

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA



TÍTULO:

“Análisis de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama triple negativo y su abordaje médico en población femenina posmenopáusica, durante el III cuatrimestre del 2022”

Nombre de las sustentantes:

Carolina Barrientos Hernández

Jaurette Crawford Quesada

Tutor:

Dr. Erick Lagos Sánchez

Año 2022

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

El cáncer de mama representa una de las enfermedades más importantes, a nivel mundial, en la población femenina. Entre las patologías de mama se encuentra el cáncer de seno triple negativo, se caracteriza por no ser hormonal dependiente. El objetivo de la presente investigación es analizar los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama triple negativo y su abordaje médico en población femenina posmenopáusica, durante el III cuatrimestre del 2022.

La pesquisa realizada es una revisión bibliográfica, semi sistemática. Presentando un enfoque cualitativo e investigativo. Los 20 artículos utilizados se encuentran en un rango de tiempo comprendido entre el 2017 y el 2022, en idiomas inglés y español. En ellos, como resultados, se encontró información que indica que el cáncer de mama triple negativo puede estar asociado a los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad, especialmente es mujeres en edad reproductiva.

En conclusión, se afirma que cáncer hormonal sensible si presenta estudios que respalden su relación con respecto a la obesidad. De lo contrario, diferentes autores aseguran que aún faltan análisis para comprobar que el carcinoma mamario triple negativo vincula con los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad, a pesar de que existe una fuerte teoría que indica por medio de la leptina y la resistencia a la insulina se generan vías de señalización que crean un ambiente óptimo para el crecimiento de células tumorales.

A pesar de los avances en estudios científicos, con respecto a la obesidad y su relación con estos tipos de cáncer, aún no existe, a nivel nacional, un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con enfermedad de seno triple negativa.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	II
II. Agradecimiento	III
III. Dedicatoria	IV
IV. Tabla de contenidos	V
V. Lista de tablas.....	VIII
VI. Lista de figuras.....	IX
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Introducción	2
1.2 Planteamiento del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general.....	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación.....	4
1.5 Antecedentes	6
1.5.1 Antecedentes Históricos.....	6
1.5.2 Antecedentes Internacionales.....	12
1.5.3 Antecedentes Nacionales	21
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	22
2.1 Mama.....	23
2.1.1 Anatomía.....	23
2.1.1.1 Pezón y areola	26
2.1.1.2 Drenaje linfático.....	27
2.1.1.2.1 Drenaje superficial	29
2.1.1.2.2 Drenaje parenquimatoso profundo.....	29

2.1.1.3 Irrigación.....	31
2.1.1.4 Drenaje venoso.....	32
2.1.1.5 Inervación.....	33
2.2 Cáncer de mama.....	39
2.2.1 Epidemiología.....	39
2.2.2 Datos clínicos.....	45
2.2.2.1 Anamnesis.....	45
2.2.2.2 Síntomas.....	45
2.2.2.3 Signos y Exploración física.....	46
2.2.3 Clasificación del cáncer de mama.....	53
2.2.3.1 Estadío Clínico.....	53
2.2.3.2 Morfología celular.....	54
2.2.3.4 Inmunohistoquímica.....	57
2.2.3.4.1 Cáncer de mama triple negativo.....	60
2.2.4 Métodos diagnósticos en el cáncer de mama.....	61
2.2.4.2 Imágenes.....	63
2.2.4.3 Biopsias.....	66
2.3 Obesidad.....	67
2.2.3.1. Obesidad abdominal.....	70
2.4 Climaterio y menopausia.....	82
2.4.1. Generalidades.....	82
2.4.2.1. Fase folicular.....	88
2.4.2.2. Fase lútea.....	89
2.4.3 Fisiología en la menopausia.....	91
2.4.4. Cuadro clínico.....	93

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	95
3.1. Enfoque	96
3.2 Tipo de investigación	96
3.3. Fuentes de Información.....	97
3.4 Población y muestra	97
3.5 Criterios de búsqueda de la información.....	97
3.6 Criterios de Inclusión y exclusión.....	99
3.7. Clasificación de la información según nivel de evidencia	100
3.8. Variables de la Investigación	102
3.9. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos	103
3.10. Descripción de instrumentos y técnicas	104
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	105
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	113
5.1 Conclusiones	114
5.2 Recomendaciones.....	116
CAPÍTULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
CAPÍTULO VII- ANEXOS.....	123
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según el nivel de evidencia	124

V. Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de búsqueda de investigación, según objetivo	98
Tabla 2. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos	100
Tabla 3. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia	101
Tabla 4. Variables de la investigación	102

VI. Lista de figuras

Figura 1. Anatomía de mama.....	24
Figura 2. Drenaje linfático de mama.....	28
Figura 3. Anatomía del drenaje linfático	29
Figura 4. Arterias y venas de la mama.....	33
Figura 5. Fisiología de la reproducción en las mujeres.....	37
Figura 6. Dolor mamario.....	44
Figura 7. Palpación axilar	47
Figura 8. Inspección mamaria	49
Figura 9. Exploración mamaria en decúbito supino con brazo abducido	51
Figura 10. Estadificación quirúrgica del cáncer de mama	54
Figura 11. Tipos histológicos de cáncer de mama	55
Figura 12. Informe de la ubicación de un tumor mamario.....	63
Figura 13. BI-RADS	65
Figura 14. Clasificación de la obesidad según la OMS	69
Figura 15. Valores de circunferencia abdominal según NIH.....	71
Figura 16. Factores epidemiológicos asociados al exceso de peso.....	73
Figura 17. Fisiopatología del vínculo obesidad-cáncer de la mama	77
Figura 18. Ciclo ovárico.....	85
Figura 19. Fases del ciclo menstrual	88
Figura 20. Ciclo ovárico y menstrual.....	90
Figura 21. Diagrama de flujo	92
Figura 22. Transición de la vida reproductiva a la menopausia: Estadificación de STRAW	94

VII. Lista de abreviaturas

AA:	African American women (mujer afroamericana)
Akt:	Proteína Cinasa B
BRCA1:	Breast Cancer 1 (Cáncer de Mama 1)
CCL2:	Niveles Circulantes del Ligando de Quimiocinas 2
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades)
ER:	Receptores de Estrógenos
HDL:	High Density Lipoprotein (Lipoproteínas de Alta Densidad)
HER2:	Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano
HER2/neu:	Receptor Tirosina Proteína Quinasa erbB-2
HSD1:	1 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (Haplotipos del Gen 17 Hidroxiesteroide Deshidrogenasa)
IGF-1:	Insulin like Growth Factor 1 (Factor de Crecimiento similar a la Insulina 1)
IK-6:	Quinasa 6
IL-6:	Interleucina 6
IMC:	Índice de Masa Corporal
JAK/STAT:	Janus Kinase/Signal Transducer and Activador of Transcription (Janus Quinasa Transductoras de Señales y Activadoras de la Transcripción)
MAPK:	Mitogen Activated Protein Kinases (Proteincinasa de Activación Mitogénica)
MAPK/ERK:	Mitogen Activated Protein Kinases (Proteincinasa de Activación Mitogénica)
mTOR:	Diana de Rapamicina en Células de Mamífero
NF- κ B:	Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer of Activated B Cells (Activación de la Vía del Factor Nuclear - Kappa B)
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PI3K/AKT:	Pathway of Phosphatidylinositol 3 Kinase/Protein Kinase B (Fosfatidilinositol 3 Kinasa)
RP:	Receptores de Progesterona
SNAI2:	Snail Family Zinc Finger 2 (Proteína de Dedo de Zinc)
T2:	Vertebra Torácica 2

TME: Tumor Microenvironment (Microambiente Tumoral)
TNBC: Triple Negative Breast Cancer (Cáncer de Mama Triple Negativo)
TNF-alfa: Tumor Necrosis Factor Alpha (Factor de Necrosis Tumoral Alfa)
TWIST1: Twist Family BHLH Transcription Factor 1
US: Ultrasonido

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El cáncer de mama representa una de las patologías más importantes, en la población femenina, a nivel mundial; dado a que se cataloga de interés en la salud pública, por su tasa de mortalidad. Por lo tanto, se pretende mencionar la definición de esta enfermedad, además de los subtipos de los cuales está compuesta, dando énfasis en el tipo de cáncer de seno triple negativo.

La investigación, describirá la inmunohistoquímica del cáncer triple negativo de mama, esta prueba, ayuda a diagnosticar diferentes clases de enfermedades y a su vez, en el caso del cáncer, diferencia cuál es su tipo. Este estudio detecta el antígeno específico, también llamado marcador, por el cual se da la patología.

Ciertas conductas, factores ambientales, estilos de vida, entre otros; pueden predisponer a la aparición de una enfermedad. El aumento, no saludable, de adiposidad en el cuerpo es estudiado por su tendencia a desarrollar patologías. Por tanto, se pretende identificar los posibles mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo para desarrollar el cáncer de mama triple negativo.

Se determinará la existencia de una relación entre la obesidad y el cáncer de mama triple negativo, luego de haber analizado los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad en relación, con el subtipo de cáncer de mama anteriormente mencionado, así también revisar la existencia, a nivel nacional, de un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con cáncer triple negativo de mama.

De esta manera, se presenta una revisión bibliográfica de bases de datos confiables, con el fin de analizar la relación entre los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y el cáncer de mama triple negativo. La misma fue elaborada a partir de información consultada en Pubmed, revistas científicas de Costa Rica y Plataforma del sistema de biblioteca de la Universidad Americana de Costa Rica. La búsqueda bibliográfica se limitó a artículos publicados a partir del 2017.

1.2 Planteamiento del problema

El cáncer de mama es actualmente un problema de salud pública, con un aumento en su incidencia y de alta mortalidad entre las mujeres alrededor del mundo, donde se pueden asociar factores de riesgo como la obesidad.

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo inmunohistológico de crecimiento rápido con un curso clínico más agresivo, recurrencias tempranas, mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento en relación con otros tumores dependientes de hormonas, sin embargo, el cual cuenta con características que difieren con los demás subtipos moleculares de cáncer de mama.

Actualmente la obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, es un estado de inflamación crónica con aumento de niveles circulante de citocinas inflamatorias, donde la fisiopatología que vincula la obesidad, la adiposidad y el cáncer de mama triple negativo es compleja y se encuentra en estudios.

Dado lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Influyen los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama triple negativo y cuál sería su abordaje médico en la población femenina postmenopáusica?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama triple negativo y su abordaje médico en población femenina posmenopáusica, durante el III cuatrimestre del 2022.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar los subtipos de cáncer de mama
- Mencionar las características del cáncer de mama triple negativo.
- Determinar la relación existente entre los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y el cáncer de mama triple negativo.
- Revisar la existencia, a nivel nacional de un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo.

1.4 Justificación

El cáncer de mama, en Costa Rica, se encuentra entre los cánceres con más incidencia y mortalidad siendo superado solamente por el cáncer de piel tipo no melanoma y el cáncer gástrico, respectivamente. A nivel mundial, la neoplasia maligna de seno es de las más frecuentes y conforme la población tenga mayor expectativa de vida, estos números podrían aumentar¹.

En el año 2003 mueren 3 405 costarricenses a causa del cáncer, si estos casos se distribuyeran uniformemente durante el año se podría afirmar que cada 3 horas muere un habitante por cáncer en el país¹. Además, se ha observado un aumento en las tasas de incidencia por todos los tipos de cáncer de un 48% desde 1995 hasta la actualidad².

En 2016, el Consenso Nacional de especialistas en cáncer en Costa Rica ², en el año 2012 más de 408 000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama en las Américas y 92 000 fallecieron a causa de esta enfermedad.

Según la Organización Mundial de la Salud a nivel mundial³, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, con más de 2,2 millones de casos en 2020. Cerca de una de cada 12 mujeres enfermarán de cáncer de mama a lo largo de su vida. El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad en las mujeres. En 2020, alrededor de 685 000 mujeres fallecieron como consecuencia de esa enfermedad.

La patología neoplásica mamaria cuenta con varios factores de riesgo que pueden llegar a predisponer la enfermedad, entre los cuales destaca la obesidad, con respecto a esto Cob E et al.,⁴ mencionan que definitivamente las personas con obesidad son más propensas a padecer de cáncer, además, tienden a presentar mayor riesgo de desarrollar metástasis y menor tiempo de remisión, haciendo que estas personas tengan peor pronóstico que los que ni padecen de obesidad. Esto lo justifican dado a que es probable que en esta población hay un aumento de la angiogénesis gracias a las células madre del tejido adiposo.

El sobrepeso y la obesidad se asocian con al menos 13 tipos distintos de cáncer. Estos tipos de cáncer componen el 40 % de todos los casos de cáncer diagnosticados. Cerca de 2 de cada 3 son en adultos de 50 a 74 años. Aumentó la cantidad de casos de la mayoría de estos tipos de cáncer asociados con el sobrepeso y la obesidad entre el 2005 y el 2014⁵.

El cáncer de mama triple negativo es una entidad que recientemente se ha investigado con mayor interés debido a su complejidad y a los resultados terapéuticos discordantes con otros subtipos de cáncer de mama. Este tipo de cáncer de mama se puede clasificar de acuerdo con la expresión de receptores hormonales (estrógeno, progesterona) y HER2, determinados mediante técnicas inmunohistoquímicas⁶.

Entre la clasificación según la inmunohistoquímica de este cáncer encontramos el cáncer de seno triple negativo, el cual carece de expresión de los receptores para estrógenos, progesterona y de factor de crecimiento epidérmico humano. El cáncer de seno triple negativo representa alrededor del 10 al 15 por ciento de todos los tipos de cánceres de mama⁷.

Existe una relación muy importante con la ascendencia racial. Representa alrededor de 21% de todos los cánceres de mama en la población afroamericana y 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajón⁸.

En la población latina también se ha descrito una alta incidencia de este tipo de cáncer⁸, además tasas más altas en mujeres jóvenes y en grupos socioeconómicos bajos.

En contraste, como el cáncer triple negativo no tiene esta dependencia hormonal, se investigará por medio de la revisión bibliográfica como los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo en cáncer de mama influyen en la génesis de la patología mamaria no hormonal dependiente.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea causada por la progresiva acumulación de aberraciones genéticas, siendo el tumor maligno más frecuente en mujeres y la primera causa de muerte en países desarrollados⁹.

Según Coto et al.,¹⁰ en su revisión señala que:

El primer manuscrito que documenta sobre el cáncer de mama es el papiro de Edwin Smith, escrito aproximadamente en el año 1600 a. c. En él se describen 8 casos de tumores o úlceras que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada “la horquilla de fuego”, o con extirpación. Asimismo, el primer reporte de cáncer de mama data del año 3000 a 2500 a. c, y fue diagnosticado en un hombre.

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis de inmunohistoquímica.¹¹

Se divide en 2 grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión del RE. El perfil de expresión genética reveló que dentro de los tumores RE+ existen 2 subtipos: luminal A y luminal B.⁶

Los tumores RE + comprenden también 2 subtipos: HER2 y tipo basal. Esos subtipos muestran periodos libres de enfermedad cortos luego de su tratamiento y un pronóstico más sombrío.⁶

Entre el 75% y el 80 % cánceres son positivos para receptores hormonales de estrógenos o progesterona, y entre el 15% y el 20% son positivos para HER2. El porcentaje remanente entre el 10% y el 15% representa los carcinomas de mama triple negativo (CMTN) definidos por la ausencia de expresión de receptores hormonales y de HER2¹².

Los primeros conceptos del cáncer de mama triple negativo (CTN) se dieron a conocer alrededor del año 2006¹¹.

Entidad que recientemente se ha investigado con mayor interés debido a su complejidad y a los resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama⁶.

Representa alrededor de 21% de todos los cánceres de mama en la población afroamericana y 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajón. En la población latina también se ha descrito una alta incidencia de este tipo de cáncer⁹.

Es el tumor maligno más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo; en nuestro país, es la causa más frecuente de muerte por enfermedad maligna en la mujer (15-20%) con prevalencia de un 20-25% de casos¹¹.

Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes, que podrían estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de CMTN en mujeres de grupos socioeconómicos bajos⁹.

Los autores Páez et al.,⁶ también afirman que específico, se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de raza negra o hispánica; por otro lado, más de 75% de los tumores que se presentan en las mujeres con mutaciones en el gen BRCA1 tienen un fenotipo triple negativo.

Una de las definiciones dadas por González et al.,⁸ la definen como “un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea”.

Con respecto a los receptores, Heng et al., afirma lo siguiente:

Se ha conceptualizado también como un fenotipo especial de cáncer de mama que carece de la expresión del receptor de estrógeno (ER) y del receptor de progesterona (PR) y no sobre expresa la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2)¹³.

Dietze, et al., también conceptualizan al cáncer de mama triple negativo como carente de expresión de los receptores de esteroides estrógeno (ER) y progesterona (PR) y no sobre expresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano de tirosina quinasa (HER-2)¹⁴.

Además, la caracterizan de un comportamiento clínico agresivo y con mayor frecuencia en mujeres con BRCA1 y en mujeres premenopáusicas afrodescendientes¹⁴.

continúan haciendo referencia, González et al., sobre el cáncer de mama triple negativo señalando que:

Es un concepto dentro de la oncología que nace después de que se reconocieran los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama. Tras la identificación del subtipo basal del cáncer de mama, denominado así porque su perfil de expresión genético es similar al de las células basales, se observó

durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica que un grupo de ellos se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) ⁸.

La conducta biológica del cáncer de mama triple negativo suele ser agresiva y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparado con otros subtipos de cáncer de mama, y en el cual predominan las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central).⁸

Asimismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas.⁸

Con respecto a otros aspectos del cáncer de mama triple negativo, Heng et al., también mencionan, como la tasa relativamente alta de recurrencia y metástasis a distancia, con una supervivencia general deficiente¹³.

El cáncer de mama tiene menos probabilidad de ser diagnosticado por mamografía o ultrasonido, posiblemente por su rápido crecimiento y la diferencia en la densidad del tumor⁸.

En la mamografía suele presentarse como un nódulo circunscripto, e infrecuentemente se lo asocia a una asimetría en desarrollo. Esta es una densidad focal visible en dos proyecciones, de nueva aparición o con un tamaño mayor respecto al último control¹⁵.

Definen los autores, Lohmann, et al., a la obesidad como un estado fisiológico alterado que se asocia con resistencia a la insulina y adipocinas alteradas, hormonas sexuales e inflamación. Estas alteraciones en la fisiología afectan una serie de procesos biológicos implicados en el desarrollo y la progresión del tumor ¹⁶.

Además, Quiroga et al., también define a la obesidad como un exceso de grasa corporal, actualmente considerada una epidemia global¹².

Moreno et al., consideran la obesidad como una enfermedad crónica y en su etiopatogenia como multifactorial, reconociéndose factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinológicos¹⁷.

Según un estudio realizado por Gonzales et al., en el cual participaron 70 pacientes; concluyeron que el 80% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con estado de los receptores triple negativo presentan sobrepeso y obesidad: 40% sobrepeso y 39.9% obesidad⁸.

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, la tasa de obesidad a nivel mundial se ha duplicado desde 1980. Para el año 2014, un tercio de la población adulta y 17% de la población infantil en Estados Unidos presentaban obesidad⁴.

Tomando en cuenta su forma de diagnóstico se utiliza el índice de masa corporal se ha utilizado ampliamente para diagnosticar la obesidad y para evaluar la asociación entre la obesidad y el cáncer de mama.

Como lo mencionan en su estudio Cob, E., et al., el sobrepeso y la obesidad se definen según el Índice de Masa Corporal (IMC). Un IMC $>24,9$ kg/m² se considera sobrepeso y $>30,0$ kg/m² se define como obesidad. Teniendo esto gran relación en el aumento de incidencia del cáncer de mama⁴.

Sobre el IMC se afirma lo siguiente:

Las ventajas de utilizar el IMC se basan en que existe una buena correlación poblacional (0.7 – 0.8) con el contenido de grasa corporal, porque se ha demostrado una correlación positiva con el riesgo relativo de mortalidad

(general y cardiovascular), independiente del sexo. Esta correlación es la que ha determinado los puntos de corte para el diagnóstico de obesidad¹⁷.

La inflamación crónica ocasionada por la obesidad es el factor gatillo que conlleva a una serie de pasos caracterizados por la producción de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento que resultan en la adquisición de mutaciones oncogénicas y crecimiento tumoral⁴.

La leptina es una citoquina descubierta por clonación posicional del gen de la obesidad. A medida que aumenta el peso corporal y la masa grasa, también aumentan los niveles circulantes de leptina¹³.

Además, agrega:

La adiponectina es la adipoquina más abundante y es secretada exclusivamente por los adipocitos maduros. La expresión de adiponectina y los niveles séricos se reducen en humanos con obesidad y resistencia a la insulina. Se encontró que el nivel de adiponectina sérica estaba inversamente asociado con el nivel de glucosa¹³.

Los autores, Quiroga et al., afirman que la adiponectina guarda relación inversa con el porcentaje de adiposidad y que los niveles bajos se han asociado a un mayor riesgo de CaM, por lo que podrían existir mecanismos concomitantes mediante los cuales la obesidad modifique el riesgo para cáncer de mama¹².

La adiponectina y la leptina son producidas por el tejido adiposo; sin embargo, su biosíntesis y secreción se ven afectadas de manera diferente en el contexto de la obesidad¹⁶.

La relación entre obesidad y cáncer varía dependiendo del estado menopáusico y el sexo⁴.

Según un estudio señalan que la mitad de las neoplasias malignas en mujeres postmenopáusicas son atribuibles a la obesidad. Esta población presenta mayor riesgo de cáncer de mama y endometrio⁴.

La transición perimenopausia / menopausia se define por cambios hormonales y del ciclo menstrual que suceden unos cuantos años antes y 12 meses después del último periodo menstrual resultante de una menopausia natural¹⁰.

Torres et al. refuerza el concepto anterior quien define indicando la siguiente descripción:

Menopausia es el cese de los periodos menstruales de una mujer, diagnosticada en retrospectiva, una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea, que sucede por atresia de los folículos ováricos y su capacidad de producir estrógenos ante el estímulo de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante¹⁸.

Además, definen climaterio como a un periodo de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva y se manifiesta 1 año antes aproximadamente, cuando inician cambios hormonales y síntomas, hasta 1 más después de la menopausia¹⁸.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

A nivel internacional, se han realizado algunas investigaciones sobre la relación de los mecanismos fisiopatológicos que existe entre la obesidad y el

desarrollo en el cáncer de mama triple negativo. Se mencionarán algunas de estas referencias.

Primero se debe aclarar que la obesidad constituye un problema de salud pública a nivel mundial el cual va en considerable aumento, resultante de la ingestión de dietas elevadas en alimentos de alta densidad energética, bajo en fibra y alto contenido de bebidas azucaradas, sedentarismo, entre otros factores sociales. Considerando que el cáncer de mama también presenta un aumento de la incidencia, es adecuado conocer la fisiopatología de la obesidad y su relación con la misma.

En los últimos 40 años, la prevalencia de la obesidad ha aumentado de forma epidémica en todo el mundo, lo que plantea preocupaciones importantes en cuanto a la salud pública y la carga económica asociada¹⁶.

La obesidad es un factor de riesgo importante para varias afecciones, incluidas las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo 2, y la evidencia reciente sugiere que la obesidad afecta negativamente el riesgo y el resultado del cáncer¹⁶.

Muchos factores contribuyen a la obesidad, como factores genéticos, estilo de vida, metabólicos, ambientales, socioeconómicos y psicológicos. La obesidad aumenta el riesgo de múltiples enfermedades, incluyendo el cáncer⁸.

La relación entre obesidad y cáncer es compleja e involucra múltiples factores tanto a nivel sistémico como celular. De hecho, las alteraciones en el metabolismo de la insulina, las adipocinas, la inflamación y las hormonas sexuales contribuyen a los efectos adversos de la obesidad en el desarrollo y la progresión del cáncer¹².

Las alteraciones en las adipocinas, en particular la leptina y la adiponectina, se observan comúnmente en pacientes obesos y pueden influir en la tumorigénesis¹⁶.

Por otra parte, la obesidad influye negativamente en la evolución del cáncer de mama, independiente de la condición menopáusica, con mayores tasas de metástasis a distancia y de recurrencia. La mujer obesa puede presentar con mayor facilidad resistencia a la quimioterapia y condicionando mayor mortalidad¹⁹.

Sobre el estado menopáusico, Al Jarroudi, et al., señalan que puede ser un factor atenuante, ya que las mujeres premenopáusicas con sobrepeso tienen un mayor riesgo de muerte y progresión que las mujeres con un peso normal²⁰.

En su estudio, Laudisio, et al., sobre la obesidad y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas señalan que:

Cada año se diagnostican alrededor de 1.4 millones de nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo, donde de estos, el 6.6% son diagnosticado en mujeres premenopáusicas, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 40 años. En mujeres premenopáusicas, BC parece ser más agresivo que en mujeres posmenopáusicas, mostrando una clasificación histológica más alta, una mayor tasa de proliferación, mayores tasas de invasión vascular y una mayor proporción de cáncer de mama triple negativo²¹.

Además, el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia y tasa de mortalidad en comparación con las mujeres posmenopáusicas³¹.

Según afirman, Heng, et al., entre las mujeres posmenopáusicas, la obesidad está directamente relacionada con los niveles de estradiol circulante, que a su vez están directamente relacionados con el riesgo de cáncer de mama. Cuando la acción de los estrógenos es interrumpida por moduladores de los receptores de estrógenos en ensayos controlados aleatorios, la incidencia de cáncer de mama es aproximadamente un 50 %⁹.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo; se considera un problema de salud mundial que afecta a cientos de millones de personas⁶⁻⁸.

Haciendo énfasis, González et al., en su estudio que la relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal está claramente establecida. Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres postmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa⁸.

Afirman en su revisión, De la Cruz et al., que hay evidencia epidemiológica global que sugieren, datos inconsistentes, porque la obesidad está asociada con un incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas¹⁹.

