, moderado, alto, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021.
3. Explorar el comportamiento de las variables sociodemográficas y clínicas respecto a la clasificación de riesgo por densidad mamográfica, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021.
4. Explorar la capacidad de los perfiles metabólicos (grupos de metabolitos) para discriminar adecuadamente los grupos de riesgo por densidad mamográfica, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021.
5. Identificar los determinantes metabólicos (vías metabólicas) séricos diferenciadores de los grupos de riesgo bajo, moderado o alto de cáncer de mama, en mujeres tamizadas en un hospital de referencia en Bogotá, en el año 2021

5. METODOLOGÍA

5. 1. ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio cuantitativo, piloto y exploratorio, que busca dar un panorama amplio para la generación de hipótesis en campo de la medicina personalizada y de precisión

5. 2. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo de corte transversal, con componente analítico.

5. 3. POBLACIÓN

Mujeres tamizadas en la unidad de mama, de la Clínica Colombia, en la ciudad de Bogotá

en el año 2021. Se analizaron 60 sujetos de investigación.

5. 4. DISEÑO MUESTRAL

Método de muestreo

La técnica de muestreo fue no probabilística, por conveniencia. Se contactaron a las pacientes citadas a tamización en el centro de mama de la Clínica Colombia que cumplían los criterios de selección.

Cálculo del tamaño de muestra:

Por la naturaleza del estudio, exploratorio y metabolómico, no se calculó un tamaño de muestra, ya que se tomó como un estudio piloto generador de hipótesis para realizar estudios de mayor nivel de evidencia costo-efectivos. Se incluyeron 60 pacientes, ya que fueron el número de pacientes financiados para el análisis.

5. 5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1. Diagrama de variable

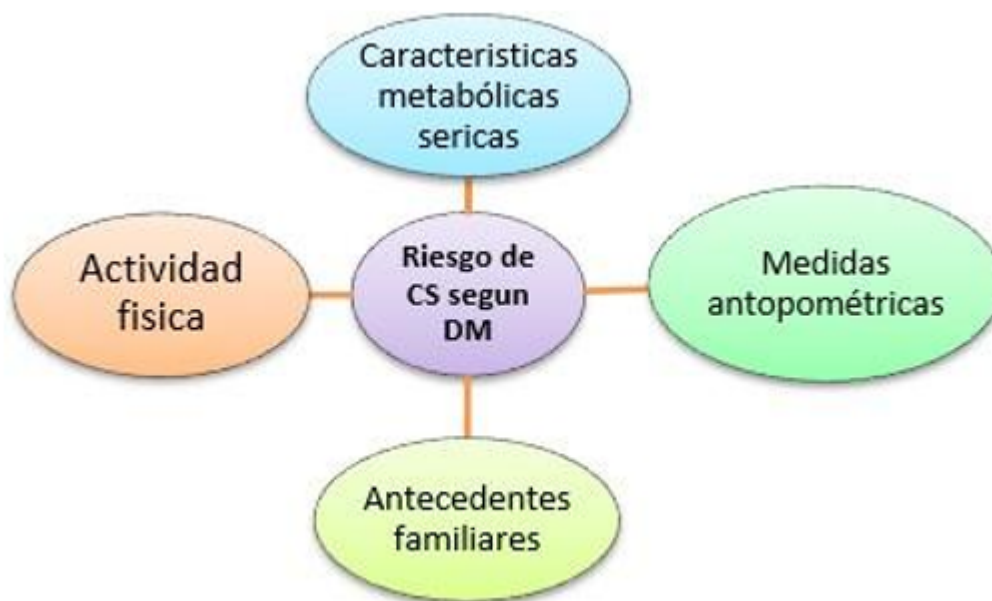


Figura 3. Diagrama de variables

5. 5. 2. Tabla de variables

Tabla 1. Tabla de variables

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables sociodemográficas	Edad	No. De años de vida del sujeto	Años	Cuantitativa continua	Descriptiva / Independiente	1,3
	Departamento	Departamento de vivienda actual	Bogotá Cundinamarca Boyacá Tolima	Nominal	Descriptiva	1,3
	Estado civil	Situación permanente de una persona natural (física) en relación con su circunstancia personal y la legislación	Casada	Nominal	Descriptiva	1,3

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables sociodemográficas	Nivel de estudio	Último nivel alcanzado de escolaridad	Ninguna Primaria Secundaria Tecnólogo Universitario Postgrado	Ordinal	Descriptiva	1,3
	Estrato de vivienda	Estrato sociodemográfico por ubicación de vivienda	1 2 3 4 5	Ordinal	Descriptiva	1,3
	Antecedente de cáncer	Antecedente personal de cualquier tipo de cáncer	Si No	Nominal	Descriptiva	1,3
	Antecedente familiar	Antecedente de algún familiar de primer grado de cualquier tipo de ca	Si No No sabe	Nominal	Descriptiva / independiente	1,3

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables sociodemográficas	Sexo familiar	Sexo del familiar con antecedente de cáncer	Mujer Hombre	Nominal	Descriptiva	1,3
	Parentesco familiar	Parentesco del paciente con el familiar con antecedente de ca	Hermano/a Padre / madre	Nominal	Descriptiva	1,3
	Biopsia participantes	¿Le han realizado una biopsia, alguna vez en su vida?	Si No No sabe	Nominal	Descriptiva	1,3
	Edad menarquia	Edad primera menstruación	Continua	Cuantitativa	Descriptiva / independiente	1,3

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables sociodemográficas	Estado hormonal	Situación actual de la menstruación	0: Aún tiene la menstruación, con irregularidades 1: Todavía tiene la menstruación 2: Ya no tiene la menstruación con irregularidad	Ordinal	Descriptiva / independiente	1,3
	Actividad física moderada	¿Realiza actividad física moderada?	Si No	Nominal	Descriptiva	1,3
	Riesgo de cáncer de mama por DM	Clasificación de riesgo según clasificación de BIRADS por % de densidad mamográfica	Riesgo bajo: < 25 % Riesgo moderado: 25-50% Riesgo alto: > 50%	Ordinal	Dependiente	2-5

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables de composición corporal	%DM	Puntuación de porcentaje de densidad mamográfica	%	Cuantitativa continua	Dependiente	3
	Talla	Altura en cm sujeto	Cm	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	Peso	Peso sujeto en Kg	Kg	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	% masa grasa	% del conjunto de lípidos (grasas integrales) que se encuentran en el organismo. Existen 2 tipos: las de depósito y las primarias.	%	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables de composición corporal	Masa grasa	La masa magra hace referencia a los órganos internos, tejidos musculares y tejidos óseos en kg	Kg	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	Masa muscular	Masa muscular en kg	Kg	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	Agua total	Elemento que representa un 50-70% del peso corporal de los humanos y se divide en agua intracelular (2/3) y agua extracelular (1/3).	ml/m ²	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	% agua total	Porcentaje agua total	%	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables de composición corporal	Masa ósea	Masa muscular en kg	Kg	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	Edad metabólica	Describir el estado físico y la actividad metabólica	Años	Cuantitativa continua	Descriptiva	1,3
	Nivel de grasa visceral	Porcentaje de este tipo de grasa que podemos encontrar en nuestro cuerpo, es decir, la cantidad de grasa que se encuentra rodeando los órganos de la zona abdominal y el corazón	%	Cuantitativa continua	Descriptiva / independiente	1,3

Clase	Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de variable	Relación entre variables (<i>Descriptiva, dependiente, independiente, confusión</i>)	Objetivo por el cual se utiliza
Variables de composición corporal	IMC	Índice de masa corporal IMC = peso (kg)/ [estatura (m)	Kg/m	Cuantitativa continua	Descriptiva / independiente	1,3
	Grado de obesidad	Nivel de obesidad	Continua	Cuantitativa continua	Descriptiva / independiente	1,3
Variables metabolómicas	Concentración relativa de metabolitos por muestra	Combinación de metabolitos que varían (aumenta o disminuye) significativamente al comparar las muestras entre sí. Datos arrojados por la espectrometría de masas.	Continua	Cuantitativa continua	Independiente	4-5

5. 6. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5. 6. 1. Fuentes de información

Las pacientes reclutadas en el presente estudio, pertenecen a un subanálisis del estudio “***Determinantes de la Densidad Mamográfica en mujeres colombianas***” liderado por el Grupo de Investigación Clínica de la Universidad del Rosario y la Clínica Colombia de la Fundación Sanitas y se utilizó un cuestionario modificado de variables sociodemográficas (**anexo 1**), toma de medidas antropométricas (**anexo 2**) clasificación por densidad mamográfica y toma de muestra sérica. Las pacientes que participaron en este estudio aceptaron su participación por medio del procedimiento de consentimiento informado.

5. 6. 2. Instrumento de recolección de información

Se realizó un cuestionario modificado de variables sociodemográficas (**anexo 1**), medición de medidas antropométricas por medio de impedanciometría (**anexo 2**), determinación de porcentaje de densidad mamográfica por medio de lectura de una médica radióloga con los criterios de clasificación de BIRADS y toma de muestra sérica.

5. 6. 3. Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)

- Identificación, proceso de consentimiento informado y toma de muestra:

Se identificaron a las pacientes citadas a tamización con mamografía, sin antecedente de cáncer de mama o lesión benigna o tumoral en mamografía. Se verificaban los criterios de la selección. Si la paciente cumplía con los criterios se les brindó la información del proyecto, se contestaron dudas y posterior firma del consentimiento informado) y toma de la muestra de sangre para la construcción de los perfiles metabólicos. Dicha muestra se preparó para almacenamiento centrifugando a 1500 rpm por 5 minutos para separar el plasma. Una vez separado se extrajo y se realizaron 4 alícuotas por muestra. Se almacenaron por grupos de alícuotas a una temperatura de -80°C durante el tiempo de recolección de pacientes. Una vez completada la muestra, se preparó y procesó con los métodos de separación por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas.

- Clasificación de las muestras: Se realizó la clasificación de las muestras según clasificación de riesgo por densidad mamográfica según la clasificación de BIRADS, realizado por una médica radióloga capacitada.

- Construcción de perfiles metabólicos y análisis por espectrometría de masas (LS-MS/MS): La determinación de los perfiles metabólicos se realizó mediante un análisis metabólico no dirigido empleando cromatografía de gases (GC) acoplado a espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) empleando protocolos implementados en el Centro de Metabolómica de la Universidad de los Andes. Finalmente, se realizó la identificación de los metabolitos estadísticamente significativos empleando las librerías y bases de datos: Fiehn 13, NIST 17, Human Metabolome Database (<http://hmdb.ca>), lipid MAPS (<http://lipidMAPS.org>), METLIN (<http://metlin.scripps.edu>) y KEGG (<http://genome.jp/kegg>).

5. 7. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

➤ **Sesgos de selección:**

Considerando que el muestreo del presente estudio es no probabilístico existe riesgo de sesgo de selección. Dado este método de muestreo las conclusiones no son generalizables a la población colombiana dado que no se cumple con los criterios de representatividad de la muestra por lo que se asume esta limitación como parte del diseño del estudio. Dado que describiremos las características clínicas y metabólicas de un grupo de mujeres atendidas en un hospital centro de referencia consideramos que las conclusiones de esta descripción servirán como generadores de hipótesis para estudios posteriores.

➤ **Sesgo de información:**

Las estrategias de medición propuestas en este estudio incluyen la obtención de información de forma directa del paciente. En estos aspectos se podría presentar un sesgo de recuerdo por parte de las mujeres sujeto de investigación. Este sesgo es difícil de controlar dado que dependemos de la información que nos brinde la paciente. Se realizará un proceso de capacitación para los jóvenes investigadores que participen en la inclusión de sujetos de investigación para homogeneizar el proceso de obtención de información entre las pacientes.

Por otra parte, las técnicas de análisis metabólico son procesos bioquímicos que pueden verse afectados por el sesgo de detección. Para mitigar este sesgo se cuenta con un proceso técnico validado en el centro de metabólica dónde se procesarán las muestras. Adicionalmente el procesamiento incluye la medición de controles de calidad periódicos durante todo el proceso de cromatografía y espectrometría de masas. El control de calidad es un pool de las muestras que al momento del análisis deberían agruparse en un subconjunto. De esta forma se garantiza que la agrupación en el análisis se debe a diferencias biológicas y no técnicas. Adicionalmente la estadificación tumoral está determinada por la lectura histopatológica que realice el patólogo de la institución. Una médica radióloga entrenada interpretó el % de densidad mamográfica, siendo la misma para la lectura de las 60 pacientes.

➤ **Sesgo de confusión:**

La caracterización del perfil metabólico de las pacientes puede verse influenciada por otras variables que podrían confundir los efectos de agrupación de los metabolitos. Se han considerado desde el diseño del estudio diferentes factores que consideramos podrían llegar a comportarse como factores de confusión. Desde esta perspectiva se está controlando la confusión por restricción en los criterios de exclusión y se evaluarán diferentes variables desde una perspectiva teórica, que cumplan con la definición de un factor de confusión. En caso de encontrarse se estratificará o se ajustará el análisis por estas variables en los diferentes modelos analíticos propuestos.

Limitaciones:

Al ser un estudio exploratorio y piloto, donde se cuenta con un tamaño de muestra reducido, no es posible hacer conclusiones de causalidad, ni identificación biomarcadores plasmáticos

para diagnóstico, sin embargo, abre la posibilidad de ampliar estudios traslacionales en población colombiana, que permitirá avanzar en información para implementación de la medicina de precisión. En el caso del análisis bivariado de las variables clínicas, no se realizó pruebas post hoc para la identificación del grupo responsable de la diferenciación significativa, aunque las gráficas nos permiten analizar la distribución no es posible realizar asociaciones claras con las categorías. Adicionalmente, Una limitación es el posible papel de la edad y IMC en los hallazgos metabólicos y clínicos, es importante en estudios posteriores realizar análisis estratificados y modelos multivariados con estas variables, en el presente estudio no fue posible por el desbalance de los grupos en estas variables.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

- **Objetivo específico 1 y 2:**

Se realizó la descripción de las variables sociodemográficas y clínicas del estudio. En el caso de las variables cuantitativas se presentaron sus respectivas medidas de tendencia central y de dispersión según correspondía. Para el caso de las variables categóricas se realizó tablas de contingencia, mostrando las frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó para todas las variables, estimación de la media, desviación estándar, mediana, distribución de frecuencia para variables de escala categórica.

- **Objetivo específico 3:**

Se realizó un análisis bivariado explorando el comportamiento de las variables independientes con la variable dependiente, siendo esta la clasificación de riesgo por densidad mamográfica categórica (bajo, moderado y alto). Se realizó una comparación de medias por medio de la prueba estadística de F de Snedecor, asumiendo que la muestra se distribuye normal (tamaño de muestra) y la independencia de las variables, para evaluar significancia. En cuanto a las variables categóricas cualitativas independientes realizando una prueba de chi cuadrado de independencia. Adicionalmente, se realizó un análisis de correlación de Pearson comparando la variable dependiente de forma continua (porcentaje de densidad mamográfica) con las variables continuas independientes. Se graficaron diagramas de barras para las variables categóricas y gráfico de cajas y bigotes para variables continuas.

- **Objetivo 4:**

Análisis de discriminación de grupos por perfiles metabólicos:

Para explorar la capacidad de diferenciación de los perfiles metabólicos entre los grupos de estudio, se realizó análisis estadístico multivariado no supervisado y supervisado. El análisis de interdependencia se realizó utilizando el programa SIMCA-P. En primer lugar, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) (MVA no supervisado), para evaluar la calidad de los datos, verificando la agrupación de los datos de las muestras de control de calidad y garantizando la estabilidad del sistema analítico.

Luego, se realizó el análisis supervisado, análisis discriminante mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) y regresión de mínimos cuadrados parciales ortogonales (OPLS-DA) para maximizar las diferencias entre los grupos de estudio. Esta es una técnica matemática

que no requiere la suposición de normalidad multivariante de los datos. El análisis de PLS-DA se realizó para ver la separación de los 3 grupos de estudio (riesgo por DM) y su capacidad predictiva. El modelo de OPLS-DA se realizó para comparar la separación y calidad de discriminación de todas las posibles combinaciones entre los grupos estudiados (BDM vrs ADM, MDM vrs ADM, y BDM vrs MDM) y evaluar cuál de los modelos analizados era el más apropiado según parámetros de calidad (Q^2 , R^2 y valor p) para la identificación de los metabolitos y por consiguiente las vías metabólicas características de riesgo

- **Objetivo 4:**

Identificación de metabolitos importantes para la separación de las muestras:

El análisis univariado se realizó empleando el programa MatLab. La normalidad de los datos y prueba de homocedasticidad, se verificaron mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov-Lillefors, Shapiro-Wilk y Levene. En el caso de una distribución no normal de los datos obtenidos o no se cumpla el supuesto de homocedasticidad, se aplicó una transformación logarítmica antes de la determinación del valor p . El valor de p se determinó mediante pruebas paramétricas o no paramétricas con una corrección False Discovery Rate de Benjamini-Hochberg (FDR) y Bonferroni. Los metabolitos estadísticamente significativos se seleccionaron de acuerdo con los resultados univariados y bivariados, p -value <0.05 , valor VIP e intervalo de confianza Jack-knife (JK). Finalmente, se realizó la identificación de los metabolitos estadísticamente significativos en cada clasificación de riesgo, empleando las librerías y bases de datos: Fiehn 13, NIST 17, Human Metabolome Database (<http://hmdb.ca>), lipid MAPS (<http://lipidMAPS.org>), METLIN (<http://metlin.scripps.edu>) y KEGG (<http://genome.jp/kegg>) y cálculo de curvas ROC según la concentración en el grupo del ADM y el grupo de BDM.

- **Objetivo 5:**

Identificación de vía metabólicas involucradas en la discriminación de los grupos

Con la herramienta MetaboAnalyst (<https://www.metaboanalyst.ca/>), se determinaron las vías metabólicas relacionadas con las categorías del modelo escogido, con análisis de significancia y enriquecimiento.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

6. 1. Calificación del riesgo del estudio:

En consideración a que se trata de un estudio que requirió recolección de datos y toma de muestra de sangre, se clasificó el riesgo de este estudio como riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993. El riesgo de la investigación se ha calificado como mínimo debido a que las actividades que se realizaron son efectuadas por parte del profesional de salud especializado. Se aclara que la información recopilada se utilizará con fines de docencia e investigación y por tanto con la perspectiva de generar el conocimiento y los medios necesarios para proteger y promover la salud de las personas. Se estableció en el consentimiento informado la autorización para la toma y publicación de resultados manteniendo el anonimato del paciente. Además, se protegió la integridad, la dignidad, el derecho de autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las mujeres que participen y se basa en principios científicamente aceptados y descritos en declaración de Helsinki y principios de buenas prácticas clínicas.

