



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

**DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO
SIÁLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LESIONES MAMARIAS: RELACIÓN ENTRE LESIONES
BENIGNAS Y CÁNCER DE MAMA**

DR. ALBERTO ARENAS SÁNCHEZ

ASESOR.

DR. JOSÉ DE JESUS ZERMEÑO NAVA

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, ONCOGINECOLOGÍA

CO – ASESORES.

DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ

MEDICINA INTERNA, REUMATOLOGÍA

FEBRERO 2019.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

TÍTULO DE TESIS

**“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO
SIÁLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LESIONES MAMARIAS: RELACIÓN ENTRE LESIONES
BENIGNAS Y CÁNCER DE MAMA”**

PRESENTA

DR. ALBERTO ARENAS SÁNCHEZ

DIRECTOR CLÍNICO DR. JOSÉ DE JESUS ZERMEÑO NAVA GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA ONCOGINECOLOGÍA	
DIRECTOR METODOLÓGICO DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ MEDICINA INTERNA REUMATOLOGÍA	

<p>Presidente DR. WILLY TONATIUH ESCALANTE SILVA ONCOGINECOLOGÍA</p>	
<p>Sinodal DR OSCAR RODOLFO INFANTE PRIETO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA</p>	
<p>Sinodal DR JESUS MARIO CANSECO LIMA ONCOGINECOLOGÍA</p>	

<p>M. EN C. MA. DEL PILAR FONSECA LEAL JEFE DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO CLÍNICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA.</p>	
<p>DR. SALVADOR DE LA MAZA LABASTIDA JEFE DE LA DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.</p>	
<p>DR. JOSÉ DE JESÚS ZERMEÑO NAVA COORDINADOR DE POSTGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.</p>	

I.- RESUMEN

Antecedentes

El cáncer de mama es considerado a nivel mundial como el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres por neoplasia maligna.¹ Cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad.¹

En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es tan solo del 30% a 45%, en comparación con países desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen por lo tanto del acceso a la detección oportuna de cáncer (DOC) y a un tratamiento óptimo.²

El mejor método de tamizaje con que se cuenta es la mamografía que a pesar de que ha demostrado una disminución en la mortalidad del 20%; no se cuenta con una herramienta con un impacto real en la sobrevida de las pacientes.

Existen diversos estudios en la literatura, en los cuales se ha encontrado que las células tumorales hay un aumento de los niveles de ácido siálico y que este se ha encontrado en concentraciones elevadas en sangre de pacientes con esta patología, actualmente se cuenta con dos estudios¹⁸ realizados en nuestra institución en los cuales se ha confirmado un aumento en los niveles de AS en pacientes con neoplasias.

Existe un estudio previo¹⁸ donde ya se ha determinado la concentración de ácido siálico en saliva de pacientes con diagnóstico de cáncer, en las cuales se ha encontrado cierta correlación, por lo que se pretende hacer una comparativa con mujeres diagnosticadas con lesiones benignas y las mujeres con cáncer de mama para determinar si hay un incremento de este biomarcador en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Objetivo

Determinar si existe relación entre la concentración de ácido siálico en saliva en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en comparación con las pacientes con lesiones mamarias benignas, previo al inicio de tratamiento médico o quirúrgico.

Material y Métodos

Se midieron los niveles de ácido siálico en saliva a pacientes que se encuentran con diagnóstico de lesión mamaria que sean candidatas a tratamiento quirúrgico y/o médico, previamente a este, se excluyeron pacientes con cáncer previo, segundo primario, o tratamiento previo.

De manera secundaria se realizó la recolección de los siguientes datos: edad, IMC, comorbilidades, etapa clínica, tipo histológico, los cuales se utilizarán para el análisis descriptivo de la población.

Se compraron las concentraciones de ácido siálico en ambos grupos con la prueba U de Mann Whitney. En cuanto a objetivos secundarios, se determinó el mejor punto de corte, así como sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Resultados

Se incluyeron 89 pacientes con diagnóstico de lesión mamaria durante el periodo de estudio, de las cuales 36 pacientes (40.4%) resultaron con lesión mamaria benigna y 53 (59.6%) con cáncer de mama. En las pacientes con lesiones mamarias benignas, la mediana de la concentración de ácido siálico fue de 7.87 mg/dl, mientras que aquellas con cáncer de mama fue de 19.10 mg/dl ($p < 0.001$); con un punto de corte de 11.83 mg/dl se tiene sensibilidad del 98% y especificidad de 92%.

Conclusiones

Se encontró una concentración significativamente mayor de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en comparación con pacientes con lesiones mamarias benignas.

II.- DEDICATORIAS

A ti que estuviste ahí para apoyarme en los peores momentos y me recordaste quien realmente soy y de lo que puedo lograr, mi eterno agradecimiento.

III.- AGRADECIMIENTOS

A mi familia, pero principalmente a mis padres que creyeron en mí y en mis sueños, desde hace tantos años, gracias por su apoyo incondicional.

A cada uno de mis amigos, quienes estuvieron a mi lado, siempre sacándome una gran sonrisa, y recordándome quien realmente soy, espero tenerlos siempre en mi vida.

A mis compañeros residentes, gracias por todas sus enseñanzas, buenas y malas, no solo académicas, si no de la vida, me llevo a grandes amigos conmigo.

A cada uno de mis maestros de los cuales aprendí a formarme como especialista, gracias por compartir conmigo su experiencia, ha sido un privilegio contar con su guía.

A mis asesores de tesis, compañeros residentes, personal del CIACYT, que me permitieron ser parte de este proyecto, sin ustedes este estudio no hubiera podido realizarse.

Gracias a todos por el tiempo y apoyo que me brindaron incondicionalmente...

IV.- RECONOCIMIENTOS

Los autores reconocen el apoyo financiero de Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) México, a través del Proyecto Problemas Nacionales (No. 2015-01-986), de FAI-UASLP, acceso a Laboratorio Nacional de Análisis Físicos, Químicos y Biológicos UASLP.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
RECONOCIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES.	1
JUSTIFICACIÓN.	5
HIPÓTESIS.	6
OBJETIVOS.	7
MATERIALES Y MÉTODOS.	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	12
ÉTICA.	13
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	15
RESULTADOS.	17
DISCUSIÓN.	22
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	25
CONCLUSIONES.	26
BIBLIOGRAFÍA.	27
ANEXOS.	29

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla 1. Tipos de variables	09
Tabla 2. Plan de trabajo	16
Tabla 3. Características de la población	17
Tabla 4. Reporte Histopatológico	18
Tabla 5 Comparación entre ambos grupos	19
Tabla 6 y 7 Comparación de variables con influencia en niveles de AS.....	21

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Concentraciones de ácido siálico en ambos grupos.....	19
Gráfica 2. Curva ROC para ácido siálico	20

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AS: Ácido siálico

IMC: Índice de masa corporal

rpm: Revoluciones por minuto

sd: Desviación estándar

IQR: índice intercuartílico

ROC: Característica operativa del receptor

mg: miligramos

dl: decilitro

kg: kilogramos

N/A: no aplica

ANTECEDENTES.