Concuerdan con los autores anteriores, Coto et al., con que se ha demostrado que existe una correlación entre obesidad central y cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas debido a que en las mujeres obesas aumenta la tasa de estrógenos circulantes procedentes del tejido graso. Estas mujeres tienen en sangre valores más altos de estrona y de estradiol que las de peso normal¹⁰.

Además, Quiroga, et al., además analizan la relación entre la obesidad y el desarrollo del cáncer de mama y describen el comportamiento de los niveles de leptina, adiponectina, resistina y TNF-alfa de mujeres con enfermedad mamaria¹¹.

Señalan que el incremento en la adiposidad puede promover el desarrollo y la progresión del cáncer de mama en la posmenopausia. Además, respalda otros estudios señalando que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad demostrando una relación clara¹¹.

La resistencia a la insulina puede promover el desarrollo de CM por varias vías: aumento de glucosa disponible para células neoplásicas, hiperinsulinemia y consecuente aumento de los niveles disponibles de factor de crecimiento insulino-símil, este último estimulando la diferenciación, proliferación celular y suprimiendo la apoptosis¹¹.

Los niveles altos de glucosa pueden amplificar los efectos mitógenos y proliferativos de la leptina en las células epiteliales mamarias y estimular la proliferación de células de cáncer de mama¹³.

En su estudio, Lohmann, et al., concluyen que las alteraciones en las apoquinas (leptina y adiponectina), metabolismo de la insulina (hiperinsulinemia y di glucemia), inflamación y SH (estrógenos, andrógenos y testosterona) se observan comúnmente en pacientes obesos y pueden influir en la carcinogénesis. Numerosos estudios clínicos han identificado asociaciones de estos factores relacionados con la obesidad con un mayor riesgo y malos resultados para varios tipos de cáncer, particularmente los de mama, colon y próstata¹⁶.

Sin embargo, cabe destacar que la síntesis de leptina en otros sistemas celulares se encuentra influenciada por diferentes factores endócrinos, como la insulina, el IGF-I y los estrógenos¹².

En cuanto a los valores de adiponectina, esta hormona peptídica guarda una relación inversa con el IMC, es decir, disminuye conforme el IMC se incrementa, por lo que no es sorprendente su disminución en los subgrupos de mujeres obesas¹².

La resistina también es secretada por los adipocitos y los valores elevados de esta molécula se asocian con aumento del riesgo de cáncer de mama, independientemente de la edad, el IMC, el que la mujer sea o no menopáusica, la glucosa sérica y la adiponectina⁷.

Por otro lado, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es considerado como citocina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo (condición particularmente evidente en sujetos obesos) y por una variedad de células tumorales, entre ellas las del cáncer de mama⁷.

Afirman, Quiroga et al., que, en su conjunto, las adipocito-cinas y citocinas proinflamatorias, interactúan como parte de una relación compleja entre obesidad y cáncer. Sin embargo, los mecanismos exactos, responsables de esta interacción en el cáncer de mama en mujeres pre- y posmenopáusicas, aún no han sido dilucidados de forma plena¹².

La biología del cáncer de mama ER+ y el triple negativo son claramente distintas. El cáncer de mama ER+ es caracterizado por la dependencia de los estrógenos; el triple negativo son por definición ER-.

El cáncer de mama triple receptor negativo tiende a ser biológicamente más agresivo, se presenta a más temprana edad, su tamaño es generalmente más grande que el promedio del resto de los tumores de la mama¹¹.

Como resultado, muchos investigadores creían que el exceso de tejido adiposo y la obesidad podrían no ser conductor de triple negativo. Sin embargo, ahora se sabe que el tejido adiposo es metabólicamente activo, siendo un órgano endocrino que proporciona una rica fuente de citoquinas inflamatorias, hormonas y tumor factores de crecimiento y células madre adiposas¹⁴.

En contraste, como los cánceres triple negativos no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión actualmente⁸.

Triple negativo son aquellos tumores que carecen de expresión de los receptores para estrógenos, receptores de progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu)⁶.

Según Heng et al., en su estudio menciona que el papel del estrógeno en el cáncer de mama triple negativo existe evidencia que la ovariectomía inhibe el desarrollo de cáncer de mama tanto con RE positivo como con RE negativo. Posiblemente, es probable que los efectos del estrógeno se subestimen en cáncer de mama triple negativa. El New England Journal of Medicine ha informado que la ooforectomía disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres que expresan la proteína de susceptibilidad al cáncer de mama 1. Sin embargo, la gran mayoría de los tumores BRCA1 son ER negativos¹³.

Además, Heng, et al., continúan señalando sobre las hormonas esteroides que:

Contribuyen al crecimiento de cánceres ER-negativos a través de un aumento sistémico en la angiogénesis del huésped y el reclutamiento de células del estroma derivadas en la médula ósea, las cuales pueden ser suficientes para promover el crecimiento del cáncer de mama triple negativo¹³.

Los autores, Harbourg, et al., exponen la bioquímica por la cual el sobrepeso puede estar ligado a la predisposición de padecer cáncer de mama triple negativo (TNBC), esto se explicará en el siguiente párrafo²².

Hay varias razones biológicas plausibles para un papel pronóstico negativo del sobrepeso en TNBC. Primero, en un contexto de obesidad, las citocinas liberadas cambian de un perfil antiinflamatorio a uno proinflamatorio/proangiogénico¹⁹. En segundo lugar, en la obesidad, los niveles circulantes del ligando de quimiocinas 2 (CCL2) están elevados. Los niveles altos de CCL2 están asociados con una mayor presencia de macrófagos asociados a tumores, que pueden cambiar sus fenotipos según el microambiente del tumor y promover el crecimiento y la progresión del tumor²².

Finalmente, los ácidos grasos libres producidos por la lipólisis del tejido adiposo en individuos obesos estimulan el receptor tipo tol 4 en las células de cáncer de mama e inducen la activación de la vía del factor nuclear - kappa B (NF-κB) dieciséis, con activación continua de NF-κB que conduce a un aumento de células madre cancerosas in vitro²².

En otros estudios se ha planteado la hipótesis de que el efecto de los estrógenos en el desarrollo del cáncer de mama puede diferir entre las mujeres con tumores ER positivos y aquellas con tumores ER negativos, y los posibles mecanismos biológicos incluyen mayores niveles de factores endógenos (esteroides sexuales, haplotipos de 17 HSD1, leptina, adiponectina, insulina e IGFI) asociados con la contribución del estado de sobrepeso u obesidad abdominal al TNBC¹³.

Rygiel, explica como la obesidad es un factor de riesgo para el TNBC especialmente en mujeres Afroamericanas (AA).

Es importante destacar que, en un proceso de transición de parámetros antropométricos y metabólicos normales a la obesidad asociada con un metabolismo disfuncional, las citoquinas inflamatorias (por ejemplo, IL-6) a menudo influyen en una transformación pro carcinogénica del tejido mamario y TME, contribuyendo a la iniciación de TNBC o progresión. Dado que la obesidad tiene un impacto desproporcionado en el subtipo TNBC, es imperativo no escatimar esfuerzos para "cambiar el rumbo" contra la obesidad, particularmente en mujeres AA. Es importante destacar que, en un proceso de transición de parámetros antropométricos y metabólicos normales a la obesidad asociada con un metabolismo disfuncional, las citoquinas inflamatorias (por ejemplo, IL-6) a menudo influyen en una transformación pro carcinogénica del tejido mamario y TME, contribuyendo a la iniciación de TNBC o progresión. Dado que la obesidad tiene un impacto desproporcionado en el subtipo TNBC, es imperativo no escatimar esfuerzos para "cambiar el rumbo" contra la obesidad, particularmente en mujeres AA²³.

Aunque existe una asociación potencial entre los resultados de diabetes y obesidad hay información limitada sobre cómo la diabetes puede afectar la incidencia de cáncer triple negativo ²⁴.

Indican, França, et al., que la asociación del TNBC, la obesidad y la resistencia que se genera ante la insulina en mujeres afroamericanas. Las mujeres afroamericanas tienen una alta incidencia de obesidad, resistencia a la insulina y cáncer de mama triple negativo en mujeres premenopáusicas. Cada vez hay más pruebas que respaldan el vínculo mecánico entre obesidad, señalización de insulina y subtipos agresivos de cáncer de mama triple negativo²⁴.

La obesidad promueve el tejido inflamación y citocinas inflamatorias elevadas prediciendo un mal pronóstico en mujeres con cáncer de mama triple negativo¹⁴.

Además, altera profundamente el desarrollo de cáncer de mama triple negativo, pero los mecanismos que vinculan la obesidad y el riesgo de TNBC no se han dilucidado por completo¹⁴.

Debido a que las mujeres obesas desarrollan cáncer de mama más avanzado, compromiso ganglionar de mayor diámetro, bajo grado tumoral, tipo de tumor Luminal A, mayor número de metástasis ganglionares, presencia de enfermedad extracapsular y menor supervivencia global y libre de enfermedad, resulta de alta prioridad e interés desarrollar programas nacionales de prevención del sobrepeso y la obesidad y mantenimiento del peso ideal toda la vida¹⁹.

En el estudio, de Kaul et al., analizan que una mejor comprensión de estos mecanismos, su personalización para los individuos en función de la genética, la raza u otro grupo de fenotipos, es de vital importancia, ya que la obesidad es prevenible y tratable. Centrarse en la obesidad y la energía de todo el cuerpo ya ha proporcionado

alguna evidencia de mejores resultados para los pacientes en varios tipos de cáncer. Comprender la obesidad, la resistencia a la insulina y la energía de todo el cuerpo en TNBC puede proporcionar objetivos que finalmente allanarán el camino para la medicina personalizada y mejorarán las opciones terapéuticas en personas con alto riesgo de recaída y metástasis²⁵.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

En Costa Rica no se han realizado investigaciones enfocadas específicamente en el análisis de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo y su abordaje médico. Por lo tanto, no se mencionarán en este apartado.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Mama

Para comprender mejor el cáncer de mama se debe de abordar la anatomía, histología, embriología y fisiología mamaria. Las mamas son estructuras que se encuentran en la parte superior del tórax, estas son de origen ectodérmico y se conocen como glándulas sudoríparas modificadas, la función de estas es la producción de leche materna, en las mujeres²⁶.

2.1.1 Anatomía

En cuanto a la composición de la mama, esta tiene glándulas y conductos, además un elemento importante es el estroma que va a estar compuesto por tejido fibroso que va a estar en el interior de los lóbulos²⁶.

La mama presenta un sistema ductal, este puede contener alrededor de 12 a 15 sistemas de ductos independientes 40 lóbulos. y estos drenan en 40 lóbulos. En los lóbulos se contienen entre 10 a 100 acinas glandulares que se encargan de la producción de leche cuando se da un embarazo, que llegan a desembocar en los conductos terminales, estos a su vez en conductos colectores que van a dar al conducto lactífero en pezón²⁷.

“Los conductos menores terminan bajo la superficie del pezón o se abren en la aréola cerca de su base. Ésta contiene numerosas glándulas de Montgomery (productoras de grasa), que a menudo se ven como puntos prominentes”²⁷.

Lo anterior se puede observar esquematizado en la siguiente imagen de la anatomía de la mama.

Figura 1. Anatomía de mama

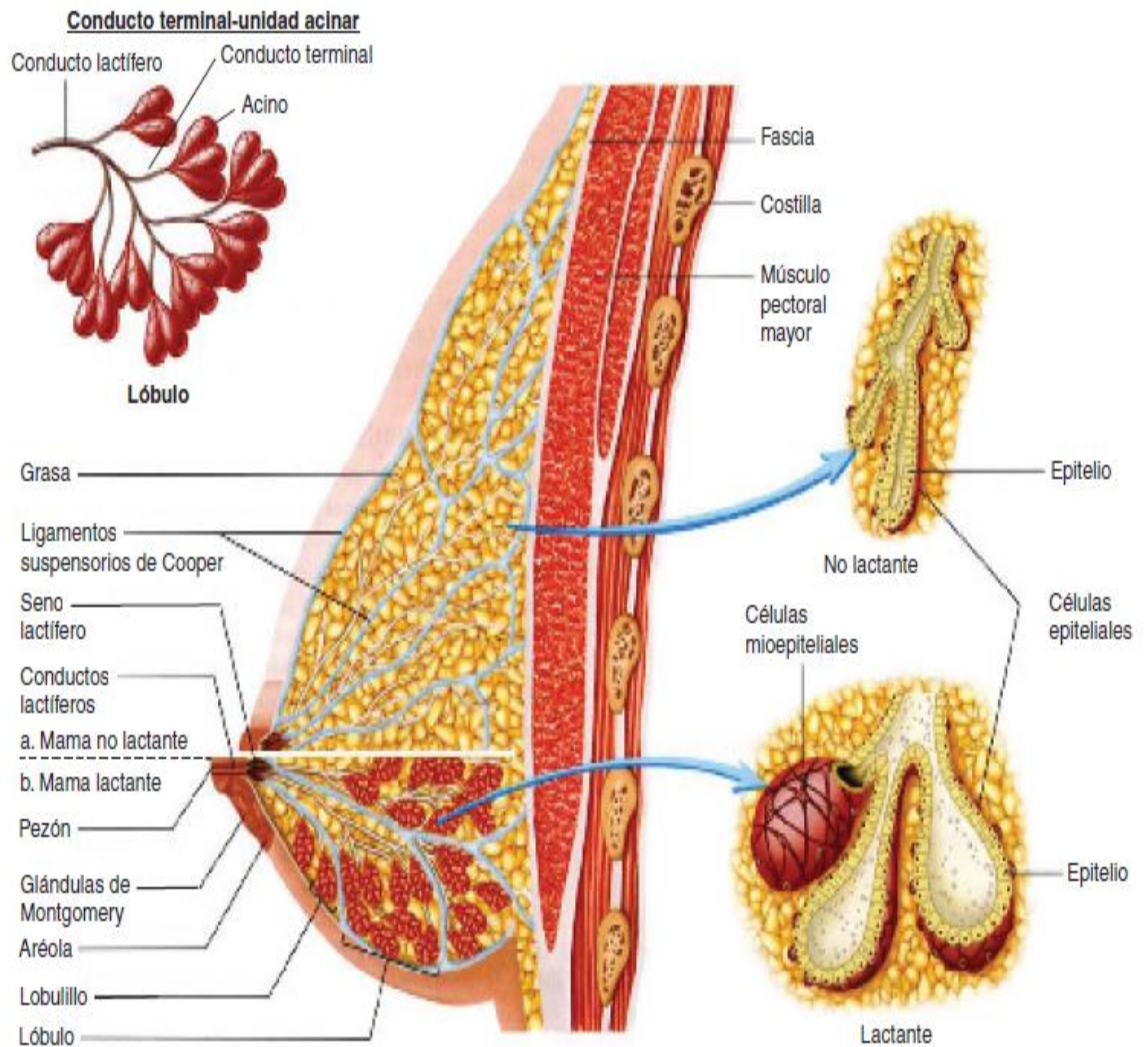


FIGURA 12-2. Anatomía de la mama. (Tomada de Seeley, 2006, con autorización.)

Fuente: referencia ²⁷

En general, la mama va a estar compuesta por tejidos mamarios que se encuentran unidos por piel y además tejido subcutáneo que cuenta con tejido fibroso. Los senos tienen entre un 80 a 85% de tejido adiposo. Pero, cabe rescatar que la composición de la mama varía si una mujer se encuentra en estado de embarazo o no ²⁶.

En las mujeres grávidas los alveolos comienzan a crecer y proliferan las células de revestimiento. Luego, cuando se la lactación, las células alveolares secretan las proteínas y lípidos de las que se compone la leche materna y que ayudan en la nutrición de los productos²⁶.

Los autores, Hoffman, et al., afirman “Además de estructuras epiteliales, las mamas poseen diversas proporciones de estroma, colágeno y tejido adiposo. La distribución y abundancia de estos componentes definen la consistencia de las mamas cuando se palpan y sus características en estudios de imagen”²⁷.

Las mamas en la población femenina pueden presentar diversos trastornos tanto benignos como malignos, generalmente en mujeres que están en edad fértil suelen presentar mayormente patologías benignas. A medida que la mujer avanza en edad, aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de mama. Existen manifestaciones que van a sugerir que la mama puede estar presentando alguna alteración como: dolor en la zona, alguna irregularidad en el pezón, hasta palpar alguna masa. Por lo que, es importante siempre una buena historia clínica, examen físico y de ser necesario exámenes complementarios²⁷.

Explica, la autora Karam, de la siguiente manera, anatómicamente la posición de la mama, para comprender sus límites

La prominencia de la mama femenina característicamente forma un contorno casi hemisférico a cada lado de la pared torácica, extendiéndose justo por debajo del nivel de la segunda costilla en dirección inferior y hasta la sexta o séptima costilla. Por lo general, la prominencia mamaria se sitúa entre el borde esternal lateral y el pliegue axilar anterior²⁶.

Se adiciona que la extensión del tejido mamario va a lo largo de un área anatómica más amplia que la prominencia mamaria evidente. Por debajo del hueso de la clavícula va a emerger la porción superior del tejido mamario de una manera

gradual. Las porciones inferiores y laterales están bien definidas a diferencia de la porción superior que va de forma creciente²⁶.

Por encima del musculo pectoral mayor se encuentra la Proción más importante de la mama, se proyecta en dirección lateral y ventral para formar la cola de Spence. La anteriormente mencionada es la porción que se alarga hacia la axila, tiene forma triangular y se dispone como lengüeta para extenderse en dirección superior y lateral a la axila, la cual penetra la fascia axilar profunda y así ingresando a la axila, ahí va a terminar limitando con ganglios y vasos linfáticos que pertenecen a la axila y también con vasos sanguíneos y nervios igualmente de la zona²⁶.

Otras porciones “más pequeñas de tejido mamario se extienden en dirección lateral e inferior para permanecer superficialmente sobre los músculos serrato anterior y oblicuo externo, y en dirección caudal hasta el recto del abdomen”²⁶.

2.1.1.1 Pezón y areola

La autora, Karam, describen sobre mama describe la anatomía del pezón y la areola de la siguiente manera:

La areola es una zona circular pigmentada de 2 a 6 cm de diámetro en la punta de la mama. Su color varía de rosa pálido a café profundo, dependiendo de la edad, paridad y pigmentación de la piel. La piel de la areola contiene múltiples nódulos pequeños sobresalientes debajo de los cuales se encuentran las glándulas sebáceas de Montgomery. Estas glándulas son responsables de lubricar el pezón y ayudan a prevenir agrietamientos y fisuras en el complejo areola-pezón durante el periodo de lactación. Durante el tercer trimestre del embarazo, las glándulas sebáceas de Montgomery presentan una marcada hipertrofia²⁶.

Además, se explica que músculo liso en disposición circular rodea toda la base del pezón. Se extienden fibras longitudinales de músculo liso que envuelven los conductos lactíferos a medida que convergen hacia el pezón y estas salen del anillo. Asimismo “las diversas y pequeñas aberturas puntiformes sobre la cara superior del pezón representan las terminales de los conductos galactóforos principales. Como ya se apuntó, las ampollas de los conductos lactíferos están debajo del pezón y la areola a profundidad”²⁶.

2.1.1.2 Drenaje linfático

El drenaje linfático de mama es de gran importancia ya que está relacionado con diversas patologías, en especial el cáncer de mama; por esta razón los médicos deber de conocer muy bien este tema para poder ser más certeros en sus diagnósticos. Actualmente se manejan técnicas quirúrgicas menos invasivas como lo es la biopsia del ganglio centinela y para esto se debe conocer en el conocimiento de la disposición anatómica de los ganglios linfáticos de la zona²⁶.

Los vasos linfáticos aferentes provienen de los siguientes sistemas: dérmico, subdérmico, interlobular y pectoral como se observa en las imágenes 2 y 3. Estos sistemas se conectan entre sí por medio de conductos, al final desembocan en los ganglios axilares, también conocidos como ganglios centinelas²⁷.

Cuando se inyecta un coloide colorante, para realizar un diagnóstico de una patología, en cualquiera de estos sistemas es inevitable que se produzca acumulación de este en los ganglios linfáticos centinelas axilares, dado a que la mama drena como una unidad. Por esta misma razón es tan importante cuando se sospecha o

se diagnostica un carcinoma de mama, ya que con frecuencia se puede dar metástasis por la cercanía que existe con respecto al drenaje²⁷.

Figura 2. Drenaje linfático de mama



▲ **Figura 5-3. Drenaje linfático de la mama y axila.**

Fuente: referencia ²⁶

A pesar de lo anterior existen otras vías de drenaje linfático que son alternas y no tiene conexión con otras redes de conductos linfáticos y desembocan directamente en los ganglios linfáticos mamarios internos, supraclaviculares, axilares contralaterales o abdominales²⁷.

Según la autora Karam, el drenaje linfático se puede dividir en dos categorías: drenaje superficial (incluyendo cutáneo) y drenaje parenquimatoso profundo.

Figura 3. Anatomía del drenaje linfático

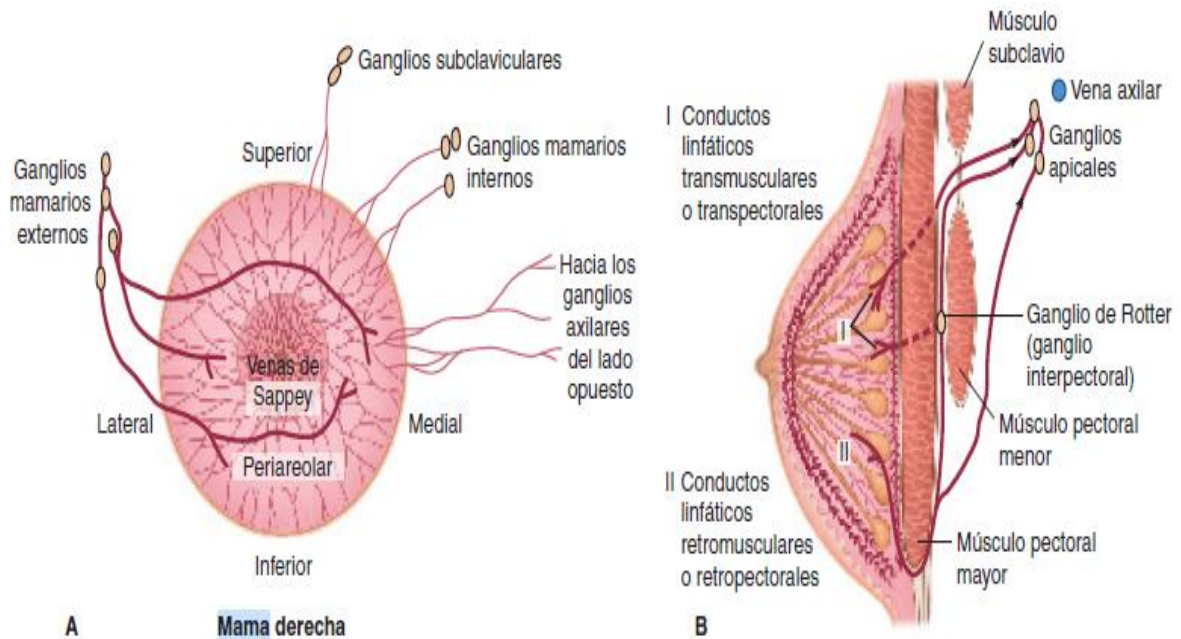


FIGURA 12-3. Drenaje linfático de la **mama**. **A.** Vías accesorias de drenaje. **B.** Vías axilares de drenaje clásicas. (Tomada de Grant, 1953, con autorización.)

Fuente: referencia ²⁷

2.1.1.2.1 Drenaje superficial

El drenaje superficial es el que se encuentra en los tejidos subcutáneos de la mama, va a estar por debajo de la areola y el pezón. Este plexo se encarga de drenar a la región parenquimatosa central profunda de la mama²⁶.

2.1.1.2.2 Drenaje parenquimatoso profundo

Los vasos linfáticos parenquimatosos profundos son aquellos que van a drenar el resto de la mama, además drenan ciertas porciones de tejido cutáneo y tejido subcutáneos que no abarca el plexo superficial de la areola y el pezón²⁶.

Existen otros vasos llamados peri-ductales y peri-acinares los cuales se van a encargar de recolectar el material linfático del parénquima y lo envían a los vasos linfáticos interlobulares que son de un calibre mayor. En cuanto a lo que se recolecta a nivel subcutáneo del complejo areola-pezones suele drenarse directamente en el plexo sub areolar o puede también drenarse en el sistema linfático parenquimatoso²⁶.

El contenido que se drena al sistema linfático parenquimatoso profundo se dirige hacia el plexo sub areolar para así transportarse afuera del sistema por medio de vasos eferentes²⁶.

Los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales reciben la mayor parte del drenaje linfático de los vasos linfáticos retroareolares como de los vasos linfáticos interlobulares profundos de las glándulas mamarias²⁶.

Se dice que, en términos generales, que el contenido linfático del drenaje de mama se va a dirigir a los ganglios axilares anteriores o a los sub pectorales, los cuales se pueden localizar en la profundidad por debajo del borde lateral del músculo pectoral mayor, esto es cerca de la localización de la arteria torácica lateral. La linfa va a viajar a los ganglios cercanos hacia la porción lateral de la vena axilar. Cabe rescatar que esta anatomía puede variar de persona a persona²⁶.

Luego de la circulación indicada en el párrafo anterior, la linfa se dirige hacia la parte superior por medio de la cadena axilar de los vasos y ganglios linfáticos. A continuación, el contenido va a llegar a los ganglios más apicales de la axila. Generalmente, ese es el patrón circulatorio del drenaje linfático mamario lateral y superior²⁶.

Indica Karam., que existen otras vías comunes cuando hay una obstrucción en los conductos en dirección lateral y superior, entre las posibles causas están las masas tumorales. Además, indica

Por lo general, los cirujanos clasifican los ganglios linfáticos axilares en niveles según su relación con el musculo pectoral menor. así, los ganglios linfáticos localizados a un lado o por debajo del musculo pectoral menor se clasifican como ganglios linfáticos de nivel I. Los ganglios linfáticos ubicados a profundidad por debajo del musculo pectoral menor constituyen los ganglios linfáticos de nivel II. Por último, los ganglios linfáticos localizados en dirección medial o superior al margen superior del musculo pectoral menor constituyen los ganglios linfáticos de nivel III²⁶.