6. 2. Método de obtención de consentimiento informado:

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad del Rosario (**Anexo 3**) bajo el proyecto **“Características metabólicas, ambientales y de estilo de vida de las mujeres con cáncer de mama en Colombia en un Hospital de referencia en Bogotá, 2021”** y como subestudio del proyecto **“Determinantes de la densidad mamográfica en mujeres colombianas: DDM-Colombia”** aprobado por el comité de ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas como enmienda al protocolo (**Anexo 4**). Por consiguiente, el consentimiento informado utilizado fue el del estudio **DDM-Colombia**, aprobado por el comité de ética. Dado que el estudio implica la recolección de información, toma de muestras y disposición de material biológico, consideramos que la forma más pertinente de realizar el consentimiento informado amplio es de forma escrita donde se estableció la finalidad, condiciones, reglas de acceso y duración del almacenamiento de la muestra como lo establece el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, así como también la declaración de Taipei y la normatividad colombiana. Se respetó siempre la autonomía y confidencialidad, mediante codificación posterior a la relación del resultado y la correlación con las otras variables a evaluar. La codificación es información a la que sólo tiene acceso y conocimiento el personal encargado de la investigación, por medio de una página web en donde se incluyó la información de las pacientes y solo la investigadora principal del proyecto de Determinantes de Densidad Mamográfica pudo adquirir la base de datos y pasarla al grupo investigador con la debida anonimización de las pacientes. Según las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, elaborada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), la recolección de las muestras para fines de investigación debe obtenerse el consentimiento informado específico de la persona de quien se obtiene el material originalmente para un uso particular o el consentimiento informado amplio para un uso futuro no especificado. La aceptabilidad ética del consentimiento informado amplio descansa sobre una gobernanza adecuada, como se realizó en este estudio.

6.3. Método de financiación:

Este estudio se financió en el marco de la convocatoria del concurso de investigación del Encuentro Rosarista de Investigación "Cruzando los límites tradicionales de la ciencia: Investigación e interdisciplinariedad" del Encuentro institucional de Semilleros de Investigación, presentados por lo semilleros de Semillero de investigación en Bioquímica, Cáncer y Radiobiología (SIBIO) y Semillero de Investigación Clínica (SIC) de la Universidad del Rosario, siendo merecedores de la financiación por el proyecto **“Características metabólicas, ambientales y de estilo de vida de las mujeres con cáncer de mama en Colombia en un Hospital de referencia en Bogotá, 2021”**, siendo el presente estudio un subanálisis del estudio en mención (**Anexo 5**). A su vez el proyecto DDM-Colombia está financiado por el Ministerio de Ciencias, Tecnología e Innovación con el código del Proyecto: 122280764284 y Contrato No. 771 de 2018.

7. RESULTADOS

7. 1. Análisis univariado variables sociodemográficas y clínicas

7. 1. 1. Descripción de variables sociodemográficas y clínicas

60 pacientes fueron incluidas en el estudio, cumpliendo los criterios de selección. Todas, eran pacientes sanas tamizadas con mamografía. La edad media del grupo de estudio fue de 54,5 años encontrándose en el grupo entre los 38 y 69 años (**Tabla 2**). El 46,7% fueron pacientes con baja densidad mamográfica (BDM), el 26,7% de pacientes con moderada densidad mamográfica (MDM) y 26,7% con alta densidad mamográfica (ADM), entre mayor densidad mamográfica, más riesgo de CM por este factor. La mayor proporción de pacientes eran provenientes de Bogotá (83,3%), seguido de municipios de Cundinamarca con un 6,7% de la muestra. El nivel de escolaridad de las pacientes en su mayoría fue secundaria completa, con una prevalencia de 30%, con un 3,3% de pacientes con ningún nivel escolaridad (**Tabla 2**).

El 11,7% de los sujetos tuvieron antecedente de cáncer diferente a CM, entre los identificados están el adenocarcinoma de útero (37,5%), seguido de cáncer tiroides 25%, cáncer de ovario (12,5%), cuello uterino (12,5%) y carcinoma de ojo derecho (12,5%). El 35%, refiere antecedente familiar (paciente en primer o segundo grado de consanguinidad). El 25% de las pacientes alguna vez tuvieron orden de biopsia por hallazgos radiológicos de lesión. En cuanto el estado hormonal, el 63,3% de las pacientes se encontraban en etapa menopáusica o postmenopáusica, el 30% está en edad fértil y el 5% es premenopáusica.

Tabla 2. Distribución de variables cualitativas sociodemográficas y clínicas

Variable	Categorías	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Riesgo de CM por % de densidad mamográfica	Bajo	28	46,7%
	Moderado	16	26,7%
	Alto	16	26,7%
Departamento de residencia	Bogotá	50	83,3%
	Cundinamarca	4	6,7%
	Tolima	3	5%

	Boyacá	1	1,7%
	NA	2	3,3%
Variable	Categorías	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Estado Civil	Casada	26	43,3%
	Soltera	13	21,7%
	Unión libre	9	15%
	Separada y divorciada	8	13,3%
	Viuda	3	5%
	NA	1	1,7%
Nivel de estudio	Postgrado	1	1,7%
	Pregrado	11	18,3%
	Técnico	15	25%
	Secundaria	18	30%
	Primaria	12	20%
	Ninguno	2	3,3%
	NA	1	1,7%
Antecedente de cáncer (diferente a CM)	No	52	86,6%
	Si	7	11,7%
	NA	1	1,7%
Tipo de cáncer (diferente a CM)	Adenocarcinoma de Útero	3	37,5%
	Ovario	1	12,5%
	Tiroides	2	25%

	Cuello uterino	1	12,5%
	Carcinoma de ojo derecho	1	12,5%
Variable	Categorías	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Antecedente familiar de cáncer	Si	21	35%
	No	32	53,3%
	No sabe	7	11,7%
Sexo del familiar con el antecedente de cáncer	Mujer	14	73,7%
	Hombre	5	26,3%
Antecedente de orden de biopsia mama	Si	15	25%
	No	43	71,7%
	No sabe	2	3,3%
Situación menstrual actual	Ya no tiene la menstruación	38	63,3%
	Todavía tiene la menstruación	18	30%
	Todavía tiene la menstruación con irregularidades	3	5%
	NA	1	1,7%

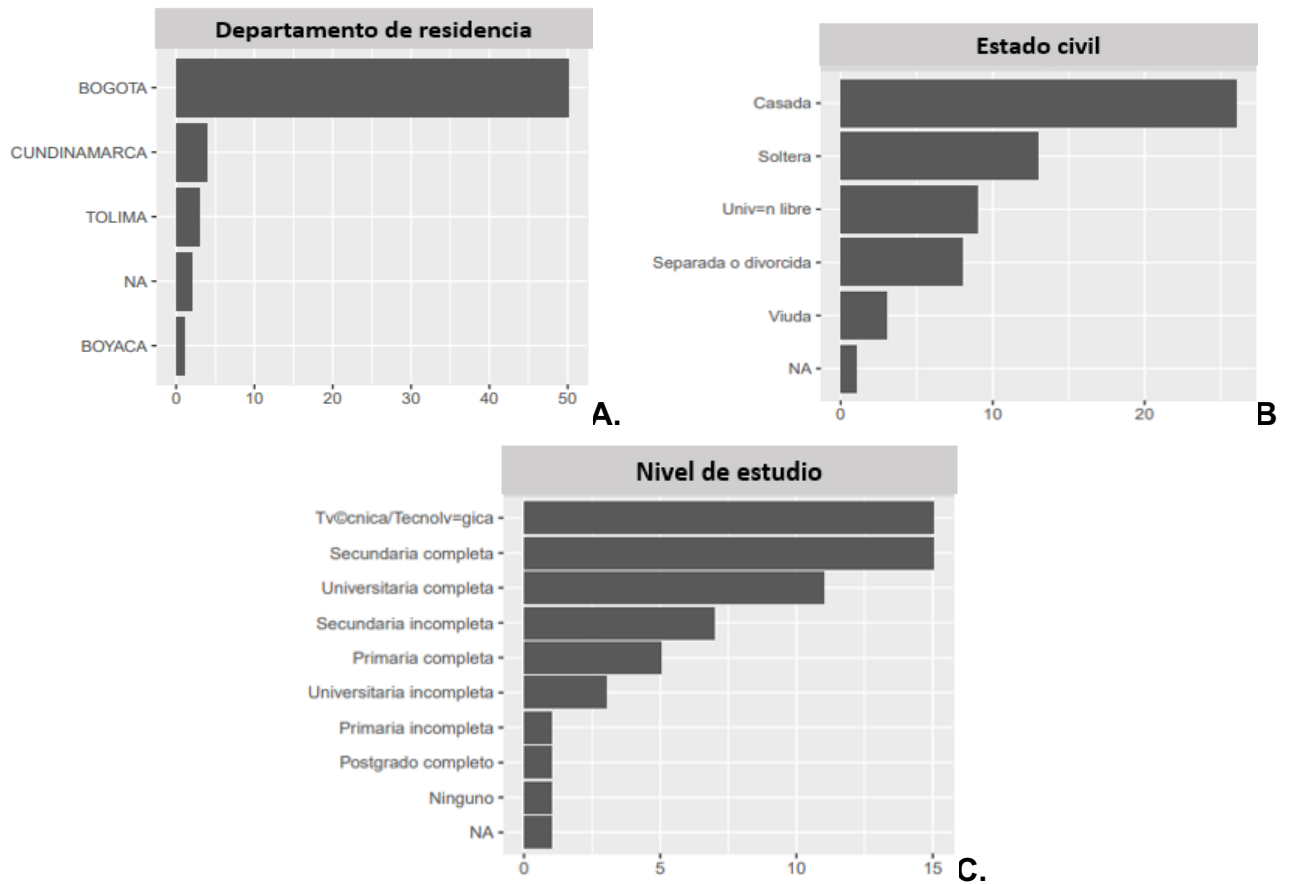


Figura 4. Variables sociodemográficas cualitativas A. Departamento de residencia B. Estado civil C. Nivel de estudio

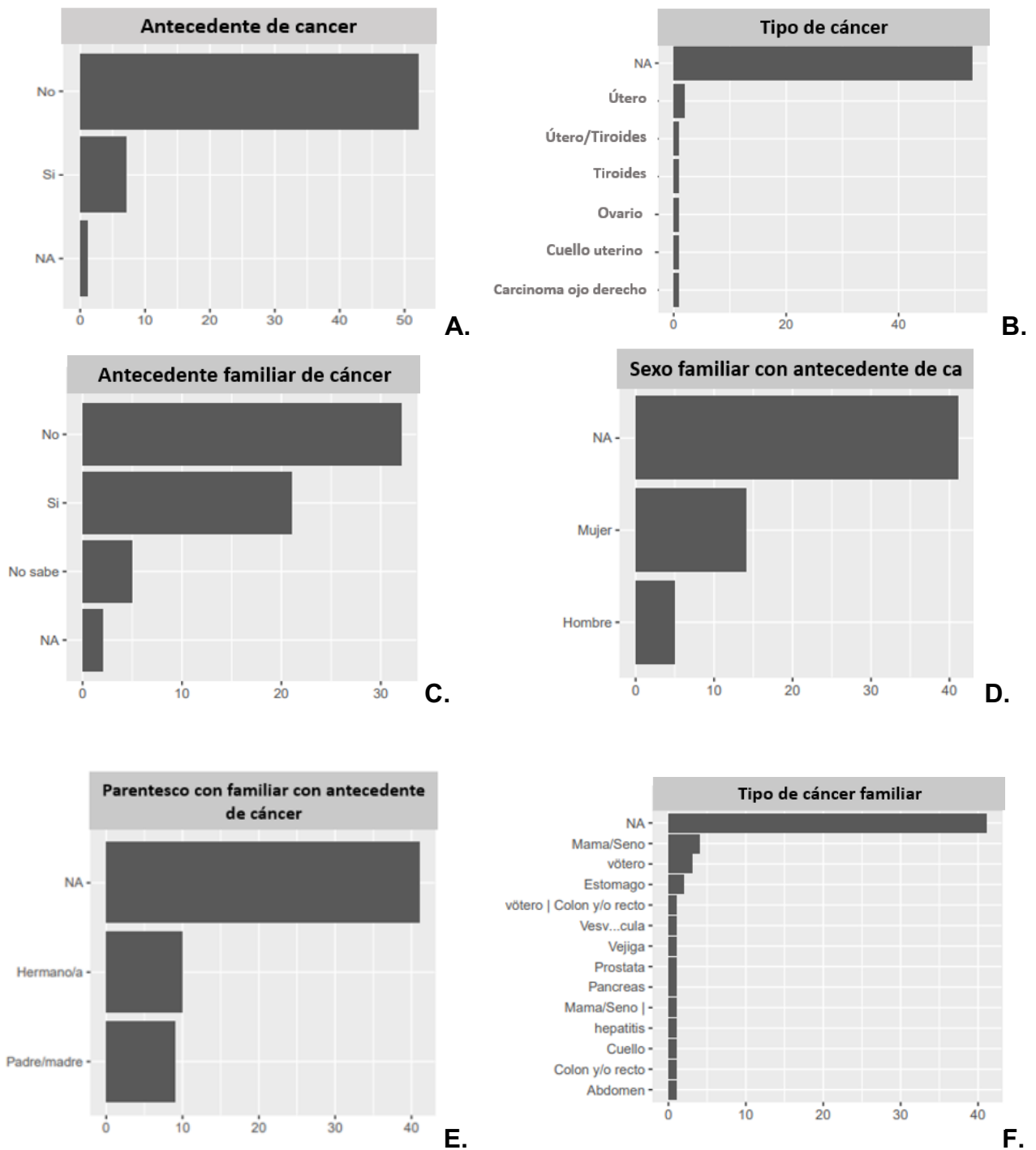


Figura 5. Variables clínicas: **A.** Antecedente de cáncer **B.** Tipo de cáncer **C.** Antecedente familiar de cáncer **D.** Sexo familiar con ca de mama **E.** Parentesco con familiar con antecedente de cáncer de mama **F.** Tipo de cáncer familiar **G.** Necesidad de biopsia **H.** Situación menstrual actual **I.** Actividad física moderada **J.** Tiempo de actividad física

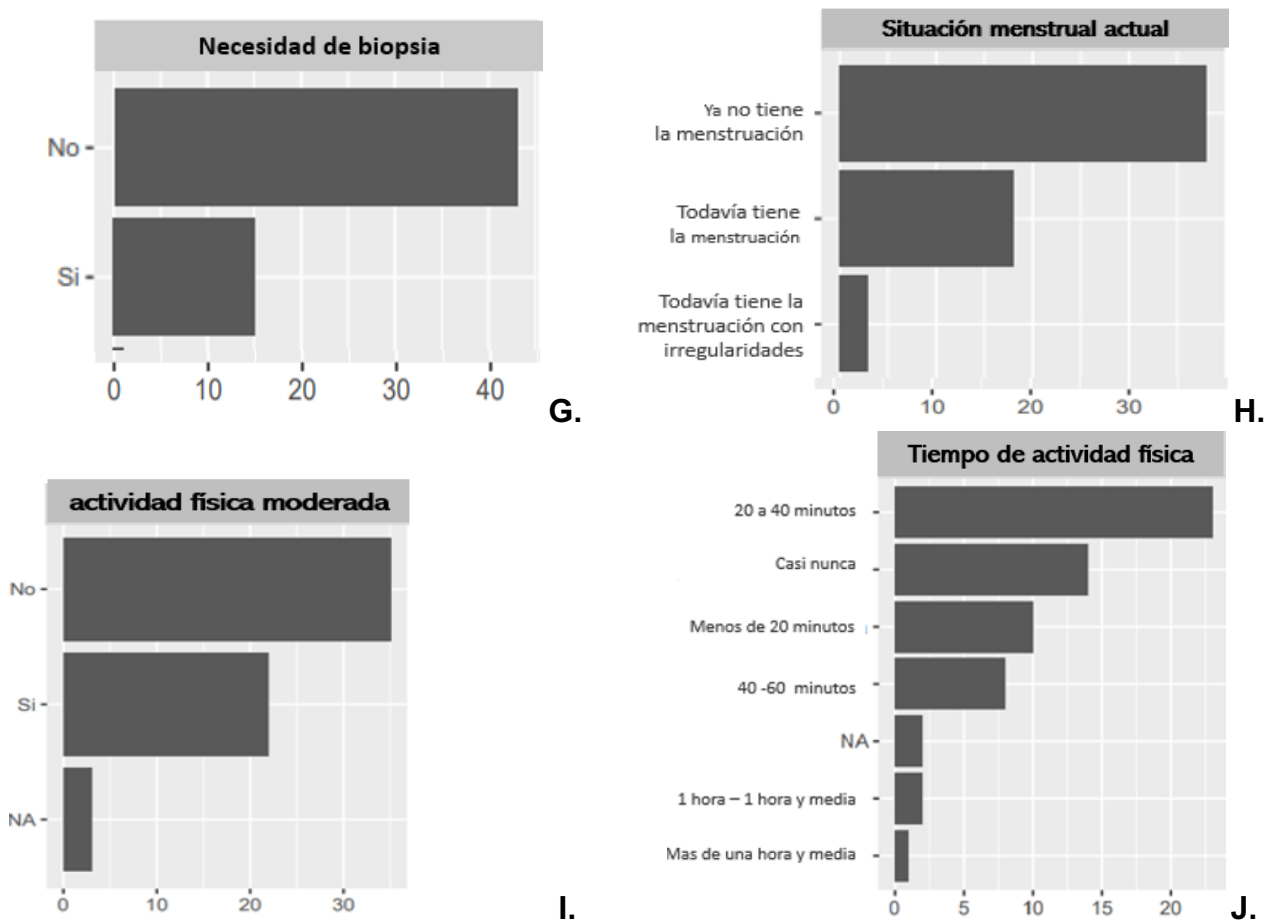


Figura 5. Variables clínicas: **A.** Antecedente de cáncer **B.** Tipo de cáncer **C.** Antecedente familiar de cáncer **D.** Sexo familiar con ca de mama **E.** Parentesco con familiar con antecedente de cáncer de mama **F.** Tipo de cáncer familiar **G.** Necesidad de biopsia **H.** Situación menstrual actual **I.** Actividad física moderada **J.** Tiempo de actividad física

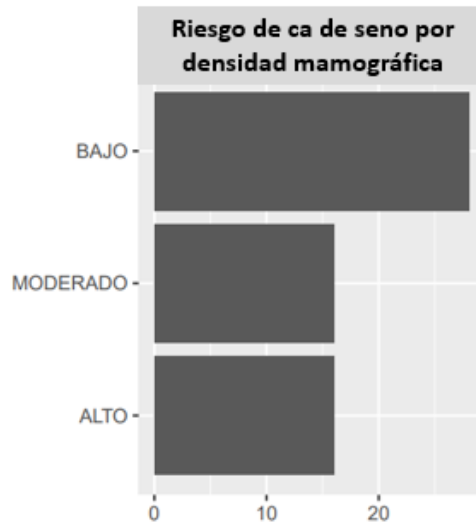


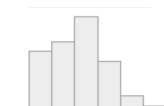
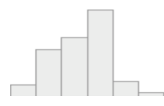
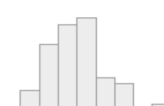
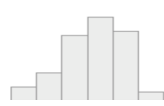

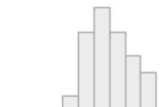

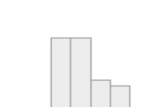
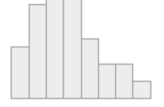

Figura 6. Distribución variable dependiente. Riesgo de cáncer de mama por densidad mamográfica

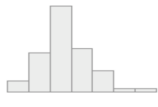
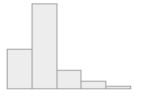
En cuanto a la composición corporal de la muestra recolectada, se encontró que la media del IMC fue de 27.5 Kg/m², con un rango de 20.1 a 42.5 Kg/m², es decir, una prevalencia importante de sobrepeso en la población estudiada. Un peso promedio de 67.5 Kg \pm 9.9 y talla media de 156.5 cm \pm 6.5. El promedio de la masa grasa corporal (MG) fue 24.6 \pm 7.4 kg, el porcentaje de la masa grasa (%MG) 35.9 \pm 6.1 kg, perímetro de cintura (PC) con un promedio de 87.9 \pm 10.8 cm y perímetro de cadera 100.6 \pm 8.3.