A nivel mundial, se considera que el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que mueren por neoplasia maligna.¹ A nivel mundial, cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad.¹

Aunque la mortalidad varía dependiendo de la zona estudiada, en países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es tan solo del 30% a 45%, en contraste con países desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen por lo tanto del acceso a la detección oportuna de cáncer (DOC) y a un tratamiento óptimo.²

En México, en los últimos años el cáncer de mama se ha incrementado tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de DOC.

Las últimas estimaciones del IARC (International Agency for Research on Cancer) indican que en el año 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes.³

En nuestro país se cuentan con datos de un estudio realizado en instituciones donde a pesar de que se cuenta con acceso universal al tratamiento y donde este es eficiente, todavía no se ha logrado mejorar la detección temprana, lo que representa un retraso de salud pública para el mejor control de esta enfermedad.⁴

Entre las actividades de prevención recomendadas por la OMS se encuentran la comunicación educativa a la población para que reconozca los factores de riesgo y promoción de estilos de vida sanos; también que la educación sobre el cáncer de mama se enfoque en sensibilizar a las mujeres acerca de la importancia de conocer las características normales de sus mamas y demandar atención médica oportuna si descubren alguna anormalidad.⁵

Respecto a estudios de tamizaje se recomienda el autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años, el examen clínico mamario anual a partir de los 25 años, así

como mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años, o en su caso el ultrasonido mamario.⁶

El uso de los estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido (US), la resonancia magnética (RM) y más recientemente los moleculares permite detectar, caracterizar, evaluar la extensión de la enfermedad y dar seguimiento a las lesiones mamarias.

El estudio histopatológico es el estándar de oro en el diagnóstico; las biopsias percutáneas con aguja de corte y sistemas corte aspiración con guía por rayos X o por ultrasonido son el método de elección en lesiones no palpables con sospecha de malignidad y en fecha más reciente también son aceptadas para las palpables.⁷⁻⁸

La mastografía fue considerada por muchos años el único método de imagen que demostró disminución de la mortalidad de 15% a 20% en mujeres de 40 a 74 años debido a la oportunidad de un diagnóstico temprano.⁹

Recientes estudios controlados aleatorizados demuestran que el uso de mastografía de tamizaje no disminuye, al menos de manera significativa, el número de muertes por cáncer mamario; sin embargo, está documentado que mejora la supervivencia global de las pacientes e incrementa el tiempo de vida.¹⁰

También es importante considerar que la mastografía de tamizaje puede ocasionar sobre diagnóstico y tratamientos innecesarios (20%), ansiedad en las mujeres y cáncer inducido por radiación (uno en mil mujeres tamizadas).¹⁰

A pesar de que existen diferentes métodos de tamizaje para el diagnóstico oportuno de cáncer de mama, aún no se ha demostrado un impacto real en la mortalidad, por lo que se dificulta el diagnóstico temprano, sin embargo, los beneficios que pudiera encontrarse con el tamizaje sería identificar el cáncer de mama en una etapa temprana, como enfermedad localizada, lo que llevaría a una reducción de la mortalidad.

En nuestro hospital, en el año del 2016 se encontraron un total de 182 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales 170 (93%) acudieron a valoración sin haber recibido ningún tipo de tratamiento.

Ácido siálico

Una de las características de las células tumorales malignas es la producción de compuestos glicosilados con alto contenido de ácido N-acetilneuramínico conocido como ácido siálico (AS). El ácido siálico es un componente estructural de la membrana celular, derivado del ácido neuramínico. Una de las características del fenotipo tumoral es alteración en los patrones de glicosilación e incremento en la sialilación global debido a un aumento en la actividad de la sialiltransferasa. De esta manera el ácido siálico se ha visto aumentado en presencia de procesos tumorales, por lo que se ha propuesto utilizarlo como marcador tumoral.¹⁰

El nivel de ácido siálico sanguíneo en pacientes sanas se ha visto que es alrededor de 80 U/ml, mientras que en pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario se eleva hasta una media de 119 U/ml. Se ha reportado una mayor concentración de este compuesto en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.¹¹⁻¹³

Existen diferentes estudios piloto en los cuales se ha encontrado relación de ácido siálico sérico con otros tipos de procesos neoplásicos como cáncer de mama, ovario, cáncer cérvico uterino, pulmón, así como en enfermedades periodontales (gingivitis), los cuales no se les ha dado continuidad, por lo que sería importante retomar este marcador en saliva y determinar los distintos niveles de ácido siálico en lesiones mamarias en pacientes que no cuenten con algún diagnóstico o padecimiento antes mencionados.¹¹⁻¹⁵

Por otra parte, la técnica Raman consiste en medir la dispersión inelástica de luz por moléculas acopladas a superficies metálicas, en las cuales su sección eficaz de dispersión de luz se ve fuertemente realzada, por el acoplamiento con el campo eléctrico que producen los plasmones superficiales excitados en el metal. Esta técnica puede alcanzar una sensibilidad suficiente para determinar concentraciones hasta el nivel de una sola molécula adherida a una nano partícula de plata.¹⁶⁻¹⁷

En nuestro hospital se cuenta con el antecedente de haber realizado un estudio dónde se utiliza la técnica previamente descrita para la comparación de niveles de ácido siálico en saliva de pacientes sanas y pacientes con cáncer de mama, donde



se observó que la media de la concentración salival de este compuesto en pacientes sanas es de 3.7 con desviación estándar (DS) de 1.17 y la mediana para el grupo de cáncer de 18.4 con una desviación estándar de 9.4, cabe destacar que el estudio previo se realizó en pacientes en diferentes etapas de tratamiento y seguimiento, por lo que no se cuenta con datos de niveles de ácido siálico previo a tratamiento los cuales podrían ser utilizados en un futuro como una herramienta de apoyo para el tamizaje de cáncer de mama, así como el seguimiento y respuesta al tratamiento.¹⁸

Dadas estas ventajas, hemos emprendido una línea de investigación, para utilizar esta técnica en aplicaciones para detectar moléculas que sean características en algunos procesos o afecciones biológicas.

Dadas estas ventajas, hemos emprendido una línea de investigación, para utilizar esta técnica en aplicaciones para detectar moléculas que sean características en algunos procesos o afecciones biológicas.



JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de mama representa la neoplasia ginecológica más frecuente, con una baja sobrevivencia en países en desarrollo como el nuestro, a pesar de que se cuenta con métodos de tamizaje como la mamografía, esta no ha logrado demostrar un impacto en la tasa de mortalidad, debido a que se detecta en etapas avanzadas.