2.1.1.3 Irrigación

Múltiples vasos arteriosos y venosos van a irrigar la mama. Entre las arterias, se pueden encontrar la arteria axilar, la vena mamaria interna, y la torácica lateral. La porción medial de la mama está irrigada por ramas perforantes de la arteria torácica y la arteria mamaria, ambas penetran del segundo al quinto espacio intercostal. Estos vasos van a penetrar los músculos y la membrana intercostales anterior para poder irrigar el músculo pectoral mayor y el pectoral menor²⁶.

Cuando hay un embarazo, asociado a una patología mamaria avanzada, es muy posible que se dé una congestión las perforaciones intercostales pueden aumentar de calibre²⁶.

La zona medial de la mama también es irrigada por pequeños vasos que son ramas de las arterias intercostales anteriores. Por otro lado, la cara lateral del seno va a tener aporte de la rama pectoral de la porción toraco-

acromial que es rama de la arteria axilar; además, otras que también van a irrigar mama son la rama mamaria externa de la arteria torácica lateral, que a su vez es rama del segundo segmento de la arteria axilar²⁶.

Por el borde lateral libre del músculo pectoral mayor va a pasar la arteria mamaria externa, por esa región va a lograr llegar a porción lateral de la mama. “Por lo general, la arteria se localiza en posición medial respecto al nervio torácico largo”²⁶.

Con respecto a la llegada de estas arterias a la mama, el autor indica que lo hacen de la siguiente forma:

Al llegar a la mama, las arterias medial y lateral tienden a ramificarse sobre todo en el área supra areolar; en consecuencia, la irrigación de la mitad superior de la mama es casi del doble que la de la mitad inferior²⁶.

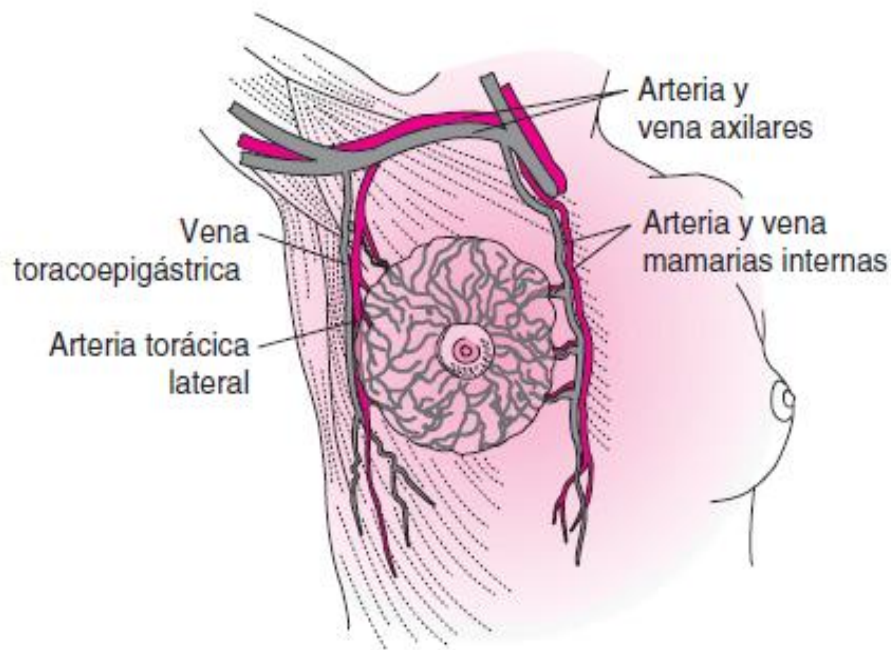
2.1.1.4 Drenaje venoso

En cuanto al retorno venoso de la mama, representado en la figura 4, los autores indica que es similar al de la irrigación arterial y la describe de la siguiente manera

La sangre retorna a la vena cava superior a través de las venas axilar y torácica interna. También regresa a través de los plexos venosos vertebrales, que se alimentan de las venas intercostal y ácigos. A través de estas últimas, también hay cierto flujo inferior hacia el sistema de la vena porta. Hay un plexo anastomótico nutrido de venas mamarias superficiales en la región sub areolar. En personas de piel delgada y tez blanca, estas venas por lo general se encuentran visibles y, casi siempre serán visibles durante un embarazo. Su presencia crea una

marcada vascularización en incisiones sub y peri areolares. El flujo del retorno venoso es mayor en los cuadrantes superiores de la mama que en los cuadrantes inferiores²⁶.

Figura 4. Arterias y venas de la mama



▲ **Figura 5-2. Arterias y venas de la mama.**

Fuente: Refencia²⁶

2.1.1.5 Inervación

En cuanto a la inervación cutánea de las glándulas mamarias se dice que están inervadas por ramas cutáneas laterales y anteriores de T4 a T6. Existen dos nervios principales y, además, dos grupos de nervios que están cercanos a la zona de la mama que van a ser de gran importancia cuando se ejecuta una cirugía mamaria²⁶.

El primer nervio que se mencionará discurre por la parte inferior junto con una arteria llamada subescapular, esto va a ser cercano a la pared posterior de la axila

y también pasa por la superficie ventral del músculo subescapular. Se le asigna a este nervio el nombre de nervio toraco dorsal, siendo rama del tronco nervioso posterior del plexo braquial (C5-7). Este nervio se encarga de inervar al músculo dorsal ancho en su parte superior que a su vez se encuentra rodeado por un conjunto de venas llamadas plexo venoso, estas son de gran tamaño y, drenan en las venas subescapulares²⁶.

El siguiente nervio que se explicará es el torácico largo, también es conocido como nervio de Bell. Se origina de las divisiones anteriores primarias de C5 a C7, al igual que el nervio toraco dorsal, esto lo realiza al nivel de la mitad inferior del músculo escaleno anterior. Este nervio baja por el cuello y desciende por la parte dorsal con respecto a los troncos del plexo braquial que pasa sobre el segmento inferior del músculo escaleno medio. De igual forma, vuelve a descender pasando superficial externo al músculo serrato anterior junto a la línea anterior de la axila. El nervio torácico largo es conocido por enviar filamentos a las diferentes digitaciones que tiene el músculo serrato anterior. Cabe destacar que existe una patología relacionada al daño de este nervio provocando un omóplato alado, así lo describe el autor²⁶.

Existe un conjunto de tres nervios llamados nervios inter - costo-humerales que inervan cutáneamente, son muy pequeños y, exactamente se localizan en la piel de la superficie media de la parte superior del brazo. Estos nervios toman forma su trayecto por la pared torácica lateral hacia la superficie interna superior del brazo, pasando por la parte inferior de axila, también llamada base²⁶.

Un grupo de nervios llamado nervios pectorales medial y lateral van a inervar los dos músculos pectorales, estos pasan de la axila hacia la pared torácica lateral. El autor agrega

El nervio pectoral lateral, que surge a partir del tronco nervioso lateral del plexo, atraviesa la membrana fascial clavipectoral junto con la arteria toraco-

acromial e inerva el músculo pectoral mayor. El nervio pectoral medial, que surge del tronco medial del plexo braquial pero que termina junto al nervio pectoral lateral, atraviesa la fascia clavipectoral e inerva al músculo pectoral menor²⁶.

2.1.2 Embriología y fisiología

Los botones de las mamas, en etapa fetal se origina de la capa basal de la epidermis. Antes de alcanzar la pubertad estos botones se componen de conductos que se ramifican y que están cubiertos por yemas alveolares, yemas terminales o lóbulos pequeños²⁷.

En la pubertad, empieza a haber un agrandamiento de las mamas, ejemplificado en la figura 5, esto se da por la estimulación estrogénica y de progesterona a nivel de los ovarios, estas hormonas hacen que haya una comunicación coordinada entre las células epiteliales mamarias y las células mesenquimatosas que van a general una ramificación de sistema ductal, la cual será extensa²⁶⁻²⁷.

El crecimiento que se da en las mamas durante la pubertad por la estimulación glandular que se da por el componente hormonal hace que se los senos empiecen a tener una forma cónica o esférica. En respuesta al aumento de tejido acinar, proliferación de conductos y depósitos de tejido adiposo es que la mama se agranda, es especial por este último mencionado porque es un factor determinante. Además, cabe destacar que los pezones se componen de fibras musculares lisas que rodean la base del pezón, lo que lo hace más sensible al tacto²⁶.

Luego de que se da la menarca, la mama pasa por una fase premenstrual periódica durante la cual hay un aumento tanto en el número como en el tamaño de las células acinares. También los conductos aumentan

su calibre y tamaño, y se suma un incremento en la turgencia de la mama. La progesterona y la prolactina gobiernan la diferenciación final de las mamas, la cual se consuma hasta el primer embarazo a término²⁶⁻²⁷.

Dado a los cambios, anteriormente mencionados, previo a un periodo menstrual es que existen mujeres que experimentan dolores mamarios durante esa fase del ciclo. Luego de la fase menstrual sigue el periodo post menstrual, en esta fase la mama va a disminuir en cuanto a turgencia, reducción de número y tamaño de las glándulas acinares mamarias, se reducen los conductos lactíferos y todo ese conjunto de factores van a provocar una disminución del tamaño de la mama. Es importante rescatar que la hormonas van a actuar de manera variable con respecto a los ciclos²⁶.

Ampliando lo que sucede durante la en periodo menstrual, se puede destacar que en la edad fértil existen estructuras más sensibles a las hormonas ováricas y a la prolactina como lo son los acinos y los conductos terminales cercanos a ellos son las estructuras más sensibles. En estas regiones mencionadas se da mayor parte de las enfermedades tanto benignas como malignas de las mamas²⁷.

Mediante la siguiente imaginen se puede observar los cambios secuencialmente que ocurren durante la pubertad en las niñas, en la primera etapa hay solo elevación las papilas de la mamas, en la segunda etapa se elevan los botones mamarios y, a partir de la tercera etapa comienza a haber una elevación de las mama y también aumento de estas; en la cuarta etapa se elevan las papilas y las areolas y para finalizar en la quinta etapa en la que solo se terminaran de aumentar las papilas mamarias y sería cuando las mamas alcanzan la madurez.

Figura 5. Fisiología de la reproducción en las mujeres



▲ **Figura 4-2.** Secuencia de sucesos de la adolescencia en las niñas. **A:** Etapa 1: preadolescente; elevación sólo de las papilas mamarias. Etapa 2: etapa del botón mamario (puede ocurrir entre los 8 y 13 años de edad); elevación de las mamas y las papilas como pequeños montículos, con crecimiento en el diámetro de la areola. Etapa 3: aumento y elevación de las mamas y areolas, sin separación de los contornos. Etapa 4: las areolas y papilas se proyectan de la mama para formar un montículo secundario. Etapa 5: madurez; sólo se proyectan las papilas, con recesión de las areolas hacia el contorno general de la mama. **B:** Etapa 1: preadolescente; sin vello púbico. Etapa 2: crecimiento escaso alrededor de los labios de vello largo, ligeramente pigmentado y afelpado que es lacio o ligeramente ensortijado (puede ocurrir entre los 8 y 14 años). Etapa 3: vello más oscuro, áspero y más rizado que crece de manera escasa sobre el área púbica. Etapa 4: se asemeja al vello adulto en tipo, pero cubre un área menor. Etapa 5: adulto en cantidad y tipo. (Redibujado con autorización, de Tanner JM. *Growth at Adolescence*, 2a. ed. Nueva York: NY: Blackwell; 1962.)

Fuente: referencia ²⁶

El aumento de estrógenos y progesterona va a provocar la proliferación de las células epiteliales mamarias, esto es, durante la fase lútea del ciclo menstrual. Cuando finaliza esta etapa se genera muerte celular programada por la disminución de la concentración de estas hormonas. Las señales paracrinas van a controlar el efecto, inducidas por la activación de los receptores estrogénicos y se acompaña de un incremento en el contenido de agua de la matriz extracelular. Tomando en cuenta la explicación anterior, se puede deducir que por este fenómeno se percibe como hinchazón y dolor mamarios la semana anterior a la menstruación²⁷.

En respuesta a la progesterona durante el embarazo, hay un aumento considerable en el tamaño y turgencia de las mamas; estos cambios se acompañan de un oscurecimiento de la pigmentación del complejo areola-pezones, aumento en el tamaño del pezón, ampliación de la areola y crecimiento en el número y tamaño de las glándulas lubricantes dentro de la misma²⁷.

El sistema de conductos mamarios se ramifica de manera notable y cada conducto individual se ensancha: los acinos aumentan en número y tamaño. En las fases tardías del embarazo, los tejidos adiposos de las mamas se reemplazan casi por completo por parénquima celular mamario²⁷.

Después del parto, con la rápida disminución en las concentraciones de progesterona y estrógenos, las mamas, ahora ya maduras, empiezan a secretar leche. Al terminar la lactación o por medio de la administración de estrógenos, que inhiben la lactación, las mamas regresan rápido a su estado no grávido, con una marcada disminución en elementos celulares y un aumento en depósitos adiposos²⁶.

Después de la menopausia, que por lo regular se presenta durante la quinta década de vida, la mama pasa por un proceso gradual de atrofia e involución. Hay una disminución en el número y magnitud de elementos acinares y ductales, de modo que el tejido mamario presenta una regresión casi a un estado infantil. El tejido adiposo puede o no atrofiarse, con la desaparición de elementos parenquimales²⁶.

Cuando se da el cese la producción ovárica de estrógenos, en el periodo de la menopausia, los lóbulos mamarios se involucionan y el estroma conformado por colágeno es sustituido por tejido graso. La expresión de los receptores estrogénicos es inversamente proporcional a la concentración de sus ligandos, de manera que después de la menopausia aumenta la expresión de dichos receptores. Por medio de la enzima aromatasa la producción de estrógenos continúa en las mujeres postmenopáusicas a consecuencia de los andrógenos suprarrenales que estimulan la enzima mencionada. Ésta se encuentra en los tejidos adiposo, muscular y mamario²⁷.

2.2 Cáncer de mama

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), sus siglas en inglés, el cáncer de mama se define como una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control, existiendo diversos tipos de cáncer, entre los más comunes están el Carcinoma ductal infiltrante y el Carcinoma lobulillar infiltrante²⁹.

Entre las definiciones de cáncer de mama encontramos como un crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios, que tiene la capacidad de diseminarse²⁶.

El cáncer de mama, según diversas fuentes confiables, se cataloga como el cáncer más común entre las mujeres, siempre y cuando se excluyan los cánceres de piel no melanómicos. “Después del cáncer de pulmón, es la segunda causa de muerte por cáncer entre mujeres”²⁶.

2.2.1 Epidemiología

Según las estadísticas hechas por la American Cancer Society (Sociedad estadounidense del cáncer para el 2010 se acumularían más de 210 000 casos nuevos de cáncer de mama diagnosticados y, según los cálculos, eso se podría llegar a traducir en 40 000 muertes. Es importante recalcar que los hombres que padecían de cáncer de mama estaban incluidos en estas estadísticas, se contabilizó alrededor de 1% de casos masculinos²⁶.

La incidencia del carcinoma mamario disminuyó continuamente entre el año 1999 y el 2006, de igual forma inició una disminución en la mortalidad de la patología a partir de 1975; se analiza que este descenso se da por la detección temprana del padecimiento y los avances tecnológicos, además, de los avances en el tratamiento en los últimos años²⁶.

La tasa de mortalidad entre los años 1990 y el 2001 disminuyó en casi un 2.3%. Es importante saber que conforme avanza la vida aumenta la probabilidad de padecer de este cáncer, los mayores índices se presentan alrededor de los sesenta años, de edad, pero es la principal causa de muerte en la población femenina entre los 40 y 59 años de edad²⁷.

Según Karam, explica el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida de la siguiente manera:

El riesgo de que una mujer padezca cáncer invasivo de mama a lo largo de su vida, desde su nacimiento hasta su muerte es de uno en ocho. Esta cifra proviene del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER; Programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales) del National Cancer Institute (NCI; Instituto Nacional del Cáncer [EU]), y es frecuente que se cite, pero requiere de cierta clarificación. Los datos no incluyen a todos los grupos etarios en intervalos de cinco años con un intervalo abierto de 85 años, de edad en adelante²⁶.

Realizaron un cálculo del riesgo para que a una mujer se le diagnostique con cáncer invasivo de mama según la edad, es el siguiente.

- Para los 30 años: 1 de 2 000.
- Para los 40 años: 1 de 233.
- Para los 50 años: 1 de 53.
- Para los 60 años: 1 de 22.
- Para los 70 años: 1 de 13.
- Para los 80 años: 1 de 9.
- A lo largo de la vida: 1 de 8 ²⁷.

En los Estados Unidos, se dice que es el cáncer que más se da en la población femenina en general, pero recalcan que se nota una mayor incidencia en caucásicas.

Entre las estadísticas se menciona que el cáncer de mama tiene una mayor tasa de incidencia en países desarrollados, a diferencia de países menos desarrollados que cuentan con una menor tasa. Se cree que esto se deba a que no suelen reportar todos los casos como países desarrollados. Los factores que se estudian que podrían explicar esta diferencia son “el estilo de vida y los factores sociodemográficos y ambientales como dieta, ejercicio, paridad, amamantamiento y peso corporal, se han visto implicados como causas posibles de las diferencias observadas”²⁶.

Es importante saber los antecedentes heredofamiliares ya que muchas veces el cáncer de mama se da porque en la familia hay antecedentes de este cáncer, lo que va a aumentar las posibilidades de que las próximas generaciones en la familia lo puedan padecer, es especial cuando hay primer grado de consanguinidad, en este caso se podría hacer de madre o hermanas²⁶.

Cuando hay dos o más familiares de primer grado afectadas por un carcinoma de mama, se va a aumentar prácticamente el triple la probabilidad de padecerlo. Entre más jóvenes hayan recibido el diagnóstico estos familiares, de igual forma de aumenta el riesgo. A pesar de esto se dice que es Estados Unidos solo entre el 15 y el 20% de los pacientes diagnosticados refirieron antecedentes de cáncer de mama en la familia²⁷.

Existen mutaciones genéticas que predisponen a las pacientes a padecer de cáncer de mama.

Las mutaciones genéticas específicas heredadas que predisponen a las pacientes al cáncer de mama, como BRCA1 y BRCA2 son inusuales y representan cerca de 5% de todos los cánceres de mama. Las mutaciones BRCA colocan a las mujeres afectadas en un riesgo vital significativo, y hasta 70% de estas pacientes se diagnostican con la enfermedad²⁶.

Se mencionan entre los factores que aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama los siguientes: menarca temprano que es antes de los 12 años, de edad, mujeres con embarazos que sucedieron luego de los 30 años, menopausia tardía (considerada a partir de los 50 años, de edad). Contrario a esto se dice que las mujeres que tienen una menarca tardía y una menopausia artificial se asocian con menor incidencia de carcinoma mamario²⁶.

Otro de los factores que relacionan con el aumento del padecimiento de cáncer de mama es el uso de terapia de reemplazo hormonal luego de que se dio la menopausia. Se dice que hay mayor relación con el carcinoma que da positivo en pruebas de inmunohistoquímica y esto refleja que tiene receptores hormonales positivos. No obstante, aún se encuentra en estudio si los anticonceptivos orales también presentan asociación a la patología²⁶.

Los cambios mamarios fibrosos y los no proliferativos aislados en mama, no son considera como factores de riesgo para desarrollar la patología maligna en la zona. No obstante, si se considera el hecho de tener múltiples lesiones proliferativas como un factor que puede predisponer la enfermedad, ya que se ha documentado aumento en la incidencia cuando esto ocurre²⁶.

El factor de riesgo más determinante de padecer un carcinoma de mama es haber padecido anteriormente de este mismo cáncer o cáncer a nivel uterino, en otras palabras, sería haber tenido una malignidad mamaria o uterina entre los antecedentes personales. Además, una mujer que tuvo cáncer de mama tiene más riesgo de desarrollar cáncer de endometrio²⁷.

Dado a los factores que predisponen al cáncer de mama, Karam., aconseja al personal médico siguiente:

Los médicos deben identificar a las mujeres que se encuentran en un riesgo más elevado al normal de padecer cáncer de mama y llevar a cabo un

seguimiento cuidadoso. Los programas de detección implican exploraciones físicas periódicas y mamografías de detección; las imágenes por resonancia magnética (MRI) de las mamas en pacientes asintomáticas en máximo riesgo puede mejorar la tasa de detección y la tasa de supervivencia, aunque esto no se ha demostrado. Por desgracia, más de 50% de las mujeres con cáncer de mama no cuenta con factores de riesgo identificables significativos²⁶.

El cáncer de mama es una patología que afecta principalmente a mujeres, alrededor de 2.3 millones en el mundo para el 2020, con aumento en la prevalencia con 7.8 millones de mujeres, además presenta una tasa de mortalidad de alrededor de 685 000 mujeres para el 2020, siendo la causa de muerte más frecuente por cáncer en mujeres³.

A nivel mundial, para el 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó muertes por este tipo de cáncer (siendo el 15 % todas las muertes por cáncer aproximadamente). Actualmente, las mayores tasas de incidencia se dan en regiones desarrolladas, pero están en aumento en todas las partes del mundo³⁰.

Además, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) 92000 mujeres mueren al año de esta enfermedad, a pesar de los esfuerzos realizados para fomentar su diagnóstico temprano. En el caso de Europa, se diagnosticaron cerca de 1700000 casos en el 2012, y se estimaron 131000 muertes por cáncer de mama³⁰.

A nivel nacional, esta enfermedad es la segunda causa de muerte entre la población femenina del país, y además Costa Rica ostenta el primer lugar en Centroamérica y México en mortalidad e incidencia por dicho cáncer³⁰.

El carcinoma de mama es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a

invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia. Entre los tipos histológicos en orden de mayor frecuencia se pueden encontrar el carcinoma ductal, el lobulillar, el tubular, el mucinoso, el medular, el papilar y el metaplásico⁹.

Se puede encontrar signos que pueden sugerir algún tipo de cáncer de mama como es un bulto a nivel de la mama o axila, edema, eritema, descamación, hundimientos en la piel y del pezón, secreciones, cualquier alteración en el tamaño o la forma y dolor (algoritmo en figura 6). Estos pueden ser algunos signos clínicos importantes para tomar en cuenta.

Figura 6. Dolor mamario

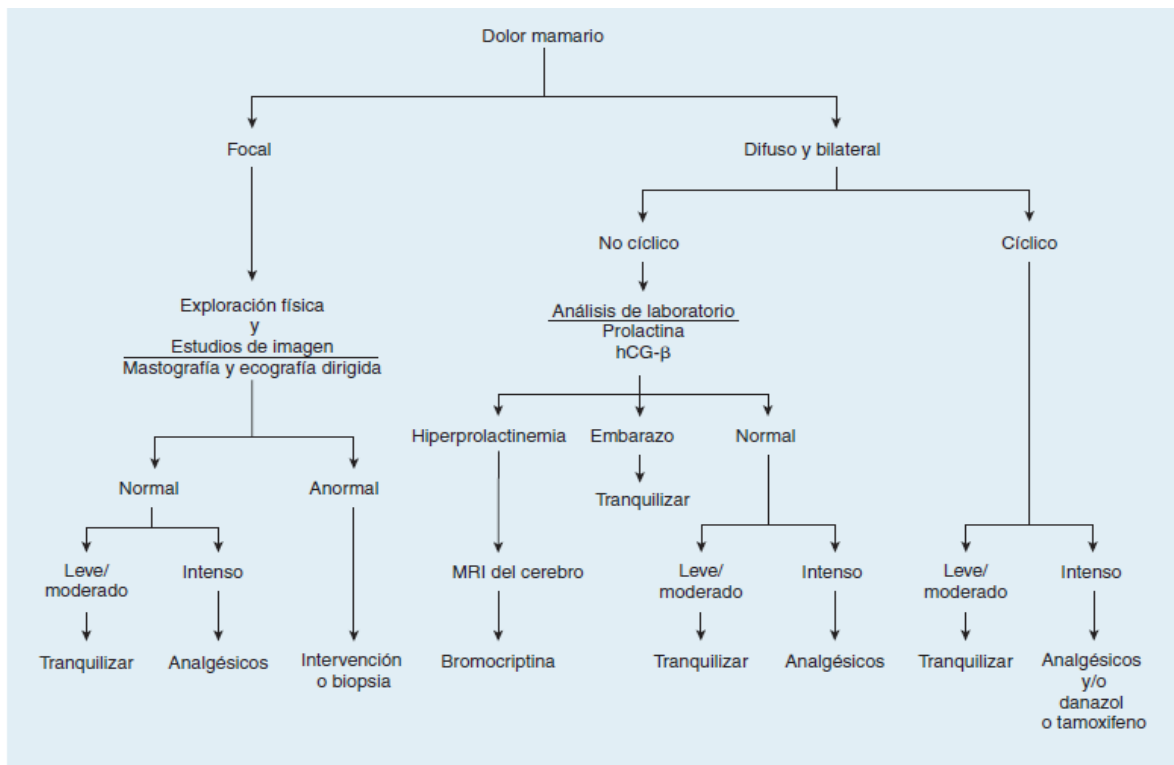


FIGURA 12-8. Algoritmo diagnóstico para valorar la mastalgia. Con frecuencia se utiliza aceite de primula o vitamina E para mitigar dolor leve o moderado, sin embargo sus efectos no superan a los del placebo. hCG, gonadotropina coriónica humana; MRI, imagen por resonancia magnética.

Fuente: referencia²⁷

2.2.2 Datos clínicos

Muchas mujeres con cáncer de mama no han sido diagnosticadas por exploración física, que presente una masa palpable, si no, por el contrario, por medio de exámenes complementarios²⁶.

Toda valoración inicial debe cumplir con ciertos aspectos, por ejemplo, análisis de laboratorios como formula roja y blanca, perfil hepático y fosfatasa alcalina. “La búsqueda de metástasis distantes sólo debe reservarse en casos de cánceres de mama localmente avanzados o si hay signos y síntomas de propagación distante”²⁶.