El promedio de masa magra fue 42.4 \pm 3.6 Kg y masa muscular 40.4 \pm 0.8. El promedio de agua total es 29.5 \pm 2.9 y porcentaje de agua total 44.4 \pm 3.8. El cálculo de edad metabólica estuvo muy cerca de la edad real de las participantes, aunque con una desviación estándar amplia (53.8 \pm 13.1). El promedio de nivel de grasa visceral es 8.1 con una desviación estándar de 2.5.

Tabla 3. Descripción de variables cuantitativa

Variable	Media (ds)	min \leq med \leq max	Distribución
Edad	54,5 (7.4)	38-69	
Peso	67.5 (9.9)	47.2 \leq 67.8 \leq 96.8	

Variable	Media (ds)	min ≤ med ≤ max	Distribución
Talla	156.5 (6.5)	145 ≤ 157 ≤ 171	
Cintura	87.9 (10.8)	60 ≤ 90 ≤ 112	
Cadera	100.6 (8.3)	85 ≤ 100 ≤ 125	
% Masa grasa	35.9 (6.1)	21.9 ≤ 36.6 ≤ 46.7	
Masa grasa	24.6 (7.4)	10.9 ≤ 24.4 ≤ 45.2	
Masa magra	42.4 (3.6)	34.6 ≤ 41.8 ≤ 52.8	
Masa muscular	40.4 (3.5)	32.8 ≤ 40 ≤ 50.1	
Agua total	29.5 (2.9)	23 ≤ 28.9 ≤ 37	
% Agua total	44.4 (3.8)	38.2 ≤ 44 ≤ 53.6	
Edad metabólica	53.8 (13.1)	28 ≤ 53 ≤ 80	

Variable	Media (ds)	min ≤ med ≤ max	Distribución
Nivel de grasa visceral	8.1 (2.5)	3 ≤ 8 ≤ 16	
IMC	27.5 (4.2)	20.1 ≤ 27.6 ≤ 42.5	

7. 2. ANÁLISIS BIVARIADO DE VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Se realizó un análisis bivariado exploratorio de las características demográficas y clínicas de las mujeres de acuerdo con su nivel de riesgo por densidad mamográfica. Encontrando una diferencia significativa en las variables: edad, estrato sociodemográfico, nivel de grasa visceral, con este análisis no es posible saber específicamente con qué categoría se relaciona específicamente el hallazgo, sin embargo la distribución en las gráficas de cajas y bigotes y de barras, permiten dilucidar que las pacientes con mayor edad están más prevalentemente en el riesgo bajo, el estrato sociodemográfico bajo está relacionado a mayor riesgo, el nivel de grasa visceral es inversamente proporcional al riesgo. Por último, la variable de estado hormonal tiene aumento de la prevalencia de paciente con alta densidad mamográfica en el grupo de pacientes que aún tienen la menstruación (tabla 4) (figuras 7 y 8).

Tabla 4. Análisis bivariado

Characteristic	BAJO, N = 28	MODERADO, N = 16	ALTO, N = 16	p-value
Edad	59 (56, 65)	56 (52, 62)	52 (44, 53)	<0.001
Departamento				0.7
BOGOTA	21 (78%)	16 (100%)	13 (87%)	
BOYACA	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
CUNDINAMARCA	3 (11%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
TOLIMA	2 (7.4%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
Unknown	1	0	1	
Estado civil				0.8
Casada	11 (39%)	9 (56%)	6 (40%)	
Separada o divorcida	4 (14%)	3 (19%)	1 (6.7%)	
Soltera	7 (25%)	3 (19%)	3 (20%)	
Unif n libre	4 (14%)	1 (6.2%)	4 (27%)	
Viuda	2 (7.1%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
Unknown	0	0	1	
Escolaridad				0.5
NINGUNO	1 (3.6%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
POSTGRADO	0 (0%)	1 (6.2%)	0 (0%)	
PRIMARIA	8 (29%)	1 (6.2%)	1 (6.7%)	
PROFESIONAL	5 (18%)	3 (19%)	4 (27%)	
SECUNDARIA	8 (29%)	7 (44%)	4 (27%)	
TECNICO	6 (21%)	4 (25%)	5 (33%)	
Unknown	0	0	1	

Characteristic	BAJO, N = 28	MODERADO, N = 16	ALTO, N = 16	p-value
Estrato				0.025
1	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
2	14 (50%)	5 (31%)	8 (53%)	
3	14 (50%)	9 (56%)	3 (20%)	
4	0 (0%)	1 (6.2%)	3 (20%)	
5	0 (0%)	1 (6.2%)	0 (0%)	
Unknown	0	0	1	
Edad primera menstruación				0.2
0	3 (11%)	4 (25%)	2 (13%)	
10	0 (0%)	1 (6.2%)	0 (0%)	
11	3 (11%)	1 (6.2%)	2 (13%)	
12	6 (21%)	1 (6.2%)	4 (27%)	
13	7 (25%)	3 (19%)	5 (33%)	
14	4 (14%)	6 (38%)	0 (0%)	
15	4 (14%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
18	1 (3.6%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
Unknown	0	0	1	
IMC	27.8 (26.0, 30.9)	26.0 (23.4, 29.4)	27.6 (25.1, 28.0)	0.094
Unknown	1	0	0	
Masa grasa %	38.1 (34.6, 42.0)	37.0 (30.6, 42.8)	34.1 (31.1, 37.4)	0.14
Unknown	1	0	0	
Masa grasa	25 (21, 30)	24 (19, 33)	21 (19, 28)	0.3
Unknown	1	0	0	
Masa magra	41.1 (39.5, 44.6)	41.4 (40.6, 43.6)	43.2 (41.2, 45.5)	0.5
Unknown	2	0	0	
Masa muscular	39.4 (37.6, 42.6)	39.2 (38.5, 41.4)	41.4 (39.5, 43.6)	0.5
Unknown	1	0	1	
Agua total	28.50 (27.35, 31.25)	28.70 (27.87, 30.87)	29.70 (28.15, 32.10)	0.7
Unknown	1	0	1	
Masa osea	2.10 (2.00, 2.30)	2.10 (2.10, 2.20)	2.20 (2.10, 2.33)	0.6
Unknown	1	0	0	
Edad metabólica	56 (48, 68)	54 (45, 63)	46 (39, 56)	0.080
Unknown	1	0	0	
Nivel de grasa visceral	9.00 (8.00, 10.00)	7.00 (6.00, 9.25)	7.00 (5.75, 8.00)	0.013
Unknown	1	0	0	
Antecedente de CA				0.9
No	24 (86%)	14 (88%)	14 (93%)	
Si	4 (14%)	2 (12%)	1 (6.7%)	
Unknown	0	0	1	

Characteristic	BAJO, N = 28	MODERADO, N = 16	ALTO, N = 16	p-value
Tipo de cáncer				0.3
CARCINOMA OJO DERECHO	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	
CUELLO UTERINO	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	
OVARIO	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	
TIROIDES	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
UTERO	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	
UTERO-TIROIDES	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	
Unknown	24	14	15	
Antecedente familiar de CA				0.8
No	16 (57%)	10 (62%)	6 (43%)	
No sabe	2 (7.1%)	1 (6.2%)	2 (14%)	
Si	10 (36%)	5 (31%)	6 (43%)	
Unknown	0	0	2	
Sexo familiar con CA				0.10
HOMBRE	2 (22%)	3 (60%)	0 (0%)	
MUJER	7 (78%)	2 (40%)	5 (100%)	
Unknown	19	11	11	
Parentesco familiar CA				0.035
Hermano/a	7 (88%)	2 (40%)	1 (17%)	
Padre/madre	1 (12%)	3 (60%)	5 (83%)	
Unknown	20	11	10	
Tipo de cáncer en familiar				0.077
ABDOMEN	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	
COLON - RECTO	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	
CUELLO	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	
ESTOMAGO	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	
HEPATITIS	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	
MAMA - SENO	3 (33%)	1 (20%)	1 (20%)	
PANCREAS	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	
PROSTATA	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	
UTERO	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	
UTERO - COLON - RECTO	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	
VEJIGA	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	
VESICULA	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	
Unknown	19	11	11	
Edad de diagnóstico del familiar				0.8
Unknown	0 (0, 34)	0 (0, 50)	0 (0, 44)	
Unknown	0	0	1	
Biopsia				0.050
No	24 (86%)	9 (56%)	10 (67%)	
No sabe	1 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Si	3 (11%)	7 (44%)	5 (33%)	
Unknown	0	0	1	
Mamografías				0.091
Unknown	3.0 (0.0, 5.2)	4.0 (1.5, 7.0)	1.0 (0.0, 3.5)	
Unknown	0	0	1	

Characteristic	BAJO, N = 28	MODERADO, N = 16	ALTO, N = 16	p-value
Menstruación				<0.001
Aún tiene la menstruación, pero con irregularidades (desarreglos)	1 (3.6%)	0 (0%)	2 (13%)	
Todavía tiene la menstruación	3 (11%)	5 (31%)	10 (67%)	
Ya no tiene la menstruación	24 (86%)	11 (69%)	3 (20%)	
Unknown	0	0	1	
Tiempo de ejercicio usual				0.5
20 a 40 minutos al día	10 (37%)	8 (50%)	5 (33%)	
40 a 60 minutos al día	4 (15%)	4 (25%)	0 (0%)	
Casi nunca camino, ni monto en bicicleta	6 (22%)	3 (19%)	5 (33%)	
Entre 1 hora y hora y media al día	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (6.7%)	
Más de una hora y media al día	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Menos de 20 minutos al día	5 (19%)	1 (6.2%)	4 (27%)	
Unknown	1	0	1	
Actividad física moderada				0.3
No	13 (50%)	11 (69%)	11 (73%)	
Si	13 (50%)	5 (31%)	4 (27%)	
Unknown	2	0	1	

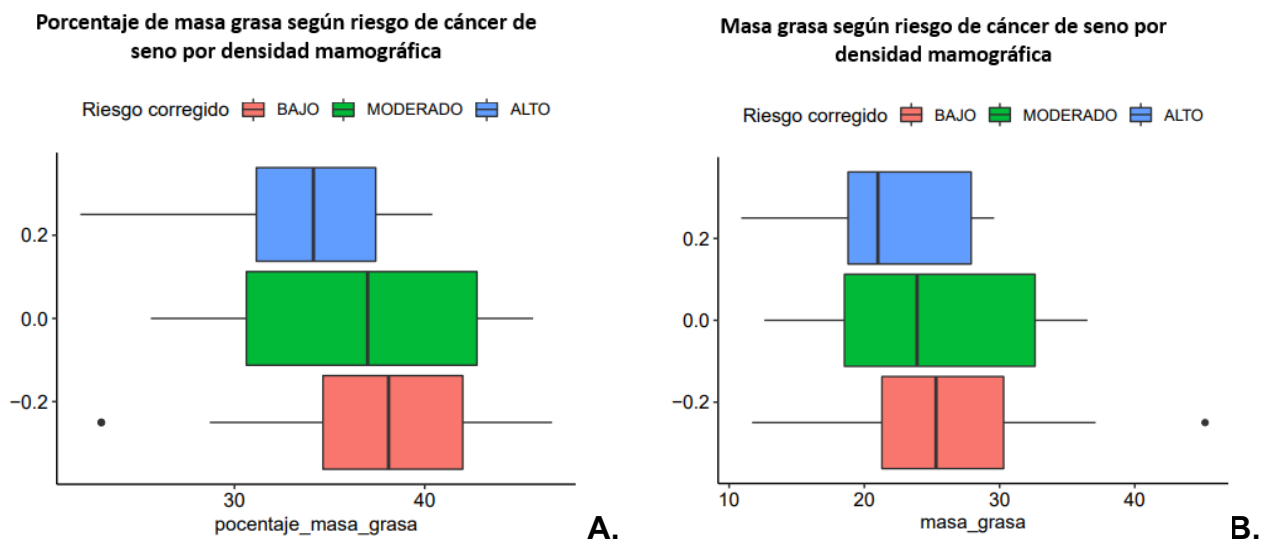
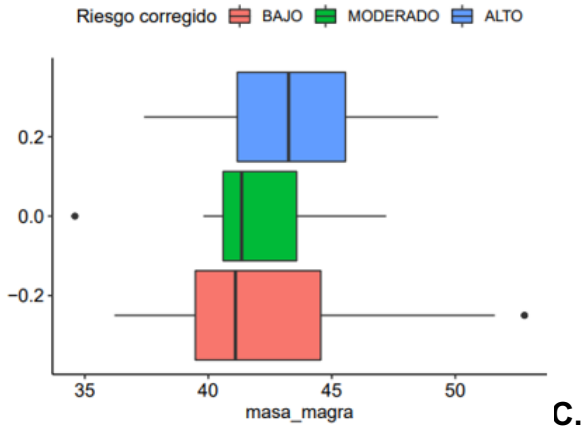


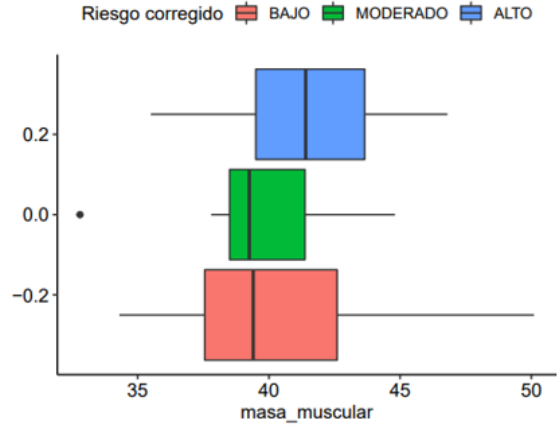
Figura 7. Comportamiento variables de composición corporal según riesgo de CM por % de densidad mamográfica.

Masa magra según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



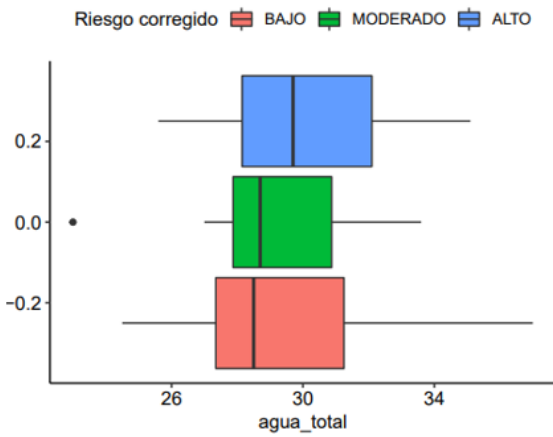
C.

Masa muscular según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



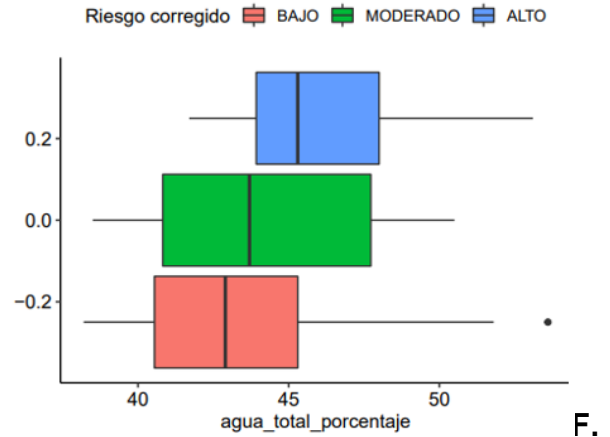
D.

Agua total según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



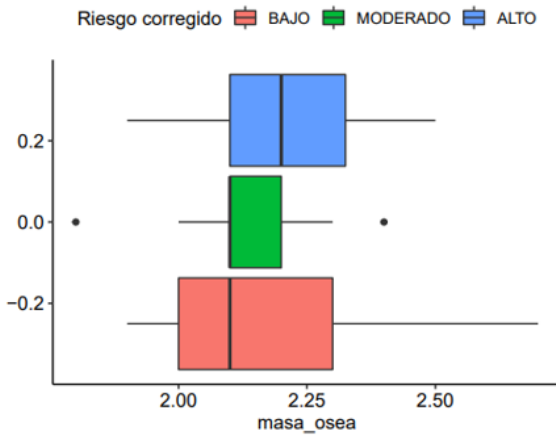
E.