La capacidad de encontrar a la enfermedad en una etapa temprana proporciona una justificación atractiva para el desarrollo de nuevas estrategias de tamizaje que pudieran ser igualmente eficaces.

La validación de este tipo de pruebas puede dar al clínico un elemento rápido, no invasivo que sirva de utilidad tanto para el diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer como en el seguimiento de estas para de esta manera monitorizar la respuesta a los múltiples tratamientos.



HIPÓTESIS.

Existen diferencias en los niveles de ácido siálico salival, se eleva en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, mientras en pacientes con lesiones mamarias benignas es menor.



OBJETIVOS.

Objetivo general

Determinar si existe relación entre la concentración de ácido siálico en saliva en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en comparación con las pacientes con lesiones mamarias benignas, valoradas en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto, previo al inicio de tratamiento médico o quirúrgico.

Objetivos específicos

Determinar la concentración de ácido siálico en saliva en pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias

Comparar la concentración de ácido siálico en saliva entre pacientes con lesiones mamarias benignas y con cáncer de mama, previo al inicio de tratamiento médico o quirúrgico.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño del estudio

El tipo de estudio que se llevó a cabo fue transversal, observacional y analítico

Metodología

Lugar de realización

Hospital central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por la División de Ginecología y Obstetricia, Servicio de Oncoginecología.

CIACyT-UASLP (Coordinación para la Investigación y la Aplicación de la Ciencia y la Tecnología), en el Área CARIEM (Centro de Aplicación de la Radiación Infrarroja, Energías Alternativas y Materiales) en el laboratorio de espectroscopia Raman.

Universo, unidades de observación, metodos de muestreo, y tamaño de la muestra

Pacientes que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. “Ignacio Morones Prieto”, que contaban con diagnóstico clínico o radiológico de lesión mamaria candidatas a tratamiento quirúrgico y/o médico de mayo a noviembre de 2018.

Muestreo no probabilístico por conveniencia; se dividió en dos grupos de estudio de acuerdo al resultado histopatológico de la biopsia realizada a la lesión mamaria, un grupo incluyó a pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias benignas y un segundo grupo incluyó a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Criterios de inclusión

Diagnóstico clínico o radiológico de lesión mamaria

Sin tratamiento previo

Aceptación para participar en el estudio por medio de firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión

Diagnóstico de cáncer previo

Tratamientos previos tanto quirúrgicos como médicos (quimioterapia, radioterapia)

Segundo tumor primario

Embarazadas

Rechazar participar en el estudio

Variables en el estudio

Tabla 1.- Tipos de variables				
Variable	Definición	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Dependiente				
Concentración de ácido siálico	Cantidad de ácido siálico en la saliva.	0-100	mg/dl	Continua
Independiente				
Tipo histológico	Tipo histológico determinado por patología en biopsia de tumor.	1. Benigno 2. Maligno	-	(Categórica 2)
Edad	Años cumplidos	18-100	Años	Continua
IMC	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	1. Bajo peso 2. Peso normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad	Kg/m ²	Categórica (4)
Comorbilidades	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	1.- Presente 2.- Ausente	N/A	Categórica (2)

Etapa Clínica	Clasificación clínica de acuerdo a tamaño tumoral y metástasis	1.- Estadio 0 2.- Estadio IA 3.- Estadio IIA 4.- Estadio IIB 5.- Estadio IIIA 6.- Estadio IIIB 7.- Estadio IIIC 8.- Estadio IV	N/A	Categorica (8)
---------------	--	---	-----	----------------

*De manera secundaria se recolectaron los siguientes datos: edad, IMC, comorbilidades, etapa clínica, tipo histológico, los cuales se utilizaron para el análisis descriptivo de la población y para cumplimiento de objetivos secundarios y solamente se tomaron en cuenta la concentración de ácido siálico para el objetivo principal del estudio.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se trata de un estudio piloto, se decidió incluir al menos 30 pacientes por grupo.

Plan de trabajo

Se invitó a participar a todas las pacientes de la consulta externa de ginecología con diagnóstico de lesión mamaria, previo al inicio de tratamiento quirúrgico o/o médico ya sea quimioterapia y/o radioterapia.

Se les explicó las generalidades del proyecto y que es una investigación de bajo riesgo y que en caso de no querer participar o no continuar en la investigación podrían abandonar en cualquier momento el estudio.

A las pacientes que aceptaron, firmaron el consentimiento informado, se les explicó el tipo de muestras que se requirieron, que información se obtendría de ellas y la interpretación de resultados.

Se recolectaron muestras de saliva previo al inicio de tratamiento médico o quirúrgico indicado por el médico tratante de acuerdo al tipo de lesión mamaria, las



muestras se recolectaron durante su internamiento o durante su visita a consulta externa.

Para la recolección de la muestra se requirió de un proceso de higiene bucal a través de un cepillado de dientes, seguido de un enjuague bucal, para lo cual se proporcionó un cepillo, pasta y enjuague bucal sin ningún costo para la paciente; posterior a la limpieza se entregó un vial de plástico, estéril, en el cual la paciente depositó la cantidad de 0.5 a 1 ml de saliva. Posterior a la recolección se mantuvo la muestra en refrigeración a 4°C hasta su proceso.

Para el procesamiento de las muestras se transportaron en una hielera, manteniendo la temperatura previamente descrita, al CIACYT donde se analizaron a las concentraciones por medio de espectroscopía con técnica Raman.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se describieron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según la distribución; las variables categóricas se expresaron como porcentajes.

Las concentraciones de ácido siálico en ambos grupos se compararon con la prueba de T de student o la U de Mann Whitney según la distribución por grupo.

Las variables categóricas se compararon con la prueba de X^2 o la prueba exacta de Fisher.

Para el análisis de los objetivos específicos se determinó a través de una curva de ROC el mejor punto de corte, así como sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

El análisis estadístico se realizó en el programa R y R studio para Mac.

ÉTICA.

El presente estudio fue sometido y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

La recolección de datos y la toma de muestra que se realizaron se consideran de riesgo menor por lo que no transgredieron las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013.

Se obtuvo el consentimiento de los pacientes por escrito a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas utilizadas. A cada una de las pacientes se les explicó en qué consistía el estudio y las encuestas utilizadas, la participación de las pacientes fue voluntaria y no influyó en el manejo de su enfermedad. Posteriormente, se les pidió que leyeran el consentimiento informado y quedando sin dudas al respecto se les pidió que firmaran el documento. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

Debido a que se realizó estudios en humanos, este estudio se apegó a la Ley General de Salud de México en cuyo Título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV, se señala que “podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación” y que “se deberá contar con el consentimiento por escrito”.

Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

La carta de consentimiento informado fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos en la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.



2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812



RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Personal

Participaron en el proyecto el médico Residente de Ginecología y Obstetricia de cuarto año Dr. Alberto Arenas Sánchez quien fue el investigador principal; M.C. Aida Catalina Hernández Arteaga quien realizó la determinación de la concentración de ácido siálico salival mediante la espectroscopia Raman; el Dr. Marco Ulises Martínez Martínez realizó el análisis estadístico y como director de tesis al Dr. José de Jesús Zermeño Nava.