2.2.2.1 Anamnesis

Cuando se realiza la historia clínica es importante cuenta aspectos: inicio y duración de la menarca, si ha presentado embarazos, paridad, menopausia natural o artificial, fecha de la última menstruación, si ha tenido lesiones previas o biopsias, consumo de medicamentos para terapia de reemplazo hormonal, exposición a radiación y antecedentes familiares de cáncer²⁶.

2.2.2.2 Síntomas

Entre los síntomas que pueden encender la alarma en el médico que está estudiando a la paciente se encuentra: el dolor a nivel de espalda o de otros huesos, esto puede manifestar a causa de una metástasis ósea²⁶.

Los síntomas de sistémicos y la alteración en el peso corporal que comienza a disminuir debe de ser un signo de alerta para pensar que el cáncer puede llegar a afectar cualquier órgano del cuerpo, pero lo más comunes de metástasis son: huesos, hígado y pulmones²⁶.

Cuando el cáncer de mama se encuentra avanzado, mayor será la incidencia de que pueda ocurrir metástasis a otras partes corporales. El cumplimiento de características que a nivel histológico son agresivas, además, el tamaño de la lesión primaria, la invasión local y el grado de afectación que se puede presentar a nivel de los ganglios axilares o más distantes; todo lo anterior va a influenciar²⁶.

Las masas palpables, cuando hay cáncer de mama, generalmente son indoloras, la mayoría de ellas son descubiertas por la misma paciente. Existen otros síntomas que son menos comunes como: El pezón puede diversas irregularidades, por ejemplo, secreciones anormales, erosión, retracción, puede aumentar de tamaño, en ocasiones puede haber comezón. En cuanto a la mama en general, Puede presentar dolor mamario, enrojecimiento, induración generalizada, además, un aumento o disminución en su tamaño²⁶.

Existen también síntomas raros como que la paciente de cáncer presente inflamación a nivel del brazo correspondiendo al lado en donde se encuentre la masa. Otra manifestación inusual es el dolor óseo que se puede causar por una metástasis, además, la paciente podría manifestar un bulto o masa a nivel axilar (figura 7)²⁶.

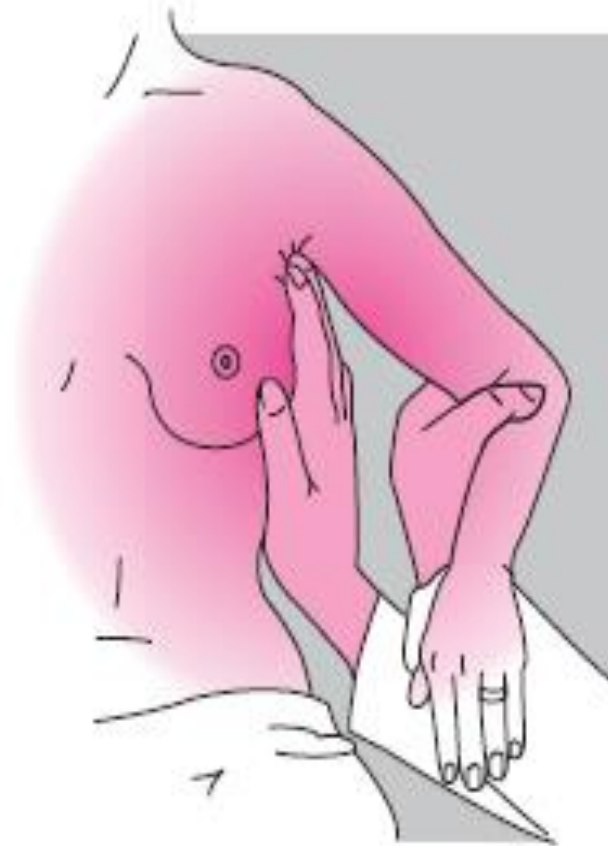
La exploración física es importante, ya que se detectado alrededor del 10%, a pesar de que no es un porcentaje alto, es de gran ayuda. El 90% de los casos son detectado mediante mamografías que indican que hay una anomalía en la mama²⁶.

2.2.2.3 Signos y Exploración física

Para iniciar la exploración física se debe realizar inspección de la mama, lo mejor es que el paciente se encuentre sentada, preferiblemente en una camilla en donde la altura sea adecuada para la visualización. Los brazos

de la paciente deben colocarse a los lados del torso, lo que quiere decir que se colocan a cada lado. Luego, se le pide a la paciente que eleve los brazos a por encima de la cabeza²⁶.

Figura 7. Palpación axilar



▲ **Figura 5-4.** Palpación de la región axilar en busca de agrandamiento de ganglios linfáticos.

Fuente: referencia ²⁶

Mediante la inspección se valoran anomalías en cuanto al tamaño de las mamas, además de su contorno. Se pueden observar irregularidades a nivel del pezón, al mismo tiempo, analizar si hay algún edema, coloración diferente o enrojecimiento y retracción de la piel²⁶.

Cuando se le pide a una paciente que ponga los brazos sobre la cabeza es porque al realizar esta posición se logran visualizar mejor si hay una asimetría mamaria o alguna depresión en la mama, ya que se contraen los músculos pectorales al igual que si estas mujeres presionan sus manos sobre las caderas como se observa en la figura 8²⁶.

La palpación adecuada de las axilas y clavículas se realiza en sedestación como con la paciente acostada de manera supina con el brazo abducido como se observa en la figura 9, de esta forma se puede sentir mejor cualquier aumento en el tamaño de los ganglios que se encuentran en esas zonas, la palpación se debe de realizar de manera minuciosa para lograr identificar cualquier anomalía²⁶.

Se debe tomar en cuenta que lo usual es que el cáncer de mama se presente como una masa indolora, la cual va a tener firmeza y va a ser endurecida, se palpa como una masa con bordes irregulares porque se da una infiltración en la zona²⁶.

Cuando hay una retracción de pezón a se ve la piel retraída podría ser un signo de alarma ya que puede estarse afectando la estadificación del cáncer y puede observarse una leve diferencia en la forma o tamaño de la mama²⁶.

Existe una patología llamada carcinoma de Paget, esta enfermedad tiene como característica la erosión del epitelio del pezón, lo interesante, es que esta puede llegar a ser su única manifestación clínica. Puede iniciar con una secreción a través del pezón que puede ser de tres tipos, ya sea acuosa, serosa o sanguinolenta pero no es lo usual dado a que estas secreciones se asocian más a patologías benignas²⁶.

Figura 8. Inspección mamaria



FIGURA 1-1. Esta imagen muestra la inspección mamaria. La bata de la paciente se deja caer brevemente para permitir la inspección. Ella debe colocar las manos sobre la cintura para flexionar los músculos pectorales. Con la paciente ligeramente inclinada hacia adelante, se inspeccionan las mamas para valorar en busca de asimetría o depresiones en la piel.

Fuente: referencia ²⁷

La autoexploración es de suma importancia ya que en ocasiones al médico que está realizando la exploración le puede ser complicado o no perceptible una masa menor a los a 1 centímetro. En cambio, si las mujeres se realizan el autoexamen con regularidad les será más fácil reconocer si hay una pequeña masa que antes no se encontraba en la zona que se está palpando²⁶.

A esta afirmación, acerca del autoexamen de mama, se unen los autores Hoffman et al., el autor indicando:

La autoexploración mamaria (SBE, self breast examination) es la exploración que realiza la propia paciente para detectar anomalías. Los estudios demuestran que la SBE aumenta la frecuencia con que se llevan a cabo pruebas diagnósticas de mastopatía benigna, pero carece

de eficacia en la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer mamario (Kösters, 2008; Thomas, 2002). Sin embargo, el American College of Obstetricians and Gynecologists (2011a), la American Cancer Society (2011a) y el National Comprehensive Cancer Network (Bever, 2009) recomiendan el autoconocimiento, que incluye la autoexploración mamaria (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011a)²⁷.

Además, el mismo autor agrega lo siguiente con respecto a las exploraciones realizadas por funcionarios de la salud:

Por el contrario, la exploración clínica de las mamas (CBE, clinical breast examination) la realiza un profesional de la salud, permitiéndole detectar un pequeño porcentaje de cánceres mamaros que no se observan en la mamografía. Además, la CBE permite identificar cánceres en pacientes jóvenes que no son personas elegibles típicas para la mamografía (McDonald, 2004). Hay diversos métodos para realizar la exploración mamaria. Sin embargo, para estandarizar la productividad, un comité de la American Cancer Society describió una CBE que comprende la inspección visual combinada con palpación axilar y mamaria, que se describen a continuación (Saslow, 2004)²⁷.

Dependiendo de la etapa del ciclo menstrual en que esté una mujer va a variar el tamaño y consistencia de la mama. Por ejemplo, durante la fase previa a la menstruación o también llamada premenstrual, un aumento en los nódulos que se palpan puede sugerir que existe una neoplasia o a lo mejor puede estarse ocultando una entre lo que se palpa²⁶.

Si la paciente presenta duda acerca de lo que ha palpado en mama, en la etapa premenstrual, lo mejor es que consulte a su médico luego de que ha

pasado la menstruación y así evacuar la duda de una posible malignidad en la mama²⁶.

Figura 9. Exploración mamaria en decúbito supino con brazo abducido



FIGURA 1-3. La imagen muestra la posición de la paciente que se recomienda y la dirección de la palpación durante la exploración mamaria.

Fuente: Referencia²⁷

Según el autor las siguientes son las características más comunes de un cáncer de mama en un estadio avanzado:

Las siguientes son características de un carcinoma avanzado: edema, enrojecimiento, nodularidad o ulceración de la piel; tumor primario de gran tamaño (>5 cm); fijación a la pared torácica; agrandamiento, encogimiento o retracción de la mama; linfadenopatía axilar marcada; edema del brazo ipsilateral; linfadenopatía supraclavicular, y metástasis distantes²⁶.

Se debe recordar que la mama tiene un límite muy cercano con los ganglios linfáticos que están a nivel de axila por lo tanto cuando comienza

una metástasis los más común es que se afecten estos ganglios regionales, lo cual puede ser palpable al explorar la fosa axilar.

Hay que recordar la importancia que tiene el sistema linfático mamario y su drenaje, pero también Karam, recalca ciertas características importantes sobre este tema:

Los ganglios linfáticos axilares reciben más de 85% del drenaje linfático de las mamas. A menudo, hay 1 o 2 ganglios linfáticos axilares móviles, indoloros, particularmente no firmes de 5 mm o menos de diámetro, los cuales por lo general no tienen importancia clínica. Cualquier ganglio firme o duro mayor de 5 mm de diámetro es muy sospechoso de metástasis ganglionar. Los ganglios axilares fusionados o adheridos a la piel o a estructuras profundas indican un avance de la enfermedad a nivel local (al menos etapa III) ²⁶.

Se dice que los estudios de histología muestran cuando puede haber una metástasis microscópica, esto puede ocurrir en aproximadamente un 40% de los pacientes con según la clínica los ganglios están negativos²⁶.

Cuando hay sospecha de que los ganglios pueden estar positivos lo mejor es biopsia y mandar una muestra para análisis patológico, ya que se ha visto que si la masa de tumor es grande va a existir más probabilidad de que los ganglios se vean afectados y puedan estar positivos antes las pruebas²⁶.

El tamaño de la masa cancerígena también se liga con el grado de invasión que pueda haber en el cuerpo y hasta con ciertas características histológicas congruentes con un cáncer de mama agresivo²⁶.

Los ganglios que se encuentran fosa supraclavicular, por lo general, no se palpan en una persona sana; por lo tanto, cuando si se logran palpar es

importante que lo más pronto posible se realice una biopsia de estos, ya que este signo se relaciona con un cáncer avanzado que muy probablemente ha hecho metástasis a otras zonas u órganos. Se puede pensar en un estadio III C²⁶.

Cuando haya ganglios sospechosos se sugiere que “es indispensable una biopsia o punción o aspiración con aguja fina para confirmar el compromiso ganglionar de estas áreas. Los ganglios supraclaviculares ipsilaterales que contienen cáncer indican que la paciente se encuentra en una etapa avanzada de la enfermedad”²⁶.

Otro signo de cáncer avanzado es cuando la paciente se presenta con edema a nivel del brazo ipsilateral al que se encuentra la masa en la mama, esto se da por una infiltración metásica a nivel de los ganglios linfáticos que se propaga hacia esta zona. A estas mujeres es urgente que se les inicien los estudios del caso²⁶.

2.2.3 Clasificación del cáncer de mama

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis de inmunohistoquímica⁶. Determinando la existencia de varios subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética y pronóstico.

2.2.3.1 Estadio Clínico

La estadificación de un cáncer es fundamental para clasificar el cáncer en cual etapa se encuentra y así poder brindar el correcto tratamiento, Karam, indica su función:

La estadificación clínica se basa en el sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) de la International Union Against Cancer (Unión Internacional contra el Cáncer). La clasificación consiste en tamaño del tumor, valoración clínica de los ganglios axilares y presencia o ausencia de metástasis distantes. La valoración de la etapa clínica es importante en la planificación del tratamiento. La estadificación histológica (o patológica) se determina después de cirugía y, junto con la estadificación clínica, ayuda a determinar el pronóstico²⁶.

Figura 10. Estadificación quirúrgica del cáncer de mama

CUADRO 12-6. Estadificación quirúrgica del cáncer mamario					
Estadio T		Agrupación de los estadios			
Tis	<i>In situ</i>	0	Tis	N0	M0
T1	≤2 cm	I	T1	N0	M0
T2	>2 cm pero ≤5 cm	IIA	T0	N1	M0
T3	>5 cm		T1	N1	M0
T4	Lesiones de la piel o de la pared torácica o cáncer inflamatorio		T2	N0	M0
			T2	N1	M0
		IIB	T3	N0	M0
		IIIA	T0	N2	M0
Estadio N			T1	N2	M0
N0	Sin metástasis a los ganglios linfáticos		T2	N2	M0
N1	1-3 ganglios		T3	N1	M0
N2	4-9 ganglios		T3	N2	M0
N3	≥10 ganglios o cualquier ganglio infraclavicular		T3	N2	M0
		IIB	T4	N0	M0
Estadio M			T4	N1	M0
M0	Sin metástasis a distancia		T4	N2	M0
M1	Con metástasis a distancia		Cualquier T	N3	M0
		IIIC	Cualquier T	Cualquier N	M1
		IV			

Fuente: referencia ²⁷

2.2.3.2 Morfología celular

Existen varios tipos histológicos de cáncer de mama. Se dice que alrededor de un 95% de las neoplasias de seno van a surgir de tejido epitelial

de la mama. Estos tipos de enfermedad se van a diferenciar por la apariencia histológica y el patrón de crecimiento que manifieste el tumor²⁶.

En la siguiente imagen se muestran subtipos patológicos de cáncer de mama histológicamente.

Figura 11. Tipos histológicos de cáncer de mama

Cuadro 5-3. Tipos histológicos de cáncer de mama.

Tipo	Porcentaje de incidencia
Ductal invasivo (no especificado de otro modo)	80-85
Medular	3-6
Coloide (mucinoso)	3-6
Tubular	3-6
Papilar	3-6
Lobular invasivo	4-10

Fuente: referencia ²⁶

Para comprender mejor la clasificación histológica del cáncer de mama, la autora Karam, indica:

En general, el cáncer de mama surge ya sea a partir del revestimiento epitelial de los conductos de tamaño grande o intermedio (ductal) o a partir del epitelio de los conductos terminales de los lóbulos (lobular). El cáncer puede ser invasivo o in situ. La mayoría de los cánceres de mama surge a partir de los conductos intermedios y son invasivos (ductales invasivos o ductales infiltrantes) y la mayoría de los tipos histológicos son sólo subtipos de cáncer ductal invasivo con patrones de crecimiento inusuales (coloide, medular, tubular, etc.)²⁶.

En cuanto al pronóstico del cáncer de mama según el subtipo histológico se puede afirmar que tiene una “ligera importancia”²⁶. En el mismo orden de ideas, se cree que subtipos como colides, medulares papilares, quísticos adenoides y tubulares tienen un mejor pronóstico ante otros subtipos.

Se afirma acerca de los cánceres no invasivos lo siguiente:

Por definición, los cánceres no invasivos carecen de capacidad para propagarse. No obstante, en pacientes cuyas biopsias muestran un cáncer intraductal no invasivo, hay cánceres ductales invasivos asociados en 1 a 3% de los casos. Algunos consideran que el carcinoma lobular in situ es una lesión premaligna que en sí misma no es un cáncer verdadero. Carece de capacidad para metastatizarse, pero se asocia con la presentación subsiguiente de cáncer invasivo ductal en 25 a 30% de los casos al cabo de 15 años²⁶.

Conforme a la información anterior, respaldando con otras bibliografías, se puede afirmar que los cánceres de mama se pueden dividir en dos principales grupos, el carcinoma in situ y en enfermedad invasiva, y estos a su vez en ductales o lobulares. El carcinoma ductal infiltrante, que proviene del epitelio ductal, es el tipo más común y constituye el 70-80% de los casos¹⁰.

Por otro lado, hay también subtipos menos comunes como el carcinoma metaplásico, mucinoso, tubular, medular y el papilar¹⁰.

En la clasificación in situ nos encontramos con el carcinoma lobulillar in situ y el carcinoma ductal in situ el cual es un grupo heterogéneo que se caracteriza por el tamaño de la lesión, grado nuclear, presencia y extensión de necrosis en comedón y patrón arquitectónico¹⁰.

2.2.3.4 Inmunohistoquímica

Mediante la extracción y el análisis del tejido o células, que se encuentran en las mamas de mujeres con cáncer, se puede indagar el tipo de carcinoma. Es necesario que el cáncer de mama sea estratificado según su presencia hormonal ¹⁶, este tipo de clasificación se realiza por inmunohistoquímica lo cual es un estudio que detecta un antígeno específico el cual va a ser una proteína con afinidad hormonal⁷.

Las pruebas de inmunohistoquímica son primordiales cuando se detecta un cáncer de mama, ya que la presencia o ausencia de receptores de estrógenos y progesterona en el núcleo de las células malignas que están en el tumor, van a determinar el tipo de tratamiento que se le brinda al paciente²⁶.

Para comprender mejor lo que sucede fisiológicamente en la célula el autor explica:

Tanto los receptores de estrógenos (ER) como los receptores de progesterona (PR) son receptores de hormonas nucleares. Después de fijar sus hormonas receptoras en el citoplasma de la célula meta, los sitios fijadores de DNA en los receptores se desenmascaran y el complejo activado migra al interior del núcleo a fin de fijarse con sus respectivos elementos de DNA receptivo a hormonas².

En cuanto al tratamiento, si el resultado de la prueba da positivo a los receptores hormonales de estrógeno y progesterona quiere decir que la paciente que presenta la patología se va a beneficiar de recibir un tratamiento hormonal²⁶.

De lo contrario, cuando las pruebas de inmunohistoquímica dan negativo para los receptores de estrógeno y progesterona eso quiere decir que

la patología maligna es muy poco probable que se vaya a responder a una terapia endocrina y en este caso se opta por quimioterapia sistémica²⁶.

Cabe resaltar que la cantidad que estrógeno es inversamente proporcional a la efectividad que va a tener una terapia hormonal en la paciente. Quiere decir que ere mayor sea la cantidad de este mejor va a ser su respuesta al tratamiento²⁶.

Los cánceres que son dependientes de estrógenos que no han hecho metástasis a los ganglios linfáticos, se dice, a pesar de que no hay suficiente evidencia, que son los que se asocian con menor probabilidad de recurrencia a cinco años, a diferencia de los que tienen menor o nula cantidad de estrógenos²⁶.

A pesar de la afirmación anterior se dice el panorama puede cambiar por recurrencias tardías por lo que el autor explica lo siguiente:

Sin embargo, con un seguimiento más prolongado, esta ventaja inicial desaparece debido a recurrencias tardías. La positividad de ER se asocia con un número de indicadores de pronóstico, como grado y ploidía del tumor, pero no con metástasis ganglionares, y los tumores positivos para ER están en mayores probabilidades de extenderse a huesos, tejidos blandos y órganos genitales que los tumores negativos para ER, que tienen mayores probabilidades de propagarse al hígado, pulmón y cerebro²⁶.

En resumen, es importante que cuando se hace un diagnóstico de cáncer de mama se haga lo más pronto posible un análisis inmunohistoquímico inicial. Ya que se dice que el estatus de los receptores puede cambiar luego de brindar cualquier tipo de tratamiento, ya sea terapia hormonal, radioterapia o quimioterapia, y el personal médico debe estar anuente para actuar y brindar el tratamiento adecuado.

Cuando se ahonda en el tema de la clasificación de la patología de seno por medio de sus marcadores, es importante explicar que la obesidad y la postmenopausia son factores determinantes al desarrollar la materia, es especial cuando se trata de cáncer de mama hormono-dependiente. Existe una enzima en el tejido adiposo llamada aromatasa que se encarga de transformar hormonas en estrógeno⁷. Luego de la menopausia, la producción de estas hormonas deja de ser cíclica y su cantidad aumenta entre más tejido adiposo tenga la mujer en esta fase de su vida. En síntesis, entre mayor sea la obesidad, mayor serán las hormonas sexuales endógenas¹⁶.

Es importante entender la diferencia existente entre un cáncer de seno hormonal dependiente y uno no dependiente de hormonas, especialmente para saber cuál es la terapia adecuada para combatir el carcinoma. El tejido mamario, de una paciente con cáncer, puede estar compuesto por células normales y otras que presentan características de malignidad, estas últimas generalmente contiene receptores de proteínas que se suelen unir a hormonas como el estrógeno y progesterona; las cuales van a estimular su crecimiento⁷.

Existe un gen, llamado HER2, que tiene una relación importante con el cáncer de mama que se describe de la siguiente manera:

El gen HER2 codifica para una glucoproteína transmembranaria que pertenece a la familia de receptores del receptor del factor de crecimiento (EGFR), que representan un papel primordial en la transducción de la señal que controla el crecimiento, la diferenciación y, posiblemente, la angiogénesis. La sobreexpresión de la glucoproteína, la amplificación de su gen codificador, o ambas, se observan en 18-20% de las pacientes con cáncer de mama. La sobreexpresión y amplificación de HER2 se asocia con aumento de riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama sin tratamiento sistémico o dirigido y también se asocia con resistencia al tratamiento endocrino²⁶.

A nivel inmunohistoquímico el cáncer de mama se divide en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión de RE, encontrando dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE negativos comprenden también otros dos subtipos: HER2 y tipo basal⁶. Dicha clasificación se realiza mediante inmunohistoquímica, que permite detectar proteínas en las células, expresando receptores de estrógenos, progesterona y del factor de crecimiento epidérmico⁹.

Los tumores que se definen por tener alta expresión hormonal de estrógenos y progesterona se les llama tumores Luminal A; este tipo a su vez no amplifica una proteína llamada HER2. Las características de este subtipo molecular de tumores es el más común encontrado en la población¹⁶.

El subtipo molecular de tumor, tipo Luminal B a diferencia del A la expresión hormonal no es tan alta, pero de igual forma se identifican receptores de estrógeno y progesterona, además de que amplifica la proteína HER2. Por el solo hecho de tener estas características se vuelve en un cáncer más agresivo y con mayor recurrencia¹⁶.

Ambos luminales suelen tener el mejor pronóstico en comparación con otros subtipos intrínsecos; sin embargo, el luminal B tienen un comportamiento más agresivo en comparación con el luminal A²¹. A pesar de que el tipo B es un tumor más impetuoso, suele responder a terapias que atacan la proteína HER2¹⁶.

El tipo de cáncer al cual se le realizan estudios de inmunohistoquímica, y en sus resultados se refleja falta de expresión hormonal por parte de la progesterona, los estrógenos y la proteína HER2, se le conoce como Cáncer de Mama Triple Negativo (TNBC)¹⁶, el cual se desarrollará a continuación.

2.2.3.4.1 Cáncer de mama triple negativo

Es el cáncer de mama maligno más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo⁶, considerándose un problema de salud mundial.

Definido como un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea, caracterizada por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano ⁶⁻⁸⁻¹⁴⁻³¹.

Afecta a mujeres principalmente premenopáusicas, afroamericanas e hispanas, y corresponde al 10-15% de los cánceres de mama¹⁵. Según afirma el grupo de edad de mayor riesgo continúa siendo después de los 40 años, por lo que se debe seguir haciendo hincapié en la realización de tamizaje oportuno mediante autoexploración, mamografía y ecografía⁶.

La incidencia de cáncer de mama triple negativo es más alta en mujeres con mutaciones de línea germinal BRCA1 y en mujeres afroamericanas premenopáusicas³², y tienden a ser más comunes en mujeres menores de 40 años, que son de raza negra o que tienen una mutación BRCA1⁷.

Es un subtipo de tumor de mama con características únicas en términos de presentación clínico, patológico y de pronóstico, que tienen una conducta agresiva, recurrencias tempranas, con tendencia a metástasis a distancia, comparado con otros subtipos de cáncer de mama, y en el cual predominan las metástasis viscerales; además de mayor riesgo de mortalidad ⁶⁻⁸⁻²².

2.2.4 Métodos diagnósticos en el cáncer de mama

2.2.4.1 Exploración física

Para ampliar lo que se explicó en datos clínicos se debe recordar que la exploración física debe siempre comenzar con inspección, en esta fase de observará si hay una alteración en la piel, el tamaño de las mamas o cambios importantes en pezones, además si hay presencia de secreciones²⁷.

Hay que recordar la importancia del autoexamen de mama ya que cuando la mujer se auto inspecciona periódicamente es más fácil detectar una masa anómala para así intervenirla con tiempo.

Es muy importante que en la exploración si un médico encuentra una masa debe tomar nota de la posición exacta de la tumoración, esto se realiza tomando en cuenta la posición carátula del reloj y luego, se mide el eje longitudinal con una regla o calibrador. Además, se mide la distancia de la masa con respecto al pezón como se demuestra en la (imagen 12) y su descripción²⁷.