Porcentaje agua total según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



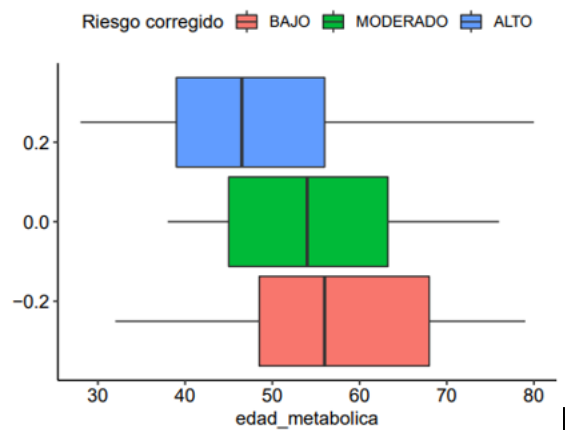
F.

Masa ósea según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



G.

Edad metabólica según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



H.

Figura 7. Comportamiento variables de composición corporal según riesgo de CM por % de densidad mamográfica.

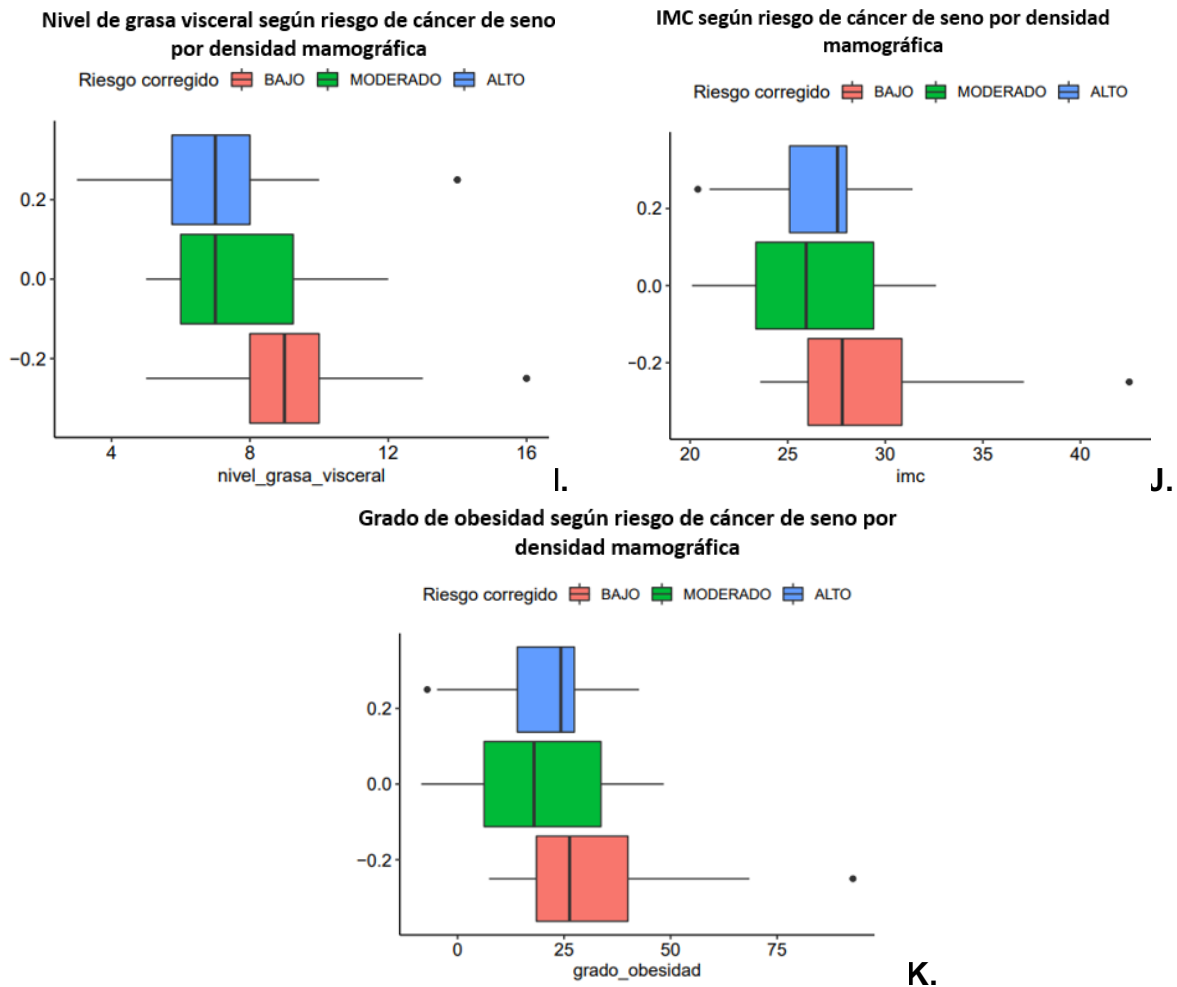


Figura 7. Comportamiento variables de composición corporal según riesgo de CM por % de densidad mamográfica.

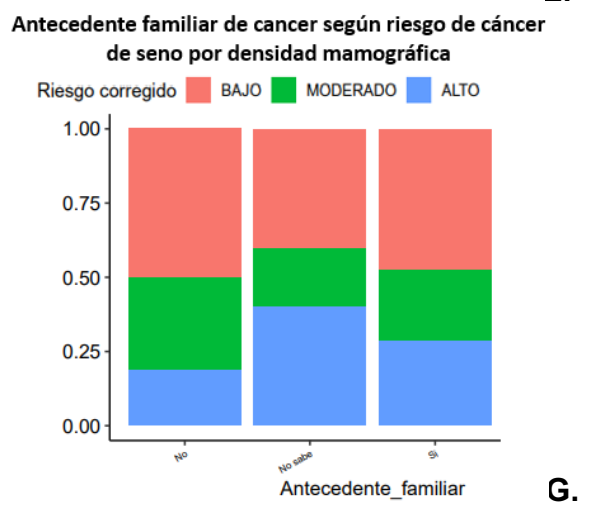
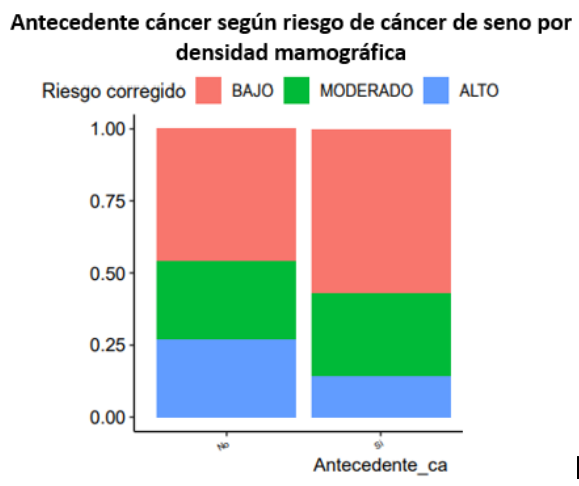
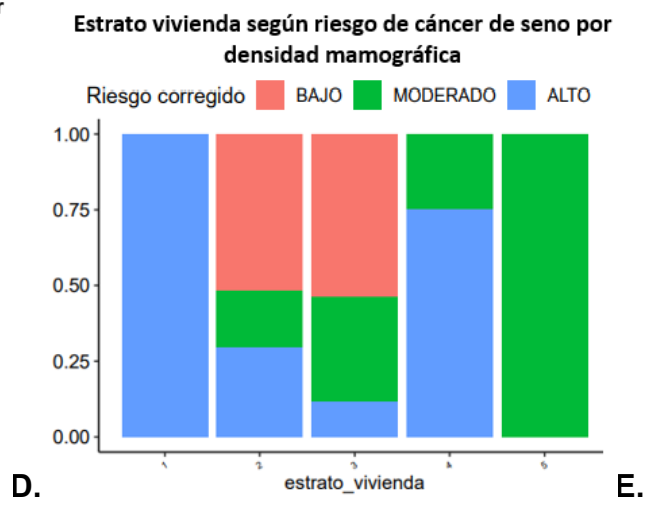
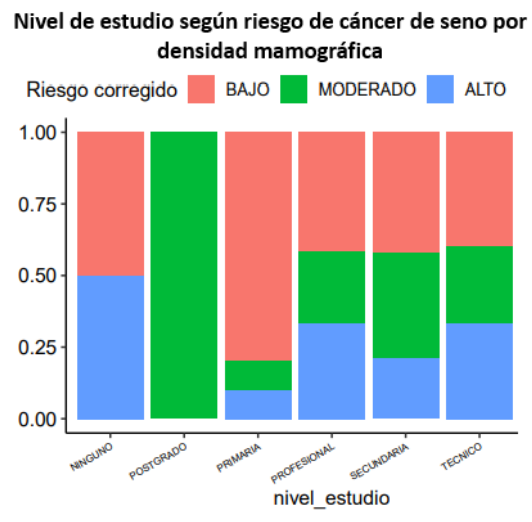
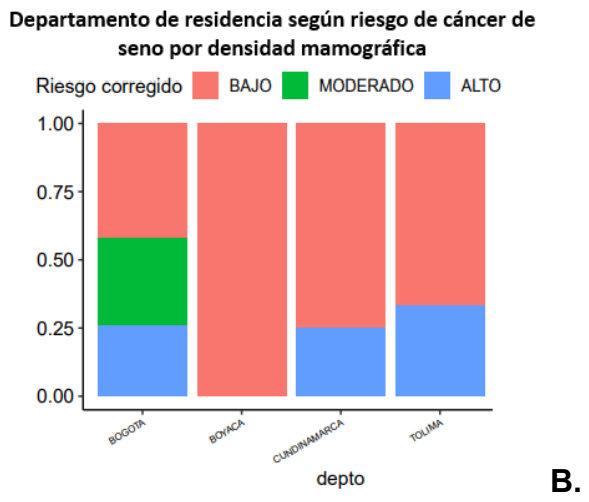
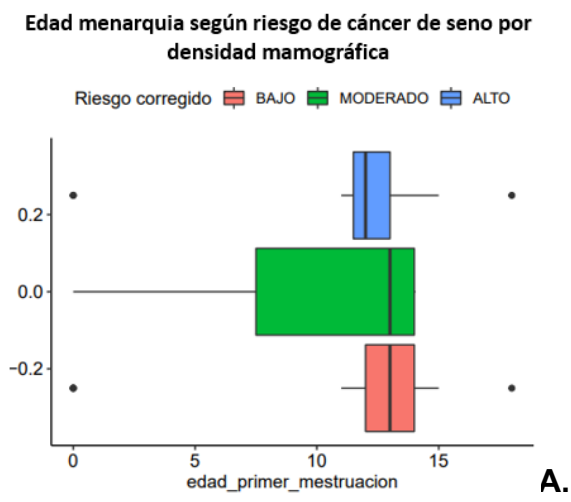
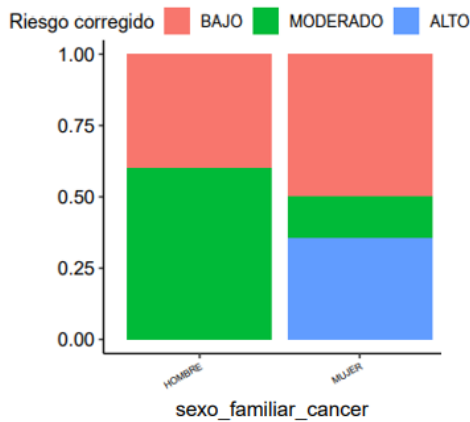


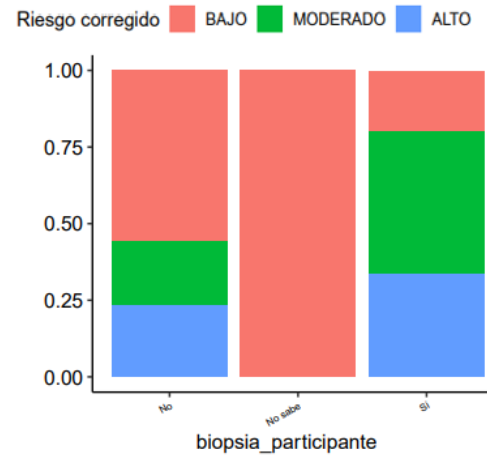
Figura 8. Comportamiento de variables sociodemográficas, clínicas y de estilo de vida según riesgo de CM por % de densidad mamográfica.

Sexo familiar con cáncer según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



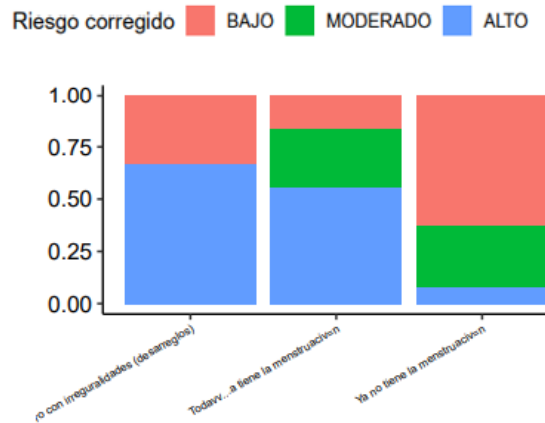
H.

Necesidad de biopsia según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



I.

Estado hormonal según riesgo de cáncer de seno por densidad mamográfica



J.

Figura 8. Comportamiento de variables sociodemográficas, clínicas y de estilo de vida según riesgo de CM por % de densidad mamográfica.

7.3. Análisis de correlación lineal variables continuas

Se realizó un análisis de correlación de Pearson de las variables continuas usando 0.7 como punto de corte para la selección de las variables fuertemente correlacionadas con la variable dependiente. Para ver el comportamiento entre ellas y su grado de asociación con la variable de % de densidad mamográfica, encontrándose que: la edad tiene una correlación fuerte negativa con un coeficiente de $r = -0.84$, es decir, la edad es inversamente proporcional al % de densidad mamográfica; la edad de la primera menstruación tiene una correlación fuerte positiva con un coeficiente de $r = 0.82$, considerándose que el % de densidad mamográfica está fuertemente relacionada con esta variable; el IMC tiene una correlación fuerte negativa con el % de densidad mamográfica, con un coeficiente de $r = -0.75$, al igual que el grado de obesidad que también tiene una correlación fuerte negativa, con un coeficiente de $r = -0.76$, con el % de densidad mamográfica; el nivel de grasa visceral también tiene una correlación fuerte negativa con un coeficiente de $r = -0.79$, significando que el nivel de grasa visceral es indirectamente proporcional al % de densidad mamográfica (Figura 10).

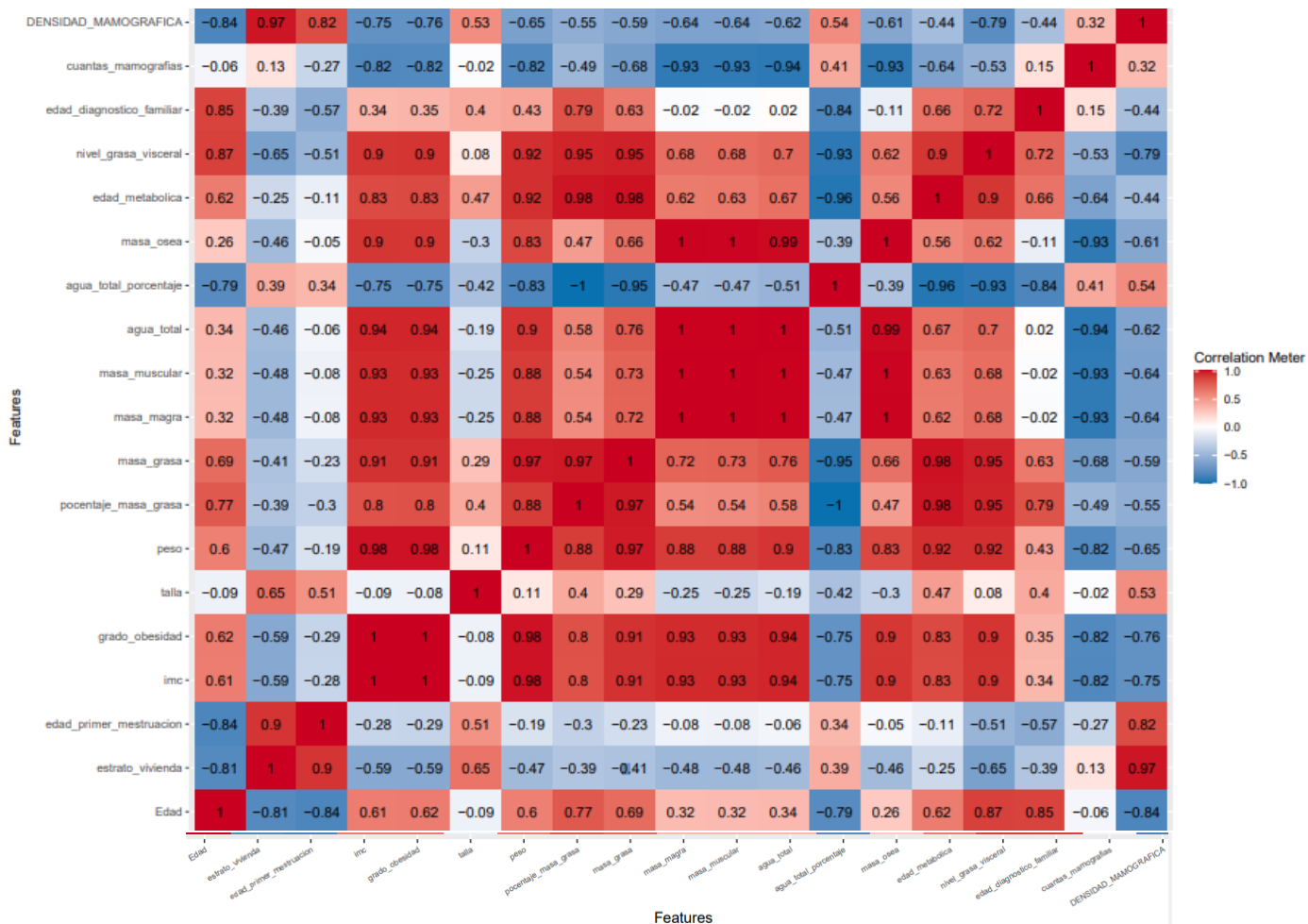


Figura 9. Análisis de correlación de Pearson

7. 4. Análisis Metabólico

7. 4. 1. Análisis multivariado no supervisado

El análisis metabólico se realizó utilizando el enfoque de GC-MS. El desempeño de la plataforma analítica y el procedimiento técnico, fue evaluado por el agrupamiento de las muestras de control de calidad en los modelos de análisis de componentes principales (PCA), asegurando la calidad de los datos y la conservación de la variación biológica frente al sesgo experimental, como se observa en la figura (Figura 10), donde las muestras de control de calidad (QC) se agrupan mostrando la calidad en los datos frente al sesgo experimental.