Se contó con el equipo necesario para las pruebas, así como los laboratorios necesarios y químicos, en el área del CARIEM, por la M.C. Aída Catalina Hernández Arteaga.

Capacitación de personal

Capacitación de personal: No se requiere capacitación para la toma de muestras, el procesamiento de las muestras fué por la M.C. Aida Catalina Hernández Arteaga.

Financiamiento

Interno por el Departamento de Ginecología y Obstetricia y el CIACYT.

Externo: Proyecto en Problemas Nacionales para estudio del Ácido Siálico No. 986. "Efecto Raman realizado por superficies de nano partículas metálicas para diagnóstico temprano y no invasivo de cáncer en mujeres".

Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Monto \$ 2 000 000.00

Factibilidad

En nuestro hospital, en el año del 2016 se encontraron un total de 182 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales 170 (93%) acudieron a valoración sin haber recibido ningún tipo de tratamiento, siendo similar en años anteriores, por lo que se consideró factible realizar el estudio.

Cronograma de actividades

El plan de trabajo que se realizó se describe en la tabla 2.

Tabla 2.- Plan de trabajo		
Etapas	Nombre de las etapas	Fecha
1	Recolección de muestras de saliva	Mayo - noviembre 2018
2	Determinación de las concentraciones de ácido siálico en saliva	Junio - diciembre 2018
3	Análisis estadístico.	Enero 2019

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 89 pacientes con diagnóstico lesión mamaria benigna cumplieron con los criterios de inclusión y accedieron a participar, de las cuales 36 pacientes se les diagnosticó con lesión mamaria benigna y a 53 se les diagnosticó con cáncer de mama, confirmado por estudio histopatológico.

Dentro de las principales características demográficas de la población de estudio (tabla 3), se encontró que la edad media de las pacientes fue de 47.9 años (sd 12.4); el 24 pacientes (27%) contaba con antecedentes familiares de cáncer de mama; 31 pacientes (34.8%) tenía alguna comorbilidad (hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, artritis reumatoide, asma); la media de IMC fue de 29.41 (sd 4.42) lo que ubica a la población en el rango de sobrepeso, y respecto a la concentración media de AS fue de 15.96 mg/dl (sd 9.48).

Tabla 3.- Características de la población

Total de pacientes	89
Lesiones benignas	36
Cáncer de mama	53
Edad media	47.9 (sd 12.4) *
Antecedente familiar de cáncer de mama	24 (27%)
Comorbilidades	31 (34.8%)
Concentración media de AS	15.96mg/dl (sd 9.48) *
IMC (media)	29.41 (sd 4.42) *

IMC=Índice de masa corporal, As= ácido siálico. sd= Desviación estándar.

**Análisis mediante prueba de T de student*

***Análisis mediante prueba de U de Mann Whitney*

Los principales diagnósticos por estudio histopatológico (tabla 4) en el grupo de pacientes con lesiones benignas, fueron fibroadenoma en 10 pacientes (27.7%) y enfermedad fibroquística en 8 pacientes (22.2%), seguido de ectasia ductal en 7 pacientes (19.4%) e hiperplasia ductal en 6 pacientes (16.6%); respecto al grupo de pacientes con cáncer de mama, los principales diagnósticos fueron carcinoma ductal en 27 pacientes (50%), seguido por carcinoma mixto (carcinoma ductal y lobulillar) en 13 pacientes (24.5%) y carcinoma lobulillar en 9 pacientes (16.9%).

Tabla 4.- Reporte Histopatológico

Cáncer		Lesiones benignas	
Carcinoma ductal	27 (50%)	Fibroadenoma	10 (27.7%)
Carcinoma lobulillar	9 (16.9%)	Enfermedad fibroquística	8 (22.2%)
Carcinoma Mixto	13 (24.5%)	Hiperplasia ductal	6 (16.6%)
Otros	4 (7.5%)	Ectasia Ductal	7 (19.4%)
		Otros	5 (14.8%)

Se realizó una comparación entre el grupo de pacientes con lesiones mamarias benignas y el grupo de cáncer de mama (tabla 5), a través de análisis estadístico por medio de las pruebas de T de student o la U de Mann Whitney según la distribución por grupo, encontrando una diferencia significativa en las siguientes variables: mediana de concentración de AS respectivamente de 7.87 mg/dl (IQR 5.55, 9.99) y de 19.10mg/dl (IQR 14.83, 27.12), con una $p < 0.001$ (grafica 1); edad media respectivamente de 41.39 años (sd 10.65) y 52.38 años (sd 11.61) con una $p < 0.001^*$; y por ultimo las comorbilidades se encontraron respectivamente en 7 (19.4%) pacientes y en 24 (45.5%) pacientes, $p 0.01$; no se encontraron diferencias significativas respecto al IMC, o antecedentes de cáncer de mama.

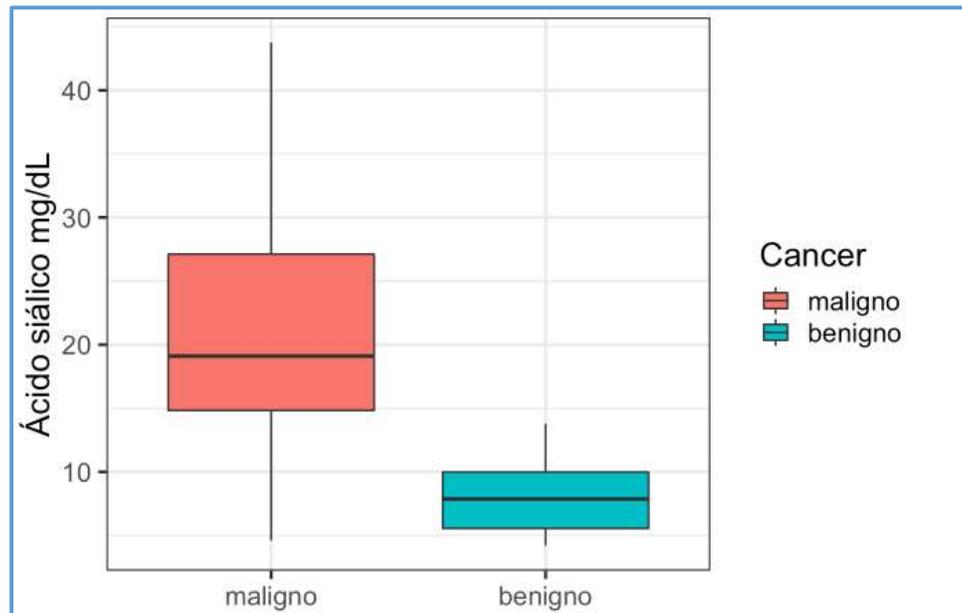
Tabla 5.- Comparación entre ambos grupos

Variable	Lesión benigna	Cáncer de mama	Valor de p
N	36	53	
Edad (media)	41.39 (sd 10.65)	52.38 (sd 11.61)	< 0.001*
IMC (mediana)	30 (IQR 27.75, 32)	29 (IQR 25, 32)	0.471
AS (mediana)	7.87 (IQR 5.55, 9.99)	19.10 (IQR 14.83, 27.12)	< 0.001**
Antecedente familiar de cáncer de mama	9 (25%)	15 (28.3%)	0.730
Comorbilidades	7 (19.4%)	24 (45.4%)	0.012**

sd= desviación estándar, IQR Índice intercuartílico.