Cuando se realiza el hallazgo de una masa en la mama fundamental anotar en el expediente los descubrimientos bien detallados. Ya sean con características benignas como un tumor uniforme, redondo y móvil o por el contrario con característica de malignidad detallado previamente en la presente revisión bibliográfica. La razón es porque cuando se está ante un posible cáncer de mama o ya un diagnóstico como tal, va a haber todo un equipo de médicos que darán seguimiento²⁷.

Tanto el examen físico como la mamografía son necesarios para el máximo rendimiento en los programas de cribado, ya que aproximadamente un 35-50% de cánceres de mama tempranos solo pueden ser descubiertos por la mamografía y otro 40% solo puede detectarse mediante la palpación⁶.

De esta manera el autoexamen de mama, aunque no disminuye la mortalidad, continúan respaldándolo como medio diagnóstico de la patología mamaria, el cual identifica características físicas que pueden llevar a la sospecha de cáncer de mama u otra patología²⁻⁹.

Figura 12. Informe de la ubicación de un tumor mamario

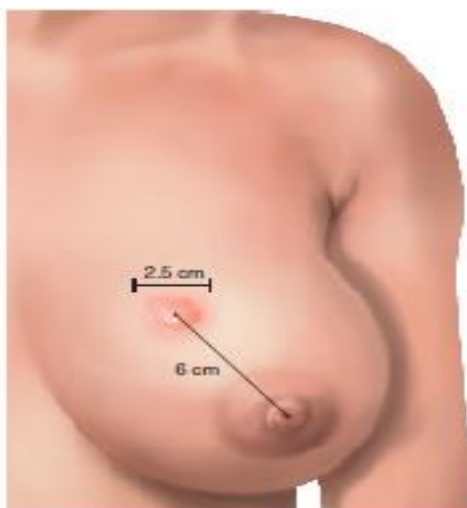


FIGURA 12-4. Informe de la ubicación de un tumor mamario: "tumor de la mama izquierda, de 2.5 cm, a las 10:00 según la carátula del reloj, a 6 cm del pezón".

Fuente: referencia ²⁷

2.2.4.2 Imágenes

Cuando se sospecha de una masa maligna se realiza una mamografía que entre sus características se encuentran ampliar, comprender y tomar proyecciones adicionales a las comunes que son la oblicua lateral y la craneal²⁷.

Existe una gran diferencia de cuando se realiza una mamografía diagnóstica versus una de detección, Hoffman et al., explican la diferencia de la siguiente manera:

A diferencia de la mastografía de detección, la mastografía diagnóstica se realiza en mujeres de cualquier edad. Asimismo, la ecografía es de gran utilidad para definir si una masa es quística o sólida y forma parte de casi todos los algoritmos para el diagnóstico. Ciertas características de los tumores sólidos, como los bordes irregulares, los ecos internos o una relación entre espesor y altura menor de 1.7, sugieren cáncer²⁷.

Cuando se realiza estudio de imagen, por medio de mamografía, para descartar o confirmar un diagnóstico de cáncer de mama los resultados se clasifican según el Sistema de informes y registro de datos de imagen de las mamas también llamado BI-RADS (figura 13). En esta clasificación tiene 6 categorías, siendo 0 una categoría que indica que se necesitan más estudios para el diagnóstico y el 6 siendo un resultado de carcinoma comprobado con biopsia.

El Cáncer de mama triple negativo tiene menos probabilidades de ser diagnosticado por mamografía o ultrasonido, posiblemente por su rápido crecimiento y la diferencia en la densidad del tumor⁸.

En la mamografía suele presentarse como un nódulo circunscrito, e infrecuentemente se lo asocia a una asimetría en desarrollo, más aún durante la posmenopausia¹⁵.

El ultrasonido de mamas se debe realizar en mujeres con mamas con tejido denso, este debe incluir las axilas, en busca de adenopatías y extender el análisis al cuello. En cuanto a las adenopatías el US aporta datos importantes como el número, tamaño y localización².

Específicamente en el tumor triple negativo, el ultrasonido muestra un nódulo oval circunscrito, marcadamente hipo ecogénico con refuerzo posterior, mientras que con el Doppler a color puede evidenciar vascularización periférica y pedículos aferentes¹⁵.

En la resonancia magnética se pueden identificar algunos hallazgos sospechosos, como lo es la hiperintensidad en ponderación T2 y captación del contraste en anillo¹⁵, sin embargo, no es

considerada un método de cribado, sino esta más estandarizada al abordaje en el estadiaje preoperatorio del cáncer de mama y en los controles posoperatorios para determinar recidivas y persistencia de la enfermedad ²⁻⁹.

Figura 13. BI-RADS

CUADRO 12-1. Sistema de informes y registro de datos de imagen de las mamas
(BI-RADS, *Breast Imaging Reporting and Data System*)

Categoría BI-RADS	Descripción	Ejemplos
0	Se necesitan otras proyecciones o una ecografía	Asimetría focal, microcalcificaciones o un tumor en la mastografía de detección
1	No se identifican anomalías	Tejidos adiposo y fibroglandular normales
2	No es normal por completo, pero es definitivamente benigna	Necrosis grasa por una ablación previa, fibroadenoma estable comprobado con biopsia, quiste estable
3	Quizá benigna	Tumoración circunscrita que se ha vigilado durante menos de dos años
4A	Sospecha mínima de cáncer, pero se requiere alguna intervención	Probable fibroadenoma, quiste complejo
4B	Sospecha intermedia de cáncer, se necesita de una intervención	Tumoración con bordes parcialmente definidos que por lo demás concuerda con un fibroadenoma
4C	Sospecha moderada, pero no es clásico de carcinoma	Agrupación nueva de calcificaciones pleomórficas finas, tumor sólido con bordes irregulares e indefinidos
5	Certeza casi absoluta de cáncer	Tumor irregular, calcificaciones lineales y ramificadas finas
6	Carcinoma comprobado con biopsia	Carcinoma comprobado con biopsia

Fuente: referencia ²⁷

2.2.4.3 Biopsias

Cuando ya se realizaron los estudios de imagen correspondientes para valorar el hallazgo de una masa, se debe realizar una biopsia por punción. Lo más prudente es realizarlo luego de la mamografía y los otros estudios porque el traumatismo que se genera con la punción puede hacer que se confundan con un cáncer²⁷.

Las biopsias pueden ser realizadas mediante dos opciones. La primera es la aspiración por aguja fina, es la técnica más rápida y barata, pero es la menos precisa en dar un diagnóstico, tiene mayor índice de muestras ineficientes²⁷.

Hoffman, et al., explican cómo se realiza la extracción de la muestra por medio de la aguja fija

En la aspiración con aguja fina se extraen aglomerados de células epiteliales que se pueden interpretar como benignas o malignas, pero no es posible distinguir de manera confiable entre lesiones proliferativas y neoplasias fibroepiteliales o entre un carcinoma ductal in situ o un carcinoma invasor²⁷.

La segunda opción para realizar la biopsia es por medio de aguja gruesa cortante, mediante un dispositivo se va a extraer una porción del tejido que se necesita estudiar o bien. Mediante un sistema de vacío, se pueden extraer varios fragmentos²⁷.

A concretar el nivel histológico, es indispensable la medición de biomarcadores del tumor como RE, RP y HER2/neu se debe determinar en el momento de la biopsia inicial, ya que su presencia o ausencia es un elemento crítico de la gestión de cáncer de mama⁶.

2.3 Obesidad

2.2.1 Concepto

La obesidad es una de las enfermedades con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial principalmente debido a estilos de vida no saludables como el sedentarismo y la dieta occidental. Un índice de masa corporal $>30,0$ kg/m² es el parámetro que se utiliza para diagnosticar esta patología⁴⁻³².

Lohmann, et al., definen a la obesidad como un estado fisiológico alterado que se asocia con resistencia a la insulina (hiperinsulinemia y di glucemia) y adipocinas alteradas (leptina más alta y adiponectina más baja), hormonas sexuales (estrógenos, andrógenos y testosterona) e inflamación, todo lo cual puede tener un impacto en enfermedad mamaria¹⁶.

2.2.2 Datos estadísticos

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud, la tasa de obesidad a nivel mundial se ha duplicado desde 1980. Para el año 2014, un tercio de la población adulta y 17% de la población infantil en Estados Unidos presentaban obesidad⁴.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud en el 2021:

- ✓ Desde 1975, la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo.
- ✓ En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos.
- ✓ En 2016, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas.

- ✓ La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal.
- ✓ En 2016, 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos.
- ✓ En 2016 había más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad²⁸.

2.2.3 Clasificación de la obesidad

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica, que como otras enfermedades tienen clasificaciones, para categorizar el peso y el riesgo, donde el método más utilizado es el índice de masa corporal, “que equivale a peso/estatura² en kg/m²”³³.

Según la OMS señalan peso normal cuando el IMC se encuentra entre 18.5-24.9kg/m², cuando hay un aumento de peso se encuentra mayor o igual a 25 kg/m², el sobrepeso cuando está en un índice 25 a 29.9 kg/m² ⁴⁻¹⁴⁻¹⁷⁻³².

La obesidad va a estar dividida en 3 grados, un IMC entre 30 a 34.9 kg/m², el segundo grado se considera como aumento severo, el IMC va a estar de 35 a 39.9 kg/m² y por último el tercer grado van a ser los casos muy severos que el IMC va a ser mayor a 40 kg/m² ⁴⁻¹⁴⁻¹⁷⁻³².

Figura 14. Clasificación de la obesidad según la OMS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD SEGÚN LA OMS		
Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo Asociado a la salud
Normo Peso	18.5 – 24.9	Promedio
Exceso de Peso	≥ 25	
Sobrepeso o Pre Obeso	25 - 29.9	AUMENTADO
Obesidad Grado I o moderada	30 - 34.9	AUMENTO MODERADO
Obesidad Grado II o severa	35 - 39.9	AUMENTO SEVERO
Obesidad Grado III o mórbida	≥ 40	AUMENTO MUY SEVERO

Fuente: referencia ¹⁶

Sin embargo, algunos estudios han mencionado algunas limitaciones para el uso del IMC como indicador principal de la obesidad.

Los autores, Moreno, et al., plantean que, a nivel individual, “el IMC no es un buen indicador de la composición corporal, ya que no distingue en cuanto a la contribución de la masa magra y de la masa grasa en el peso” ¹⁷.

Por otro lado, “el IMC no mide los cambios que se producen en la grasa corporal con los cambios de edad, entrenamiento físico y en grupos étnicos con distinta proporción corporal en cuanto a longitud de extremidades y estatura en posición sentada” ¹⁷.

En su estudio, Dietze, et al., comparan la relación entre el índice de masa corporal como una medida inexacta, mencionando lo siguiente:

Primero, que la relación entre el IMC y la obesidad varía significativamente entre los individuos de diferentes razas y etnias. Además, la relación entre el cuerpo forma/composición y enfermedad es una ciencia inexacta y compleja que recién ahora está comenzando a entenderse ¹⁵.

2.2.3.1. Obesidad abdominal

Es importante destacar que la obesidad abdominal puede también provocar variaciones hormonales y metabólicas, llegando a desencadenar una cadena de eventos y favorecer en la génesis de algún tipo de cáncer.

En su revisión Moreno, señala que “ya en la década de los años 40, el médico francés Jean Vague planteó que la distribución anatómica de la grasa corporal determinaba en forma distinta el riesgo de salud asociado a la obesidad”, iniciando así con la importancia de este tipo de obesidad central, la cual se relaciona con mayor riesgo y necesidad de valorarla en todas las personas independientes del IMC²⁹.

Además, el autor agrega lo siguiente sobre la grasa en la zona toracoabdominal:

Se ha podido establecer que la acumulación preferencial de grasa en la zona toracoabdominal del cuerpo se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica. Por esta razón, se han planteado desde entonces el empleo de una serie de mediciones e índices para determinar la distribución de la grasa corporal²⁹.

Entre los más utilizados están el índice cintura cadera y la medición exclusiva de la circunferencia de cintura, que se plantea que estima con la misma exactitud la grasa intraabdominal como lo hace la relación cintura cadera²⁹.

Por lo anterior, hoy en día se considera a la medición de la circunferencia de cintura un buen predictor clínico del riesgo cardiovascular asociado a la obesidad abdominal, y Moreno et al.²⁹, nos mencionan la forma de medición correcta en cada una.

En cuanto a la medición de se aclara, el autor aclara como se debe realizar correctamente

Para la medición de la circunferencia de cintura se debe utilizar una huincha no extensible y se debe medir al final de una expiración suave, en posición de pie, en el punto medio entre el borde costal inferior y la cresta iliaca a nivel de la línea axilar media, paralela al piso. La circunferencia de la cadera se mide como la mayor circunferencia obtenida a nivel trocantéreo, en posición de pie. Para ambos puntos anatómicos se recomienda realizar al menos 2 mediciones y promediarlas²⁹.

Posterior a conocer la forma de medición correcta, según nos continúa señalando Moreno²⁹. “Con mediciones de circunferencia de cintura realizadas por encima de la cadera, y tomando en cuenta puntos de corte de 102 cm. para los hombres y 88 cm. para las mujeres”.

Figura 15. Valores de circunferencia abdominal según NIH

TABLA 4. VALORES DE CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL SEGÚN NIH		
	Zona de Alerta	Nivel de Acción
Hombres	≥ 94 cm.	≥ 102 cm.
Mujeres	≥ 80 cm.	≥ 88 cm.

Fuente: Referencia ²⁹

2.2.4 Etiología

La etiología de la obesidad es multifactorial, y se deben tomar en cuenta desde factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinológicos, donde “Solo 2 a 3% de los obesos tendría como causa alguna patología endocrinológica”²⁹.

Por lo tanto, se sabe que la obesidad puede deberse a aumentos del aporte energético, así como a una disminución del consumo de energía o una combinación de estos dos factores. Donde “La acumulación excesiva de grasa corporal es consecuencia de factores ambientales y genéticos; los factores sociales y las condiciones económicas también representan influencias importantes”³³.

Además, se debe tomar en cuenta que la zona geográfica influye mucho en la incidencia y prevalencia de la obesidad, como lo es a nivel occidental, donde la “dieta occidental que consiste en alto consumo de grasas animales, azúcar refinada y poca fibra, conllevan a un incremento en neoplasias asociadas a la obesidad”⁴.

Las neoplasias asociadas a la obesidad son amplias y la mayoría han sido estudiadas a fondo, entre estas se encuentra “el cáncer de esófago, páncreas, colorrectal, endometrio, renal y de mama en mujeres posmenopáusicas. Además del aumento en la incidencia de cáncer en pacientes con obesidad se ha documentado una inadecuada respuesta al tratamiento”⁴.

Existen otras causas que pueden producir obesidad como lo son:

- ✓ Las formas de obesidad sindrómica incluyen al síndrome de Prader-Willi y al síndrome de Laurence-Moon-Biedl.
- ✓ Lesión hipotalámica,
- ✓ Hipotiroidismo
- ✓ Síndrome de Cushing
- ✓ Hipogonadismo
- ✓ Fármacos también es común en las personas que reciben medicamentos antidiabéticos (insulina, sulfonilureas y tiazolidinedionas), glucocorticoides, fármacos psicotrópicos, estabilizadores del estado de ánimo (litio), antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, paroxetina y mirtazapina) o antiepilépticos (valproato, gabapentina y carbamazepina).

- ✓ Los tumores secretores de insulina pueden ocasionar sobrealimentación y ganancia de peso³³.

Otro aspecto de relevancia es el sedentarismo o la disminución de la actividad física “debido a la mayor automatización de las actividades laborales, los métodos modernos de transporte y de la mayor vida urbana”²⁹.

Por lo tanto, podemos considerar a la obesidad una enfermedad crónica, “multifactorial en su origen y que se presenta con una amplia gama de fenotipos”²⁹.

Figura 16. Factores epidemiológicos asociados al exceso de peso.

TABLA 2. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS AL EXCESO DE PESO				
Demográficos	Socioculturales	Biológicos	Conductuales	Actividad Física
>Edad	< Nivel educacional	> Paridad	> Ingesta alimentaria	Sedentarismo
Sexo femenino	< Ingreso económico		Tabaquismo	
Raza			Ingesta de alcohol	

Fuente: referencia²⁹

2.2.5 Manifestaciones clínicas

La obesidad al ser crónica ha influido en otros tipos de enfermedades produciendo una sinergia negativa entre estas, con un aumento en la mortalidad por obesidad siendo sobre todo a “enfermedades cardiovasculares, hipertensión, enfermedades de la vesícula biliar, diabetes mellitus y algunas formas de cáncer, como el cáncer de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata, y vesícula biliar, conductos biliares, mama, endometrio, cérvix y ovarios en mujeres”³³.

La obesidad tiene otros efectos adversos importantes en la salud, como los siguientes a continuación:

- ✓ La apnea del sueño en individuos con obesidad grave plantea riesgos importantes para la salud.
- ✓ Mayor incidencia de esteatohepatitis, reflujo gastroesofágico, osteoartritis, gota, dolor de espalda, infecciones cutáneas y depresión.
- ✓ El hipogonadismo en los varones.
- ✓ La esterilidad en ambos géneros es prevalente en la obesidad
- ✓ En mujeres esto puede estar asociado con hiperandrogenismo (síndrome de ovarios poliquísticos)³³.

Los pacientes obesos no solo poseen mayor probabilidad de desarrollar cáncer, sino que también tienen un peor pronóstico ya que presentan riesgo elevado de enfermedad metastásica y menor tiempo de remisión, quizás porque en esta población hay un aumento de angiogénesis gracias a las células madre del tejido adiposo⁴.

En el caso de los niños obesos se sabe que tienen más riesgo a futuro, como “mayor dificultad respiratoria, mayor riesgo de fracturas e hipertensión, y marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y efectos psicológicos deletéreos”²⁹.

2.2.6 El rol de microbiota intestinal

Hay un conjunto de billones de microorganismos a nivel intestinal que residen de forma permanente, a partir de esto se sabe que existe una “importante serie de interacciones se producen entre el microbiota intestinal, los metabolitos de los nutrientes y la composición corporal”⁴.

De esta forma hay estudios dedicándose a intentar demostrar cómo influye la dieta en la función y la relación con la “composición del microbiota intestinal, y

consecuentemente, la composición y metabolismo de la flora microbiana influyen en la fisiología y estado del huésped”⁴.

El autor explica la relación de la disbiosis con respecto a la obesidad de la siguiente manera:

La obesidad es una patología que produce disbiosis, proceso en el cual hay un desequilibrio en la microflora intestinal normal asociado a una disminución en la diversidad microbiana intestinal que se relaciona con alteraciones en el metabolismo. Cada vez hay mayor evidencia que apoya la teoría de que alteraciones en el microbiota intestinal propician un ambiente favorable para el desarrollo de cáncer⁴.

Esto se fundamenta por aspectos como lo es la producción de metabolitos tóxicos pro cancerígenos en el microbiota intestinal de pacientes obesos, una mayor absorción de nutrientes que provoca alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, alteración en la función de adipocinas que contribuye al crecimiento tumoral y por último, procesos inflamatorios crónicos a causa de la microbiota intestinal que favorecen el proceso de tumorigénesis⁴.

De esta forma es que el microbiota intestinal puede influenciar de forma negativa para el ser humano a los tumores malignos de múltiples formas, que a su vez se ve modificada por la dieta y la obesidad⁴.

2.2.7 Obesidad y su relación con el cáncer

La obesidad es una patología que va en aumento año a año, la cual según múltiples estudios se ha relacionado con varias enfermedades y además en su génesis, como también lo son los varios tipos de cáncer que día a día se detectan a nivel mundial.

Según el Centro para el Control y la prevención de enfermedades ⁵, “el sobrepeso y la obesidad se asocian con al menos 13 tipos distintos de cáncer. Estos tipos de cáncer componen el 40 % de todos los casos de cáncer diagnosticados. Cerca de 2 de cada 3 son en adultos de 50 a 74 años. Aumentó la cantidad de casos de la mayoría de estos tipos de cáncer asociados con el sobrepeso y la obesidad entre el 2005 y el 2014”.

En la obesidad existen dos mecanismos fisiopatológicos importantes de conocer que propician un ambiente óptimo para la adquisición de mutaciones oncogénicas y el crecimiento tumoral, como lo son la inflamación crónica y la resistencia a la insulina ⁴.

Además, todos los cambios crónicos a nivel del tejido adiposo resultan en hipoxia tisular y angiogénesis, propiciando además de él desarrollo de metástasis a distancia con mayor facilidad, una inadecuada respuesta al tratamiento⁴. En cuanto al cáncer los que más se relacionan con el aumento de grasa en el cuerpo son el de endometrio, mama y colon ¹⁶⁻¹⁷.

Por lo tanto, al tener de forma establecida la obesidad no solo tiene relación con la aparición de algunos tipos de cáncer, también genera un riesgo importante de padecer otras enfermedades crónicas como las cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo II, trastornos locomotores y cáncer.

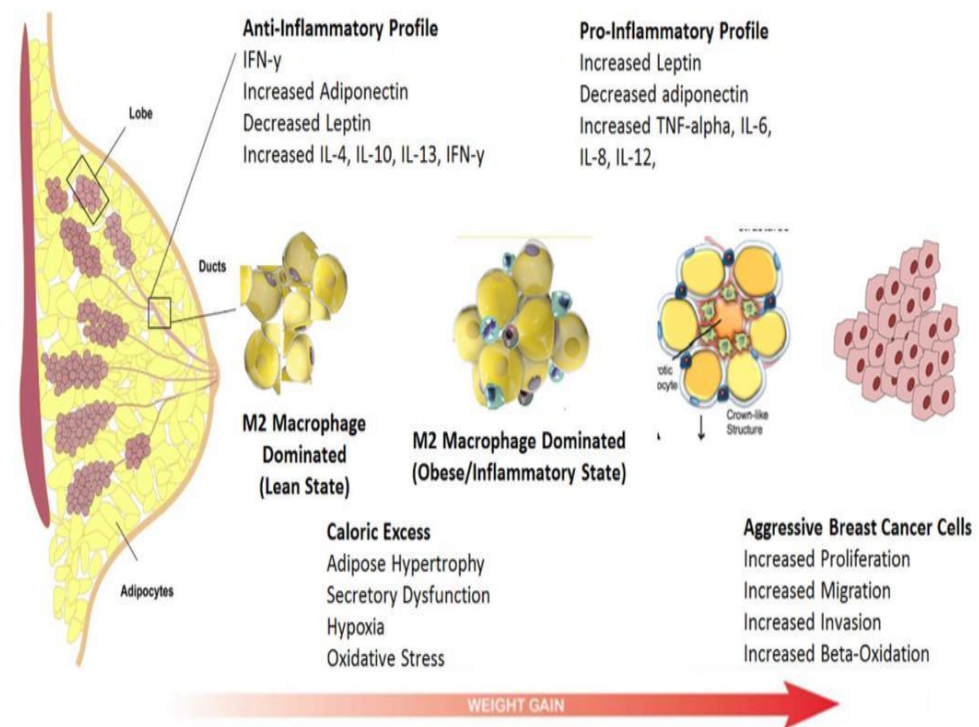
La obesidad es un estado osmostático alterado relacionado con resistencia a la insulina y algunas citoquinas, hormonas sexuales e inflamación, que como se mencionó pueden llegar a tener un impacto importante en el desarrollo o evolución en ciertas enfermedades⁶.

Estas alteraciones en la fisiología afectan una serie de procesos biológicos implicados en el desarrollo y la progresión del tumor. De hecho, numerosas vías de señalización conocidas por promover la oncogénesis se encuentran aguas debajo de

los receptores que son sensibles a muchos de los cambios sistémicos intrínsecos al estado obeso⁶.

A continuación, se presenta una imagen en la que se explica la relación existente entre la fisiopatología de la obesidad con respecto a lo que se sabe que sucede con respecto al cáncer de mama.

Figura 17. Fisiopatología del vínculo obesidad-cáncer de la mama



Fuente: referencia ³²

2.2.8 Mecanismos fisiopatológicos de la obesidad en cáncer de mama triple negativo

En los últimos años, la prevalencia de la obesidad ha aumentado considerablemente de forma epidémica en todo el mundo, convirtiéndola en un

problema de salud pública por sus muchas asociaciones con varias enfermedades, implicando múltiples factores tanto a nivel sistémico como celular¹⁶.

Definida como una enfermedad crónica, la obesidad se basa actualmente según la OMS en el índice de masa corporal (IMC), el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metros. De esta manera, las personas cuyo cálculo de IMC sea igual o superior a 30 kg/m² se consideran obesas ⁴⁻¹⁴⁻¹⁷⁻³².

De esta manera, la evidencia de estudios de investigación ha sugerido que la obesidad conlleva a un estado fisiológico alterado donde sus efectos locales y sistémicos, niveles alterados de adipocinas, las hormonas esteroides circulantes, la resistencia a la insulina y la inflamación adiposa crónica juegan un papel en el impacto biológico de la obesidad en el cáncer de mama ⁴⁻¹⁶⁻³².

Los autores, Cob, et al., señalan que dos mecanismos fisiopatológicos que se desarrollan a consecuencia de la obesidad y propician un ambiente óptimo para la adquisición de mutaciones oncogénicas y el crecimiento tumoral son la inflamación crónica y la resistencia a la insulina⁴.

La obesidad altera la función fisiológica del tejido adiposo propiciando efectos locales y sistémicos sobre la tumorigénesis, progresión y metástasis implican niveles alterados de adipocinas, resistencia a la insulina, inflamación adiposa, un microambiente tisular protumorigénico e inadecuada respuesta al tratamiento⁴⁻³².

En la obesidad presenta un aumento de los niveles de moléculas circulantes proinflamatorias que incluyen interleucina-6, interleucina-8, factor de necrosis tumoral-alfa, proteína C reactiva, leptina, resistina, proteína ligadura de retinol-4, inhibidor del activador del plasminógeno-1, factor de crecimiento hepático, entre otros⁴⁻¹¹⁻²².