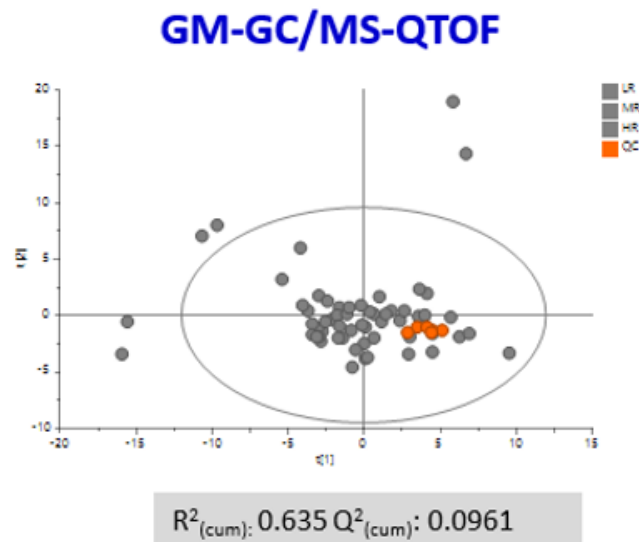


Figura 10. PCA– Análisis no supervisado de componentes principales

7. 4. 2. Análisis multivariado supervisado

Se realizaron varias comparaciones estadísticas entre las muestras agrupadas, en la **Figura 11**, se evidencia una discriminación entre los 3 grupos de estudio que aunque es significativa $p(0.03)$, los valores de Q^2 y R^2 que miden el poder predictivo del modelo ($Q^2=0.143$, $R^2=0.259$), demuestran que tiene un bajo ajuste y poder de predicción por lo que se procedió a todas las posibles comparaciones (ADM vs MDM, ADM vs BDM, MDM vs BDM) de los grupos por medio de OPLSDA (**Figura 11**).

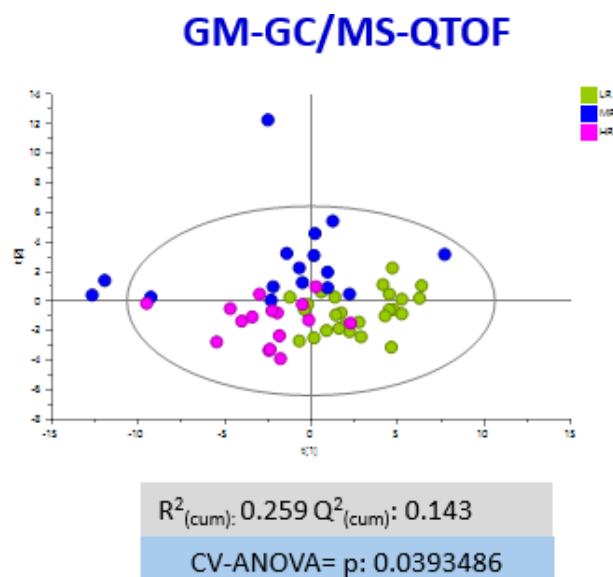


Figura 11. Análisis multivariado supervisado

Se utilizó un modelo OPLSDA para cada posibilidad de comparación entre los grupos, como

se muestra en la **Figura 12**. Se evidencia una clara separación significativa de los grupos BDM y ADM ($p:1.84323e-05$) y una buena capacidad predictiva ($Q^2=0.217$, $R^2=0.511$) como se aprecia en la **Figura 14**. Por esta razón, el análisis metabólico se realizó utilizando la comparación entre estos grupos identificando inicialmente 121 metabolitos. Los metabolitos diferenciadores individuales se determinaron mediante un combinación de MVA (VIP > 1 con JK) por UVA (porcentaje de cambio > 20 % y $p < 0,05$) obteniendo 24 metabolitos y 12 significativos después de realizar corrección por FDR.

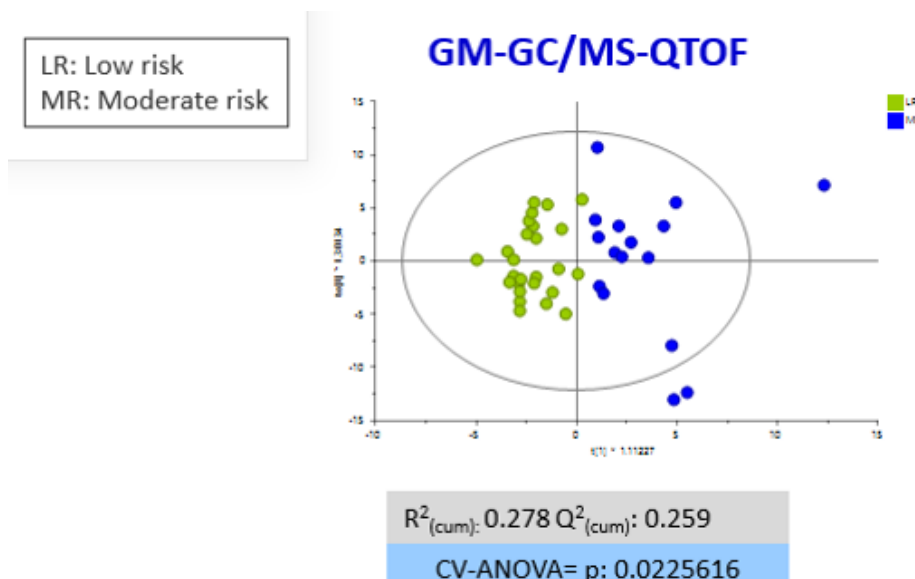


Figura 12. OPLSDA- MR vs LR

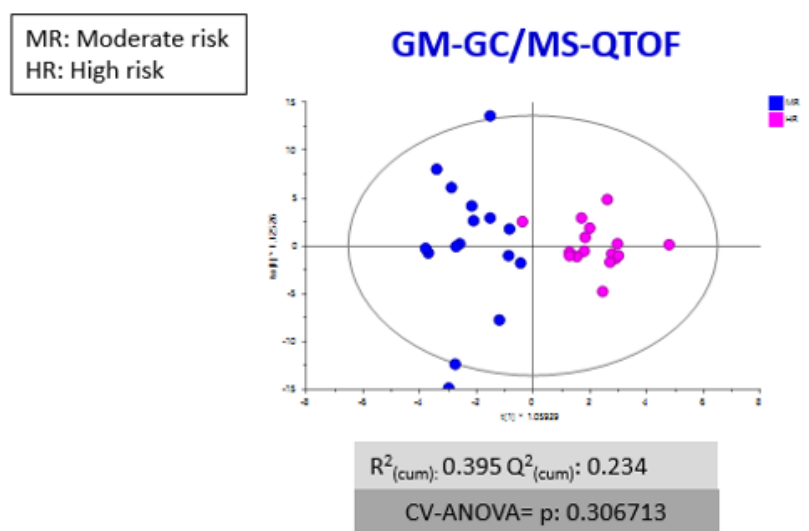


Figura 13. OPLSDA- HR vs MR

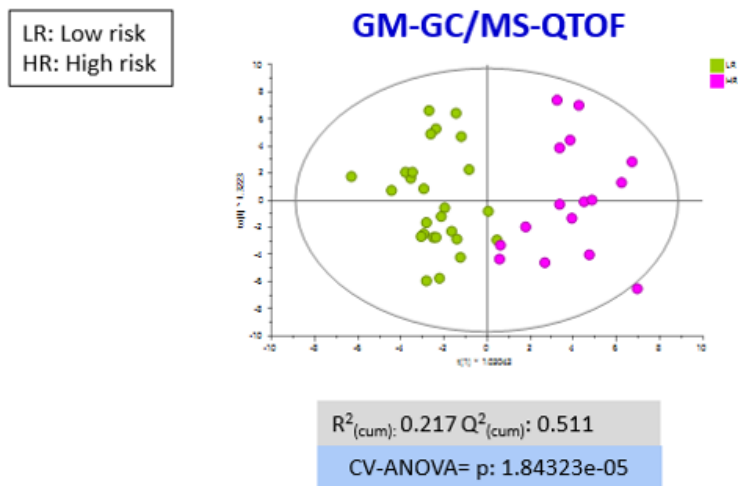


Figura 14. OPLSDA- HR vs LR

7. 4. 3. Análisis de detección de metabolitos significativos

Tabla 5. Metabolitos significativos en la diferenciación de los grupos de riesgo ADM y BDM.

Compound	RT (min)	Molecular Formula	Target ion	^a CV for QC (%)	Analytical platform	^b Fold Change	^c p value	^d VIP
<i>Benzene</i>								
Hippuric acid	16,79	C ₉ H ₉ NO ₃	206,099	13,22	GM-GC-QTOF-MS	0,546	3.23E-02*	1,13
<i>Amino acids</i>								
Creatinine	13,72	C ₄ H ₇ N ₃ O	115,081	6,77	GM-GC-QTOF-MS	0,691	1,32E-02	-
L-Tyrosine	17,89	C ₉ H ₁₁ NO ₃	218,102	7,99	GM-GC-QTOF-MS	0,660	1.01E-02*	1,65
<i>Fatty Acyls</i>								
9,12-Octadecadienoic acid	20,29	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	75,026	3,35	GM-GC-QTOF-MS	0,666	1,49E-02	1,16
Myristic acid	16,80	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	117,036	3,71	GM-GC-QTOF-MS	0,622	1,73E-02	1,27
Dodecanoic acid	14,67	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	117,037	4,01	GM-GC-QTOF-MS	0,635	2,15E-02	-
Palmitic acid	18,75	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	117,037	5,40	GM-GC-QTOF-MS	0,827	4,05E-02	1,45
Azelaic acid	16,30	C ₉ H ₁₆ O ₄	317,159	8,31	GM-GC-QTOF-MS	0,490	7.75E-03*	1,48
Heptadecanoic Acid	19,66	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	117,037	7,46	GM-GC-QTOF-MS	0,165	4,31E-02	1,08
Citraconic acid	10,74	C ₅ H ₆ O ₄	147,065	9,35	GM-GC-QTOF-MS	6,947	1,64E-02	-
<i>Glycerolipids</i>								
1-Monopalmitin	23,41	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	371,297	3,26	GM-GC-QTOF-MS	1,336	3.23E-02*	1,50
Glycerol monostearate	24,82	C ₂₁ H ₄₂ O ₄	399,331	4,44	GM-GC-QTOF-MS	1,369	2.55E-03*	1,83

Compound	RT (min)	Molecular Formula	Target ion	^a CV for QC (%)	Analytical platform	^b Fold Change	^c p value	^d VIP
Glycolic acid	7,05	C ₂ H ₄ O ₃	147,065	3,27	GM-GC-QTOF-MS	0,864	3,13E-02	-
<i>Keto acids</i>								
Alpha Ketoglutaric acid	13,90	C ₅ H ₆ O ₅	198,058	5,54	GM-GC-QTOF-MS	0,727	1.01E-02*	1,60
<i>Carbohydrates</i>								
Xylitol	15,71	C ₅ H ₁₂ O ₅	217,108	2,73	GM-GC-QTOF-MS	0,706	6.55E-05*	-
D-Glucarate	18,70	C ₆ H ₁₀ O ₈	333,133	5,58	GM-GC-QTOF-MS	0,794	1,01E-02	1,75
D-Arabinose	15,00	C ₅ H ₁₀ O ₅	217,111	7,89	GM-GC-QTOF-MS	0,470	1.01E-02*	1,14
Erythritol	13,16	C ₄ H ₁₀ O ₄	217,107	9,97	GM-GC-QTOF-MS	0,766	1.92E-02*	1,79
N-acetylmannosamine	18,89	C ₈ H ₁₅ NO ₆	204,099	10,06	GM-GC-QTOF-MS	0,796	1.98E-02*	1,71
Gluconic acid	17,55	C ₆ H ₁₂ O ₇	204,099	14,28	GM-GC-QTOF-MS	0,635	7,53E-03	1,12
L-Threonic acid	13,62	C ₄ H ₈ O ₅	292,135	6,18	GM-GC-QTOF-MS	0,778	1.98E-02*	1,61
Glycerol	10,01	C ₃ H ₈ O ₃	147,066	6,85	GM-GC-QTOF-MS	0,612	2.33E-02*	1,44
Sucrose	24,19	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	361,169	9,16	GM-GC-QTOF-MS	0,183	4,58E-02	-
1,5-anhydro-D-sorbitol	15,93	C ₆ H ₁₂ O ₅	217,106	4,97	GM-GC-QTOF-MS	1,522	4,06E-02	-

CV: Coeficiente de variación de los metabolitos en las muestras de QC ; **Change:** cambio porcentual en la abundancia de la comparación especificada calculado como (caso-control)/control) * 100, donde el signo indica la dirección del cambio en el grupo de casos; **p value:** correspondiente a los valores de p calculados por la corrección post hoc de la tasa de descubrimiento falso de Benjamini-Hochberg (FDR < 0,05); **dVIP:** importancia de la variable en la proyección.

Para el análisis, los metabolitos significativos corresponden a las siguientes clases de sustancias químicas: ácidos grasos, carbohidratos, aminoácidos, glicerolípidos, cetoácidos y benceno. La mayoría de los metabolitos identificados estaban regulados a la baja en el grupo de ADM, excepto por 2 metabolitos, el glicerol y el 1-monopalmitin que están regulados positivamente en el grupo de ADM (Tabla 5, figura 14).

7. 4. 4. Calidad de discriminación y predicción de los metabolitos identificados

Al realizar un análisis de curvas ROC por cada uno de los metabolitos significativos, se considera que un área bajo la curva (AUC) ≥ 0,7 el modelo o variable tiene buena capacidad de discriminación de los grupos de estudio. En este caso los metabolitos significativos tienen un AUC aceptable y algunos considerablemente buenos. El metabolito xilitol tiene un AUC de 0,968 (0,91-1) y el ácido hipúrico con el menor valor AUC de 0,773 (IC:0,618-0,91), sin embargo, todos tienen un valor AUC aceptable con intervalos de confianza (IC) significativos (**Figura 15**).