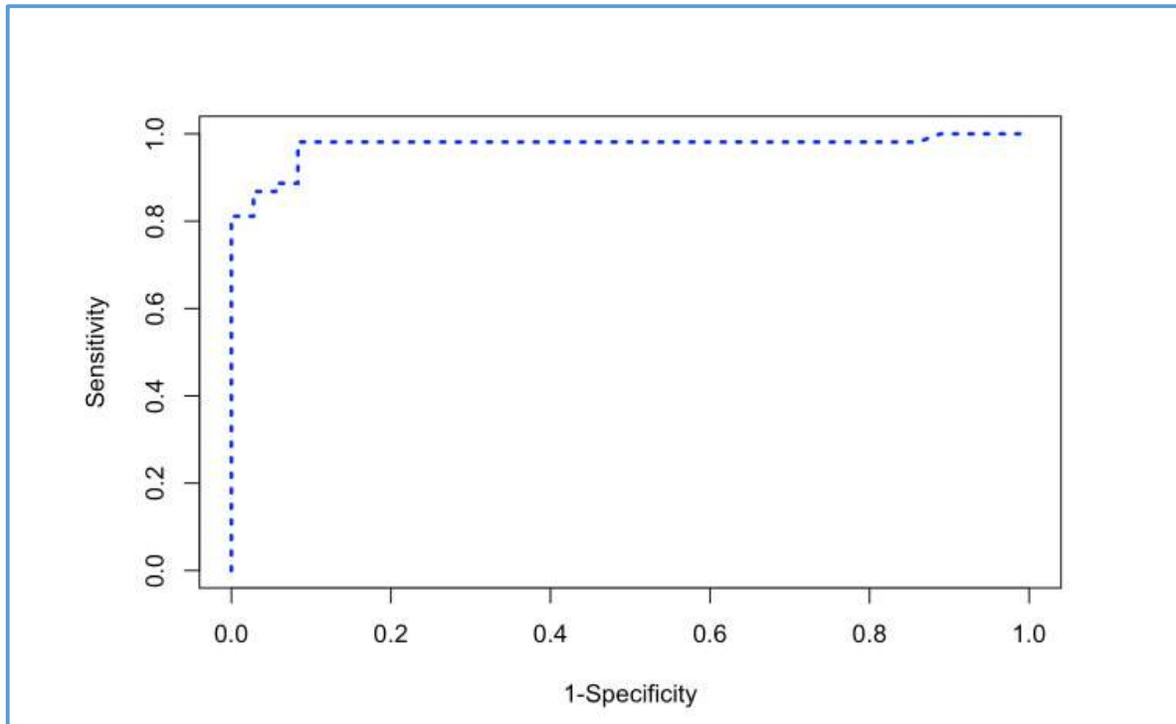
*Análisis mediante prueba de T de student

**Análisis mediante prueba de U de Mann Whitney



Gráfica 1. Concentraciones de ácido siálico salival (mg/dl) en pacientes con cáncer de mama o y pacientes con lesiones mamarias benignas.

Dentro del análisis secundario, se estableció que el mejor punto de corte en la curva ROC (gráfica 2) para sensibilidad y especificidad fue de 11.83 mg/dl, con una sensibilidad del 98%, una especificidad del 92%, un valor predictivo positivo del 95%, y un valor predictivo negativo del 97%.



Gráfica 2. Determinación de punto de corte para AS, por curva de ROC.

Se compararon las variables con diferencia significativa entre los dos grupos de estudio, edad y comorbilidades, con un modelo de regresión para ver su impacto en los niveles de ácido siálico, no encontrando diferencias significativas durante el análisis de edad y comorbilidades con niveles de AS, así como al comparar solo comorbilidades con AS (tablas 6 y 7).

Tabla 6.- Comparación de variables con influencia en niveles de AS

Variable	Valor de p
Edad	0.817
Cáncer	$1.32e^{-11}$
Comorbilidades	0.771

Tabla 7.- Comparación de variables con influencia en niveles de AS

Variable	Valor de p
Cáncer	$2.06e^{-11}$
Comorbilidades	0.789

DISCUSIÓN

De acuerdo a la organización mundial de la salud a través de GLOBOCAN en 2018, se registraron 2 088 849 (11.6%) casos nuevos de cáncer de mama ocasionando un total de 626 679 muertes.²⁴

Se realizó la determinación de la concentración de ácido siálico en saliva de pacientes con diagnóstico de lesión mamaria, medido mediante espectroscopia. Se encontró una concentración de AS mayor en aquellas pacientes con cáncer de mama (19.10mg/dl) en comparación a pacientes con lesión mamaria benigna (7.87 mg/dl) con una diferencia significativa; lo cual se correlaciona con lo descrito en la literatura donde el AS se encuentra en concentraciones elevadas en procesos neoplásicos¹⁰⁻¹³, así como lo concluido en estudio previo realizado en esta institución en donde las concentraciones de AS en pacientes con cáncer de mama y lesión mamaria benigna de 27mg/dl y 7.3mg/dl respectivamente, a pesar que la concentración de AS en pacientes con lesión mamaria benigna, es similar a la reportada²⁴, cabe destacar que las concentraciones de AS en pacientes con cáncer no lo son, esto puede deberse a que las pacientes cáncer de mama fueron evaluadas en diversas etapas de tratamiento por lo que la diferencia en las concentraciones entre estos dos estudios podrían explicarse por factores modificados ya sea por la historia natural de la enfermedad así como por el tratamiento, los cuales podrían ser objeto de estudio.

Entre las variables que resultaron con diferencias estadísticamente significativas se encuentra la edad de presentación, esto podría explicarse debido a que el cáncer de mama se caracteriza por presentarse en mujeres de edad más avanzada³, así como la presencia de comorbilidades, ya que como esta descrito ampliamente en la literatura, la mayoría de las enfermedades crónico-degenerativas su frecuencia aumenta conforme a la edad.