Cuando hay un estado de exceso de tejido graso hay una hiposecreción de adipocinas beneficiosas como lo son: la adiponectina y la visfatina. Todas estas sustancias son secretadas por adipocitos y células del estroma vascular, la mayoría provienen de macrófagos y otras células inmunes que infiltran los tejidos adiposos en pacientes obesos⁴⁻¹².

Las adipocinas son hormonas bioactivas producidas y secretadas por el tejido adiposo, las cuales están moduladas por varios estímulos, incluidos la insulina, los estrógenos y los mediadores inflamatorios. Las alteraciones en las adipocinas, en particular la leptina y la adiponectina, se observan comúnmente en pacientes obesos y pueden influir en la tumorigénesis. Mientras que los niveles de leptina están elevados en el estado obeso, la secreción de adiponectina se reduce¹⁶⁻³².

La adiponectina, la adipocina más abundante, aumenta la sensibilidad a la insulina y es inversamente proporcional al desarrollo y progresión del cáncer; protegiendo contra el crecimiento tumoral. Los niveles bajos de esta hormona se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama con varios mecanismos responsables de esta asociación⁴⁻¹²⁻³².

La leptina es una adipocina importante conocida por ser mito génica, proinflamatoria, anti apoptótica y pro angiogénica y además de producir hiperfagia, aumento del volumen del tejido adiposo e hiperleptinemia⁴, se sabe que activa las vías de señalización JAK/STAT, MAPK/ERK y PI3K/AKT³².

Estas vías de señalización activadas conducen a una mayor migración celular, invasión, supervivencia celular, crecimiento tumoral y metástasis en cáncer de mama triple negativo a través de la regulación positiva de múltiples factores como Serpine 1, SNAI2, IK-6, TWIST1 y otros que promueven la migración de células cancerosas³².

Por lo tanto, el desequilibrio en los niveles circulantes de adiponectina y leptina observado en el estado obeso puede conducir a una serie de cambios en las redes de señalización intracelular que favorecen la proliferación y el crecimiento de las células cancerosas, con posibles implicaciones en la incidencia y el resultado de numerosos cánceres relacionados con la obesidad¹⁶.

En cuanto a la resistina, quien es secretada también por los adipocitos y los valores elevados se asocian con aumento del cáncer de mama, independientemente de la edad, el IMC, el estado hormonal de la mujer, la glucosa sérica y la adiponectina¹².

Por otro lado, el factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo particularmente en los sujetos obesos, y por una variedad de células tumorales, las cuales pueden inducir apoptosis y necrosis, pero el aumento en sus niveles puede generar un microambiente con condiciones que favorecen la transformación maligna de los tejidos ¹².

En su conjunto, adipocitocinas y citocinas proinflamatorias interactúan como parte de una relación compleja entre obesidad y cáncer. Sin embargo, los mecanismos exactos, responsables de esta interacción en el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas, aún no han sido dilucidados de forma plena ¹².

Específicamente en cáncer de mama triple negativo, la señalización de insulina es un mediador importante del crecimiento del cáncer relacionado con la obesidad ³².

El sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) está involucrado en la tumorigénesis y la proliferación, supervivencia y migración de las células tumorales. La leptina aumenta directamente la actividad del receptor de IGF-1 y el IGF-1 aumenta recíprocamente la actividad del receptor de leptina,

promoviendo la proliferación y migración de células del cáncer triple negativo y se ve agravada por la observación de que el receptor IGF-1 se expresa en niveles más altos en este subtipo de cáncer de mama³².

Además de la secreción de adipocinas, según afirman Cob, et al.,⁴ la resistencia a la insulina es la hipótesis más relevante que apoya la asociación entre cáncer y obesidad. Un exceso en el peso corporal y de tejido adiposo están directamente relacionados a la resistencia a la insulina, compensada por una hiperestimulación pancreática que resulta en hiperinsulinemia.

El receptor de insulina está altamente expresado en el tejido adiposo, muscular y renal; y se sobre expresa en células cancerígenas de mama, próstata y tejido hematopoyético, además su estimulación da como resultado la activación de numerosas vías de señalización intracelular proliferativas y promotoras del crecimiento⁴⁻¹⁶.

La hiperinsulinemia cuenta con un papel muy importante ya que también se asocia con una mayor síntesis de IGF-1 que posteriormente va a activar las proteínas de señalización como MAPK y Ak³².

Los niveles de insulina séricos elevados favorecen el desarrollo, progresión y mayor agresividad de las neoplasias al proporcionar a las células tumorales la energía necesaria para mantener sus rápidas tasas de división celular, por su dependencia de la glucólisis como medio de producción de energía, incluso en presencia de oxígeno⁴⁻¹⁶.

La insulina estimula la sobreexpresión de leptina y activa la vía de señalización Akt/mTOR. Esta vía juega un papel fundamental en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular, y la activación de esta señalización predice un mal pronóstico en mujeres con cáncer de mama triple negativo³².

Las células cancerosas aumentan su consumo de glucosa y aumentando potencialmente su sensibilidad a los niveles elevados de glucosa sistémica que se encuentra en la obesidad, cuando en concentraciones normales tiene un efecto anabólico y anti apoptótico ⁴⁻¹⁶.

Es así como en el cáncer de mama triple negativo de rápido crecimiento dependen de glucosa y generan energía a través de la glucólisis aeróbica que promueve la vía de señalización Akt/Mtor. Este aumento en la glucólisis y la captación de glucosa suministra precursores anabólicos para un rápido crecimiento y promueve la disfunción mitocondrial que conduce a la resistencia a la apoptosis de las células cancerosas ³².

2.4 Climaterio y menopausia

2.4.1. Generalidades

La menopausia es una etapa muy importante en la vida de la mujer donde se da una serie de eventos que pueden llegar afectar el estilo y la calidad de vida de estas y su entorno. Aunque es un proceso fisiológico esperado, por su gama de eventos pueden llegar o no a tener relación con múltiples patologías como lo es el cáncer.

De acá la importancia de conocer todo lo relacionado con la misma, desde su concepto, manifestaciones clínicas hasta las posibles repercusiones que pueden presentarse.

Torres et al., indica que la OMS define menopausia como el “cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de los 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas”¹⁸.

El anterior concepto no es el único para describir este periodo, el Instituto Mexicano de Seguro Social define la posmenopausia como “el periodo de la vida en

donde ocurre un profundo descenso en las concentraciones circulantes de estrógenos, induciendo la aparición de los síntomas psico y somáticos”³³.

La transición entre estos ciclos es definida por los signos y síntomas que se presentan en esta etapa que se les denomina síndrome climatérico y los más característicos son los bochornos, alteraciones del ánimo, osteoporosis, aumento de riesgo cardiovascular y alteraciones genitourinarias¹⁸.

El climaterio proviene del griego climater, que significa peldaños o escalones, lo que hace referencia a un periodo de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva y se manifiesta 1 año antes aproximadamente, cuando inician cambios hormonales y síntomas, hasta 1 año más después de la menopausia¹⁸.

La sintomatología que se presenta durante esta etapa que sufre la mujer es por el descenso del estradiol a nivel de la del cuerpo, ya que este también se encarga de la maduración folicular en el ovario y se va a dar anovulación porque también no habrá progesterona para este proceso entonces se puede llegar a producir un estado de hiperestrogenismo causando hipermenorreas¹⁸.

Se da una etapa de transición a la menopausia que inicia con variaciones en la duración del ciclo menstrual y un aumento de la hormona folículo estimulante sin incremento de la hormona luteinizante y termina con la ausencia de la menstruación por 12 meses¹⁸.

La perimenopausia se entiende como sobre o alrededor de la menopausia, empieza al mismo tiempo de la transición a la menopausia y termina un año después del último periodo menstrual¹⁸.

2.4.2 Ciclo ovárico y menstrual

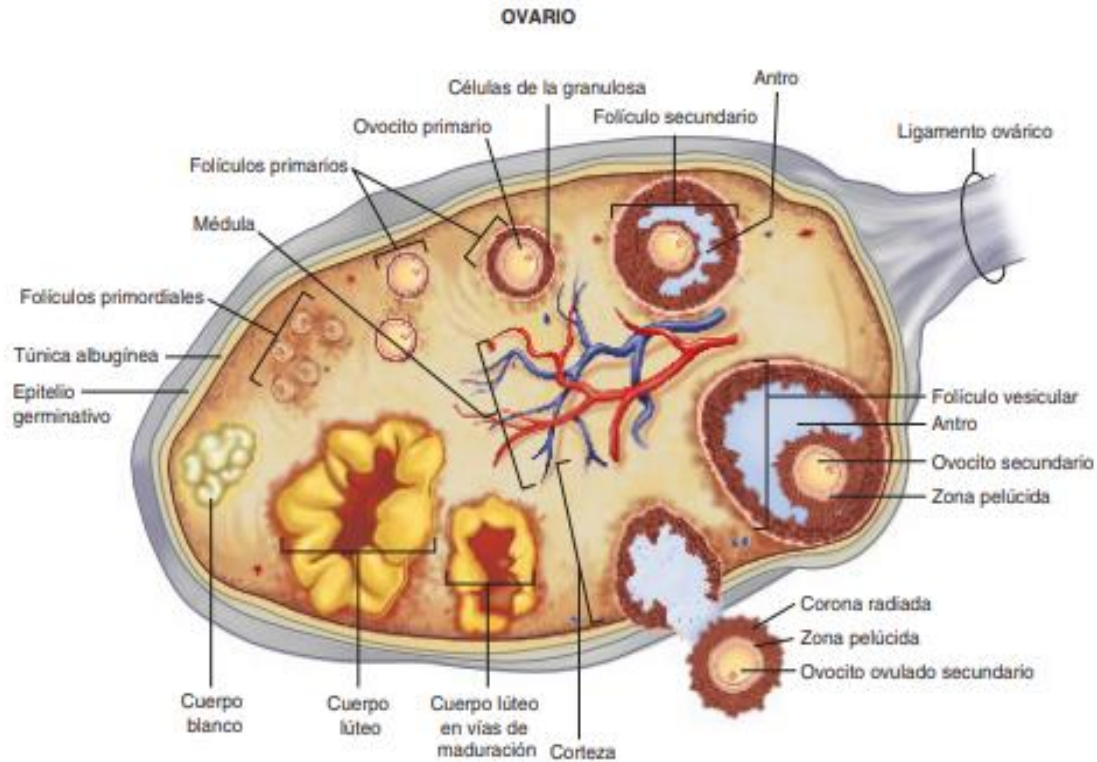
El ciclo menstrual típico tiene una duración de 28 ± 7 días, mientras que la hemorragia menstrual dura 4 ± 2 días y el volumen promedio es entre 20 y 60 ml³⁸.

Los intervalos del ciclo menstrual varían entre las mujeres y a menudo en una misma mujer en diferentes momentos de la edad fértil, pero son menos variable entre los 20 y 40 años³⁸.

Los ovarios van a cumplir ciertas características durante este periodo que se describen a continuación

Los ovarios de las mujeres adultas son de forma ovalada, miden de 2 a 5 cm de longitud, de 1.5 a 3 cm de ancho y de 0.5 a 1.5 cm de espesor. Durante la edad fértil, su peso es de 5 a 10 g. Están compuestos por tres partes: una región cortical externa, que contiene tanto epitelio germinativo como folículos; una región medular, que consta de tejido conjuntivo, células contráctiles y células intersticiales, y un hilio que contiene los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios que penetran a los ovarios³⁸.

Figura 18. Ciclo ovárico



Fuente: referencia ³⁸

Los órganos tienen dos funciones interrelacionadas: la producción de ovocitos y la fabricación de esteroides y péptidos hormonales que crean un ambiente adecuado para la fertilización e implantación ulterior del embrión en el endometrio³⁸.

Estos órganos reproductores femeninos sufren cambios dependientes de hormonas a lo largo de la vida de la mujer, los ovarios son los encargados de la ovogénesis y síntesis de hormonas³⁰.

Los ovarios tienen tres orígenes celulares principales:

- 1) células germinales primordiales, que surgen del endodermo del saco vitelino y se diferencian formando ovogonias primarias;
- 2) células del epitelio celómico, que se desarrollan en células de la granulosa

3) células mesenquimatosas del borde gonadal, que se convierten en el estroma ovárico³⁸.

En el momento que las células primordiales que son “aproximadamente 5 millones, tienen un origen extra gonadal que durante la embriogénesis migran a la gónada llegan a las gónadas”¹⁷, su multiplicación será constante iniciando en las “12 semanas de gestación, entrando un subgrupo de ovogonias en meiosis para convertirse en ovocitos primarios”³⁸.

Las células germinales primordiales, que son aproximadamente 5 millones, tienen un origen extra gonadal que durante la embriogénesis migran a la gónada, donde se forman los folículos ováricos que estarán en diferentes estadios de maduración³⁰.

En su revisión bibliográfica Torres et al.³⁰, mencionan de forma práctica y concreta el ciclo ovárico y menstrual, desde la primera división meiótica hasta el final del proceso.

Sobre ovocitos y como es su maduración se explica lo siguiente:

Al nacimiento habrá unos 600,000 ovocitos detenidos en la primera división meiótica, que al alcanzar la adolescencia por influencia hormonal irán aumentando de tamaño, es decir, irán alcanzando grados de maduración diferente, y este proceso se volverá cíclico y continuo a lo largo de unos años iniciada la menarca, que es la primera menstruación¹⁷.

Además, se puede agregar lo indicado por Torres, et al.,

Todo este proceso inicia en el órgano maestro: el hipotálamo, que en la adolescencia enviará la señal GnRH para que la porción anterior de la hipófisis comience a liberar al torrente sanguíneo hormona folículo

estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), para que lleguen al órgano blanco; en el caso de la mujer, los ovarios³⁰.

Ahí los folículos irán aumentando de tamaño y por consiguiente tomarán la forma de un folículo maduro, o de Graaf³⁰.

A nivel hormonal intervienen la FSH y la LH de la siguiente manera descrita por la autoría de Torres et al.,:

La FSH actuará en las células de la granulosa para aumentar su espesor y en las células de la teca interna se encontrarán receptores para LH, que en respuesta al estímulo de la hormona secretarán andrógenos, los que por acción de la enzima aromatasa serán convertidos en estrógenos³⁰.

Según Torres et al., en el caso del ciclo menstrual se debe dividir 2 fases:

- ✓ Folicular o estrogénica
- ✓ Lútea o progestacional, que, en un ciclo regular de 28 días, el día 14 estará generando el pico de LH que favorecerá la ovulación del folículo de Graaf (folículo terciario)³⁰.

A continuación, se muestra una imagen que explicará lo que sucede en el ciclo menstrual dependiendo el órgano y la fase en la que esté la mujer en ese momento.

Figura 19. Fases del ciclo menstrual

Tabla 1. Fases del ciclo menstrual		
Órgano	Fase folicular	Fase lútea
Hipófisis	Pico de LH en el día 14 del ciclo	
Ovario	Maduración folicular y ovulación en el día 14	Formación de cuerpo lúteo y cuerpo albicans
Torrente sanguíneo	Aumento de la producción de estrógenos por estímulo de FSH	Aumento de la producción de progesterona por el cuerpo lúteo por 14 días
Útero	Menstruación en el primer día y aumento de tamaño de las glándulas del endometrio	Siguen aumentando de tamaño y producción de líquido rico en nutrientes

FSH: hormona foliculo estimulante; LH: hormona luteinizante.

Fuente: referencia ³⁰

2.4.2.1. Fase folicular

Al final del ciclo previo, las concentraciones de estrógenos, progesterona e inhibina descienden en forma repentina. Después aumenta la concentración de FSH circulante³⁸.

Este incremento de la FSH provoca el reclutamiento del grupo de folículos que contiene a aquel destinado a la ovulación³⁸.

En las mujeres con una función ovárica descendente, la concentración de FSH en este momento del ciclo se eleva en relación con la de personas jóvenes, al parecer por la falta de producción de inhibina ovárica en la fase lútea previa. Por lo tanto, en las clínicas de esterilidad a menudo se mide el estradiol al principio de la fase folicular o al tercer día del ciclo³⁸.

La elevación rápida de la FSH sérica provoca el mayor reclutamiento de folículos y explica la fase folicular acortada que se observa en mujeres maduras en edad reproductiva y la mayor frecuencia de gemelos espontáneos³⁸.

A la mitad de esta etapa, los folículos producen una mayor cantidad de estrógenos e inhibina, lo que reduce la FSH a través de un sistema de retroalimentación negativa. Se cree que este descenso de la FSH contribuye a la selección del folículo que está destinado a la ovulación, llamado folículo dominante³⁸.

Los folículos restantes expresan menos receptores de FSH y, por lo tanto, no pueden responder de manera adecuada a la concentración reducida de FSH. El autor lo explica de la siguiente manera:

Durante la mayor parte de la maduración folicular, el estímulo con FSH incrementa el número de células de la granulosa, la expresión de aromatasa y, en presencia de estradiol, la expresión de receptores de LH³⁸.

Durante la proliferación de dichos receptores al final de la fase folicular, las células de la granulosa empiezan a producir pequeñas cantidades de progesterona, la cual reduce la reproducción de células de la granulosa, disminuyendo la velocidad del crecimiento folicular³⁸.

Al final, la progesterona es la que genera el pico de FSH y aumenta la retroalimentación positiva de los estrógenos³⁸.

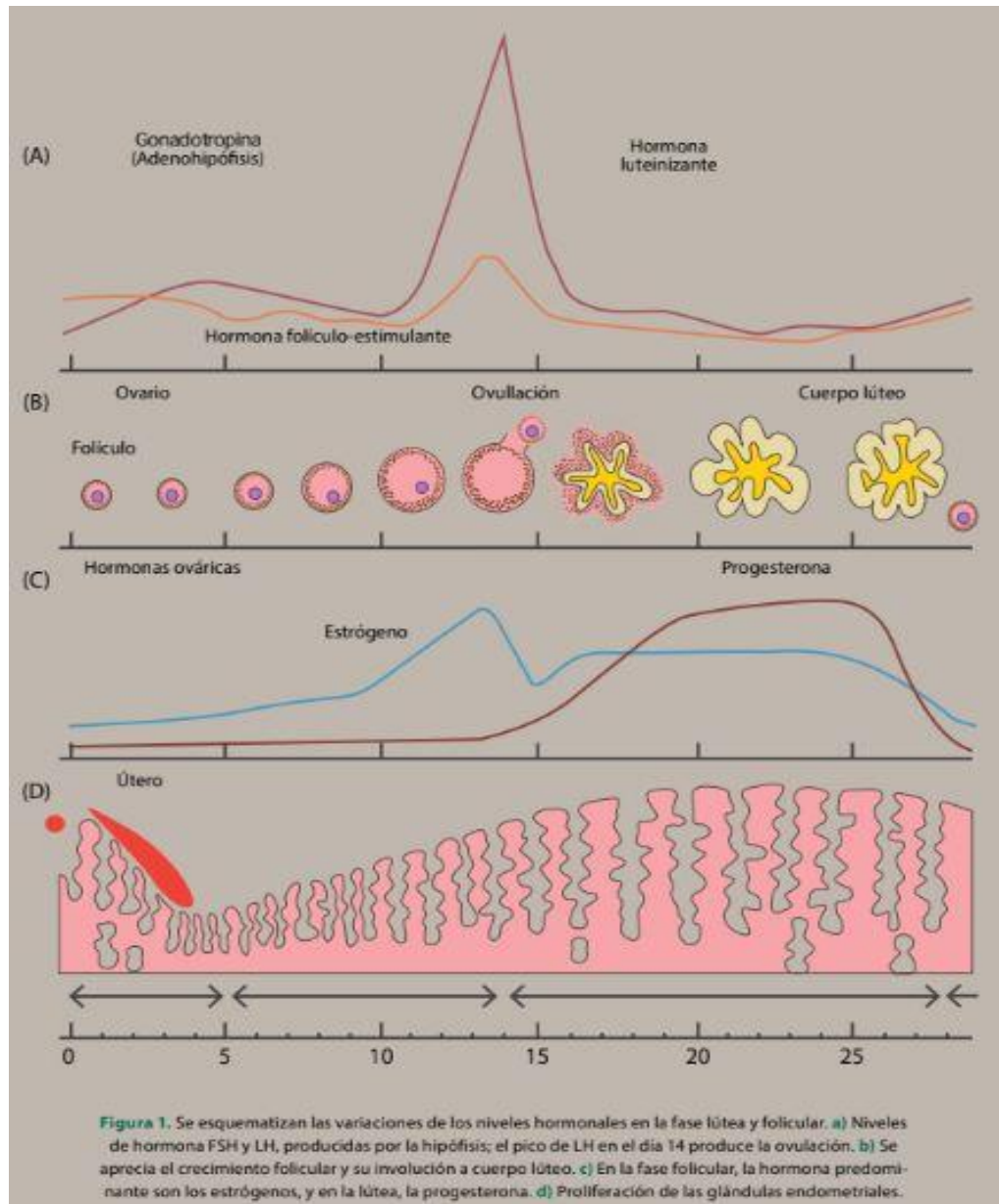
2.4.2.2. Fase lútea

Después de la ovulación, las células foliculares restantes se diferencian formando el cuerpo lúteo, también llamado cuerpo amarillo³⁸.

Este proceso requiere del estímulo de la LH y comprende cambios tanto morfológicos como funcionales conocidos como luteinización. Las

células de la granulosa proliferan y sufren hipertrofia para formar células luteinizadas de la granulosa³⁸.

Figura 20. Ciclo ovárico y menstrual



Fuente: referencia ²⁴

Lo mismo ocurre en la teca, aunque las células luteinizadas de esta región son más pequeñas. La conversión de una célula de la granulosa en una

célula luteínica grande constituye un ejemplo notable de diferenciación celular³⁸.

Durante la formación del cuerpo lúteo, la membrana basal que separa a las células de la granulosa de las de la teca se degenera y permite la vascularización de las células de la granulosa que antes eran avasculares³⁸.

La invasión capilar empieza 48 horas después de la ovulación y alcanza el centro del cuerpo lúteo el cuarto día. Este incremento en la perfusión proporciona a estas células luteínicas acceso a las lipoproteínas de baja densidad circulantes, que se utilizan para obtener colesterol utilizado en la biosíntesis de esteroides³⁸.

La progesterona es el esteroide ovárico más abundante durante la fase lútea, pero también se produce estradiol. La concentración de éste descende de manera transitoria justo después del pico de LH. Esta disminución puede explicar el sangrado escaso que experimentan algunas mujeres a mitad del ciclo³⁸.

El cuerpo lúteo también produce grandes cantidades del polipéptido inhibina A. Este fenómeno coincide con un descenso de la FSH circulante durante la fase lútea. Cuando la concentración de inhibina A disminuye al final de esta etapa, la de FSH se eleva de nuevo para empezar la selección del grupo de ovocitos para el siguiente ciclo menstrual³⁸.

2.4.3 Fisiología en la menopausia

Los ovarios posmenopáusicos contienen pocos folículos, por lo que las concentraciones plasmáticas de estrógenos e inhibina disminuyen de manera considerable una vez que se interrumpen los ciclos ovulatorios³⁸.

Acerca de los niveles hormonales y sus efectos se explica que:

Hormona que regula a la baja la síntesis de FSH, con niveles de estradiol normales o ligeramente bajos. Estos primeros cambios hormonales dan lugar a un acortamiento de la fase folicular dependiente de estrógenos y, por ende, a ciclos menstruales de menor duración³⁰.

Figura 21. Diagrama de flujo



Fuente: Referencia³⁰

Los niveles séricos de FSH empiezan a aumentar debido a la atresia de folículos ováricos y por esto desciende la producción de estrógenos³⁰.

Torres et al., explica “Es una retroalimentación negativa, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos en el torrente sanguíneo (principalmente estradiol), el hipotálamo libera más hormona liberadora de gonadotropina para que la adenohipófisis reciba la señal de liberar más FSH”³⁰.

El descenso de los niveles de estradiol produce una maduración folicular irregular con ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando se presentan ciclos anovulatorios no se producirá progesterona, por lo que existe un estado de hiperestrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea³⁰.

Añaden, Bhardwaj, et al., lo siguiente “El mejor sitio para la conversión de androstenediona a estrona es el tejido adiposo; esta biotransformación periférica está correlacionada de forma directa con el peso corporal”³⁸.

En concreto la posmenopausia es el periodo de la vida en donde ocurre un descenso en las concentraciones circulantes de estrógenos, induciendo la aparición de los síntomas psico y somáticos¹⁸.

2.4.4. Cuadro clínico

El diagnóstico de síndrome climatérico/menopausia se debe fundamentar en los síntomas que refiera la paciente. Entre los síntomas están:

- ✓ Aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular
- ✓ Los estrógenos inhiben la resorción ósea y aumentan la liberación del factor de crecimiento transformante-beta en los osteoblastos, favoreciendo la reabsorción ósea.
- ✓ Hay disminución de colágena, vascularización y secreción, lo que hace que exista fragilidad de la mucosa vaginal, alcalinización del pH y lubricación deciente.
- ✓ La disminución de los niveles de serotonina se ha asociado a cambios en el estado de ánimo, labilidad emocional, alteración del ciclo sueño vigilia y disminución de la libido.
- ✓ La sobreexpresión de los receptores de serotonina se ha vinculado a una fuerte disfunción del centro termorregulador en el hipotálamo. La sensación de calor se origina por una vasodilatación periférica inapropiada con aumento del flujo sanguíneo cutáneo³⁰.

En las mujeres con síntomas psicológicos, es necesario llevar a cabo una valoración psicosocial completa en la cual se incluyen los factores de riesgo. Como aspecto importante, dado que pueden surgir anomalías médicas concomitantes

durante la transición, por medio de la valoración habrá que excluirlas antes de considerar los síntomas como psicósomáticos³⁸.