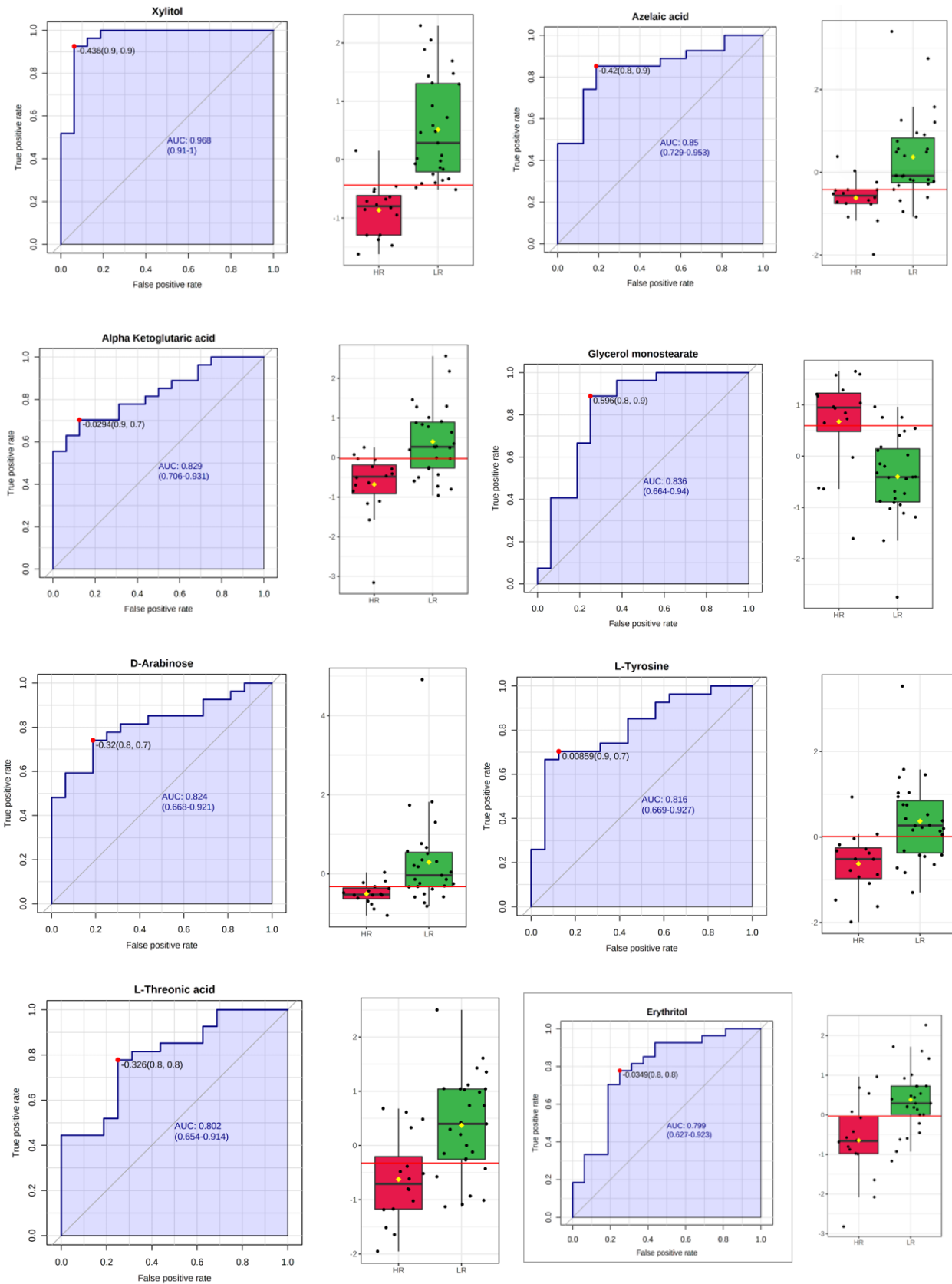


Figura 15. Curvas ROC metabolitos significativos

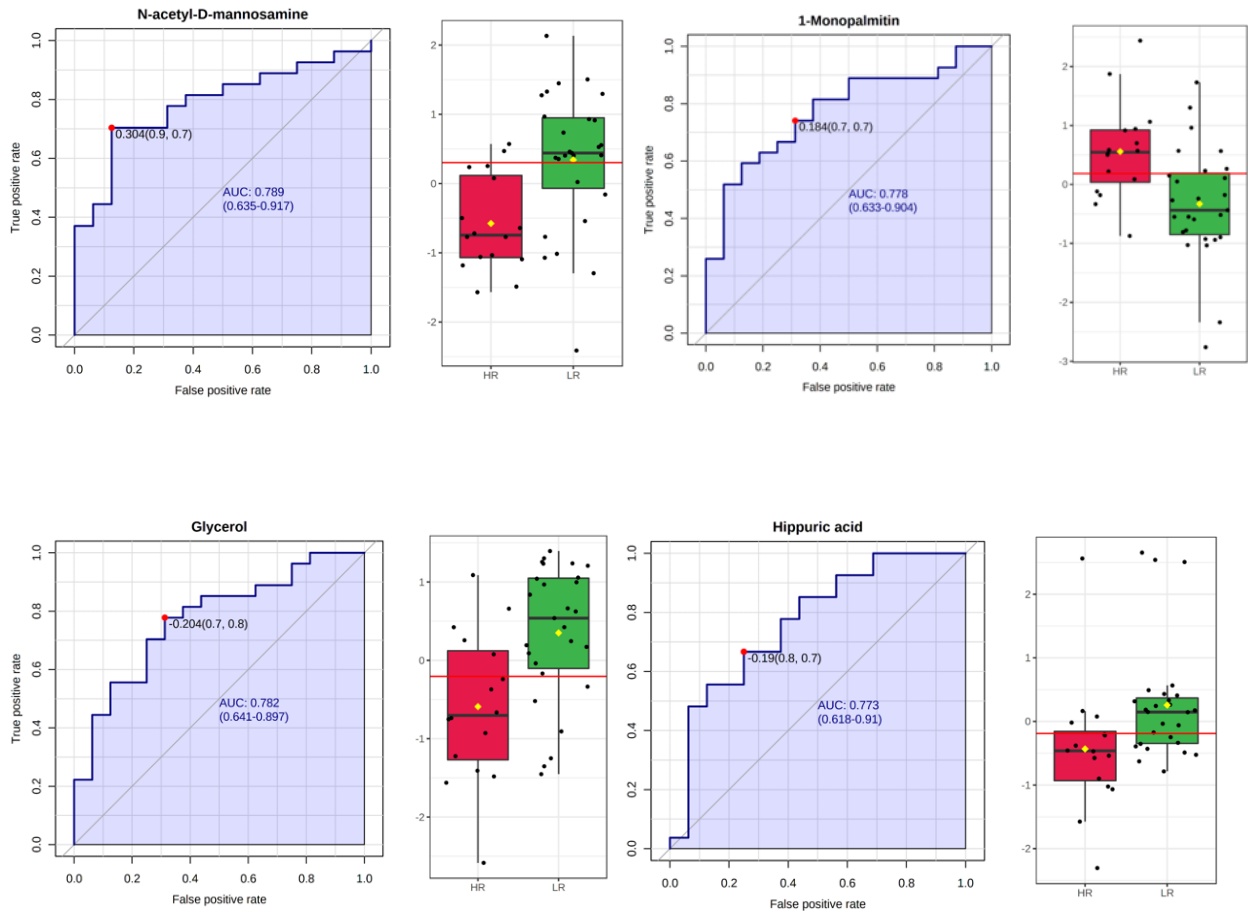
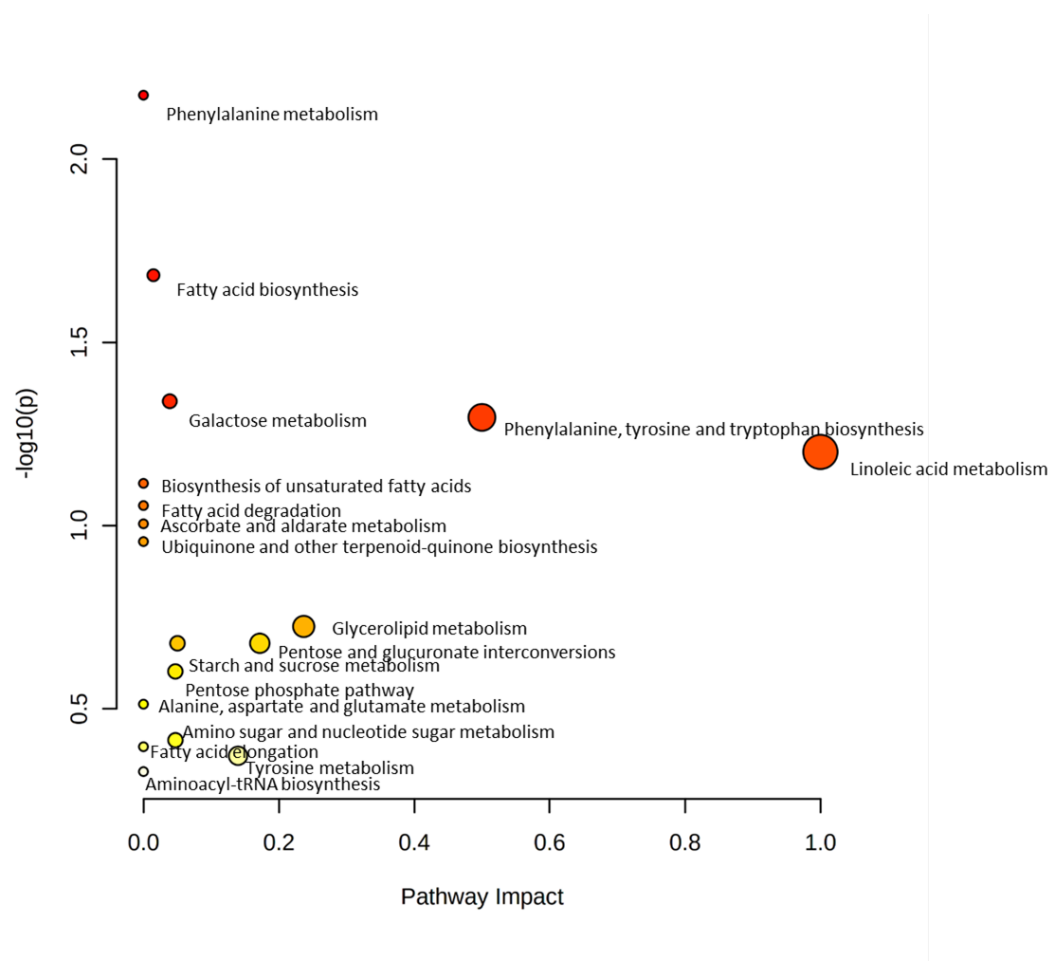


Figura 15. Curvas ROC metabolitos significativos

Tabla 6. Capacidad de discriminación y predicción de los metabolitos para discriminar entre el grupo ADM y BDM. AUC: Área bajo la curva ROC; T. test: p valor; Log2 FC: log fold change.

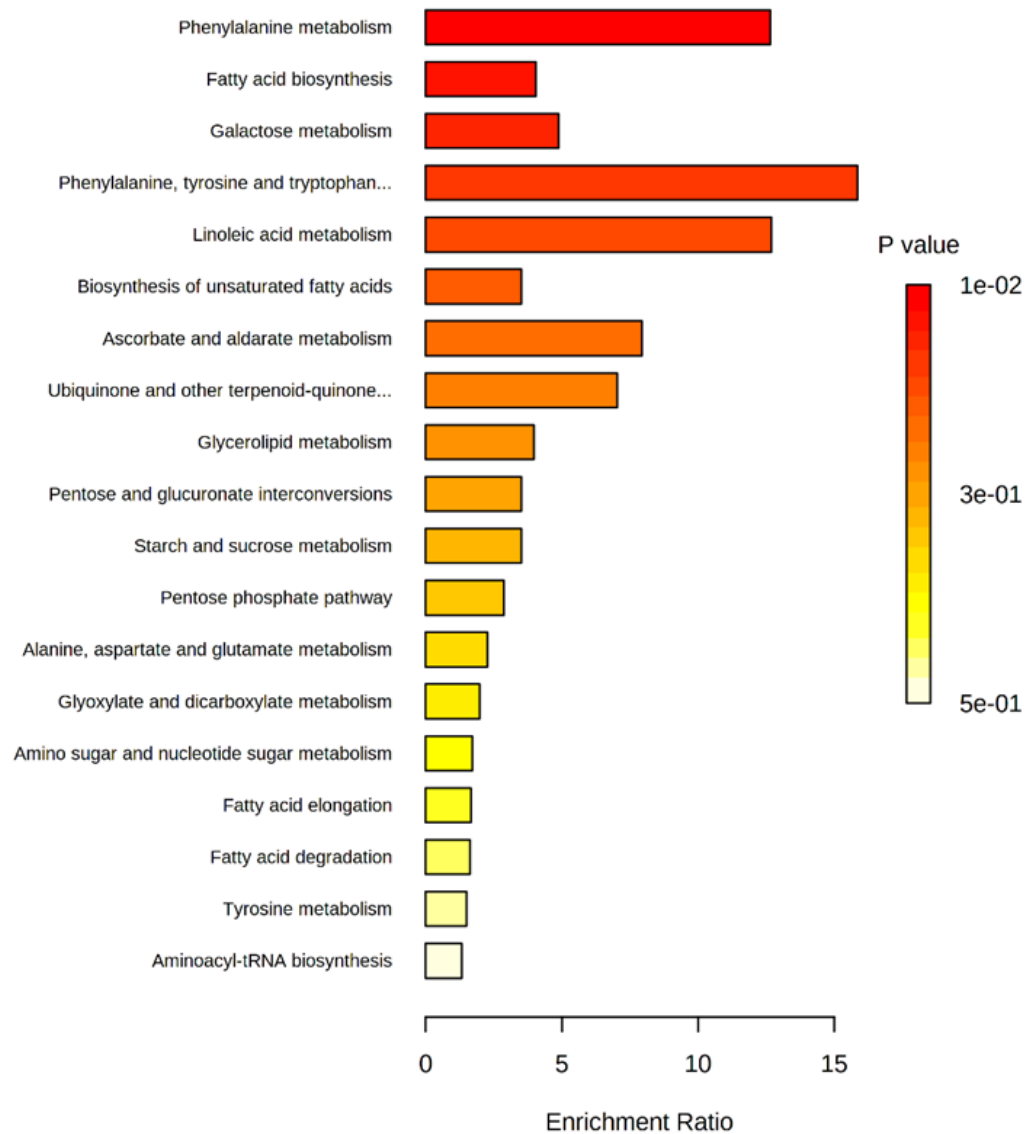
Name ↑↓	AUC ↑↓	T-tests ↑↓	Log2 FC ↑↓
Xylitol	0.96296	7.3319E-7	-0.50256
Azelaic acid	0.84491	0.0010325	-1,0279
Alpha Ketoglutaric acid	0.8287	2.7923E-4	-0,45977
Glycerol monostearate	0.82639	3.0332E-4	0,45322
D-Arabinose	0.81481	0.00927	-1.0894
L-Tyrosine	0.81481	9.3073E-4	-0.59912
L-Threonic acid	0.7963	9.3083E-4	-0.36204
Erythriol	0.78935	5.9481E-4	-0.38395
N-acetyl-D-mannosamine	0.78704	0.0025343	-0.32856
1- Monopalmitin	0.77546	0.0036462	0.41754
Glycerol	0.77315	0.0019045	-0.70909
Hippuric acid	0.76852	0.027026	-0.87262

7. 4. 5. Identificación de las vías metabólicas involucradas en la discriminación de los grupos



Figuras 16. Vías metabólicas

Metabolite Sets Enrichment Overview



Figuras 16 y 17. Análisis de vías metabólicas organizadas por puntajes de vías enriquecimiento y del análisis de topología utilizando la herramienta MetaboAnalyst 3.0.

8. DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo permiten dilucidar que existen determinantes metabólicos séricos capaces de discernir entre pacientes con ADM y BDM, como predictor de riesgo de cáncer de mama, en 60 mujeres tamizadas. El comportamiento de las variables sociodemográficas y de composición corporal respecto al % de densidad mamográfica tanto como variable categórica, como variable continua, es lo esperable según lo reportado por la literatura (24,25). La edad mostró una correlación fuerte negativa con un coeficiente de $r = -0.84$, lo que quiere decir, que la edad en esta muestra es inversamente proporcional al % de densidad mamográfica, esperable según lo reportado en otros estudios (25,26,45) y clínicamente, puesto que, a mayor edad, menor exposición de hormonas circulantes de proliferación glandular y hay una involución mamaria natural. El grado de obesidad ($r = -0.76$), nivel de grasa visceral ($r = -0.79$) y el IMC ($r = -0.79$) también tienen una correlación negativa fuerte, concordante con lo reportado y esperable pues el tejido adiposo visceral entra a reemplazar al tejido fibroglandular (Figura 10) (24,25).

Otras variables como el componente genético hereditario y el estado hormonal son variables importantes como determinantes de la densidad mamográfica (19,24). Sin embargo, no fueron significativas posiblemente por el tamaño de la muestra y la baja prevalencia de estas características en la muestra estudiada. No obstante, en el análisis bivariado, la variable de estado hormonal tiene aumento de la prevalencia en el grupo de ADM, a diferencia del grupo de pacientes que aún tienen la menstruación, mostrando la importancia de este factor en la determinación del riesgo (tabla 4) (figuras 7 y 8). La densidad mamográfica se debe tomar como un riesgo independiente al CM, de igual manera sus determinantes, ya que, algunos de estos se comportan como factor de riesgo para CM pero como factor protector para DM, como lo son la edad y la obesidad. Es por eso, que se debe tener precaución a la hora de interpretar los análisis de este componente (DM) y la forma en la que se exponen los resultados para la sociedad académica como la población en general.

En cuanto a los determinantes metabólicos, de los 127 metabolitos identificados, solo 12 fueron significativos después de las correcciones de FDR. Se evidenciaron 5 carbohidratos, tres de origen endógeno (D-Arabinosa, Glicerol, N-Acetyl-D-Mannosamine) y dos de origen exógeno (Xilitol y Eritritol), relacionados estrechamente con la activación de la vía de las pentosas fosfato (46–51). Estos carbohidratos estuvieron disminuidos significativamente en el grupo de ADM y aumentados en el grupo de BDM como se muestra en la tabla 6. El Glicerol (Glycerol), fue el único carbohidrato relacionado significativamente al alta con el grupo de mayor riesgo (ADM), este es el sustrato para la producción de glucosa, surge como resultado del reciclaje de carbono y puede ser un precursor gluconeogénico (52). De acuerdo con la figura 14, podemos determinar que existe el 78% (AUC 0.782 (IC 95%) fue de 0.641-0.897) de probabilidad que los niveles de glicerol están mayormente aumentados en pacientes con alta densidad mamográfica. Lucie Lecuyer y colaboradores describe que niveles altos de glicerol está asociado mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama durante los 13 años de seguimiento, con un AUC de 0.69, IC del 95% para la diferencia en el AUC (0-0.6) y un valor de p de 0.04. y concluyen que hay asociación directa entre este metabolito y el riesgo de desarrollar CM (51).

El ácido Hipúrico (Hippuric Acid) de acuerdo con la gráfica podemos determinar que existe el 77% (AUC 0.773 (IC 95%) fue de 0.618-0.91) de probabilidad que los niveles de ácido Hipúrico estén presentes en pacientes con y sin factores de riesgo para el CM. Sin embargo, hasta el momento, en otros estudios realizados acerca del riesgo de CM o de DM no se ha encontrado alguna relación con este metabolito específicamente, se ha descrito que algunos metabolitos derivados de este tienen un perfil anticancerígeno contra líneas celulares de cáncer humano, entre ellos el CM (53).

El aminoácido L-Tirosina (Para-tirosina), tuvo una relación inversa con el riesgo de CM por DM en este estudio (figura 14). Es el isómero más conocido del aminoácido tirosina, es uno de los veinte aminoácidos no esenciales ya que se obtiene de la hidroxilación de la fenilalanina (54). En el estudio de Bendinelli y colaboradores describen una asociación inversa de la tirosina con los casos de CM con alta DM (OR 0.59, 95%CI 0.42–0.82, p value 0.002), destacando que en modelos ajustados por variables de confusión, tales como el estado menopáusico, número de embarazos a término, estado de receptores de estrógeno, lactancia, y el IMC, únicamente la tirosina continuaba teniendo una asociación a la inversa con los casos de CM con alta DM “(OR 0.51, 95%CI 0.27–0.94, p value 0.03)” (44,55).

En cuanto al análisis de vías metabólicas se detectaron en total 19, sin embargo, la vía metabólica con una relación significativa, aun después del análisis de corrección FDR fue la vía de la biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano con valor p significativo de FDR, hallazgo que se correlaciona con lo descrito en la literatura, por Bendinelli y colaboradores, donde encuentran un total de 17 vías relacionadas con los 7 metabolitos asociados significativamente con casos de ADM en modelos logísticos no ajustados condicionados (44). Esta vía se ha visto estrechamente relacionada con el cáncer, viendo inclusive una expresión diferencial significativa en cuanto a los casos de CM con BDM y los de ADM (44).

De acuerdo a un estudio realizado por Chen y colaboradores, el metabolismo de la tirosina resultó ser una de las vías disfuncionales más relevantes en las líneas celulares de los tipos cáncer más agresivos (56), lo anterior puede ser explicado ya que de su metabolismo resultan dos moléculas, el fumarato y el acetoacetato, las cuales pueden ser utilizadas en el ciclo de Krebs o en la gluconeogénesis y en la síntesis de lípidos o acetil-CoA, beneficiando de esta manera el crecimiento y desarrollo tumoral (53).

A su vez, se identificó que la vía de síntesis de ácidos grasos está también involucrada en la discriminación de los grupos de estudio (figura 16 y 17). La activación tanto en la síntesis de ácidos grasos como en la oxidación satisface la demanda de proliferación masiva y supervivencia en el CM (57,58). Se encontró que esta vía metabólica tiene un valor p significativo y un FDR de 0.8.