Cabe destacar que no se encontró diferencia significativa respecto a IMC entre los dos grupos, corresponde a lo descrito en la literatura^{21,22} en la cual se ha observado no diferencias significativas entre grado obesidad y niveles de ácido siálico, esto puede explicarse a las características de nuestra población de estudio, donde ambos grupos se ubicaron en el extremo superior de sobrepeso (IMC media de 29.4), por lo cual se podría suponer que los niveles de AS se vieron modificados por la actividad de las células tumorales y no por el nivel de obesidad.

Dentro de las variables que resultó sin diferencia significativa fue el antecedente familiar de cáncer de mama, con una p de 0.730, lo cual difiere de lo reportado con la literatura en el cual este confiere un riesgo de 5 a 10 veces para cáncer de mama, esto podría explicarse debido a el tipo de población estudiada, ya que en su mayoría desconoce los antecedentes familiares patológicos.

Respecto al punto de corte para determinar si una lesión mamaria es benigna o neoplásica, sienta este de 11.83 mg/dl, con sensibilidad y especificidad del 98% y 92%, es similar a lo establecido en estudio realizado previamente¹⁸ de 12.6mg/dl, con sensibilidad y especificidad 80.6% y 93.1, lo anterior fortalece el uso de AS como una futura herramienta diagnóstica para cáncer de mama.

Es importante señalar que a pesar de que el AS salival en pacientes con lesiones mamarias en este estudio demuestra una sensibilidad, especificidad, así como valor predictivo positivo y negativo elevados, no deberá tomarse como una prueba de tamizaje para cáncer de mama debido a que en estudios anteriores este marcador se ha encontrado elevado en otras neoplasias ginecológicas como cáncer de ovario²³ y cervicouterino²⁴, cabe destacar que los puntos de corte no son similares, 12.5mg para cáncer de mama, 15.45mg/dl para cáncer de ovario y 22mg/dl²⁴ para cáncer cervicouterino; por lo que se deberá tomar como una herramienta de apoyo diagnóstico que ayudará el médico para la toma de decisiones en el manejo tomando en cuenta las características de la paciente y tipo de lesión en estudio ya sea lesión mamaria, masa anexial o neoplasia intraepitelial cervical.



Tomando en cuenta que la sensibilidad y especificidad de la mamografía es del 80% y 91% respectivamente, y que la sensibilidad puede verse disminuida hasta a 60% en pacientes con tejido mamario denso, el uso conjunto de un marcador como el AS salival y mamografía o ultrasonido mamario, podría ser en beneficio de las pacientes con lesiones mamarias para un adecuado manejo ya sea brindando tratamiento o vigilancia de dichas lesiones.

A pesar de que se cumplieron los objetivos de este estudio al demostrar una concentración mayor de AS en pacientes con cáncer de mama, debido al número de pacientes incluidas no fue posible realizar una evaluación del impacto en los niveles de AS respecto a las diferentes etapas clínicas de cáncer de mama, es decir definir una relación entre el tamaño tumoral y las concentraciones de AS.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

El estudio se limita principalmente por el tamaño de la muestra.

La concentración de AS se ve afectada por otras enfermedades neoplásicas como cáncer de ovario y cervicouterino.

Es necesario la continuación de este estudio para determinar las concentraciones de AS en las diferentes etapas clínicas, así mismo las variaciones en las concentraciones pre y post tratamiento en sus diferentes modalidades ya sea quirúrgico, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, entre otras, ya que de esta manera podrá ser determinarse su utilidad no solo como una herramienta diagnóstica inicial, si no como un marcador de seguimiento para recurrencias o recaídas, al igual que la respuesta a tratamiento.



CONCLUSIONES

Las concentraciones de ácido siálico en saliva se encuentran elevadas de manera significativa en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, resultando útil en la determinación de malignidad en pacientes con lesiones mamarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Inst. Nal Cancerol (Mex) 1995; No. 41.
2. Primera Revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Ginecol Obst Méx 2002; No. 70.
3. Globocan 2014, International Agency for Research on Cancer Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
4. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana- Hurtado L, et al. The Burden of Cancer in Mexico, 1990-2013. Salud Pub Mex 2016; No. 58.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud.
6. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009; No.151
7. Miller AB. Conundrums in screening for cancer. Mini review. Int J Cancer 2010; No.126.
8. Welch HG. Over-diagnosis and mammography screening. J Natl Cancer Inst 2010; No. 102.
9. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, et al. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS lexicon. Cancer 2009; No.115
10. Narayanan, Sheshadri. Sialic acid as a tumor marker. Annals of Clinical & Laboratory Science 1994; No. 24
11. Kökoğlu, E., et al. Sialic acid levels in various types of cancer. Cancer biochemistry biophysics 1992; No.13.
12. Sönmez, H., et al. Tissue and serum sialic acid levels in breast cancer. Cancer letters 1999; No136.
13. Marth, Egon, et al. Sialic acid as a marker for differentiation between benign and malignant intracranial tumors. Clinica chimica acta 1998; No 176.
14. Schauer, Roland. Sialic acids and their role as biological masks. Trends in Biochemical Sciences 1985; No. 10.
15. Nie, Shuming, and Steven R. Emory. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering. Science 1997; No 275.
16. Han, Xiao X., Bing Zhao, and Yukihiro Ozaki. Surface-enhanced Raman scattering for protein detection. Analytical and bioanalytical chemistry 2009; No 394.

17. Munro, C. H., et al. Characterization of the surface of a citrate-reduced colloid optimized for use as a substrate for surface-enhanced resonance Raman scattering. *Langmuir* 1995; No 11.
18. Aida Hernández-Arteaga, et al. Diagnosis of breast cancer by analysis of sialic acid concentrations in human saliva by surface-enhanced Raman spectroscopy of silver nanoparticles, *Nano Research*, 2017.
19. Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller and Ahmedin Jemal. *Cancer Statistics 2017. CA Cancer Journal for Clinicians* 2017;00:00–00.
20. O'Connell, Breast Cancer Screening Recommendations for Women at Average Risk, American Cancer Society 2015
21. L M Browning, Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women, 2004
22. Yilmaz FM, Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress parameters in obese children, 2007.
23. Ramirez AL, Medición de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de masas anexiales: relación entre enfermedad benigna y cáncer de ovario (trabajo de tesis) 2018, en proceso de publicación.
24. Hernández Arteaga A; Determinación de ácido siálico en lesiones cervicales benignas y cancer cervicouterino. (trabajo de tesis) 2019, en proceso de publicación.
25. The global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer 2018



ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO SIÁLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LESIONES MAMARIAS: RELACIÓN ENTRE LESIONES BENIGNAS Y CÁNCER DE MAMA”

No. Paciente/No. Folio

Edad: _____ Peso: _____
Estatura: _____

Domicilio:

Teléfono: _____ Ocupación: _____

¿Padece de alguna(s) enfermedad(es)?: Sí No

¿Cuál(es)?:



¿Toma algún(os) medicamento(s)?: Sí No

¿Cuál(es)?:

¿Padece de problemas bucales (caries, aftas, etc.)? Sí No

¿Cuál(es)?:

¿Fuma Actualmente? Sí No

¿Consume Drogas? Sí No

¿Tiene antecedente familiar de cáncer de mama? Sí No

Método diagnóstico _____

Tipo Histológico _____

Etapa clínica _____

Observaciones _____



ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Comité de Ética en Investigación

Proyecto de Investigación

Título: *“Determinación de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias: relación entre lesiones benignas y cáncer de mama”*

San Luis Potosí, S.L.P. Fecha: _____

Folio ID del paciente: _____

El Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto está realizando un estudio de investigación titulado “Determinación de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias: relación entre lesiones benignas y cáncer de mama”, con el objetivo de saber la cantidad de una sustancia presente en la saliva de las personas llamada “**ácido siálico**”, en las mujeres que han acudido a este hospital y cuyo médico ginecólogo les ha diagnosticado una lesión mamaria; es decir, que ha detectado una protuberancia, como una bolita en su pecho que puede o no ser cáncer de mama.