Figura 22. Transición de la vida reproductiva a la menopausia: Estadificación de STRAW

Tabla 2. Transición de la vida reproductiva a la menopausia: estadificación de STRAW ^a							
	-5	-4	-3	-2	-1	1	2
Nombre	Reproductiva			Transición menopáusica		Posmenopausia	
	Temprana	Media	Tardía	Inicial	Avanzada	Temprana	Tardía
Duración	Variable			Variable	1 año	4 años	Muerte
Ciclo menstrual	Regular	Regular	Regular	Variable (> 7 días de diferencia a lo normal)	Falta de > 2 ciclos + intervalo de amenorrea de 60 días o más	Amenorrea por 12 meses	
Fase folicular	FSH normal < 10	FSH normal < 10	FSH > 10	FSH > 10		FSH 10-30	FSH > 40

^aLa estadificación de STRAW considera la periodicidad de ciclos ováricos y niveles de hormona foliculoestimulante. FSH: hormona foliculo estimulante.

Fuente: referencia ¹⁸

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1. Enfoque

Existen clasificaciones sobre la metodología de enfoques existentes, los cuales van a ayudar a responder los objetivos y preguntas que se quieran realizar en una investigación. Estos diseños de investigación son el cualitativo, el cuantitativo y el enfoque mixto. Cada uno de ellos presenta características en las que se emplean distintas metodologías de recolección de datos e información. De esta manera se logran abordar diferentes puntos de vista investigativos que ayudan a enfocar la información para darle paso a la generación de hipótesis, análisis estadísticos y mediciones numéricas, o ya sea una combinación de ambos³⁵.

La presente investigación presenta un enfoque cualitativo, ya que representa un conjunto de procesos de recolección y análisis de datos descriptivos, que son luego analizados y discutidos de manera compleja para realizar un correcto desenlace de toda la información recabada.

En otras palabras, este tipo de enfoque investigativo permite obtener una mejor imagen general sobre el análisis de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama triple negativo y su abordaje médico en población femenina posmenopáusica, durante el III cuatrimestre del 2022.

3.2 Tipo de investigación

El tipo de investigación que se utiliza en la actual pesquisa es de revisión bibliográfica, semi sistemático. Este método permite indagar a fondo sobre un tema en específico para actualizar y verificar los avances que se han presentado con respecto a contenido en específico.

3.3. Fuentes de Información

Durante la pesquisa se obtuvieron 2140 artículos, en inglés y en español, publicados con no más de 5 años de antigüedad. Fue importante buscar artículos científicos en bases bibliográficas de fuentes confiables. En la investigación, se utilizaron las siguientes: PubMed, Google académico, Clinical Key, Ebsco, Journal, Scielo y Elsevier. La información obtenida en el banco de datos fue filtrada mediante los criterios de inclusión y exclusión. Se descartaron todos aquellos que trataran sobre factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama hormonal dependiente, pacientes embarazadas con cáncer triple negativo u otros subtipos, cáncer de mama independientemente de su clasificación por inmunohistoquímica en varones y también, aquellos sobre la recurrencia y sobrevida de cáncer de mama independiente de su clasificación por inmunohistoquímica. Tomando esto en cuenta, además del título, las inclusiones y los objetivos del estudio, se logró reducir a 20 artículos que cumplieran con los parámetros necesarios.

3.4 Población y muestra

El análisis del proyecto de investigación se hace a partir de la población femenina que padece cáncer de mama triple negativo y como muestra se utilizaron mujeres tanto premenopáusicas y postmenopáusicas para así conocer y analizar las diferencias de los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad entre estos dos grupos de mujeres.

3.5 Criterios de búsqueda de la información

En la tabla 1 Se observan los criterios de búsqueda utilizados, tales como motores de búsqueda, período de estudio e idioma, según cada objetivo del estudio.

Tabla 1. Criterios de búsqueda de investigación, según objetivo

Objetivo	Descriptores	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar los subtipos de cáncer de mama	Cáncer de mama	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/inglés
	Subtipos de cáncer de mama	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/inglés
Mencionar las características del cáncer de mama triple negativo.	Características del cáncer de mama triple negativo	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/inglés
Determinar la relación existente entre los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y el cáncer de	Relación entre los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y el cáncer de mama triple negativo	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/inglés

mama triple negativo				
Revisar la existencia, a nivel nacional de un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo.	Abordaje integral en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo a nivel nacional	Google Académico Scielo PubMed Elsevier	2017-2022	Español/inglés

Fuente: elaboración propia, 2022.

Dentro de las combinaciones de palabras claves utilizadas mediante los operadores están los siguientes: “mecanismos fisiopatológicos de la obesidad”, “cáncer de mama”, “subtipos del cáncer de mama “, “cáncer de mama triple negativo “, “relación entre obesidad y cáncer de mama triple negativo”, mujeres premenopáusicas”, “mujeres postmenopáusicas”, “abordaje integral cáncer de mama triple negativo”.

3.6 Criterios de Inclusión y exclusión

En la tabla 2 se mencionan los criterios de inclusión y exclusión utilizados para delimitar y especificar para la selección de los artículos utilizados en la investigación.

Tabla 2. Criterios de exclusión e inclusión para la selección de artículos

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos sobre la fisiopatología del cáncer de mama del subtipo histológico triple negativo.	Artículos sobre factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama hormonal dependiente.
Artículos sobre la obesidad como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama triple negativo.	Artículos sobre pacientes embarazadas con cáncer de mama triple negativo u otros subtipos.
Artículos sobre pacientes con cáncer de mama luminales A, los luminales B y HER2 positivos.	Artículos sobre cáncer de mama independientemente de su clasificación por inmunohistoquímica en varones.
	Artículos sobre tratamiento del cáncer de mama independiente de su clasificación por inmunohistoquímica.
	Artículos sobre recurrencia y sobrevida del cáncer de mama independiente de su clasificación por inmunohistoquímica.

Fuente: elaboración propia, 2022

3.7. Clasificación de la información según nivel de evidencia

Existe una categorización según el nivel de evidencia, llamada la Clasificación de Sackett la cual fue creada por el epidemiólogo Davis L. Sackett. Esta tipificación tiene diferentes niveles que van del 1 al 5 siendo 1 “mejor evidencia” y el 5 la “peor, la más mala o la menos buena”. Además, la tabla contempla: recomendación, nivel, terapia, prevención, etiología y daño, pronóstico, diagnóstico y por último estudios económicos. La presente investigación será clasificada mediante este método³⁶.

Entre los datos encontrados, se encuentran 20 artículos, en los cuales se mencionan la relación que existe entre la obesidad y el cáncer de mama triple negativo, estos se tipificarán en la tabla 5 según el nivel de evidencia que tengan, tipo de estudio, cantidad

según el tipo de estudio, cantidad según el nivel de evidencia y por último el porcentaje correspondiente según el 100%. El Anexo se precisarán mediante una tabulación los siguientes datos de los artículos: autor, revista, año, título del artículo, tipo de estudio, nivel de evidencia, población, metodología y por último resultado y clasificación.

Tabla 3. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Revisión sistemática y metaanálisis	2	2	10%
2	Estudios de cohortes	0	0	0%
3	Estudios de casos y controles	4	4	20%
4	Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad	1	1	5%
		0	0	0%
5	Revisión Bibliográfica	11	11	55%
Total		20	20	100%

Fuente: elaboración propia, 2022.

Se adjunta en anexos cuadro sobre la clasificación de artículos consultados según el nivel de evidencia.

3.8. Variables de la Investigación

Tabla 4. Variables de la investigación

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Identificar los subtipos de cáncer de mama	Subtipos de Cáncer de mama	A nivel inmunohistoquímico encontramos el luminal A y luminal B. Los tumores RE negativos comprenden también otros dos subtipos: HER2 y tipo basal	Cáncer hormono dependiente Cáncer Triple negativo	Revisión documental o bibliográfica
Mencionar las características del cáncer de mama triple negativo.	Inmunohistoquímica del cáncer de mama triple negativo.	Ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.	ER - PR - HER2 -	Revisión documental o bibliográfica
Determinar la relación existente entre	Relación entre la obesidad y el	Obesidad es un estado proinflamatori	Obesidad	Revisión documental o bibliográfica

los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y cáncer de mama triple negativo	cáncer de mama triple negativo	o activador de vías de transmisión que puede generar células tumorales de TNBC	Mecanismos fisiopatológicos del TNBC	
Revisar la existencia, a nivel nacional de un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo.	Abordaje integral en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo a en Costa Rica	Actualmente no existe, a nivel nacional, de un abordaje integral para esta población	Abordaje integral	Revisión documental o bibliográfica

3.9. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

Se realizó búsqueda de antecedentes por medio de bases de datos y fuentes bibliográficas confiables como Pub me, Scielo, Google Académico, Elsevier, Revista Médica Sinergia, Revista de la Facultad de Medicina Humana e International Journal Of Oncology. En estas se realizó una búsqueda de las diferentes variables, de las cuales hubo hallazgos internacionales, no así a nivel nacional.

En el marco teórico, además de revistas clínicas, se usaron fuentes bibliográficas como por ejemplo libros para definir variables del cáncer de mama como su clasificación

inmunohistológico, enfocado en el cáncer de mama triple negativo, la obesidad y sus mecanismos fisiopatológicos y su relación con el cáncer de mama triple negativo.

3.10. Descripción de instrumentos y técnicas

Es un estudio de revisión bibliográfica la cual no implementa métodos de campo como entrevistas o encuestas y se centra en la sistematización de información científica mediante el uso de tablas de niveles de evidencia.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este apartado se describirán los resultados obtenidos luego de la revisión bibliográfica. Una vez que se ha revisado los artículos y textos pertinentes, se está en posición de analizar los datos que permiten obtener los resultados que son necesarios para cumplir con el objetivo general y los objetivos específicos de esta investigación.

El cáncer de mama se clasifica con base en el estadio clínico, la morfología celular y el análisis de inmunohistoquímica, determinando la existencia de varios subtipos de cáncer de mama con diferentes patrones de expresión genética. De esta forma según el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, el cáncer de mama se define como una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control, existiendo diversos tipos de cáncer, entre los más comunes el Carcinoma ductal infiltrante y el Carcinoma lobulillar infiltrante²⁹.

Las células cancerígenas pueden invadir más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia. Entre los tipos histológicos en orden de mayor a menor frecuencia se pueden encontrar el carcinoma ductal, el lobulillar, el tubular, el mucinoso, el medular, el papilar y el metaplásico⁹.

A nivel inmunohistoquímico el cáncer de mama se divide en dos grupos principales basados en la presencia o ausencia de expresión de RE, encontrando dos subtipos: luminal A y luminal B. Los tumores RE negativos comprenden también otros dos subtipos: HER2 y tipo basal⁶.

Dicha clasificación se realiza mediante inmunohistoquímica, que permite detectar proteínas en las células, expresando receptores de estrógenos, progesterona y del factor de crecimiento epidérmico⁹.

Esta investigación se centró en el cáncer de mama triple negativo, el cual presenta una conducta clínica heterogénea, tienden a ser de mayor volumen, a menudo son de alto grado y tienen ganglios positivos, caracterizados por la ausencia de expresión de los

receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano ⁶⁻⁸⁻¹¹⁻¹⁴⁻³¹⁻³⁷.

El cáncer de seno triple negativo tipo, en específico, se caracteriza por presentarse de forma más frecuente en mujeres premenopáusicas o mujeres menores de 40 años, como se mencionarán en algunos estudios encontrados ¹¹⁻¹⁴⁻²⁴.

Señalan, González et al ⁸, que los cánceres triples negativos se producen en un grupo de menor edad, se ha observado que es más común en mujeres menores de 40 años. Pero no es el único que realiza esta información.

Afirman, Dietze, et al., que las mujeres premenopáusicas tienen mayor predisposición a padecer cáncer de mama triple negativo; además, agregan que las mujeres afroamericanas que tienen una alta incidencia de obesidad y a esto se le suma que generan una resistencia a la insulina, también tienen mayor predisposición a este tipo de cáncer¹⁴.

En sus estudios, Sarachi, et al.,¹⁵ afirman que afecta a mujeres principalmente premenopáusicas, afroamericanas e hispanas, dicha información también es confirmada por otros estudios importantes, donde mencionan que el cáncer de mama triple negativo, se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de raza negra o hispánica⁶⁻³⁷.

Contribuye a estas afirmaciones, Berger et al., señalando que la incidencia de cáncer de mama triple negativo es más alta en mujeres con mutaciones de línea germinal BRCA1 y en mujeres afroamericanas premenopáusicas³².

en el resultado de su estudio, Prakash, et al.,¹¹ sugieren que la obesidad tiene impactos divergentes en el riesgo de subtipos agresivos de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas versus postmenopáusicas, lo que puede contribuir a las tasas de incidencia más altas de cánceres triple negativos observados entre mujeres afroamericanas e hispanas más jóvenes.

Además, en su estudio concluyen que, si bien está bien establecido que la obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de mama postmenopáusico con un gran análisis combinado de estudios prospectivos, sugiere que la obesidad puede contribuir principalmente a un mayor riesgo de enfermedad luminal posmenopáusica, pero no al riesgo de cáncer de mama triple negativo ¹¹.

En su metaanálisis, Lohman, et al., no pudieron examinar exhaustivamente las asociaciones de la obesidad con el resultado según el estado de la menopausia. Sin embargo, contribuyen afirmando que el exceso de producción de estradiol en el tejido adiposo de los participantes obesos puede conducir a una mayor exposición a los estrógenos, particularmente en mujeres posmenopáusicas¹⁶.

Señalan, Laudisio, et al., que la obesidad es un factor de riesgo para cáncer de mama, especialmente para el subtipo molecular TNBC. Los efectos de la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas están mediados por mecanismos moleculares como la hiperinsulinemia compensatoria a la resistencia a la insulina y niveles elevados de insulina e IGF-1, aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias, cambios en la leptina y la hipoxia²¹.

Indican, Hossain, et al., que el vínculo más fuerte entre la obesidad y la incidencia de cáncer de mama se ha encontrado en el cáncer de mama posmenopáusico positivo para RE. Por el contrario, los estudios han informado que la obesidad se asoció con menor riesgo de cáncer ER positivo premenopáusico o ninguna asociación en absoluto³⁴.

Estos mismos autores continúan señalando que varios estudios indican que la obesidad está asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama ER negativo premenopáusico y TNBC, pero el riesgo está ligado mínima o inversamente después de la menopausia ³⁴.

De estas últimas afirmaciones se puede partir mencionando que la biología del cáncer de mama ER + y el triple negativo son claramente distintas, ya que el ER + es dependiente de estrógenos y los triples negativos no. Se sabe que el tejido adiposo es metabólicamente

activo ya que es un órgano endocrino que proporciona una rica fuente de citoquinas inflamatorias, hormonas y factores de crecimiento y células adiposas madre ¹⁴.

Asimismo, en numerosos estudios, se vuelve a afirmar que luego de que acaba el periodo de etapa fértil en la mujer, el principal productor de hormonas, llamadas estrógeno, es el tejido adiposo. El aumento de células grasas, en la postmenopausia, es inversamente proporcional al aumento de peso corporal. Bhardwaj, et al., ratifican la relación que tiene la aromatasa producida en el estroma adiposo, en este periodo de la vida de la mujer³⁸.

Con el fin de entender la relación entre la obesidad y el cáncer de mama se debe explicar cómo los estrógenos están involucrados en tareas importantes en el organismo como, por ejemplo; el metabolismo energético, la respuesta antes estímulos de estrés, ayuda en el equilibrio de minerales y en el desarrollo sexual de los individuos³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰.

Todo el proceso de producción estrogénica comienza a nivel del hipotálamo, que va a liberar hormona liberadora de gonadotropina y esta estimula la secreción de hormona estimulante folicular (FSH), además de la hormona luteinizante. La FSH estimula la biosíntesis de estrógenos que al final desencadena la ovulación; esto se da en ciclo de vida fértil³⁸.

Como lo señala Berger et al, si bien el vínculo entre la obesidad postmenopáusica y el cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo se debe en parte a un aumento en la producción periférica de estrógeno por parte del tejido adiposo y la posterior estimulación del receptor de estrógeno, varios mecanismos independientes de hormonas pueden impulsar la asociación entre la obesidad y el triple cáncer de mama negativo³².

Continúan, Berger, et al., señalando que según los datos epidemiológicos sugieren que la obesidad premenopáusica está asociada con un leve efecto protector contra el cáncer de mama con receptor hormonal positivo y puede estar asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama triple negativo, mientras que la obesidad está claramente asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama postmenopáusico con receptor hormonal positivo³².

Sin embargo, según esta afirmación Berger, et al., concluye que, hasta la fecha, la mayoría de los estudios que tienen como objetivo cuestionar la relación entre la obesidad y el cáncer de mama siguen centrándose en los tumores con receptores hormonales positivos en mujeres postmenopáusicas³².

Cada vez hay más pruebas que respaldan el vínculo mecánico entre obesidad, señalización de insulina y subtipos agresivos de triple negativo. La obesidad promueve el tejido inflamación y citocinas inflamatorias elevadas prediciendo un mal pronóstico en mujeres con cáncer de mama triple negativo¹⁴.

Existen varios estudios, en los que se aborda de una u otra manera estas hipótesis y mencionan de forma desglosada los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad que pueden influir de forma directa o indirecta en la génesis del cáncer de mama triple negativo.

En la obesidad se presenta un aumento de los niveles de moléculas circulantes proinflamatorias que incluyen interleucina-6, interleucina-8, factor de necrosis tumoral- α , proteína C reactiva, leptina, resistina, proteína ligadora de retinol-4, inhibidor del activador del plasminógeno-1, factor de crecimiento hepático, entre otros⁴⁻¹²⁻³².

Así como hiposecreción de adipocinas beneficiosas como la adiponectina y visfatina. Todas estas sustancias son secretadas por adipocitos y células del estroma vascular, la mayoría provienen de macrófagos y otras células inmunes que infiltran los tejidos adiposos en pacientes obesos⁴⁻¹².

La adiponectina, la adipocina más abundante, aumenta la sensibilidad a la insulina y es inversamente proporcional al desarrollo y progresión del cáncer; protegiendo contra el crecimiento tumoral. Los niveles bajos de esta hormona se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama con varios mecanismos responsables de esta asociación⁴⁻¹²⁻³².

La leptina es una adipocina importante conocida por ser mito génica, proinflamatoria, anti apoptótica y pro angiogénica y además de producir hiperfagia, aumento del volumen del

tejido adiposo e hiperleptinemia⁴⁻³⁹⁻⁴⁰, además se sabe que activa las vías de señalización JAK/STAT, MAPK/ERK y PI3K/AKT³².

En cuanto a la resistina, quien es secretada también por los adipocitos y los valores elevados se asocian con aumento del cáncer de mama, independientemente de la edad, el IMC, el estado hormonal de la mujer, la glucosa sérica y la adiponectina¹².

Por otro lado, el factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo particularmente en personas con obesidad, y por una variedad de células tumorales, las cuales pueden inducir apoptosis y necrosis, pero el aumento en sus niveles puede generar un microambiente con condiciones que favorecen la transformación maligna de los tejidos¹².

La insulina estimula la sobreexpresión de leptina y activa la vía de señalización Akt/mTOR. Esta vía juega un papel fundamental en el crecimiento, la proliferación y la supervivencia celular, y la activación de esta señalización predice un mal pronóstico en mujeres con cáncer de mama triple negativo³².

Se plantea la interrogante de que tratar la obesidad y mejorar el balance energético puede optimizar el riesgo y los resultados del cáncer de mama triple negativo. A pesar de los resultados mixtos informados hasta el momento, la preponderancia de la evidencia respalda la necesidad de estudios que tengan el poder estadístico adecuado para investigar las asociaciones entre la obesidad, la adiposidad, los trastornos metabólicos y el cáncer de mama triple negativo.

Concluyen, González, et al.⁸, que la relación entre la obesidad y el cáncer de mama triple negativo está en discusión al igual que los mecanismos fisiopatológicos no están del todo comprendidos, sin embargo, tienen una correlación positiva con la resistencia a la insulina seguida de una concentración elevada. El alto nivel crónico de insulina influye directa e indirectamente en la carcinogénesis a través de la disminución de las proteínas de unión de la síntesis del factor de crecimiento insulínico 1 e IGF-2, dando como resultado una

concentración incrementada de IGF-1 libre, la insulina y el IGF-1 controlan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis.

Además, Heng, et al., concluye que la asociación entre la obesidad y el cáncer de mama triple negativo no parece estar bien definida. La obesidad altera el desarrollo del cáncer de mama, pero los mecanismos que vinculan la obesidad y el riesgo de CMTN no se han dilucidado por completo¹³.

En su estudio, Lohman, et al., observaron una mayor heterogeneidad en los estudios de cáncer de mama triple negativo, concluyendo como los anteriores autores que se necesita investigación futura para investigar el papel de la obesidad en subtipos biológicamente diferentes de TNBC¹⁶.

Kaul, et al., en su estudio menciona los posibles mecanismos patológicos que conducen a el cáncer de mama triple negativo inducido por obesidad, de los efectos de los factores de crecimiento derivados del tejido adiposo y las citoquinas en la creación y el mantenimiento de la TME²⁵.

Sin embargo, en su investigación si bien se aprecia la asociación entre la obesidad y el cáncer de mama, la contribución de la obesidad a los mecanismos patológicos que conducen al cáncer de mama triple negativo no se explora por completo. Los estudios prospectivos o ensayos clínicos que se enfocan en la obesidad como una intervención primaria en el cáncer de mama son raros, especialmente en el contexto del subtipo triple negativo agresivo, lo que dificulta evaluar si la obesidad es un objetivo terapéutico primario relevante, independientemente de la etapa del cáncer de mama²⁵.

De esta forma, Kaul, et al., concluyen que una mejor comprensión de estos mecanismos patológicos es de vital importancia, ya que la obesidad es prevenible y tratable. Comprender la obesidad y la resistencia a la insulina en TNBC puede proporcionar objetivos que finalmente allanarán el camino para la medicina personalizada y mejorarán las opciones terapéuticas en personas con alto riesgo de recaída y metástasis²⁵.

Los autores Rey, et al., artículo el cual desarrolla el tema sobre los factores de riesgo del CMTN en mujeres latinas, señala que los factores de riesgo modificables y no modificables podrían jugar un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama en mujeres latinas, específicamente el subtipo triple negativo, pero los mecanismos responsables de algunas de las asociaciones reportadas en el artículo todavía son desconocidas. Se necesitan aún más investigación para de estos mecanismos con el fin de aclararlos³¹.

Berger, et al., señalan que la fisiopatología subyacente de la relación entre la obesidad y el cáncer de mama es compleja y aún se encuentra bajo investigación, sin embargo la evidencia de estudios observacionales y de laboratorio ha sugerido que los efectos locales y sistémicos de la obesidad, los niveles alterados de adipocinas, las hormonas esteroides circulantes y la señalización local de estrógenos, el síndrome metabólico con resistencia a la insulina y la inflamación adiposa juegan un papel en el impacto biológico de la obesidad en el cáncer de mama³².

Señalan, Al Jarroudi, et al., que la obesidad se asocia con malos resultados en pacientes con cáncer de mama que expresan receptores hormonales, pero esta asociación no está bien establecida para el cáncer de mama triple negativo. Además, en su análisis señalaron una relación beneficiosa entre el sobrepeso y el cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, en el estudio señalan que hubo algunas limitaciones potenciales, ya que el diseño y su tamaño de muestra fue relativamente pequeña²⁰.

Al finalizar la investigación no se encontró la existencia, a nivel nacional de un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama triple negativo, esto debido además a los hallazgos en esta revisión bibliográfica que este tipo de cáncer se da principalmente en mujeres premenopáusicas o menores de 40 años y no así en las mujeres posmenopáusicas.

Tampoco arroja un hallazgo positivo sobre algún abordaje integral del cáncer de mama triple negativo independiente de la edad de las mujeres diagnosticadas con este subtipo de cáncer.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- El cáncer de mama se puede dividir según el estadio clínico, por la morfología celular y por el análisis de inmunohistoquímico, por lo que se pueden encontrar subtipos y categorizaciones. Existen dos principales grupos. El primero, es el carcinoma in situ, que este quiere decir que las células malignas se encuentran en el revestimiento de la zona afectada. El segundo es el carcinoma invasivo, que se presenta cuando la enfermedad ha salido del revestimiento de la zona afectada. Ambas categorías a su vez pueden ser ductales o lobulares. Existen subtipos menos comunes como el carcinoma metaplásico, mucinoso, tubular, medular y el papilar. El cáncer más común es el ductal infiltrante que ronda del 70 al 80% de los casos.
- La enfermedad maligna de seno también se clasifica según la inmunohistoquímica que presenta. Los carcinomas pueden expresar receptores hormonales o por el contrario no hacerlo. Según su expresión existen los siguientes tipos: el luminal A, luminal B, HER 2 y el Triple Negativo, siendo este último el objetivo del presente estudio.
- El cáncer de mama triple negativo es caracterizado por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Afecta principalmente a mujeres premenopáusicas, aquellas que tengan mutaciones en la línea germinal BRCA 1, afroamericanas e hispanas. Corresponde al 10-15% de los cánceres de mama.
- Está respaldado científicamente que la obesidad y la postmenopausia son factores predisponentes para el desarrollo del cáncer de mama hormonal dependiente. Con la edad aumenta una enzima, que se encuentra en el tejido adiposo, llamada aromatasa, que es responsable de transformar hormonas en estrógeno y esto combinado con la menopausia, que es un proceso en donde

la producción de hormonas deja de ser cíclica, hace que aumente de manera significativa la cantidad de ellas y entre mayor sea la obesidad, mayor será la producción de estas, predisponiendo a tener mayor riesgo de padecer cáncer hormonal de mama.

- Con respecto al carcinoma de mama triple negativo, estudios indican que existe relación entre los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad y el cáncer no hormo dependiente de seno, pero aseguran que faltan más estudios para realizar la comprobación de esta afirmación. Según los artículos usados para realizar la revisión bibliográfica, la obesidad por medio de la leptina y la resistencia a la insulina va a generar vías de señalización que van a generar un ambiente óptimo para el crecimiento de células tumorales para este tipo de cáncer.
- Mediante la una búsqueda exhaustiva, en las diferentes bases de datos de información, respaldadas científicamente, se determinó que no existe, a nivel nacional, un abordaje integral en mujeres postmenopáusicas con enfermedad de seno triple negativa.