En cuanto al metabolismo de galactosa, encontramos una relación significativa con valor p de 0.02 con el riesgo de CM. Hasta el momento en la literatura no se ha descrito una relación directa de este metabolismo con el riesgo de CM (57), por lo cual de esta manera se podría tener alguna relación pero aún se debe ahondar en más estudios para tener claridad acerca de esta vía.

Encontramos también dentro de las 19 vías metabólicas, la vía metabólica de ácido linoleico, (figura 16 y 17) así como lo describe Zhou y colaboradores, en un metaanálisis donde se describe que tanto la ingesta dietética de ácido linoleico como el nivel sérico de

ácido linoleico se asociaron con una disminución del riesgo de CM, aunque ninguna de las asociaciones fue estadísticamente significativa por lo que sugieren más investigaciones (58). Sin embargo, Zhao y colaboradores, encontraron que los metabolitos inmersos en esta vía tuvieron el factor de impacto más alto, 0,656 en ambos conjuntos, lo que sugiere que los metabolitos significativos identificados involucrados en la vía del metabolismo del ácido linoleico están significativamente involucrados en el desarrollo del CM (41), en nuestro caso el impacto fue de 1,0 que entre las vías implícitas también fue el más alto, seguido de la vía de la biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano que tuvo un impacto de 0.5 (figura 16 y 17).

Para finalizar, se debe tener en cuenta la importancia de corroborar los resultados de este trabajo con estudios que contengan tamaños de muestra más robustos, que permita evaluar que estas discriminaciones no se están evidenciando por variables de confusión como son la edad, IMC, otras variables de composición corporal, estado hormonal y componentes hereditarios. También explorar el resultado del análisis de otras plataformas metabolómicas para complementar otros metabolitos implicados en el perfil metabólico de riesgo de ADM, y así evaluar el comportamiento de modelos predictivos como posible herramienta futura en la utilización clínica.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La densidad mamográfica es un factor de riesgo importante para el desarrollo del CM, pero se debe tomar como un riesgo independiente, de igual manera sus determinantes, ya que algunos riesgos o factores protectores para la densidad mamográfica se comportan de manera diferente como factores de riesgo en el CM, de manera independiente. La importancia de entender el comportamiento de la DM es mejorar los modelos de predicción utilizados en la clínica y así mejorar la detección precoz de las pacientes con riesgo de CM.
- Los metabolitos significativos diferenciadores de los grupos, están mayormente involucrados en la vía pentosa fosfatos, biosíntesis de fenilalanina, tirosina y triptófano, ya reportado anteriormente en la literatura.
- Las vías metabólicas identificadas como determinantes en la diferenciación de los grupos están involucradas en cascadas de señalización para el aumento de actividad energética y de la proliferación celular descontrolada, ya sea como inhibidoras o promotoras. Estos metabolitos muestran buena capacidad para predecir la separación entre grupos de riesgo por DM.
- Encontrar una relación entre los diferentes perfiles metabólicos con la clasificación de riesgo por densidad mamográfica, permitirá abrir otras investigaciones más específicas en el campo de la metabolómica, pensando en la identificación de un marcador plasmático que permita mejorar la eficacia de las pruebas utilizadas actualmente para la detección de riesgo y tamizaje de esta enfermedad en Colombia y el mundo.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breast cancer [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Breast cancer - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/breast-cancer>
3. Aguirre Loaiza HH, Núñez C, Navarro A, Cortés Sánchez S. Calidad de vida según el estadio del cáncer de seno en mujeres: análisis desde el Fact-B y SF-36. *Psychologia*. 5 de enero de 2017;11(1):109-20.
4. Cáncer de mama, una enfermedad en ascenso en Colombia [Internet]. [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/-Cancer-de-mama,-una-enfermedad-en-ascenso-en-Colombia.aspx>
5. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med* [Internet]. 15 de septiembre de 2011 [citado 30 de septiembre de 2022];365(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916640/>
6. Obesity and Cancer Fact Sheet - NCI [Internet]. 2022 [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet>
7. Updated Estimate on Obesity-Related Cancers [Internet]. American Institute for Cancer Research. [citado 2 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.aicr.org/news/updated-estimate-on-obesity-related-cancers/>
8. Rayner M, Harkness EF, Foden P, Wilson M, Gadde S, Beetles U, et al. Reader performance in visual assessment of breast density using visual analogue scales: Are some readers more predictive of breast cancer? 1 de marzo de 2018;10577:105770W.
9. Vilmun BM, Vejborg I, Lynge E, Lillholm M, Nielsen M, Nielsen MB, et al. Impact of adding breast density to breast cancer risk models: A systematic review. *Eur J Radiol*. junio de 2020;127:109019.
10. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junio de 2006;15(6):1159-69.
11. Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, Kasamesup V, Thakkinstian A. Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat*. mayo de 2012;133(1):1-10.
12. Oakman C, Tenori L, Claudino WM, Cappadona S, Nepi S, Battaglia A, et al. Identification of a serum-detectable metabolomic fingerprint potentially correlated with the presence of micrometastatic disease in early breast cancer patients at varying risks of disease relapse by traditional prognostic methods. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. junio de 2011;22(6):1295-301.
13. Pandey R, Cafilisch L, Lodi A, Brenner AJ, Tiziani S. Metabolomic signature of brain cancer. *Mol Carcinog*. noviembre de 2017;56(11):2355-71.
14. Silva C, Perestrello R, Silva P, Tomás H, Câmara JS. Breast Cancer Metabolomics: From Analytical Platforms to Multivariate Data Analysis. A Review. *Metabolites*. 22 de mayo de 2019;9(5):102.
15. His M, Viallon V, Dossus L, Gicquiau A, Achaintre D, Scalbert A, et al. Prospective analysis of circulating metabolites and breast cancer in EPIC. *BMC Med*. diciembre de 2019;17(1):178.

16. Cala MP, Aldana J, Medina J, Sánchez J, Guio J, Wist J, et al. Multiplatform plasma metabolic and lipid fingerprinting of breast cancer: A pilot control-case study in Colombian Hispanic women. *PLoS One*. 2018;13(2):e0190958.
17. Globocan 2020 Map production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization
18. Zanovec M, Lakkakula AP, Johnson LG, Turri G. Physical Activity is Associated with Percent Body Fat and Body Composition but not Body Mass Index in White and Black College Students. :11.
19. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. enero de 1988;24(1):29-43.
20. Houlston RS, Peto J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene*. 23 de agosto de 2004;23(38):6471-6.
21. Kim KE, Cho D, Park HJ. Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sci*. 1 de mayo de 2016;152:126-34.
22. Wang AT, Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K. Breast Density and Breast Cancer Risk: A Practical Review. *Mayo Clin Proc*. 1 de abril de 2014;89(4):548-57.
23. Rice MS, Rosner BA, Tamimi RM. Percent mammographic density prediction: development of a model in the nurses' health studies. *Cancer Causes Control*. 1 de julio de 2017;28(7):677-84.
24. Pedraza Flechas AM. Nuevos factores asociados a la densidad mamográfica. 2017;191.
25. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 1 de octubre de 2005;6(10):798-808.
26. Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1 de julio de 2013;178(1):101-9.
27. Hortobágyi T, Israel RG, O'Brien KF. Sensitivity and specificity of the Quetelet index to assess obesity in men and women. *Eur J Clin Nutr*. mayo de 1994;48(5):369-75.
28. Wellens RI, Roche AF, Khamis HJ, Jackson AS, Pollock ML, Siervogel RM. Relationships Between the Body Mass Index and Body Composition. *Obes Res*. 1996;4(1):35-44.
29. Moore FD, Boyden CM. Body cell mass and limits of hydration of the fat-free body: their relation to estimated skeletal weight. *Ann N Y Acad Sci*. 26 de septiembre de 1963;110:62-71.
30. Carrasco DF. "Asociación entre parámetros antropométricos, bioquímicos y de bioimpedanciometría con la masa libre de grasa evaluada por dexa en pacientes candidatos a trasplante hepático" Constanza Ojeda higuera:59.
31. Composición corporal en mujeres Colombianas peri-menopáusicas [Internet]. Universidad del Rosario. [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://pure.urosario.edu.co/es/projects/body-composition-in-peri-menopausal-colombian-women>
32. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. septiembre de 1996;64(3 Suppl):524S-532S.
33. Schetter SE, Hartman TJ, Liao J, Richie JP, Prokoczyk B, DuBrock C, et al. Differential impact of body mass index on absolute and percent breast density: Implications regarding their use as breast cancer risk biomarkers. *Breast Cancer Res Treat*. julio de 2014;146(2):355-63.

34. Miguel MLG. "Relación entre adiposidad y densidad mamaria en mujeres pre – menopáusicas chilenas". :60.
35. Sherman B, Wallace R, Bean J, Schlabaugh L. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* marzo de 1981;52(3):488-93.
36. McCartney A, Vignoli A, Biganzoli L, Love R, Tenori L, Luchinat C, et al. Metabolomics in breast cancer: A decade in review. *Cancer Treat Rev.* junio de 2018;67:88-96.
37. Kaushik AK, DeBerardinis RJ. Applications of metabolomics to study cancer metabolism. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* agosto de 2018;1870(1):2-14.
38. Jové M, Collado R, Quiles JL, Ramírez-Tortosa MC, Sol J, Ruiz-Sanjuan M, et al. A plasma metabolomic signature discloses human breast cancer. *Oncotarget.* 5 de enero de 2017;8(12):19522-33.
39. Yuan B, Schafferer S, Tang Q, Scheffler M, Nees J, Heil J, et al. A plasma metabolite panel as biomarkers for early primary breast cancer detection. *Int J Cancer.* 1 de junio de 2019;144(11):2833-42.
40. Sakaguchi CA, Nieman DC, Signini EF, Abreu RM, Catai AM. Metabolomics-Based Studies Assessing Exercise-Induced Alterations of the Human Metabolome: A Systematic Review. *Metabolites.* 9 de agosto de 2019;9(8):E164.
41. Zhao H, Shen J, Moore SC, Ye Y, Wu X, Zanetti KA, et al. Breast cancer risk in relation to plasma metabolites among Hispanic and African American women. *Breast Cancer Res Treat.* agosto de 2019;176(3):687-96.
42. Winkelstein W, Kantor S. Stomach Cancer. *Arch Environ Health Int J.* 1 de abril de 1969;18(4):544-7.
43. His M, Lajous M, Gómez-Flores-Ramos L, Monge A, Dossus L, Viallon V, et al. Biomarkers of mammographic density in premenopausal women. *Breast Cancer Res.* 23 de julio de 2021;23(1):75.
44. Bendinelli B, Vignoli A, Palli D, Assedi M, Ambrogetti D, Luchinat C, et al. Prediagnostic circulating metabolites in female breast cancer cases with low and high mammographic breast density. *Sci Rep.* diciembre de 2021;11(1):13025.
45. Krishnan K, Baglietto L, Stone J, Simpson JA, Severi G, Evans CF, et al. Longitudinal Study of Mammographic Density Measures That Predict Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2 de abril de 2017;26(4):651-60.
46. El metabolismo energético de la célula tumoral. Nuevas estrategias terapéuticas [Internet]. [citado 3 de octubre de 2022]. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/1668/TFG_GBIQ_DoraliciaCasaresDeLaRosa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
47. Chen Z, Lu W, Garcia-Prieto C, Huang P. The Warburg effect and its cancer therapeutic implications. *J Bioenerg Biomembr.* junio de 2007;39(3):267-74.
48. Ortiz SR, Field MS. Mammalian metabolism of erythritol: a predictive biomarker of metabolic dysfunction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* septiembre de 2020;23(5):296-301.
49. Yuan X, Mao Y, Tu S, Lin J, Shen H, Yang L, et al. Increasing NADPH Availability for Xylitol Production via Pentose-Phosphate-Pathway Gene Overexpression and Embden-Meyerhof-Parnas-Pathway Gene Deletion in *Escherichia coli*. *J Agric Food Chem.* 25 de agosto de 2021;69(33):9625-31.
50. Bender DA, Mayes PA. La vía de la pentosa fosfato y otras vías del metabolismo de hexosas. En: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, editores. *Harper Bioquímica ilustrada, 30e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016

- [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en:
accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1128659287
51. Lécuyer L, Victor Bala A, Demidem A, Rossary A, Bouchemal N, Triba MN, et al. NMR metabolomic profiles associated with long-term risk of prostate cancer. *Metabolomics*. 1 de marzo de 2021;17(3):32.
 52. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Prolongs Survival and Suppresses Cell Proliferation and Glycolysis of Mice Bearing Orthotopic Xenograft of Oral Cancer - PMC [Internet]. [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148106/>
 53. Vakiti AR, Valluru KR, Verma SN, Kumar JVS. Design, synthesis and anticancer evaluation of 1,2,4-oxadiazole incorporated structurally modified hippuric acid derivatives. *Chem Data Collect*. 1 de octubre de 2022;41:100909.
 54. Weil PA. La diversidad del sistema endocrino. En: Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, editores. *Harper Bioquímica ilustrada, 30e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en:
accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1128661356
 55. Bi X, Henry CJ. Plasma-free amino acid profiles are predictors of cancer and diabetes development. *Nutr Diabetes*. marzo de 2017;7(3):e249.
 56. Chen WY, Wu F, You ZY, Zhang ZM, Guo YL, Zhong LX. Analyzing the differentially expressed genes and pathway cross-talk in aggressive breast cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. enero de 2015;41(1):132-40.
 57. Shin E, Koo JS. Glucose Metabolism and Glucose Transporters in Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 [citado 6 de octubre de 2022];9. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.728759>
 58. Zhou Y, Wang T, Zhai S, Li W, Meng Q. Linoleic acid and breast cancer risk: a meta-analysis. *Public Health Nutr*. junio de 2016;19(8):1457-63.

11. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario modificado de variables clínicas

Anexo 2. Protocolo de medición medidas antropométricas

Anexo 3. Acta de aceptación comité ética en investigación - Universidad del Rosario

Anexo 4. Acta de aceptación comité ética en investigación proyecto DDM-COL -
Fundación Universitaria Sanitas

Anexo 5. Acta de aceptación comité ética en investigación proyecto DDM-COL enmienda
subanálisis metabolómica - Fundación Universitaria Sanitas

Anexo 1. Cuestionario modificado de variables clínicas

Determinantes de la Densidad Mamográfica en mujeres colombianas 2018-2020

Formulario Epidemiológico

Nombre de la Persona que administra el cuestionario *

Escoja una opción

Nombres Completos de la Participante *

Nombres Apellidos

Tipo de Documento del Participante *

Escoja una opción

Número de Documento de la Participante *

Correo Electrónico

ejemplo@ejemplo.com

Teléfono de Contacto

Teléfono para Contacto por Chat

Whatsapp en caso de que desee comunicación por este medio

Departamento de Nacimiento *

Escoja una opción

Municipio de Nacimiento *

Escoja una opción

Las siguientes preguntas inician el cuestionario con solicitud de información personal y de residencia. Recuerde que ante cualquier inquietud puede consultar con el encuestador que la acompaña.

¿Dónde vive usted actualmente? Departamento *

Escoja una opción

Municipio *

Escoja una opción

De acuerdo con su cultura, pueblo o rasgos físicos usted es o se reconoce como: *

Escoja una opción

¿Cuál es su estado civil? *

Soltera

Unión libre

Casada

Separada o divorcida

Viuda

¿Hasta que curso estudió? *

Escoja una opción

¿Cuál es el estrato de la vivienda donde reside actualmente? *

Escoja una opción

ANTECEDENTES FAMILIARES O PERSONALES

Las preguntas a continuación se refieren a enfermedades y problemas de salud que han tenido usted y sus familiares en el pasado. También se le pedirá información sobre algunos exámenes diagnósticos como radiografías y mamografías.

¿Tiene o ha tenido Usted cáncer de ovario o algún tipo de cáncer *

Escoja una opción

¿Cuántas hermanas y hermanos nacidos de sus mismos padres tiene o ha tenido usted? (Incluya sólo sus hermanos y hermanas que hayan vivido al menos 15 años)

¿Algún familiar directo suyo ha tenido cáncer de seno, ovario u otro tipo de cáncer? *

Se consideran familiares directos únicamente los padres, hermanos e hijos. NO se incluye el esposo/compañero, ni la "familia política".

Antecedentes Familiares y Personales

¿Alguna vez le han hecho una biopsia o punción del seno? *

Escoja una opción

¿Es esta la primera vez que le hacen una mamografía? *

En relación con la solicitud de la mamografía actual: *

Su médico se la solicitó por prevención

Su médico se la solicitó por un control de algo que tuvo anteriormente

Usted se la solicitó a su médico

Antecedentes Familiares y Personales

¿Cuánto pesa? *

en kilogramos, utilice . (punto) para decimales

¿Cuanto mide? *

En metros, utilice . (punto) para centímetros

¿Respecto a la mayoría de las mujeres, como diría usted que es el tamaño de sus senos? *

Escoja una opción

¿Qué talla de brasier utiliza? *

26

28

30

32

34

36

38

40

42

44

No sabe / No responde

¿Qué copa de brasier utiliza? *

A

B

C

D

DD

No sabe / no responde

¿Usted es zurda, es decir, utiliza la mano izquierda habitualmente para escribir o comer? *

Escoja una opción

Historia Ginecológica

Las siguientes preguntas se refieren a su historia ginecológica y obstétrica.

¿A que edad tuvo la primera menstruación (periodo o regla)? *

Escoja una opción

En general, Usted diría que de forma natural su regla ha sido.... *

(Excluyendo el tiempo que estuvo embarazada, dando el pecho o tomando anticonceptivos orales)

En los últimos 12 meses ¿Cuántos periodos /menstruaciones ha tenido? *

Escoja una opción

¿Cuál es su situación actual con respecto a su menstruación? *

Escoja una opción

Anticonceptivos Hormonales

La siguiente información es sobre el uso de anticonceptivos, sin importar el motivo por el cual los utilizó.

¿Ha tomado alguna vez anticonceptivos orales (la píldora)? *

Escoja una opción

¿Ha utilizado alguna vez anticonceptivos en inyecciones? *

¿Ha utilizado alguna vez T de cobre con hormonas (DIU con hormonas)(MIRENA®)? *

¿Usa algún otro tipo de anticoncepción hormonal como parches (Evra®), anillos vaginales (NUVARING®) o implantes intradérmicos (NORPLANT®, Implanon®, Jadelle®)? *

Escoja una opción

Terapia Hormonal Sustitutiva

Señale de las siguientes opciones si ha usado o usa actualmente algún tratamiento para la menopausia o para los síntomas relacionados como la osteoporosis, sofocos, etc...? *

Oral: Proginova® 2mgb, Ayerogen® 0,625 y 1,25 mg

Intramuscular e intravenosa: Menodin

RetardR®, Progynon Depot®

Parches: Estraderm® 50 y Estradenn® 100

Ninguno de los anteriores

¿Ha ido al médico alguna vez por problemas de fertilidad (por no poder tener hijos)? *

Escoja una opción

¿Ha estado embarazada alguna vez? (por favor, tenga en cuenta todos los embarazos, no importa cuál haya sido su resultado) *

Escoja una opción

Historia Laboral

¿Cuál es su situación laboral actual? *

1. Actualmente trabaja
2. Actualmente no trabaja y nunca ha tenido un trabajo remunerado (por ejemplo, Ama de Casa)
3. Actualmente no trabaja, previamente ha trabajado y está buscando empleo
4. Actualmente no trabaja, previamente ha trabajado pero no está buscando empleo
5. Pensionada

Consumo de Tabaco

A continuación se abordan unas cuestiones sobre consumo de tabaco a lo largo de su vida

¿Usted fuma o ha fumado a lo largo de su vida? *

Escoja una opción

Consumo de Bebidas Alcohólicas

¿En algún momento de su vida ha consumido bebidas alcohólicas al menos 1 vez al mes? *

Escoja una opción

Actividad Física

Las siguientes preguntas son sobre sus hábitos de sueño y actividad física.

Durante los últimos 10 años, ¿se va a dormir aproximadamente a la misma hora todos los días? *

Escoja una opción

¿A que hora suele levantarse en la mañana? *

Hora Minutos

¿A que hora suele acostarse en la noche? *

Hora Minutos

¿Ha tenido en algún momento de su vida (al menos durante un año) problemas del sueño? *

Escoja una opción

Actividad Física

Actividad física y ejercicio habitual diario durante el último año

¿Al día cuánto tiempo camina o monta en bicicleta para llegar al trabajo, para a hacer mercado o para movilizarse? *

Casi nunca camino, ni monto en bicicleta

Menos de 20 minutos al día

20 a 40 minutos al día

40 a 60 minutos al día

Entre 1 hora y hora y media al día

Mas de una hora y media al día

¿Dedica por lo menos 150 minutos a la semana (dos horas y media) a lo largo de la semana a realizar una actividad física moderada?, o por lo menos 75 minutos de actividad física intensa a la semana? *

La actividad física moderada es la que implica un esfuerzo superior al caminar y que se suele producir sudoración La actividad física intensa es la que implica un gran esfuerzo y además de acompañarse de sudoración suele dejarla sin aliento ja una opción

¿Cuánto tiempo dedica a hacer ejercicio o deporte? *

Menos de 1 hora a la semana

1 hora / semana

2 horas / semana

3 horas / semana

4-5 horas / semana

Más de 5 horas / semana

Considerando globalmente toda su actividad física (trabajo principal, hogar y tiempo libre), ¿cómo se considera Ud.?

Sedentaria: Sentada casi siempre, sin actividad física, sin deporte, bajo cuidados.

Poco activa: Profesiones o actividades sentadas o de pie con poca actividad, amas de casa con poca o escasa actividad doméstica o de cuidados, escaso deporte.

Moderadamente activa: Trabajos manuales o de pie con cierta actividad, amas de casa con actividad doméstica (Ej. niños, otros cuidados), deporte ligero, caminatas o ciclismo ligero, etc.

Bastante activa: Trabajos o actividades de pie-andando o pesadas, deporte intenso, amas de casa con bastante actividad doméstica, caminatas fuertes, etc.

Muy activa: Trabajo muy vigoroso y/o actividad doméstica muy intensa, tiempo libre activo, deporte fuerte diario.

Finalmente, clasifique TODA su actividad física (trabajo u ocupación principal, hogar y tiempo libre) en los periodos de su vida que le indicamos a continuación utilizando la misma escala:

1. Sedentaria (estaba sentada casi siempre, sin actividad física, sin deporte, o bajo cuidados)
2. Poco activa (profesiones o actividades sentadas, amas de casa con electrodomésticos, escaso deporte)
3. Moderadamente activa (trabajos manuales, amas de casa sin electrodomésticos, deporte ligero, etc)
4. Bastante activa(trabajos o actividades de pie-andando, deporte intenso, etc.)
5. Muy activa (Trabajo muy vigoroso, deporte fuerte diario)

Desde el inicio de la menstruación hasta los 20 años *

1 2 3 4 5

Entre los 21 y los 35 años *

1 2 3 4 5

Entre los 36 y los 50 años *

1 2 3 4 5

Entre los 51 y los 65 años. Si tiene menos de 51 dejar en blanco

1 2 3 4 5

Anexo 2. Protocolo de toma de muestras y recolección de mediciones DDM-Colombia

A. Mediciones Antropométricas

1. Instrucciones para la medida del contorno cintura y cadera

Material: Cinta métrica flexible (de costurera)

Procedimiento: Con una cinta métrica flexible, y el sujeto de pie, medir el contorno de la cintura (medida número 2), aproximadamente por encima del ombligo. Anotar la medida. Repetir la medida 2 veces más. Luego medir la cadera (medida número 3), medida en medio de las nalgas. Anotarlo, y repetir la medición 2 veces más.

- **Cintura**

La medida se realizará en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta ilíaca, por encima del ombligo. Considerar como lugar de medida la parte más estrecha por encima de las crestas ilíacas y por debajo de las costillas. Se recomienda realizar la medida al final de la espiración, durante una respiración normal. La cinta métrica debe estar en posición horizontal alrededor de la cintura, con la suficiente holgura que permita introducir un dedo entre la cinta y el cuerpo del sujeto. Se realizaran dos mediciones por participante, y cuando la diferencia entre ambas sea superior a 0,5 cm, se procederá a realizar una tercera. Se registrarán todas las mediciones en cm.



- **Cadera**

La medida se realizará en la mayor circunferencia a la altura de los trocánteres mayores. La cinta métrica debe estar en posición horizontal, con la suficiente holgura que permita introducir un dedo entre la cinta y el cuerpo del sujeto. Se realizarán dos mediciones por participante, y cuando la diferencia entre ambas sea superior a 0,5 cm, se procederá a realizar una tercera. Se registrarán todas las mediciones en cm.



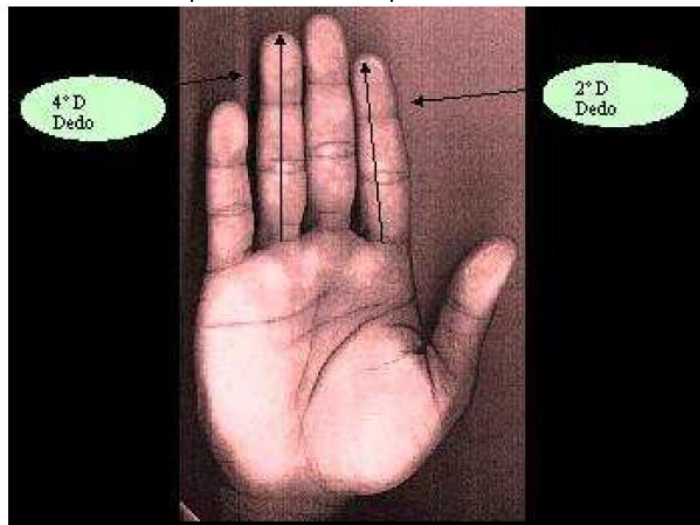
2. Instrucciones para la evaluación de ratio 2D:4D

Material: Pie de rey digital

Procedimiento: La razón entre la longitud del dedo índice y del dedo anular de la misma mano se medirá mediante pies de rey con resolución de 0,05 mm.

El entrevistador y el entrevistado deben estar sentados para facilitar la medición. Antes de comenzar a medir deben retirarse los anillos o cualquier otro objeto similar que pueda dificultar la adecuada colocación de la mano o la medición. Antes de cada medida hay que comprobar que el calibre se pone a cero.

- a. El entrevistado tiene que colocar el dorso de la mano derecha sobre una superficie plana, como aparece en la figura, con los dedos estirados lo más rectos posible. En los casos en los que exista imposibilidad física de estirar alguno de los dedos en alguna de las manos, se registrará este hecho y se tomará la medida de los dedos que no sufran este problema.



- b. Localice en el 4º dedo o dedo anular (4ºD) el lugar donde el dedo se une a la palma de la mano. Tome ahí como referencia el pliegue o arruga transversal que es más cercano a la palma de la

mano.

Considere el punto medio de este pliegue y mida desde ahí la distancia señalada en la gráfica, hasta la punta del dedo (4º D), colocando el calibre como se indica en la fotografía. Para esta medición no hay que considerar las uñas ni aplastar el pulpejo del dedo. Tras finalizar la medición cierre el calibre y póngalo de nuevo a cero.

- c. Mida esta distancia 1 vez más y apunte el resultado. Si la diferencia entre ambas mediciones es mayor de 0,5 mm repita la medida una tercera vez y apúntela también.
- d. Repita el procedimiento (pasos 1 hasta 3) en el 2º dedo o dedo índice.(2º D)
- e. Repita el procedimiento para tomar las mismas medidas en la mano izq.





Universidad del
Rosario

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO SALA DE CIENCIAS DE LA VIDA

DVO005 1152-CV1188

Bogotá D. C., 14 de mayo de 2020

Doctor

ALEJANDRO OYONO ONDO

Investigador Principal

Estudio: "**Características metabólicas, ambientales y de estilo de vida e las mujeres en riesgo, y con cáncer de seno en un hospital de Bogotá - Colombia 2020**".

Bogotá D. C.

Respetada investigadora:

El Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR) evaluó de forma expedita la tercera versión de su proyecto de investigación "Características metabólicas, ambientales y de estilo de vida e las mujeres en riesgo, y con cancer de seno en un hospital de Bogotá - Colombia 2020". Fecha de recepción: 30 de abril de 2020.

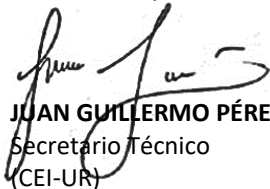
Luego de haber tenido en cuenta las observaciones efectuadas por el CEI-UR, se APRUEBA el protocolo en referencia.

Por favor tenga en cuenta la siguiente recomendación al momento de ejecutar el proyecto de investigación:

- El análisis bioquímico se debe realizar solo a las mujeres que lo han consentido en el documento de consentimiento informado que lo hace explícito en el proyecto DDM-Col

Para el comité de ética es importante acompañarlo durante la ejecución del estudio. Por favor no dude en contactarnos en caso de tener alguna inquietud o de necesitar apoyo para el análisis de alguna situación específica. De igual forma le recomendamos notificar cualquier modificación en la ejecución del estudio no expuesta en la aprobación inicial del proyecto.

Cordialmente,



JUAN GUILLERMO PÉREZ MD, MSc
Secretario Técnico
(CEI-UR)

c.c. Archivo
Proyectó: Martha Isabel Bautista

Este comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Igualmente, se siguen los acuerdos contemplados en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas. Recuerde visitar nuestra página web, en donde encontrará información actualizada de los procedimientos del Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, así como cursos en ética de la investigación de acceso libre. <https://www.urosario.edu.co/Investigacion/Soporte-a-la-Investigacion/Comite-de-etica-en-investigacion/#id-tabs>

DVO005 1152-CV1181
Página 1 de 1

MIEMBROS

CARLOS ENRIQUE TRILLOS, PRESIDENTE
MÉDICO CIRUJANO; MSc. EPIDEMIOLOGÍA

JUAN GUILLERMO PÉREZ CARREÑO
MÉDICO BIOCETICISTA;
SECRETARIO TÉCNICO

RAMON FAYAD NAFFAH
LIC. EDUCACIÓN; PhD MATEMÁTICAS

CARLOS ALBERTO CALDERÓN
MÉDICO; MSc. FARMACOLOGÍA

CARLOS GUILLERMO CASTRO
ABOGADO; ESP. DERECHO MÉDICO SANITARIO

GLEIDY VANESSA ESPITIA
FONOAUDIÓLOGA, MSc Y PhD EN CIENCIAS

JAID CONSTANZA ROJAS
BACTERIOLOGA; MSc. SALUD PÚBLICA;
MSc. BIOÉTICA

KATHERIN QUINTERO PARRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA- PhD PSICOLOGÍA SOCIAL Y DE LA
SALUD

MAGDA MILENA GAVIRIA
BIÓLOGA; MSc EN BIOLOGÍA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPEUTA, MSc BIOÉTICA

ANDREA TORRES RUIZ
INGENIERA BIOMÉDICA; MSc ING. ELECTRÓNICA Y
DE COMPUTADORES

CESAR PAYAN GÓMEZ
MÉDICO, MSc GENÉTICA HUMANA; PhD
CIENCIAS BÁSICAS

JESUS ORLANDO CROCE
ABOGADO

KAREN JULIETH MORENO
FISIOTERAPEUTA; ESP. EPIDEMIOLOGIA

MARTHA ISABEL BAUTISTA DUEÑAS
AUXILIAR ADMINISTRATIVA



Anexo 4. Acta de aceptación comité ética en investigación proyecto DDM-COL - Fundación Universitaria Sanitas



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CEIFUS 595-19
Bogotá D.C, 16 de julio de 2019

Doctora:
ANA MARIA PEDRAZA
Investigadora Principal
Bogotá

Ref: Concepto ético de la evaluación del protocolo titulado "Determinantes de la densidad mamografía en mujeres colombianas (DDM-Colombia)."

Doctora Pedraza

El día 16 de julio de 2019, en la sesión registrada en el acta No.027-19, se reunió el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, donde se deja constancia de la recepción del comunicado y evaluación de los ajustes solicitados por el Comité de Ética, relacionados con el protocolo en referencia que se desarrollará bajo su dirección en la Clínica Universitaria Colombia Ubicado en la Calle 23 No. 66-46.

Concepto CEI: Se revisa en sesión y según los criterios institucionales establecidos y dado que el proyecto no compromete la seguridad, bienestar y respeta los derechos del sujeto de investigación, se decide **APROBAR** por consenso este protocolo.

El Comité de Ética en Investigación está conformado por ocho (8) miembros, en la presente sesión se cumplió el Quórum con la asistencia de cinco (5) miembros del Comité.

Nombre:	Cargo:
Eduardo Low Padilla	Presidente CEI - Profesional con formación en Farmacología Clínica
Ingrid Milena Rodríguez Bedoya	Miembro Deliberativo – Secretaria Ejecutiva del CEI - Representante de Investigación de la FUS
Miriam Consuelo Neira Corredor	Miembro deliberativo - Profesional con formación de Postgrado en Bioética
Diego Vivas Giraldo	Miembro Deliberativo – Profesional del área de ciencias de la salud
Giovanna De Silvestri Torres	Miembro Deliberativo – Representante de la Comunidad

Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas

Calle 23 # 66-46 Sede Salitre – Teléfono: 5895377 Ext: 5719901

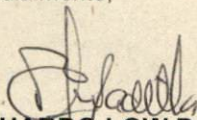
E-mail: comiteetica@unisanitas.edu.co

Bogotá D. C, Colombia

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas declara que el desarrollo de sus actividades se rige bajo la normatividad vigente en temas relacionados con investigación en salud, (Ley Colombiana Resolución No 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Protección Social), las Normas de Buenas Practicas de Investigación Clínica (Good Clinical Practice-GCP), Declaración de Helsinki, Fortaleza (Brasil) octubre 2013 y la normativa Internacional vigente.

Cordialmente,



EDUARDO LOW PADILLA
Presidente CEI

Comité de Ética en Investigación
Fundación Universitaria Sanitas

Anexo 5. Acta de aceptación comité ética en investigación proyecto DDM-COL enmienda subanálisis metabólica - Fundación Universitaria Sanitas



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CEIFUS 424-21

Bogotá D.C, 16 de febrero de 2021

Doctora:

ANA MARIA PEDRAZA

Investigador Principal

Bogotá

Ref: Concepto ético de la evaluación del protocolo titulado “Determinantes de la densidad mamográfica en mujeres colombianas: DDM-Colombia”

Doctora Pedraza

El día 16 de febrero de 2021, en la sesión registrada en el acta No. 006-21, se reunió el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, donde se deja constancia de la recepción del comunicado del 2 de febrero de 2021 y evaluación de la siguiente información relacionada con el protocolo en referencia que se desarrolla bajo su dirección en la Clínica Universitaria Colombia ubicada en la Calle 23 No. 66-46.

- Evaluación de enmienda.

Concepto CEI: Se revisa en sesión y según los criterios institucionales establecidos, se decide APROBAR por consenso la enmienda al protocolo

El Comité de Ética en Investigación está conformado por nueve (09) miembros, en la presente sesión se cumplió el Quórum con la asistencia de siete (07) miembros del Comité.

Nombre:	Cargo:
Eduardo Low Padilla	Presidente CEI - Profesional con formación en Farmacología Clínica
Miriam Consuelo Neira Corredor	Miembro Deliberativo – Profesional con formación de Postgrado en Bioética
Ingrid Milena Rodríguez Bedoya	Miembro Deliberativo – Representante de Investigación de la FUS
Héctor Ricardo Jiménez	Miembro Deliberativo – Profesional del área de las Ciencias Humanas y sociales.
Pablo Andrés López Bernal	Miembro Deliberativo – Profesional con formación en Farmacología Clínica
Alberto Lineros Montañez	Miembro Deliberativo – Profesional del área de ciencias de la salud
Giovanna De Silvestri Torres	Miembro Deliberativo – Representante de la Comunidad

Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas

Calle 23 # 66-46 Sede Salitre – Teléfono: 5895377 Ext: 5719901

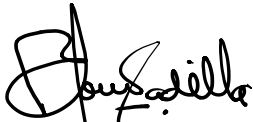
E-mail: comiteetica@unisanitas.edu.co

Bogotá D. C, Colombia

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas declara que el desarrollo de sus actividades se rige bajo la normatividad vigente en temas relacionados con investigación en salud, (Ley Colombiana Resolución No 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, resolución 2378 de 2008 del Ministerio de Protección Social), las Normas de Buenas Prácticas de Investigación Clínica (Good Clinical Practice-GCP), Declaración de Helsinki, Fortaleza (Brasil) octubre 2013, la normativa Internacional vigente y la ley 1581 de 2012 de protección de datos personales.

Cordialmente,



EDUARDO LOW PADILLA
Presidente CEI

Comité de Ética en Investigación
Fundación Universitaria Sanitas