Algunos otros estudios de investigación que se han realizado en pacientes con enfermedades del corazón, diabetes, y otros tipos de cáncer han encontrado diferente cantidad de la sustancia ácido siálico en la saliva de estos pacientes. Es por ello que, en este estudio de investigación, los médicos quieren conocer si en las pacientes con lesiones de mama que pueden o no ser cáncer de mama, como a usted le han diagnosticado, es diferente la cantidad de esta sustancia en su saliva y poder utilizar la medición de ésta para ayudar en un futuro al diagnóstico más temprano, complementario o más rápido de esta enfermedad.

Información para la paciente

Este estudio se realizará en este hospital en colaboración con la Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT) de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en donde se medirá en el laboratorio la cantidad de la sustancia ácido siálico contenida en la saliva de las pacientes. Se incluirán 30 pacientes con diagnóstico de lesiones benignas de mama y 30 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, antes de que inicien con el tratamiento de cirugía, quimioterapia, radioterapia o cuidados paliativos, de acuerdo al diagnóstico y tratamiento que le ha dado el médico tratante.

La recolección de las muestras de saliva de las pacientes que acepten participar en este estudio se realizará en un lapso de tres meses iniciando a partir del mes de abril de 2018 y el estudio completo tendrá una duración de 6 meses en los que se analizarán las muestras en el laboratorio y se obtendrán los resultados.

La medición de la concentración de ácido siálico; es decir, la cantidad de esta sustancia contenida en la saliva de las pacientes con y sin cáncer de mama en este estudio de investigación, antes de y durante el tratamiento médico que se les haya indicado, es de gran importancia para que los médicos investigadores que participan en este estudio puedan saber si esta sustancia aumenta cuando hay un proceso de cáncer de mama y si el tratamiento de la paciente modifica la cantidad de esta sustancia en la saliva; de manera que con este estudio utilizando esta prueba que es sencilla, los investigadores puedan saber si ayudará en el diagnóstico oportuno de esta enfermedad y en el pronóstico del tratamiento.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Si usted acepta participar en este estudio de investigación, le pediremos que lea cuidadosamente este documento de consentimiento informado en el que se le explica por escrito de que trata este estudio, las muestras que le pediremos, como se analizarán y sus derechos como paciente. Si tiene cualquier duda, por pequeña que sea, debe preguntarle al Dr. Alberto Arenas Sánchez quien es el investigador responsable de este estudio y quien le ha hecho la invitación a participar. Cuando ya no tenga ninguna duda referente a su participación en este estudio, le pediremos que firme de aceptación al final de este documento. También firmarán dos personas que serán testigos de este procedimiento y el Dr. Arenas quien es el encargado de informarle los detalles de su participación y explicarle cualquier duda que usted tuviera.

Después que haya firmado el consentimiento informado, le pediremos que nos autorice a recolectar aproximadamente de 6 a 8 muestras de su saliva para determinar la cantidad de ácido siálico presente. La primera muestra se recolectará después de que su médico tratante le haya dado el diagnóstico de su enfermedad, justo antes de que inicie con el tratamiento médico que le hayan indicado. Las siguientes muestras de su saliva se recolectarán después de cada uno de sus tratamientos durante el seguimiento de su enfermedad, cuando asista a la consulta externa. El total de las muestras de saliva podrá ser variable y diferente para cada paciente que participe, ya que dependerá de cuál sea el tratamiento médico al que se someterá cada una de ellas.

Cada muestra de saliva que usted nos proporcione para este estudio se obtendrá después de que se realice un aseo de la boca. En primer lugar, usted deberá realizarse un lavado de dientes con un cepillo y pasta dental seguido de 3 gárgaras con un enjuague bucal durante 30 segundos. Todo lo necesario para que usted realice este proceso de limpieza de su boca se lo proporcionará el Dr. Alberto



Arenas Sánchez o alguna otra persona que sea parte del personal que participa en este estudio y no tendrá ningún costo para usted.

Una vez finalizado este proceso, se recolectará su saliva en un recipiente que se le proporcionará y deberá llenarlo hasta la mitad del recipiente. Este recipiente estará previamente etiquetado con su número de código de identificación, la fecha del día de la recolección de su saliva y algunos otros datos importantes para identificar su muestra, pero no su persona. Este procedimiento se realizará en el Departamento de Ginecología y Obstetricia o en el consultorio del área de la consulta externa del Hospital Central Dr. "Ignacio Morones Prieto".

Todas las muestras su saliva y las de las otras participantes de este estudio se enviarán al laboratorio CARIEM del CIACYT de la UASLP para que se determine la cantidad de la sustancia ácido siálico en cada muestra. Los resultados de estas mediciones se analizarán para determinar si existe una diferencia entre la cantidad de ácido siálico de la saliva de las pacientes con enfermedad benigna de la mama o de aquellas que fueron diagnosticadas con cáncer de mama y si también hay diferencias antes y después de haber iniciado con el tratamiento para su enfermedad.

También le pediremos que responda a algunas preguntas de un cuestionario como nombre, edad, otras enfermedades que usted tenga, si usted fuma, usa drogas o medicamentos, así como su número de expediente, para lo que también se les asignará el mismo código de identificación que a sus muestras para mantener su identidad personal anónima. Estos datos únicamente podrán ser revisados y analizados por los investigadores participantes de este estudio de investigación.

Finalmente, le solicitaremos su autorización para revisar y recopilar algunos datos de su expediente clínico como el diagnóstico preciso de su enfermedad, los análisis o estudios que le realizaron y cuál es el tratamiento que le han indicado.