5.2 Recomendaciones

- Se recomienda que las mujeres, en especial las que son propensas a padecer de cáncer de mama, traten de llevar un estilo de vida saludable. Lo que implica asesorarse para consumir una alimentación balanceada, realizar ejercicio personalizados y chequeos médicos pertinentes.
- Es importante una educación constante a los médicos sobre las características del cáncer triple negativo ya que no es tan conocido como el hormonal. A su vez estos profesionales pueden orientar a sus pacientes y generar prevención al respecto.
- Se deben realizar nuevas investigaciones que permitan determinar con certeza la relación que existe entre los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad con respecto al cáncer de mama triple negativo.

Es aconsejable que los doctores brinden durante el acto médico un abordaje integral a las pacientes de mama triple negativo que presentan obesidad para de esta manera mejorar el pronóstico de vida de esas mujeres.

CAPÍTULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imprenta Nacional Editorial Digital. Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica. 1 a ed. Costa Rica: Imprenta Nacional; 2014.
2. Colegio de Médicos y Cirujanos. Consejo nacional de especialistas en cáncer, Costa Rica 2016. 1ª ed. Costa Rica: Consejo Costarricense sobre Prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario; 2016.
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2021 [consultado el 20 de mayo del 2022]. Cáncer de mama [1 pantalla aprox.]. Disponible en: URL: <https://acortar.link/jXkaLq>
4. Cob, E, Cohen S, Cob, A. Obesidad y cáncer. ASOCOMEL [Internet]. 2018 [citado el 20 de mayo del 2022]; 35(2):45-53. Disponible en: <https://acortar.link/xjBV1I>
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: CDC; [consultado el 21 de mayo del 2022]. El cáncer y la obesidad. El sobrepeso y la obesidad se asocian con el cáncer. Pág.1-4. Disponible en: <https://acortar.link/ZS2gIC>
6. Páez M, Salas E, Ojeda J, Lomelí J, Cantón A, Ochoa R. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama e histología triple negativa. Cir. Gen. 2014; 3(1):20-27. Disponible en: <https://acortar.link/hU2iqd>
7. American Cancer Society [Internet]. Georgia, Estados Unidos: ACS Medical Content; [consultado el 22 de mayo del 2022]. Cáncer de seno triple negativo [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://acortar.link/NNbPbP>
8. González E, Murillo B, Murguía M, Suárez D, Martínez S. Cáncer de mama triple negativo y su relación con la obesidad. Rev. Mex Mastol [Internet]. 2019 [citado el 26 de mayo del 2022]; 9(2-3):38-43. Disponible en: <https://acortar.link/xrBhi7>
9. Espinosa M. Cáncer de mama. Rev. méd.sinerg. [Internet]. 2017 [citado el 02 de junio del 2022]; 2(1):8-12. Disponible en: URL: <https://acortar.link/bfoG9A>
10. Coto C, Jiménez M, Naranjo S. Cáncer de mama en mujeres pre y peri menopáusicas. Rev. méd.sinerg. [Internet]. 2019 [citado el 5 de junio del 2022]; 4(5):60-76. DOI: 10.31434/rms.v4i5.224
11. Prakash O, Hossain F, Danos D, Lassak A, Scribner R, Miele L. Disparidades raciales en el cáncer de mama triple negativo: una revisión del papel de los

- factores biológicos y no biológicos. *Front. Public Health*. [Internet]. 2020 [citado el 10 de junio del 2022]; 8 (576964): 1-14. DOI: 10.3389/fpubh.2020.576964
12. Quiroga L, Sat D, Martínez E, Renzo R, Macías G, García T et al. Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna. *Rev. Med. Inst. Mex Seguro Soc*. [Internet]. 2018 [consultado el 11 junio del 2022];56(3):246-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im183g.pdf>
 13. Heng S, Jing Z, Ling C, Xuxu Z, Gebo W, Jing Z. Cáncer de mama triple negativo y su asociación con la obesidad (revisión). *Oncología Molecular y Clínica* [Internet]. 2017 [citado el 20 de junio del 2022]; 7:935-942. DOI: 10.3892/mco.2017.1429
 14. Dietze E, Chavez T, Seewaldt V. Obesidad y cáncer de mama triple negativo: disparidades, controversias y biología. *The American Journal of Pathology* [Internet]. 2018 [citado el 24 de junio del 2022]; 188(2):280-290. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.09.018.
 15. Sarachi, I. Toledo A. Tumor de mama triple negativo diagnosticado como una asimetría en desarrollo. *Sociedad Argentina de Radiología* [Internet]. 2017 [citado el 24 de junio del 2022]; 81(4): 304-306. Disponible en: <https://acortar.link/EIouq1>
 16. Lohmann, A, Goodwin P, Kennard, R, Pan K, Stambolic, V, Dowling R. Asociación de las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad con el riesgo y el resultado del cáncer. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2016 [citado el 24 de junio del 2022]; 34(35):4249-4255. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.6187
 17. Moreno, M. Definición y Clasificación de la Obesidad. *Rev. Med. Clin Condes* [Internet].2012 [citado el 26 de junio del 2022]; 23(2): 124-128. Disponible en: <https://acortar.link/B5BlS>
 18. Torres A, Torres J. Climaterio y menopausia. *Rev. Fac. Med Univ Nac Auton Mex* [Internet]. 2018 [consultado el 27 de junio del 2022]; 61(2): 51-58. Disponible en: <https://acortar.link/tafVEY>

19. De La Cruz J, Gómez H, Beltrán B. Obesidad y cáncer de mama: La tormenta perfecta. *Rev. Fac. Med. Hum* [Internet]. 2017 [consultado el 27 de junio del 2022];17(2):11-15. DOI 10.25176/RFMH.v17. N°2.827
20. Jarroudi O, Abda N, Sedik Y, Brahmi S, Dijo Afqir D. Sobrepeso: ¿Es un factor pronóstico en mujeres con cáncer de mama triple negativo? *Asian Pac J Cáncer Prev.* [Internet]. 2017 [citado el 27 de junio del 2022]; 18 (6), 1519-1523.
21. Laudisio D, Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesidad y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas: evidencia actual y perspectivas futuras. *Eur. J., Obstet. Gynecol.* [Internet]. 2018 [citado el 2 de julio del 2022]; 230 (2018) 217–221.
22. Harbourg S, Zachariae R, Olsen J, Johansen M, Cronin D, Boggild H, Borgquist S. Sobrepeso y pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple negativo: revisión sistemática y metaanálisis. *Nature partner journals* [Internet]. 2021 [citado el 4 de julio del 2022]; 7(1):119-127. DOI: 10.1038/s41523-021-00325-6
23. Rygiel K. Interfaz entre la obesidad con metabolismo e inflamación disfuncionales y el cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas. *Explor Target Antitumor Ther.* 2021; 2:602-16.
24. França A, Romeiro T, Oliveira M, Pelloso D, Millene C, Rocha S, Barros M, Pelloso S. La obesidad y el riesgo de cáncer de mama entre mujeres pre y posmenopáusicas. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19 (9): 2429-2436
25. Kaul K, Misri S, Ramaswamy B, Ganju R. Contribución del microambiente tumoral y obeso al cáncer de mama triple negativo. *Cáncer lett.* 2021; 509(2021): 115–120.
26. Karam A. Mama. En: Decherney AH, Román AS, Nathan L, Laufer N. *Diagnóstico y tratamiento actuales en obstetricia y ginecología.* 11a ed. México: McGraw-Hill Educación/Médica; 2014. 119-140
27. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. *Williams Ginecología.* 2a Ed: McGraw-Hill Educación/Médica;2014. Capítulo 12, Mastopatías; 333-342.

28. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza; [consultado el 12 de julio del 2022]. Obesidad y sobrepeso [1 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://acortar.link/BkuIKC>
29. Salinas, A, Serrano, B, Soto, A, Valenciano, S, Mora, J. Cáncer de mama triple negativo: generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. Rev. Med. UCR [Internet]. 2018 [consultado el 10 de julio del 2022]; 12(2): 33-50. DOI: [10.15517/rmucr.v12i2.36232](https://doi.org/10.15517/rmucr.v12i2.36232)
30. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: CDC; [consultado el 10 de julio del 2022]. ¿Qué es el cáncer de mama? [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://acortar.link/ypOqs>
31. Rey L, Sanabria C, Fejerman L, Serrano S. Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer among Latina Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2019 [consultado el 10 de julio del 2022]; 28(11):1771-1783. DOI:[10.1158/1055-9965.EPI-19-0035](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0035)
32. Berger E, Iyengar N. Consideraciones sobre la obesidad y el equilibrio energético en el cáncer de mama triple negativo. cáncer j. 2021; 27(1): 17–24.
33. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison: Manual de Medicina. 19a ed. México: McGraw – Hill interamericana: 2017. Sección 13: Endocrinología y Metabolismo. Capítulo 172, Obesidad:901-903.
34. Hossain, F., Danos, D., Fu, Q., Wang, X., Scribner, R., Chu, S., Horswell, R. Prince-Haywood E, Collins B, Wu X, Ochoa A, Miele L. Asociación de obesidad y diabetes con la incidencia del cáncer de mama en Luisiana. Am J Prev Med. 2022;63(1S1): S83–S92S83
35. Hernández R, Méndez S, Mendoza C, Cuevas A. Fundamentos de investigación. 1era ed. México. McGraw-Hill/Interamericana editores S.A; 2017.
36. Mella, M., Zamora, P., Mella, M., Ballester, J., Uceda, P. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Rev. S. And. Traum. y Ort [Internet]. 2012 [consultado el 13 de julio del 2022]; 29(½): 59-72. <https://acortar.link/ftDNF3>
37. Collins, T., Ross, S., Dunn, B. Las muchas caras de la obesidad y su influencia en el riesgo de cáncer de mama. Front. Oncol. 2019; 9 (765): 1-14.

38. Bhardwaj, P. Au C, Martín, A. Ladumor, H, Oshchepkova S, Moges R, Brown K. Estrógenos y cáncer de mama: mecanismos implicados en el desarrollo, crecimiento y progresión relacionados con la obesidad. *J Steroid Biochem Mol Kl.* 2019; 189 (2019):161-170.
39. Chlebowski, R., Luo, J., Anderson, G., Barrington, W., Reding, K., Simón, M., et al., Pérdida de peso e incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. *Cancer J [Internet].* 2019 [citado el 13 de julio del 2022]; 125(2):205-212. doi: 10.1002/cncr.31687.
40. Kennard, K., Buckley, M., Sizer, L., Larson, S., Carter, W., Frazier, T., Carpa, N. Síndrome metabólico: ¿influye esto en los resultados del cáncer de mama en la población triple negativa? [Internet]. 2021 [citado el 15 de julio del 2022];186(1):53-63. doi: 10.1007/s10549-020-06034-1.

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según el nivel de evidencia

Autor/Revista/ año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultado y clasificación
Cob, E., Cohen, S., Cob, A. / ASOCOMEL/ 2018	4	Obesidad y cáncer	Revisión bibliográfica	5	N/A	Revisión de artículos recopilados en bases de datos confiables, sobre factores que demuestran una relación entre cáncer y obesidad, así como sus mecanismos fisiopatológicos.	Estudio señala que dos mecanismos fisiopatológicos que se desarrollan a consecuencia de la obesidad y propician un ambiente óptimo para la adquisición de mutaciones oncogénicas y el crecimiento tumoral son la inflamación crónica y la resistencia a la insulina.
González E, Murillo B, Murguía M,	8	Cáncer de mama triple negativo y	Estudio longitudinal,	2	70 pacientes femeninas con	Estudio recopilo datos entre enero de 2017 a junio de	El presente estudio mostro que 80% de las pacientes con

Suárez D, Martínez S / Revista Mexicana de Mastología / 2019		su relación con la obesidad	retrospectivo, observacional		carcinoma mamario	2018 extraídos del reporte de patología y los datos clínicos de la base de datos del Servicio de Oncología	diagnóstico de carcinoma mamario con estado de los receptores triple negativo presentan sobrepeso y obesidad.
Espinosa Ramírez M. / Rev. méd. sinerg / 2017	9	Cáncer de mama.	Revisión bibliográfica	5	N/A	El estudio explica Diferentes datos epidemiológicos, clasificación, diagnóstico y prevención del cáncer de mama	El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que se clasifica anatomo patológicamente en tumores no invasivos e invasivo y estos a su vez presentan subtipos de los que es más común es el ductal.
Prakash O, Hossain F, Danos D,	11	Disparidades raciales en el	Revisión bibliográfica	5	N/A	Estudio recopila, mediante la revisión literaria,	Estudio entre sus conclusiones indica que existen

<p>Lassak A, Scribner R, Miele L. / Asian Pac J Cáncer Prev. / 2017</p>		<p>cáncer de mama triple negativo.</p>				<p>sobre la predisposición de que presentan las mujeres afroamericanas en ser más propensas a padecer carcinoma triple negativo de mama, además de otros factores que intervienen como lo es la edad y muy importante la obesidad</p>	<p>disparidades significativas entre las mujeres AA y las europeas americanas en cuanto a la incidencia y la naturaleza del cáncer de mama. Las mujeres AA tienen el doble de probabilidades de ser diagnosticadas con TNBC que las mujeres blancas. Las razones que subyacen a la disparidad racial en el resultado del cáncer de mama son multifactoriales.</p>
---	--	--	--	--	--	---	---

							Las medidas de obesidad central, como la circunferencia de la cintura o la relación cintura-cadera, están asociadas con una variedad de cambios hormonales y metabólicos y pueden ser un mejor predictor del riesgo de cáncer de mama premenopáusico que la adiposidad general.
Quiroga L, Sat D, Martínez E, Renzo R, Macías G, García T et al /	12	Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna	Estudio transversal descriptivo	4	54 mujeres atendidas por primera vez por sospecha	Estudio recopila datos de mujeres atendidas en Unidad Médica de Alta Especialidad,	Definen que el incremento en la adiposidad puede promover el desarrollo y la

Rev. Med. Inst. Mex Seguro Soc. / 2018					de cáncer de mama	Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social y derivadas a la Hospital de Especialidades, con motivo de este estudio, de los años 2011 a 2013.	progresión del cáncer de mama en la posmenopausia. Además, respalda otros estudios señalando que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad demostrando una relación clara.
Heng S, Jing Z, Ling C, Xuyu Z, Gebo W, Jing Z/Oncología	13	Cáncer de mama triple negativo y su asociación con la obesidad	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó una revisión bibliográfica sobre la asociación de la	La verdadera asociación entre la obesidad y el TNBC no parece estar claramente definida.

Molecular y Clínica/2017						obesidad y el cáncer de mama triple negativo	Una mayor proporción de pacientes obesos padecía TNBC y el riesgo de TNBC se asoció con un aumento IMC. En TNBC los pacientes tienden a tener un IMC más alto en comparación con los que no tienen TNBC. La obesidad altera profundamente el desarrollo de TNBC, pero los mecanismos que vinculan la obesidad y el riesgo de TNBC no se han dilucidado por completo. No
--------------------------	--	--	--	--	--	--	---

							<p>pudieron demostrar que la alta tasa de muertes por cáncer de mama triple negativa sea atribuible al sobrepeso y la obesidad.</p>
<p>Dietze E, Chávez T, Seewaldt V. / La Revista Americana de Patología/ 2018</p>	<p>14</p>	<p>Obesidad y cáncer de mama triple negativo: disparidades, controversias y biología</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>N/A</p>	<p>Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura sobre la obesidad en individuos de diferentes grupos raciales y étnicos y sobre la relación de el IMC sobre la salud metabólica</p>	<p>La asociación entre la forma del cuero y el riesgo de cáncer de mama triple negativo es compleja. La capacidad del IMC para predecir la salud metabólica difiere entre individuos de diferente raza y etnia. Es importante</p>

							incluir medidas biológicas de enfermedades metabólicas en lugar de solo medir la forma del cuerpo.
Sarachi I, Toledo A. / RAR / 2017	15	Tumor de mama triple negativo diagnosticado como una asimetría en desarrollo	Estudio observacional descriptivo, reporte de caso	3	Se comunica el caso de una paciente de 76 años, que presentó en estudio mamográfico anual una asimetría en desarrollo	Se presenta caso atípico de cáncer mamario asimétrico del que se comenta que la presentación de un tumor de mama triple negativo como una asimetría en desarrollo es infrecuente, más aun durante la posmenopausia.	En el estudio se comenta que el tumor de mama triple negativo es aquel que carece de los receptores de estrógenos, progesterona y HER2. Afecta a mujeres premenopáusicas, afroamericanas e hispanas, y corresponde al 10-15% de los cánceres

							de mama. El tumor de mama triple negativo es aquel que carece de los receptores de estrógenos, progesterona y HER2.
Lohmann A, Soldera S, Pimentel I, Ribnikar D, Ennis M, Amir E, Goodwin P. / JNCI J Natl Cancer Inst. / 2021	16	Asociación de la obesidad con el resultado del cáncer de mama en relación con subtipos de cáncer: un meta - análisis.	Meta - análisis de estudios observacionales	1	Se analizaron 27 estudios, en donde se compararon mujeres obesas y no obesas que estuvieran complicadas por algún subtipo de	Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y COCHRANE hasta el 1 de enero de 2019. Dos autores realizaron de forma independiente la	Los resultados sugieren que la obesidad se asocia de manera modesta, pero estadísticamente significativa, con una peor supervivencia general en todos los subtipos de cáncer de mama.

					cáncer de mama.	elegibilidad del estudio.	La obesidad también se asoció de manera estadísticamente significativa con una peor supervivencia del cáncer de mama en las poblaciones con receptores hormonales positivos
Jarroudi O, Abda N, Seddik Y, Brahmi S, Afqir S / Asian Pac J Cáncer Prev/2017	20	Sobrepeso: ¿Es un factor pronóstico en mujeres con cáncer de mama triple negativo?	Estudio de cohorte retrospectivo descriptivo y analítico	2	Se investigaron 115 pacientes con cáncer de mama triple negativo, 34 con IMC < 25 y 82 pacientes con IMC ≥ 25.	Estudio recopiló datos entre enero de 2009 y diciembre de 2011 para evaluar la asociación entre el IMC y la supervivencia global y la supervivencia libre de	El sobrepeso es un estado pronóstico independiente para la supervivencia global en todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo y el estado menopáusico puede ser un factor atenuante.

						enfermedad a los 5 años.	
Laudisio D, Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. / Eur. J. Obstet. Gynecol / 2018	21	Obesidad y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas: evidencia actual y perspectivas futuras.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Esta revisión muestra la evidencia actual con respecto a la asociación de la obesidad y el cáncer de mama en el estado premenopáusico centrándose en estudios básicos y humanos; demostrando que la obesidad es un factor de riesgo para el cáncer de mama también entre mujeres	Se señala que la obesidad es un factor de riesgo para cáncer de mama, especialmente para el subtipo molecular TNBC. Los efectos de la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas están mediados por mecanismos moleculares como la hiperinsulinemia compensatoria a la resistencia a la insulina y niveles elevados de insulina

						premenopáusicas, especialmente para el subtipo molecular de cáncer de mama triple negativo.	e IGF-1, aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias, cambios en la leptina y la hipoxia.
Kaul K, Misri S, Ramaswamy B, Ganju R/cancer/2021	25	Contribución del microambiente tumoral y obeso al cáncer de mama triple	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó una revisión bibliográfica sobre los mecanismos patológicos identificados en el microambiente tumoral y el microambiente obeso, las vías de supervivencia y la progresión del	La obesidad parece influir en varias vías patológicas, que van desde la resistencia a la insulina y la vía de supervivencia hasta la oxidación de ácidos grasos y la activación del sistema inmunitario.

						cáncer de mama triple negativo.	
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades/ CDC/ 2022	29	¿Qué es el cáncer de mama?	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se brinda una explicación bibliográfica sobre qué es el cáncer de mama y sus tipos más comunes.	Describe los tipos de cáncer de mama más comunes, los cuales son: carcinoma ductal infiltrante y el Carcinoma lobulillar infiltrante.
Rey L, Sanabria M, Fejerman L, Serrano S./ Cáncer Epidemiol Biomarkers Prev/2019	31	Factores de riesgo del cáncer de mama triple negativo en mujeres latinas	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó una revisión bibliográfica sobre los factores de riesgo para el cáncer de mama triple negativo en mujeres latinas	Los factores de riesgo modificables y no modificables podrían jugar un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama en mujeres latinas, específicamente triple negativas. Se necesitan más estudios para

							dilucidar estos mecanismos.
Berger E, Iyengar N. / cáncer j. / 2021	32	Consideraciones sobre la obesidad y el equilibrio energético en el cáncer de mama triple negativo	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se encarga de analizar si existe verdaderamente relación entre la obesidad y el TNBC	Se concluye en este estudio que la obesidad y los cánceres de mama hormonal positivos tienen los estudios necesarios para confirmar su relación, por el contrario, aún faltan pesquisas que ligen la obesidad al TNBC y determinó que La incidencia de TNBC es más alta en mujeres con mutaciones de la línea germinal BRCA1 y en

							mujeres afroamericanas premenopáusicas.
Hossain F, Danos D, Fu Q, Wang X, Scribner R, Chu S et al, Miele L. / Am J Prev Med. / 2022	34	Asociación de obesidad y diabetes con la incidencia del cáncer de mama en Luisiana	Estudio retrospectivo de casos y controles	3	El estudio incluyó mujeres de edad ≥ 20 años con cáncer de mama invasivo primario diagnosticado entre 2010 y 2015.	Se recopiló información del Registro de Tumores de Luisiana de cáncer de mama invasivo primario diagnosticado entre 2010 y 2015 y los registros de salud electrónicos en la Red de Acción de Investigación para la Salud del Instituto de Salud Pública de Luisiana. Los	Los resultados están en congruencia con un cuerpo de literatura que indica una relación positiva entre la masa corporal y el riesgo de cáncer de mama HR+ en mujeres posmenopáusicas. Se sugiere que esta relación particular es más fuerte cuando hay un aumento de peso significativo en la edad adulta.

						<p>controles se seleccionaron de Research Action for Health Network y se compararon con los casos por edad y raza. Se utilizó la regresión logística condicional para identificar los factores de riesgo metabólicos. El análisis de datos se realizó en 2020-2021.</p>	<p>En este estudio, la relación entre el IMC elevado y los cánceres de mama HR– no fue significativa.</p>
<p>Collins T, Ross S, Dunn B. de mama. / Front. Oncol. / 2019</p>	<p>37</p>	<p>Las muchas caras de la obesidad y su influencia en</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>N/A</p>	<p>El estudio, entre los temas los cuales abarca, está la predisposición a</p>	<p>Las múltiples caras de la obesidad y su influencia en el riesgo de cáncer de</p>

		el riesgo de cáncer				<p>padecer cáncer de mama si una mujer presenta sobre peso, ya sea hormonal dependiente o no. A esto se le suma su análisis según la etnia.</p>	<p>mama, de los dos tipos principales de tejido adiposo tejido—subcutáneo y visceral—los adipocitos viscerales son metabólicamente más activos. Dicho tejido adiposo alberga múltiples entidades moleculares que promueven la carcinogénesis: moléculas/hormonas endocrinas, factores inmunológicos, citocinas inflamatorias, alteraciones metabólicas y otros</p>
--	--	------------------------	--	--	--	---	--

							<p>componentes del microambiente.</p> <p>Las mujeres negras tienen una mayor incidencia de tumores ER- y TNBC y sus tumores tienden a ser de mayor grado que los tumores en mujeres de otros grupos raciales y étnicos.</p>
<p>Bhardwaj P, Au C, Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, Brown K. / J Steroid</p>	38	<p>Estrógenos y cáncer de mama: mecanismos implicados en el desarrollo, crecimiento y progresión</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	5	N/A	<p>Estudio en el que se expone la relación existente de la obesidad con respecto al cáncer de mama dependiente de hormonas</p>	<p>Es importante destacar que la obesidad no solo aumenta el riesgo de cáncer de mama, sino que también aumenta el riesgo de recurrencia y muerte</p>

Biochem Mol Biol./ 2019		relacionados con la obesidad					asociada con el cáncer. La aromatasas es la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis de estrógenos. y se supone que su expresión en las células del estroma adiposo mamario impulsa el crecimiento de los tumores mamaros y confiere resistencia a la terapia endocrina en mujeres posmenopáusicas obesas
----------------------------	--	---------------------------------	--	--	--	--	---

Chlebowski R, Luo J, Anderson G, Barrington W, Reding K, Simon M, et al./ cancer j/2019	39	Pérdida de peso e incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.	Estudio observacional prospectivo	2	Estudio que recopila 61335 casos de mujeres entre 50-79 años	Estudio prospectivo de mujeres postmenopáusicas que no tenían cáncer de mama previo y una mamografía normal; se les midió el peso y la altura y se calculó el IMC al inicio y al año 3, con una evaluación de la relación entre la pérdida de peso y la incidencia posterior de cáncer de mama	La pérdida de peso en mujeres postmenopáusicas se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama. Sugieren que las intervenciones en mujeres posmenopáusicas diseñadas para generar pérdida de peso pueden resultar en una reducción del riesgo de cáncer de mama.
Kennard K, Buckley M,	40	Síndrome metabólico:	Revisión	3	Estudio que investiga 177	Se recopiló datos de forma	En mujeres con cáncer de mama

Sizer L, Larson S, Carter W, Frazier T, Carpa N/ Res / 2021		¿Influye esto en los resultados del cáncer de mama en la población triple negativa?	descriptiva-retrospectiva		pacientes con cáncer de mama triple negativas	retrospectiva de pacientes con cáncer de mama de 1 de enero al 31 de diciembre del 2013 con información completa para el análisis estadístico	triple negativo, el síndrome metabólico se asoció significativamente con una supervivencia libre de enfermedad más pobre en cáncer de mama. La obesidad tiene un beneficio potencial de supervivencia.
---	--	---	---------------------------	--	---	---	--

Fuente: Elaboración propia, 2022.