Beneficios

Usted no recibirá un beneficio directo o inmediato por participar en este estudio de investigación, sin embargo, estará colaborando con los médicos especialistas del Departamento de Ginecología y Obstetricia quienes están trabajando para tratar de encontrar alguna sustancia en la saliva o en la sangre de las pacientes con cáncer que ayude a realizar o complementar el diagnóstico de esta enfermedad de manera más temprana o que les ayude a saber cómo va dando resultado el tratamiento de estas pacientes; para que si es posible en un futuro pueda a mejorar la atención médica de esta enfermedad

Potenciales riesgos/compensación

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos ya que únicamente le solicitamos varias muestras de su saliva y no se le realizará



ningún procedimiento diferente o extra al que le ha sido indicado por su médico para su tratamiento.

Es importante que le hagamos saber que el aseo bucal le puede producir un ligero ardor o una sensación de cosquilleo en la boca debido al enjuague bucal o la pasta dental, los cuales desaparecerán en algunos minutos. Los productos que le proporcionaremos para este aseo se venden comercialmente en cualquier supermercado o farmacia, están aprobados para el uso en humanos por los fabricantes y son los que todas las personas utilizamos de manera común para el aseo bucal personal.

La información recopilada de su expediente clínico y/o de las preguntas que el investigador principal le haga será resguardada con un código de identificación en una base de datos sin utilizar su nombre y únicamente tendrán autorización para revisarla los investigadores que participan en este estudio.

Si alguna de las preguntas que le hagan durante la recopilación de información la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza este estudio está altamente capacitado para explicarle todas sus dudas y para procesar toda la información y las muestras.

Le hacemos saber que usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio y tampoco implicará un costo hacia su persona.

Participación o retiro

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido seleccionada debido a los síntomas y resultados de los análisis y estudios que se le han realizado para diagnosticar su enfermedad; por lo que usted está en la libertad de negarse a participar.

Sin embargo, si usted decide participar, en cualquier momento y sin la necesidad de dar ninguna explicación a los investigadores, puede revocar el consentimiento que ahora firma y solicitar que su información y sus muestras sean retiradas y destruidas. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma los procedimientos necesarios para atender su enfermedad, ni la atención que reciba en esta institución de salud.

Usted puede decidir si los investigadores de este estudio le hacen saber de su participación en el mismo a su médico tratante, para lo cual deberá especificarlo claramente al Dr. Alberto Arenas Sánchez por escrito, al final de este documento.

Los investigadores le proporcionarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Privacidad y confidencialidad

La información obtenida de su expediente clínico, de las preguntas que le hará el investigador y de sus muestras, será mantenida bajo estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido por la Ley de protección de datos personales y el aviso de confidencialidad. Se dará la debida confidencialidad con un código numérico en estos documentos, sin la publicación, identificación o divulgación de sus datos personales. La información y el acceso a todos los resultados solo la conocerá el responsable del proyecto y los investigadores colaboradores, y será utilizado sólo para propósitos de investigación. Los resultados del estudio se publicarán de manera científica en reuniones realizadas con profesionales de la salud o en revistas médicas científicas que permiten que la información esté disponible para las personas profesionales de la salud. Sus datos personales se mantendrán confidenciales.

Todos archivos que contengan información acerca de los participantes serán almacenados sin nombre y todos los registros del estudio se mantendrán bajo llave o en archivos de computadora que sólo serán accesibles con el uso de contraseña confidencial. Los archivos serán destruidos o borrados después de que el estudio esté finalizado.

Es importante que esté enterada que existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de sus muestras y de los datos personales y médicos que usted y las demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus muestras, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Manejo del material biológico

Todo el material biológico obtenido de sus muestras para este estudio se utilizará únicamente para medir la cantidad de la sustancia ácido siálico en la saliva y los resultados serán utilizados para los propósitos explicados en este documento de consentimiento informado y no se utilizarán para aislar material genético, para realizar cultivos de sus células de forma temporal o permanente y/o para realizar cambios en el material genético de sus células (líneas celulares continuas, transformadas o inmortalizadas). Asimismo, en ninguna circunstancia sus muestras podrán ser analizadas con motivos de identificación.



El material biológico será destruido al finalizar este estudio de acuerdo a la norma NOM-087 para la disposición final de los residuos peligrosos biológico-infecciosos y ya no podrán ser utilizadas para cualquier otro fin. Los investigadores, médicos tratantes, estudiantes o cualquier otra persona relacionada con este proyecto no podrán comercializar, donar o intercambiar alguna de las muestras que usted ha consentido en donar para los propósitos descritos en este documento.

Cualquier estudio posterior derivado de este proyecto y que los investigadores responsables requieran realizar con cualquiera de las dos muestras que usted ha consentido en donar o con sus datos médicos y que no esté relacionado con los objetivos específicos descritos en este documento de consentimiento informado, deberá ser notificado al Comité de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de San Luis Potosí, S.L.P. para que sea evaluado y de ser el caso si así lo juzga pertinente, sea aprobado para su realización.

Datos de contacto

Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese en cualquier momento con las siguientes personas:

Dr. Alberto Arenas Sánchez
Investigador responsable
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Tel o Cel.4442002062

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710

Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha en este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:



1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera libre y voluntaria sin que me hayan presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizara un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio. Los datos relacionados con mi privacidad familiar serán manejados en forma confidencial ya que se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de todos los datos.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que pueda ser importante para mi salud y que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Autorización para el acceso al expediente clínico del paciente y uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan revisar su expediente clínico y utilizar los datos clínicos que se encuentran descritos en el mismo y que se han mencionado previamente, de manera anónima para este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado. Marque con una X su respuesta.

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de mis datos clínicos en la investigación que me han explicado.



No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de mis datos clínicos en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. (a) _____, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro 08-18 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de las mediciones del flujo de sangre en las arterias de su cerebro, que ha consentido en que se realicen, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

____ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

____ No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio de la presente entiendo y acepto participar en el proyecto de investigación previamente denominado *“Determinación de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias: relación entre lesiones benignas y cáncer de mama”*.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento



TESTIGO 1

TESTIGO 2

Nombre y Firma

Nombre y Firma

Fecha

Fecha

Parentesco

Parentesco

Dirección

Dirección

Dr. Alberto Arenas Sánchez
Investigador principal y responsable del estudio
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Cédula Profesional 8623959

Anexo 3

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, el Dr. Alberto Arenas Sánchez que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado **“Determinación de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias: relación entre lesiones benignas y cáncer de mama”**. Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

<p>DR. ALBERTO ARENAS SÁNCHEZ INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” CÉDULA PROFESIONAL 8623959</p>

ANEXO 4

CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 25 de enero de 2018

Dr. Alberto Arenas Sánchez
Investigador Principal:

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado "Determinación de la concentración de ácido siálico en pacientes con diagnóstico de lesiones mamarias: relación entre lesiones benignas y cáncer de mama", fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOÉTICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

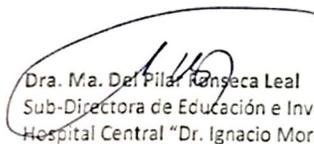
APROBADO

El número de registro es **08-18**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

De igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Ransaca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo