

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

ESCUELA DE BIOANÁLISIS

MONOGRAFIA PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL

TÍTULO EN HISTOCITOLOGÍA

TÍTULO:

“Como los cambios hormonales fisiológicos de la mujer, estilo de vida, medios externos y la genética influyen en el desarrollo del cáncer de mama”

NOMBRE DEL ALUMNO:

ELIANA CAROLINA RIVERA ORQUERA

NOMBRE DEL DIRECTOR:

MASTER NORA ALBORNOZ

QUITO, 2017

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, ELIANA CAROLINA RIVERA ORUQUERA, C.I. 1003886387, autora del trabajo de graduación intitulado “Como los cambios hormonales fisiológicos de la mujer, estilo de vida, medios externos y la genética influyen en el desarrollo del cáncer de mama”, previa a la obtención del grado académico de HISTOCITOLOGA en la Escuela de Bioanálisis.

Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, Enero 2017



Eliana Carolina Rivera Orquera

C.I. 1003886387

ÍNDICE DE CONTENIDOS

PORTADA	1
DECLARACION Y AUTORIZACION	2
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
3.1. Tipo de estudio:.....	7
3.2 Evaluación Retrospectiva.....	7
4. DESARROLLO O CONTENIDOS	8
4.1. Embriología de la Glándula Mamaria.....	8
4.2. Glándula mamaria.....	8
4.3. Anatomía y Fisiología de la Glándula mamaria	9
4.4. Cáncer de mama.....	10
4.5. Biología del Cáncer de mama.....	142
4.6. Bases moleculares del cáncer.....	14
4.7. Factores de Riesgo.....	14
4.8. Modificación de los caracteres de niña a joven- Menarquía	17
4.9. Acción hormonal durante el ciclo menstrual.....	18
4.10. Climaterio	19
4.11. Lactancia.....	20
5. RESULTADOS	23
6. CONCLUSIONES.....	263
7. RECOMENDACIONES	265
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	266
ANEXO 1.....	30

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye un problema muy severo a nivel de todo el mundo. Según la OMS representa el 16% de los cánceres en mujeres, además del 69% de defunciones en países en vías de desarrollo son por esta causa, la OPS el 47% de las muertes por cáncer de mama se produjeron en América Latina, es por tal motivo que la OMS y sus filiales como la Sociedad Panamericana de la Salud destinan gran cantidad de presupuesto e infraestructura a la difusión y la búsqueda de alternativas de prevención; sin embargo en Latinoamérica la frecuencia es baja se presume que es debido al mestizaje que se ha dado en la región (OMS, 2016)

En contraste en el Ecuador el padecimiento va en aumento “la tasa de mortalidad ha subido de 7,1% en el quinquenio 1986-1990 a 9,2 en 1996-2000, disminuyendo muy ligeramente a 9,1% en el 2001-2005”. (Quiroz, 2016) En la actualidad se ha observado un incremento en las neoplasias, la ciudad de Quito es desde el año 2008, la que más casos de cáncer de mama ha presentado, ya que 36 de cada 100.000 mujeres presentaron neoplasias mamarias. (Agencia Publica de Noticias del Ecuador y sudamerica, 2014).

Sin embargo, las causas no han sido determinadas plenamente y se considera necesaria la determinación de los agentes causales como método preventivo para el cáncer de mama.

Varios estudios realizados, principalmente en México en la región de Lagunera por la Dra. M. A. Guadalupe, han tomado en cuenta varios factores de riesgo en general, como lo son la herencia y la historia familiar, pues actualmente se conoce que en un gran número de pacientes que han tenido un diagnóstico de cáncer de mama inicialmente tuvieron antecedentes de familiares cercanos que padecieron algún tipo de cáncer, principalmente en la línea materna y del sexo femenino (Mendoza Bello, Mendosa Bello, & Rojas Rojas, 2012), del mismo modo es necesario que se considere la edad de las pacientes, en Latinoamérica la edad media del desarrollo de neoplasias mamarias está entre los 51 años, y en Europa está en los 60 años. Además, se ha evidenciado también que la mala alimentación aumenta las probabilidades de desarrollar un cáncer. Por otra parte, se debe tomar en cuenta también el estilo de vida de las mujeres, al igual que si realizaban o no actividad física, estudios demuestran que la actividad física y el

índice de masa corporal ha influido notablemente en el desarrollo de neoplasias. Una mujer activa con un índice de masa corporal menor a 23 tiene menos probabilidades que una mujer obesa con una vida totalmente sedentaria (Society, Factores relacionados con el estilo de vida para el cáncer de seno, 2015). Es conocido ampliamente que durante los 35 a 50 años de edad el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer aumenta, debido a la influencia de los estrógenos, hormona que induce la proliferación del epitelio mamario. Esta hormona está presente durante el período fértil de la mujer y decaen sus niveles durante la menopausia. (PINHEIRO , 2015)

La determinación de los factores de riesgo es considerado un mecanismo protector, sobre el funcionamiento del cuerpo femenino asociado a la actividad física, los índices de sobrepeso y obesidad, los cuales están asociados a su vez al metabolismo, la resistencia a la insulina, cambios en el funcionamiento de su sistema inmune, etc. Es fundamental, debido a que la falta de conocimiento y difusión de los mismos puede disminuir la calidad de vida de las mujeres. (Rodríguez Santiesteban, A; Casanova Cruz, M; Hernández Álvarez, M; Martín Hidalgo, T, 2011).

La documentación permitirá informar a la población sobre cuales cambios hormonales se debe tomar en cuenta, que terapias hormonales o que procedimientos evitar y disminuir así las probabilidades de contraer la enfermedad. (Society, Prevención y detección temprana del cáncer de mama, 2015)

En un análisis realizado en la región de Lagunera en México, uno de los tópicos mencionados ampliamente es el primer período menstrual si este inicia antes de los 12 años el riesgo aumenta de 1 a 1.8 veces el riesgo de un posible cáncer de mama, pero en países latinoamericanos se ha podido evidenciar que la menarquía es muy frecuente en mujeres indígenas menores a 12 años incluso se ha reportado embarazos a los 9 años de edad es necesario tomar en cuenta el ciclo reproductivo de la mujer, ya que depende de la cantidad de estrógenos que se encuentran biológicamente disponibles, efecto de cada momento de la vida reproductiva femenina.

En un estudio sobre la frecuencia del cáncer de mama realizado en el Instituto Mexicano de Seguridad Social "IMSS" se menciona que algunos casos reportados no tuvieron ningún factor de riesgo presente, por lo que la neoplasia se generó de Novo, pero en las

pacientes ambulatorias que si se determinó, estos factores tuvieron una determinación puntual en el 64% de las pacientes que presentaron más de los factores de riesgo sobrepeso, tabaquismo, terapia hormonal, uso de anticonceptivos y el embarazo a partir de los 30 años. (Sanfilippo & Moreno Hernández, 2011)

Así como existen estos efectos que brindan cierta protección ante el cáncer, también hay otros que ocasionan lo contrario, múltiples bibliografías hablan sobre lo negativo que es el retraso de la menopausia al igual que la implementación de la terapia hormonal para contrarrestar los efectos del propio climaterio (Society American , 2016) Por períodos mayores a los 5 años aumentan el riesgo del cáncer de mama en un 2% por cada año, también se asocia a este período el hecho de que muchas mujeres suben de peso tras la menopausia, el tejido adiposo es un sitio de gran afluencia de estrógenos, debido principalmente a la baja en una hormona llamada SHBG, hormona ligadora de las hormonas sexuales como consecuencia del sobrepeso se produce un exceso en la biodisponibilidad de los estrógenos. (Society American , 2016).

El factor hereditario es determinante en el desarrollo de las neoplasias mamarias, se ha demostrado que la transferencia de madres a hijas o familiares cercanos del gen mutado BRCA 1 y 2, representa entre el 5 y el 10% de todos los tipos de cáncer de seno y entre el 20 y el 25% de los tipos de cáncer de origen hereditario. (Howlader N N. A., 2014). Cerca del 12% de las mujeres padecerán algún tipo de cáncer de seno alguna vez en sus vidas pero el riesgo de tenerlo aumenta ente el 45% y el 65% si se ha heredado una mutación en el gen BRCA 1 y 2. (Howlader N N. A., 2014)

2. OBJETIVOS

General: Describir los agentes causales del cáncer de mama sean estos hormonales, medioambientales o genéticos cuales son los efectos que tienen y que papel desempeñan en el desarrollo de una neoplasia maligna.

Específicos:

1. Exponer la morfología y fisiología normal de la mama que posteriormente facilite la comprensión de lo que ocurre cuando esta se modifica debido a una neoplasia maligna.

2. Explicar la oncogénesis del cáncer de mama que elementos están involucrados, como contribuyen en el desarrollo de las neoplasias y que mecanismos emplean.
3. Establecer los mecanismos protectores y los medios que permitan la prevención o la detección oportuna del cáncer de mama.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio:

Es un estudio descriptivo ya que se busca identificar los factores de riesgo asociados a las modificaciones hormonales en la mujer tanto endógenas, como exógenas y relacionarlas a la frecuencia de cáncer de mama es un estudio transversal debido a que se investigara la etapa de riesgo que está entre los 35 y 50 años, y es retrospectiva pues se empleara para la investigación de datos ya documentados y bibliografía e investigaciones entre los años 2012 y 2016.

3.2. Evaluación retrospectiva

Se realiza generalmente tras finalizar la asistencia del paciente tiene la ventaja de que se realiza en el archivo y que se cuenta con la historia clínica completa, archivos y estudios anteriores que sirvan como base para el desarrollo actual del documento. (J. Renau, 2011)

4. DESARROLLO O CONTENIDOS

4.1. Embriología de la Glándula Mamaria

La glándula mamaria se origina a partir de un engrosamiento que se localiza en la zona frontal del cuerpo, en la sexta semana de desarrollo fetal, localizados en los miembros superiores e inferiores, están las líneas lácteas que durante el crecimiento del feto se atrofian pero el engrosamiento persiste en el área del pezón (Sasnalema , 2011).

Las células basales de la epidermis presentan un desarrollo mayor hacia el segundo trimestre de la vida fetal, estas originan a los cordones celulares que se modificarán en conductos mamarios, estos desembocan en una luz primitiva en los pezones. Para el nacimiento estas glándulas tiene su desarrollo totalmente primitivo, durante la infancia los conductos crecen y se ramifican. (Sasnalema , 2011) Antes de la menarquía la ramificación de los conductos aumenta al igual que la proliferación del estroma, este crecimiento y proliferación estromal es el causante de que en la adolescencia las glándulas aumenten su tamaño.

4.2. Glándula mamaria

Se la puede llamar como un cuerpo glandular de abundante tejido adiposo y conectivo localizado en la región del pecho se encuentra en la zona frontal del músculo pectoral mayor y el serrato anterior, está ligada a estos por la fascia profunda. Entre esta fascia se localizan los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper, estos ligamentos son elásticos y tienen la tendencia a ceder con la edad, el ejercicio y la lactancia. (Albonnet , 2012) En la mujer llega a su madurez durante la pubertad, y su funcionalidad durante el embarazo y la lactancia.

La glándula mamaria está constituida por 20 lóbulos separados por tejido conectivo interlobular y tejido adiposo, cada lóbulo contiene una glándula que termina en un conducto galactóforo más internamente, se localiza el seno lactífero que es donde se almacena la leche durante la lactancia. Estos conductos galactóforos se forman de conductos interlobulillares de epitelio cilíndrico, que se hace cúbico a medida que se ramifican más internamente. Entre el epitelio y la membrana basal se encuentra una capa de células mioepiteliales, la estructura característica de la mama es el acino similar

a un componente glandular con el epitelio cubico rodeándolo (Histología Mamaria, 2016).

Externamente la zona de la areola y el pezón tienen un epitelio plano estratificado, que se va modificando hacia el interior a un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, seguido por un epitelio cúbico de dos hileras que reviste a los conductos de la mama, al continuar ramificándose los conductos el epitelio se va modificando hasta formar una sola hilera de células, se logra identificar una capa de células mioepiteliales que son células musculares, bajo estas se encuentra la membrana basal. (Annemarie Brüel, 2015)

Cabe destacar que una mama de una mujer fértil que no está embarazada ni en período de lactancia se le denomina “en reposo” y en esta predomina el tejido fibroconectivo denso interlobular, en tanto que una mama en embarazo o lactancia sustituye el tejido conectivo por el epitelial aumentando notablemente su volumen y funcionalidad (Fasanando, 2012)

4.3. Anatomía y Fisiología de la Glándula mamaria

En la mujer adulta, el tejido mamario puede extenderse hasta el esternón, lateralmente hasta con la clavícula, y hasta en la axila. El pezón está rodeado por la areola, que es un epitelio especializado, pigmentado y queratinizado. (Anatomía y fisiología de la glándula mamaria., 2012).

La mama está conformada por glándulas exocrinas compuesta por 15 a 25 lóbulos dispuestos radialmente. Cada lóbulo drena a través de un conducto separado hacia el pezón. El lóbulo se divide en lobulillos. Los lóbulos están contenidos dentro de un estroma de tejido conectivo laxo, que está delimitado por el tejido fibroadiposo que constituye la mayor parte de la mama.

En la mama no lactante, los lóbulos están formados por los conductos y conductillos terminales, conocidos como la unidad lobular del conducto terminal. Aunque los conductillos se organizan en grupos acinares, células acinares verdaderas son sólo se forman durante el embarazo y la lactancia. El sistema ductal está formado por un epitelio de doble capa compuesta por un revestimiento interior de células epiteliales

rodeadas por las células mioepiteliales. Esta población de células es una característica importante de la benignidad de la mama, en contraste con los carcinomas, que se caracterizan por la pérdida de las células mioepiteliales. Antes de desembocar en el pezón, el conducto galactóforo forma una protuberancia, el seno galactóforo, un depósito para almacenar la leche. El aparato ductal entre el lóbulo y el pezón se conoce como el sistema de conductos de gran tamaño. Hasta la lactancia, el sistema de conductos está cerrado por un tapón de queratina. (Tortora & Derrickson, 2013 13va Ed.)

La mama es un órgano dinámico como el endometrio son sensibles a las fluctuaciones de hormonas durante el ciclo menstrual. Durante la primera mitad del ciclo, bajo la influencia de los estrógenos, el folículo comienza a proliferar. En la fase preovulatoria, las células ductales tiene un citoplasma un tanto denso y diferente al normal los núcleos son relativamente pequeños y compactos, incluso con la cromatina algo hipercromático y nucléolos pequeños y discretos. (Annemarie Brüel, 2015)

Después de la ovulación, durante la fase lútea del ciclo, el lóbulo continúa proliferando y el estroma se convierte en edematoso en respuesta a la secreción de progesterona. El edema estromal puede resultar en sensibilidad de la mama, especialmente antes de la menstruación, con un aumento de hasta 50 % en su volumen total. Durante la fase posterior a la ovulación, las células ductales presentan marginación de la cromatina, creando un halo alrededor del nucléolo prominente ahora. (Annemarie Brüel, 2015)

4.4. Cáncer de mama.

Alrededor del mundo el cáncer es el causante de entre 100 y 350 muertes por cada 100.000 personas, según la OMS representa el 16% de los cánceres en mujeres, además del 69% de defunciones en países en vías de desarrollo son por esta causa, la OPS el 47% de las muertes por cáncer de mama se produjeron en América Latina, según el Registro Nacional de Tumores de SOLCA la prevalencia es del 34,4% (OMS, 2016) esta enfermedad es provocada por fallas en los sistemas de regulación de la proliferación y el crecimiento celular, estas modificaciones son reguladas genéticamente y por factores de crecimiento que son los iniciadores tanto del crecimiento como de la apoptosis.

En el adulto este proceso debe ser bien controlado y es muy delicado, pues las células adultas están plenamente diferenciadas y en número adecuado, estas sólo proliferan durante la renovación o la curación de heridas, el descontrol durante la regulación celular da lugar a la aparición del cáncer, es conocido que a este desarrollo están asociados dos grandes familias: los Protooncogénos y los genes supresores de tumores. (Francis Turner, 2012)

Los primeros normalmente están encargados de la proliferación celular, sin embargo, al mutar en oncogenes están activos constantemente fomenta una proliferación constante y descontrolada, en tanto que los genes supresores inhiben el crecimiento inadecuado pero cuando mutan no pueden hacerlo por lo que la proliferación no puede ser retenida y origina células anaplásicas en constante crecimiento que no entran en apoptosis, proceso denominado neoplasia maligna o cáncer (Francis Turner, 2012)

En la mama el tejido glandular es el más propenso a sufrir un crecimiento neoplásico maligno, debido a lo sensible que es a los cambios hormonales que la modifican a lo largo de la vida de la mujer.

Sufren de una maduración durante la pubertad, debido a la acción de las hormonas propias que acompañan al inicio del ciclo menstrual, los estrógenos y la progesterona que acompañan a los cambios en el aspecto físico y en la parte endocrinológica.

Atraviesan un desarrollo epitelial y secretor durante la lactancia por acción de la oxitocina y la prolactina producidas en el eje hipotálamo hipofisario debido al estímulo de succión que sufren las mamas por parte del bebé recién nacido. Posteriormente tiene una regresión después del período de lactancia, en ausencia de la prolactina el epitelio deja de proliferar y es sustituido por tejido conectivo; sin embargo la mama no regresa a su tamaño ni ubicación original. (Cáncer de seno, 2016)

Atraviesan una involución en el climaterio, se atrofian por la falta de estímulo estrogénico, pierden cantidad de tejido conectivo, adiposo y el tejido epitelial se vuelve más pequeño y totalmente afuncional modificando su estructura.

Es indispensable conocer que la mayoría de los casos de cáncer de mama tuvieron un origen parenquimatoso de la unidad ductolobulillar terminal. Los tipos más comunes de cáncer son: el ductal que deriva de las células del epitelio mamario y el lobulillar que involucra a las células de los conductillos terminales (NIH, 2016).

El carcinoma ductal se origina en los ductos mamarios, inicialmente es un crecimiento de células atípicas posteriormente los conductos se taponan por células neoplásicas malignas. En el microscopio se observa conductos llenos de células malignas y tejido necrótico.

El carcinoma lobulillar es bastante raro y su hallazgo es generalmente incidental al extirpar la mama por otra causa se evidencia la presencia de células anaplásicas con morfología alterada y en gran número en los conductos terminales (Cáncer de seno, 2016).

4.5. Biología del Cáncer de Mama

Se denomina Neoplasia a un crecimiento nuevo de tejido, es una masa o tumoración anormal en la cual el crecimiento se da de manera exacerbada y de una manera en la que no está coordinado de una manera correcta como ocurre en los tejidos normales, además esta proliferación persiste, a pesar de que el estímulo haya disminuido o se haya detenido por completo. (KUMAR, 2015)

En condiciones normales las células se deben replicar y proliferar por renovación celular normal, que al cumplir el ciclo de vida natural de una célula esta entra ya sea en senescencia replicativa, es decir deja de multiplicarse sino que simplemente puede aumentar de tamaño como ocurre con las células del miocardio, o si son parte de un tejido de células quiescentes, células que continúan en constante renovación, como las de la piel desaparecen mediante apoptosis y envían señales a los Factores de Crecimiento para el desarrollo de nuevas células. (Rubin & Strayer, 2012)

Los Protooncogénos regulan la proliferación celular los daños genéticos causados por acciones ambientales, radiaciones y algunos tipos de virus pueden convertirlos en oncogenes que originan el cáncer. La replicación de células es estimulada por factores de crecimiento o por señalización de componentes de la MEC, la transición entre la fase G1 y S se da por factores activadores e inhibidores, están regulados por un checkpoint que deben atravesar en donde se verifica que el material replicado sea el adecuado y no tenga fallas. Para entrar en el ciclo celular las células quiescentes primero deben hacer una transición de G0 a G1 por activación de Protooncogénos y

genes para la síntesis de ribosomas y la traducción a proteínas, la transición G1/S es un punto de restricción en el que las células entran al ciclo de forma irreversible replicando el DNA está regulada por ciclinas, CDK ponen en marcha el ciclo celular fosforilando proteínas retinoblastoma (RB); transición G2/M mecanismos de vigilancia detecta daños en el DNA y en los cromosomas son los puntos de control, si el daño en el DNA es demasiado importante las células se eliminan por apoptosis mediante mecanismos p53. (KUMAR, 2015) En el ciclo de una célula normal interviene algunas citosinas y proteínas que actúan como reguladores y activadores de cada fase:

Factores del crecimiento: producen la mitogénesis, la replicación y la proliferación células, son el estímulo externo para la replicación celular, normalmente son producidos por los Protooncogénes, en las células cancerosas estos mutan a oncogenes, en el cáncer de mama el más conocido es el erbB2, que se ha modificado por una amplificación genética, una anomalía cromosomal caracterizada por un aumento en los pares de bases. Esta modificación produce que las células por si solas sintetizen factores de crecimiento de manera que se vuelven autocrinas. (KUMAR, 2015)

Receptores de Factor de Crecimiento: de manera normal estos se activan transitoriamente dimerizan y luego fosforilan, al mutar estos se activan con cualquier factor de crecimiento y en algunos casos dimerizan al receptor de manera que este está permanentemente activo, en el cáncer de mama el receptor mutado se denomina HER2, este crea demasiadas copias de sí mismo generando un exceso de receptores por lo que el crecimiento se da de forma descontrolada y extremadamente acelerada. (Rubin & Strayer, 2012)

Proteínas transductoras de señal: Las oncoproteínas imitan la función normal de las proteínas transductoras de señal y se localizan estratégicamente en la cara interna de la membrana celular, un ejemplo es la familia RAS. (KUMAR, 2015)

Factores de transcripción: Los factores de transcripción son el mecanismo de entrada para la replicación del DNA, al pasar el punto de control se da la síntesis del material genético siempre y cuando este esté correcto, las oncoproteínas replican DNA sin necesidad de ser activadas, de manera que el material replicado está dañado y tampoco

se repara el vigilante p53 se encuentra inhibido en el cáncer de mama por BRCA1 y BRCA2. (KUMAR, 2015)

4.6. Bases moleculares del cáncer

El daño genético no letal (mutación) es el núcleo de la carcinogénesis por acciones ambientales, químicos, radiación y virus. Son monoclonales, expansión clonal, es decir de una única célula precursora. Existen cuatro clases de genes reguladores:

Protooncogénes: activan Factores de crecimiento para la proliferación celular, en el cáncer no están regulados actúan de manera acelerada provocando crecimiento anormal de células.

Genes supresores: inhiben el crecimiento celular para que este sea organizado, cuando están mutados el crecimiento no cesa y está continuamente en proliferación y división.

Genes que regulan la apoptosis: en el núcleo de las células, los cromosomas tienen una proteína denominada Telomerasa que acorta los telómeros en cada replicación hasta que llega un punto en que los telómeros no pueden ser más acortados y la célula al haber cumplido su ciclo entra en apoptosis.

Genes que regulan la reparación del DNA: son genes vigilantes como el p53, este verifica la replicación del ADN detiene la síntesis si el material genético se encuentra alterado para que este se repare pero si la reparación no se puede dar induce la apoptosis para evitar la replicación de material defectuoso; sin embargo, al estar mutado no cumple con sus funciones. (KUMAR, 2015)

4.7. Factores de riesgo.

Se ha discutido ampliamente sobre los factores de riesgo en varios estudios y se han tomado en cuenta diversas causas entre las principales están (NIH: Factores de riesgo del cáncer, 2016):

- **Los Antecedentes familiares,** la historia familiar determinara un posible riesgo hereditario de contraer la neoplasia si hay un historial de antecedentes de cáncer. Esto se debe a la mutación de un gen, que da la probabilidad de que éste le sea transmitido a un familiar cercano, que a familiares más lejanos. El cáncer de seno se presentan conjuntamente en familias que poseen un gen hereditario el

BRCA1 y BRCA2 aumenta el riesgo de padecer cáncer en un 45% a un 65%. (Howlander N, 2014) Son síndromes autosómicos dominantes, la herencia de esta mutación que frecuentemente es puntual en genes que actúan como supresores tumorales, lo que caracteriza a estos genes es que se localizan en zonas y estructuras específicas del cuerpo, de igual manera están asociados a un fenotipo específico. (Rubin & Strayer, 2012) Quienes nacen con una mutación heredada tienen más posibilidades de contraer cáncer, el individuo afectado hereda una copia defectuosa y adquiere otra “el segundo impacto”. BRAC-1 Y BRAC-2 están en el núcleo implicados en la traducción: Síndrome del mal emparejamiento (mismatch), Síndromes hereditarios con fallas en reparación de DNA y recombinación.

- **Edad:** se conoce actualmente de acuerdo a registros que la edad promedio de las mujeres que mayormente sufren de cáncer de mama es de 66 años. Esto quiere decir que la mitad de los casos de cáncer ocurren en la gente abajo de esta edad y la otra mitad arriba de esta edad. Una cuarta parte de los casos nuevos de cáncer es diagnosticada en personas de 65 a 74 años. La edad media al momento del diagnóstico es de 61 años para el cáncer de seno, aunque no se puede descartar que la enfermedad puede ocurrir en cualquier edad. (NIH, 2016)
- **Inflamación Crónica:** cuando existe un daño en la zona tisular de nuestros tejidos, se debe dar consecuentemente la reparación como mecanismo normal de reacción ante una lesión, en la que se encuentran implicadas varias quimosinas y células del sistema inmune, pero cuando el daño es crónico y persistente amenaza la supervivencia celular, cuando los mediadores se encuentran continuamente activados tiene un efecto mutagénico sobre las células, de igual manera este tipo de reacciones producen gran cantidad de radicales libres que son genotóxicos. (KUMAR, 2015)
- **Enfermedades precancerosas:** existen algunos tipos de padecimientos no neoplásicos que se producen a nivel de los tejidos que si bien intrínsecamente no son cáncer su presencia en los pacientes ha demostrado ser un factor decisivo en el desarrollo de posibles neoplasias malignas, estas son la leucoplaquia, la

gastritis, la colitis ulcerosa, la anemia perniciosa, la queratosis solar, entre muchas otras. (Rubin & Strayer, 2012)

- **Antecedentes ginecobstétricos:** se conoce que la nuliparidad, la maternidad después de los 30 años, la ausencia de lactancia y la duración de la misma son importantes factores en el cáncer de mama.

La lactancia breve o la no lactancia, favorecen los mecanismos de alteración canaliculares e hiperplasias mamarias, así como una disminución de la prolactina sérica, que estimula la actividad hormonal estrogénica sobre las mamas y sus consecuencias desfavorables para las mismas (Mendoza Bello, Mendosa Bello, & Rojas Rojas, 2012).

- **Uso de hormonas:** se conoce que el empleo de anticonceptivos tiene una cierta influencia aunque no muy significativa en el cáncer de mama; sin embargo la terapia hormonal de sustitución durante el climaterio ha evidenciado un incremento del 2% por cada año de terapia.

La terapia hormonal para la menopausia con estrógeno solo aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y se usa solo en mujeres que han tenido una histerectomía. Investigaciones realizadas han indicado que el riesgo de una mujer de presentar cáncer de seno está también relacionado con el estrógeno y la progesterona producidos por sus ovarios (lo que se conoce como estrógeno y progesterona endógenos). La exposición por largo tiempo o las concentraciones elevadas de estas hormonas han estado relacionadas con un mayor riesgo de cáncer de seno (NIH: Factores de riesgo del cáncer, 2016).

- **Patologías previas:** se demostró que cambios neoplásicos previos tienden a tener recidivas y posteriores cambios en la mama. Es por eso que se debe tomar precauciones extremas para el cuidado del enfermo para que no aumenten los riesgos de la enfermedad.

En los últimos años la mejor asistencia posible nos obliga a ofrecer, con garantías oncológicas: técnicas de cirugía conservadora, identificación del ganglio centinela y mastectomía asociada a técnicas de reconstrucción inmediata cuando la enfermedad es localmente avanzada o la enfermedad es multicéntrica (Revista Médica Clínica Las Condes, 2013).

- **Epigenética:** dentro de esta denominación se encuentran los cambios genéticos que no son considerados mutaciones de carácter hereditario, que son reversibles generalmente se dan en la fase de metilación y postraducción del ADN, generalmente estos se encuentran en una fase de pausa debido a la metilación de los genes, por tanto no se expresan pero modificaciones externas pueden causar que estos se activen generalmente relacionados al estilo de vida una alimentación inadecuada puede provocar daños en su salud y el bienestar, la vida sedentaria, tomar alcohol, fumar, el sobrepeso entre otras causas asociadas a la vida moderna causan modificaciones en el genotipo y por tanto en el fenotipo. (KUMAR, 2015) Existen alimentos como el vino tinto que tiene resveratrol, o el brócoli que es rico en vitamina C y betacarotenos además de indol (indol-3-carbinol), sulforafano y el fenilisotiocianato que actúan como sustancias anticancerígenas.

4.8. Modificación de los caracteres de niña a joven- Menarquía

Los cambios morfológicos que se dan en la mujer son varios, al inicio de la pubertad la cavidad pélvica sufre de varios cambios, los ovarios aumentan de tamaño, el útero, la vulva y la vagina se modifican para llegar a su madurez, inicia la aparición de vello en la zona del pubis, todas estas modificaciones se le han acreditado al sistema nervioso central, que empieza a receptor la primeras cantidades de hormonas sexuales femeninas como los estrógenos y la progesterona (Sanz Marcos, Marcos, & Ibáñez, 2011).

A la primera manifestación de la adolescencia se la conoce como menarquía, es la primera hemorragia menstrual, se produce como consecuencia de la rotura de los pequeños vasos del útero, de esta manera por acción de los estrógenos se da la ruptura del folículo de Graff que se deposita posteriormente en las trompas de Falopio, al no fecundar envía la orden a los nervios vaso-dilatadores del útero que vacíen la cavidad como consecuencia de la muerte del óvulo no fecundado, es así la ovulación y la menstruación son eventos diferentes pero que interactúan durante el ciclo menstrual normal. (Sanz Marcos, Marcos, & Ibáñez, 2011)

Los genitales se modifican iniciando el crecimiento del vello púbico, la aparición de la menarquia en Latinoamérica la edad promedio de este evento es entre los 9 y 11 años (Sanz Marcos, Marcos, & Ibáñez, 2011). Al iniciar el período fértil de la mujer va de la mano con el desarrollo de las mamas debido a los estrógenos ováricos, que dan la orden de proliferación al tejido conectivo y adiposo, principales componentes de la mama en esta etapa, los verdaderos alveolos y conductos secretores no se desarrollaran sino hasta el embarazo, la hipótesis sugiere que si estos cambios se dan en la mujer a una edad muy temprana menor a los 11 años aproximadamente este perdurará hasta los 50 años aproximadamente dependiendo de cada mujer. Períodos prolongados de exposición a los estrógenos endógenos ha demostrado una gran capacidad proliferativa y de generación neoplásica en las mamas, por lo que se considera por este motivo a la menarquía temprana como un factor de riesgo para el cáncer. (Tortora & Derrickson, 2013 13va Ed.)

El cáncer de mama en los adolescentes es tan solo el 1% de los cánceres infantiles, dentro de estos los más frecuentes durante esta etapa son el Carcinoma Secretor y el Tumor Phyllodes, que son escasos, en la adolescencia el crecimiento de una masa anormal en su mayoría corresponde a un fibroadenoma o un quiste simple, lesiones benignas que se han demostrado en varios casos. (Society, Prevención y detección temprana del cáncer de mama, 2015)

4.9. Acción hormonal durante el ciclo menstrual.

Uno de los protagonistas de este ciclo es el ovocito, este va madurando conforme el ciclo avanza, se diferencia en folículo secundario y desarrolla una teca folicular que se modifica y origina a la teca interna y a la teca externa con células epitelioides con vacuolas de lípidos y un desarrollado retículo endoplásmico que morfológicamente concuerda con las síntesis de hormonas esteroideas que se da en su interior principalmente los estrógenos (Villa, 2014)

Este folículo alcanza su madurez total y se lo llama folículo de Graaf, los últimos 14 días de la maduración folicular se le denomina como fase folicular, esta fase finaliza con la ovulación. Posteriormente comienza la fase lútea, durante esta se forma el cuerpo lúteo, la síntesis hormonal ovárica afecta a la mucosa uterina llamada

endometrio, las modificaciones en el mismo se producen por acción hormonal. Es fácil reconocer el inicio del ciclo menstrual debido al sangrado que se produce inicialmente, esto define el paso de la fase lútea que finaliza con la fase folicular que se iniciara consecuentemente (Villa, 2014)

La maduración del folículo de Graaf y la ovulación marcan el fin de la fase folicular, el crecimiento y maduración de los folículos, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo están controladas por las hormonas gonadotróficas hipofisarias: FSH y LH; sin embargo, los folículos alcanzan su madurez solo cuando la concentración de FSH es la máxima. (Villa, 2014)

La acción mancomunada de la FSH y la LH para la maduración del folículo contribuyen a la síntesis de estrógenos que se da al interior de las células de la granulosa, inhibiendo la FSH circulante, así se detiene el reclutamiento de los folículos. Durante la ovulación el óvulo rompe el folículo y se libera, la ovulación se debe a la acción de la LH luego esta vuelve a sus niveles normales inhibida por la progesterona sintetizada por el cuerpo lúteo. (Villa, 2014)

Durante este periodo las mamas sufren varios cambios general mente al inicio del ciclo se hinchan y se vuelven más sensibles, se puede sentir incluso un grado de congestión por acción de las progesterona que decae al inicio del ciclo pero aumenta en los últimos días de este por tanto no es recomendable realizar la autoexploración mientas se sienta estas molestias debido a que no sería muy efectiva para la detección de alguna formación tumoral además de las molestias que podría causar. (medlineplus, 2015)

4.10. Climaterio

Se le atribuye el nombre de climaterio o menopausia al cese de la ovulación al cambio de la vida reproductiva a la senescencia, la función del ovario decrece debido a que la hipófisis deja de enviar los estímulos necesarios para que el folículo madure, consecuentemente, los niveles de FSH disponibles aumentan contrarrestando a los estrógenos y progesterona que decaen en los niveles circulantes (Salud y Medicina, 2016).

Esto provoca una serie de cambios físicos y neuroendocrinos en la mujer entre los que constan las variaciones de temperatura, ánimo variable, depresión, etc. Se debe al hipoestrogenismo y a la producción aumentada de las hormonas gonadotropinas. (Salud y Medicina, 2016).

Esta serie de cambios afecta a las glándulas mamarias que ante el decaimiento de los estímulos estrogénicos se atrofia, su epitelio pasa por una fase de encogimiento las células sufren modificaciones morfológicas se vuelven más pequeñas, con núcleos picnóticos, en fin la mama pasa por un proceso de regresión y es prácticamente sustituida por tejido conectivo y escaso tejido adiposo lo que podría explicar el menor tamaño y consistencia que presentan las mamas en la menopausia; si estos cambios fisiológicos normales no se dan las mamas quedan expuestas a estímulos hormonales prolongados y debido a que la carga genética de las células ha estado expuesta a los agentes ambientales cancerígenos o no pueden presentar alteraciones cromosómicas que acompañadas de un estímulo hormonal de proliferación pueden detonar en una neoplasia maligna. (Tortora & Derrickson, 2013 13va Ed.)

La edad promedio de la menopausia es los 50 años pero depende de la edad y la fisiología de cada mujer, la menopausia tardía se ha determinado como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias por prolongar la exposición a estrógenos una hormona que está fuertemente relacionada al cáncer de mama debido que tiene un influencia directa sobre el tejido mamario y su proliferación otro punto a tomar en cuenta es que el pico de desarrollo de neoplasias en Latinoamérica está entre los 50 y 54 años edades que están dentro de esta etapa, razones suficiente para que las mujeres en esta etapa tengan más en cuenta los riesgos y se realicen revisiones frecuentes acompañadas de la autoexploración. (Anatomía y fisiología de la glandula mamaria., 2012)

4.11. Lactancia.

Durante la lactancia las mamas pasan por una modificación muy grande el tejido conectivo y adiposo que antes la ocupaban en su totalidad se ven sustituidos por una proliferación de células epiteliales que originan a los alveolos “verdaderos” y a una gran

cantidad de conductos secretores para la producción de leche (Alzuet & Soler Peinado, 2011)

Este cambio se da inicialmente por acción de la progesterona durante el embarazo, pero su desarrollo máximo y la producción de leche se da por acción de la prolactina y la oxitocina secretadas a través del hipotálamo que da la orden por un estímulo externo que es la succión del bebé, evidentemente estos cambios posteriormente tienen una regresión.

Se ha evidenciado sobre el efecto protector que tiene la lactancia y más aún si es por períodos prolongados y si se da de ambas glándulas, presumiblemente es la acción de la progesterona que en retroalimentación negativa con los estrógenos, tiene un efecto protector al actuar de manera conjunta con la prolactina. (Tortora & Derrickson, 2013 13va Ed.)

El embarazo ligado a la lactancia también actúa como mecanismo protector pero se ha demostrado que debe ser antes de los 30 años y debe llegar a término, en la actualidad por las prioridades que se tiene en la vida moderna se ha retrasado la maternidad adaptándonos al estilo de vida europeo en el que la maternidad se posterga por estudios o viajes, y la lactancia se anula o es aceptada hasta los seis meses, es importante tomar en cuenta que los periodos de embarazo y lactancia están determinados por la actividad de hormonas secundarias como la progesterona y la prolactina, en lugar de los estrógenos lo que es muy importante, más aún si se han evidenciado que gran cantidad de los tumores malignos de seno son estrógeno dependientes lo que explicaría por qué la exposición prolongada, continua y exacerbada de las mujeres a los estrógenos puede terminar como un detonante para el cáncer de mama.

5. RESULTADOS

De acuerdo a la bibliografía consultada se pudo obtener estas deducciones, en la investigación realizada en la región de Lagunera México, se determinó en las mujeres de esta población quienes en su mayoría habían tenido la menarquia cerca a los 12 años había un alto índice de neoplasias malignas en su periodo de climaterio, otro dato concluyente es que las mujeres tenían su primer embarazo antes de los 30 años y se demostró que en ellas el desarrollo de neoplasias era bajo y en algunas nulo, por lo que permitió demostrar que la exposición prolongada a los estrógenos contribuye en el desarrollo del cáncer de mama.

Según los datos obtenidos en la bibliografía de Patología Clínica, la biología de las neoplasia nos ha permitido determinar que genes defectuosos, oncogenes, que por alteraciones genéticas se han modificado, tienen una afectación directa dentro del ciclo celular normal ya que descontrolan los mecanismos de replicación y proliferación normal de la células creando este crecimiento exacerbado y fuera de control denominado neoplasia maligna, de igual manera la velocidad de crecimiento, la anaplasia y la capacidad de invasión son algunas de las características que deben cumplir las neoplasias para ser calificadas como malignas.

Un fuerte detonante de acuerdo a los artículos académicos son los factores externos ya que una persona puede tener dentro de su material genético una alteración, pero en varios casos es este “segundo impacto” provocado por el medioambiente el que activa a estos genes alterados, la alimentación actual llena de comida rápida, con conservantes y en algunos casos con transgénicos ha afectado la dieta normal, el consumo frecuente de alcohol y tabaco también son fuertes mutagénicas, el sobrepeso acompañado del sedentarismo son causales de la producción excesiva de algunas hormonas androgénicas que alteran el ciclo celular normal de las células del epitelio mamario.

6. CONCLUSIONES

- El cáncer de mama es una neoplasia en la que la herencia afecta directamente, existen varias mutaciones genéticas que son tanto dominantes como recesivas, que presentan modificaciones cromosómicas sean estas: translocaciones, deleciones o amplificaciones en su mayoría, transmitiéndose en el material genético están involucrados varios los más conocidos son el erbB2 (oncogén), el Her2 (receptor de factores de crecimiento) y el BRCA 1-2 (factor de transcripción); razón por la cual los antecedentes familiares son un aspecto esencial en este tipo de padecimiento en particular.
- Es bastante conocido que no existen límites de edad para convertirse en un paciente oncológico en el cáncer de mama si existe un periodo en el que se ha determinado un pico en cuanto a la incidencia del cáncer este está entre los 65 a los 74 años, siendo la edad promedio los 61 años.
- El proceso de regeneración y reparación es una reacción normal de nuestro organismo ante lesiones o agentes nocivos que afecten al tejido tisular, en este proceso intervienen varias quimosina, citosinas y células del sistema inmune es un proceso controlado, que posteriormente se limita, cicatriza y finaliza, pero cuando las lesiones son crónicas y persistentes los mediadores se alteran y producen gran cantidad de radicales libres que tienen propiedades mutagénicas, afectando el material genético de las células normales.
- En la mayoría de neoplasias que afectan a la población femenina es sustancial tomar en cuenta los antecedentes ginecobstétricos, más aun en el cáncer de mama en el que se ha demostrado que la menarquia temprana, la menopausia tardía, el embarazo después de los 30 años, la nuliparidad, evitar la lactancia, el uso de anticonceptivos y la terapia de reemplazo hormonal, debido a que exponen a la glándula mamaria a un estímulo constante y prolongado de estrógenos tienen un papel determinante en el desarrollo del cáncer debido a la influencia que tiene sobre el epitelio mamario en el desarrollo y la proliferación de nuevas células.
- Se ha establecido la relación entre lesiones previas y el desarrollo posterior del cáncer de mama debiendo tomarse en cuenta las llamadas lesiones proliferativas que no presentan atipia, es decir lesiones generalmente benignas que presentan un aumento en el número de células; sin embargo, estas mantiene características

normales como: el fibroadenoma o la hiperplasia ductal, de igual manera las lesiones proliferativas atípicas, que son lesiones en las que el número de células ha aumentado pero presenta cambios en la estructura usual de la célula dentro de estas están: hiperplasia ductal atípica e hiperplasia Lobulillar atípica.

- El estilo de vida también ha demostrado tener un gran influencia en el desarrollo de posibles mutaciones de nuestro material genético y por ende en el desarrollo de neoplasias malignas como el cáncer de mama, una alimentación carente de frutas y verduras, el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol están directamente relacionados con el desarrollo del cáncer de mama.

7. RECOMENDACIONES

- En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, es conocido el riesgo hereditario que se presenta en un gran número de casos los antecedentes familiares demuestran esto siendo de manera particular de madres a hijas en incluso en familiares cercanos de género femenino, razón por la cual es preciso que se realicen chequeos frecuentes en función de prevenir o diagnosticar a tiempo el cáncer de mama.
- Si bien es cierto el cáncer se presenta a cualquier edad, en el cáncer de mama se ha visto una predisposición a que este aparezca pasados los 50 años, por tanto es necesario hacer controles previos a esta edad de manera constante y más aún si se tiene antecedentes familiares, o neoplasias previas.
- Actualmente la población femenina está dando mayor prioridad a la preparación académica y otros intereses personales, y ya no tienen hijos a edades muy tempranas o deciden simplemente no tenerlos, se ha evidenciado el efecto protector que tiene la maternidad y la lactancia en este tipo de neoplasias, de manera que si es decisión del paciente podría considerar los efectos protectores que esto tiene.
- Las mujeres en menopausia que han recibido terapia de reemplazo hormonal, si bien se atenúan los efectos de esta etapa deben tomar en cuenta sus antecedentes ginecobstétricos debido a que este tipo de terapias puede tener efectos secundarios adversos en mujeres con antecedentes de nódulos mamarios.
- En mujeres que han presentado diagnósticos previos de patologías mamarias, es muy probable que se les presenten otras posteriores por lo que las pacientes deben hacerse chequeos constantes para evitar un diagnóstico tardío que impida el tratamiento adecuado y a tiempo.
- En los tiempos actuales el estilo de vida se ve afectado por la mala alimentación, el sedentarismo, consumo de alcohol tabaco y el sobrepeso, factores que afectan de manera directa al desarrollo de neoplasias en mama, motivo por el cual las mujeres deben cuidar sus hábitos tratando de que estos sean lo más saludables posibles para evitar el desarrollo de una neoplasia maligna

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Family Cancer Syndromes*. (13 de 08 de 2014). Obtenido de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/queesloquecausaelcancer/otrosagentescancerigenos/la-herencia-y-el-cancer>
- Mendoza Bello, D., Mendosa Bello, R., & Rojas Rojas, M. (2012). Factores de riesgo para contraer cáncer de mama. *Revista 16 de Abril*.
- Agencia Publica de Noticias del Ecuador y sudamerica. (Noviembre de 2014). Quito registra el indice mas alto de incidencia de Cancer de mama del Ecuador. *Andes*, págs. 24-25.
- Albonnet , F. (14 de 07 de 2012). *ANATOMÍA Y FISILOGIA DE LA GLANDULA MAMARIA*. Obtenido de <http://drfrancklinsqutesa.blogspot.com/2012/07/anatomia-y-fisiologia-de-la-glandula.html>
- Alzuet, Á., & Soler Peinado, R. (10 de 2011). *HISTOLOGÍA Y CITOLOGÍA AVANZADA II*. Obtenido de <http://www.fatedocencia.info/3002/3002.pdf>
- Anatomía y fisiología de la glandula mamaria*. (2012). Obtenido de <http://www.upch.edu.pe/ehas/pediatria/lactancia%20materna/Clase%20301%20-%2010.htm>
- Breast cancer Oficial*. (10 de 2014). Obtenido de <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>
- Cáncer de seno*. (2016). Obtenido de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno>
- Cancer.org*. (26 de 05 de 2015). Obtenido de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/recursosadicionales/fragmentado/condiciones-no-cancerosas-del-seno-lobular-carcinoma-in-situ>
- Conceptos*. (2016). Obtenido de <http://conceptodefinicion.de/neoplasia/>
- Conceptos*. (2016). Obtenido de <http://deconceptos.com/general/proliferacion>
- Consultas Academicas*. (2015). Obtenido de http://www.profesorenlinea.cl/Ciencias/Hormonas_sexuales.htm
- deMedicina*. (2016). Obtenido de <http://www.dmedicina.com/vida-sana/sexualidad/diccionario-de-sexualidad/menarquia.html>

- Diccionario de términos.* (31 de 7 de 2015). Obtenido de <https://www.aecc.es/SobreElCancer/elcancer/Paginas/Queesunarecidiva.aspx>
- Diccionario Español.* (2016). Obtenido de <http://deconceptos.com/ciencias-naturales/frecuencia>
- Fasanando, R. (29 de 10 de 2012). *Histología de la glándula mamaria.* Obtenido de <http://es.slideshare.net/RudyFasanandoV/histologa-de-la-glndula-mamaria>
- Francis Turner, L. (2012). *La disfunción del ciclo celular y su relación con el cáncer.* Obtenido de <http://www.monografias.com/trabajos91/disfuncion-del-ciclo-celular-y-su-relacion-cancer/disfuncion-del-ciclo-celular-y-su-relacion-cancer.shtml>
- Galeria de Histología.* (2016). Obtenido de <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/tejidoepitelial5.pdf>
- Glosario Genética.* (24 de 10 de 2016). Obtenido de <http://glosarios.servidor-alicante.com/genetica/de-novo>
- Histología Mamaria.* (2016). Obtenido de https://citolmam.wikispaces.com/histologia_mamaria
- Howlander N, N. A. (Abril de 2014). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011.* Obtenido de http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
- J. Renau, I. P.-S. (2011). Evaluacion de la Calidad de las historias clínicas. *Unidad de Documentacion y Admision Hospital General de Castellón*, 33.
- king, M. (28 de 6 de 2016). *Hormonas Peptídicas.* Obtenido de <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/peptide-hormones-sp.php>
- King, M. (28 de 6 de 2016). *Hormonas Peptídicas.* Obtenido de <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/peptide-hormones-sp.php>
- KUMAR, V. A. (2015). *Robbins y Cotran - Patología Estructural y Funcional.* Madrid: ELSEVIER ESPAÑA S.A.
- Maria. (8 de 8 de 2013). *La oxitocina y la lactancia.* Obtenido de <https://guiadelactanciamaterna.wordpress.com/2013/08/28/la-oxitocina-y-la-lactancia/>
- medicina.* (2016). Obtenido de <http://es.mimi.hu/medicina/diferenciacion.html>
- medlineplus.* (15 de 4 de 2015). Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002387.htm>
- Ministerio de Salud y Protección Socia.* (17 de 10 de 2014). Obtenido de *Cáncer de mama, una enfermedad en ascenso en Colombia:*

- <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/-Cancer-de-mama,-una-enfermedad-en-ascenso-en-Colombia.aspx>
- NIH. (2016). *INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>
- NIH: *Factores de riesgo del cáncer*. (2016). Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>
- NIH: *Terapia Hormonal*. (2 de 8 de 2012). Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-terapia-hormonal-seno>
- OMS. (2016). *OMS : Cáncer de mama: prevención y control*. Obtenido de <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
- Ortiz, B. (31 de 05 de 2011). *Salud y Medicina*. México: Siglo xxi. Obtenido de <http://www.saludymedicinas.com.mx/centros-de-salud/climaterio/guias/climaterio.html>
- PINHEIRO , P. (28 de 10 de 2015). *mdsaude*. Obtenido de <http://www.mdsaude.com/es/2015/10/periodo-fertil.html>
- Quiroz, G. (7 de marzo de 2016). *Los tipos de cáncer que más crecen en Quito en 25 años*. Obtenido de El comercio: <http://www.elcomercio.com/datos/crecimiento-tipos-cancer-quito-solca.html>
- Revista Médica Clínica Las Condes*. (07 de 2013). Obtenido de TEMA CENTRAL: CÁNCER EN LA PRÁCTICA CLÍNICA: [https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/4%20julio/REV--MED--CLIN.-CONDES---2013;-24\(4\)-WEB.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/4%20julio/REV--MED--CLIN.-CONDES---2013;-24(4)-WEB.pdf)
- Rodríguez Santiesteban, A; Casanova Cruz, M; Hernández Álvarez, M; Martín Hidalgo, T;. (12 de 2011). *Revisión bibliográfica*. Obtenido de [http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.12.\(2\)_07/p7.html](http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.12.(2)_07/p7.html)
- Rubin, R., & Strayer, D. S. (2012). *Patología, Fundamentos clinicopatológicos en medicina*. Mexico: Lippicott Williams y Wilkins.
- SALDATE RODRIGUEZ, J. (07 de 08 de 2014). *Factores endógenos y exógenos*. Obtenido de <http://revistamundoforense.com/factores-endogenos-y-exogenos/salud>. (2011). Obtenido de <http://salud.ccm.net/faq/12654-atrofia-definicion>
- Salud*. (5 de 9 de 2014). Obtenido de <http://www.lineaysalud.com/que-es-foliculo-de-graaf>

- Salud y Medicina*. (31 de 05 de 2016). Obtenido de <http://www.saludymedicinas.com.mx/centros-de-salud/climaterio/guias/climaterio.html>
- Sanfilippo, J., & Moreno Hernández, M. (2011). *El Ejercicio Actual de la Medicina*. Obtenido de http://www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/abr_01_ponencia.html
- Sanz Marcos, N., Marcos, V., & Ibáñez, L. (01 de 11 de 2011). *Anales de Pediatría Continuada*. Obtenido de <http://www.apcontinuada.com/es/pubertad-adelantada/articulo/80000645/>
- Sasnalema , O. (18 de 11 de 2011). *Embriología*. Obtenido de <http://embriologia00721.blogspot.com/2011/11/primera-semana-embrionaria.html>
- SLIDESHARE. (2011). Obtenido de <http://es.slideshare.net/Nolaa20/sistema-endocrino-4484854>
- Society American , C. (19 de 07 de 2016). *cancer*. Obtenido de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdecuellouterino/recursosadicionales/fragmentado/cancer-de-cuello-uterino-prevencion-y-deteccion-temprana-cervical-cancer-be-prevented>
- Society, A. C. (19 de 10 de 2015). Obtenido de Factores relacionados con el estilo de vida para el cáncer de seno: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/recursosadicionales/fragmentado/cancer-de-seno-deteccion-temprana-br-ca-risk-lifestyle-related>
- Society, A. C. (19 de 10 de 2015). *Prevención y detección temprana del cáncer de mama*. Obtenido de <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003164-pdf.pdf>
- (2012). *Tasas de Incidencia Promedial Anual Segun Localizacion Topografica por Grupos de Edad*. Quito.
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2013 13va Ed.). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Buenos Aires: Panamericana.
- Villa. (23 de 8 de 2014). *hormonas-y-ciclo-menstrual-o-reproductivo*. Obtenido de <http://es.slideshare.net/LuluVilla1983/hormonas-y-ciclo-menstrual-o-reproductivo>

ANEXO 1

DEFINICIONES

- **Terapia hormonal:** se le denomina de esta manera el empleo de hormonas sintéticas para disminuir los síntomas del climaterio o atenuar algunos tipos de cáncer. (NIH: Terapia Hormonal, 2012)
- **Climaterio:** cambios fisiológicos internos y externos que se producen como consecuencia de la declinación hormonal. (Ortiz, 2011).
- **Menarquia:** la menarquia es la primera hemorragia menstrual de la mujer. (deMedicina, 2016)
- **Endógenos:** término para definir a todo suceso que se produce en el interior del ser humano por acciones propias internas. (SALDATE RODRIGUEZ, 2014)
- **Exógenos:** agentes hormonales que son ingeridos desde un medio externo pueden ser terapia de reemplazo hormonal o anticonceptivos. . (SALDATE RODRIGUEZ, 2014)
- **Estrógeno:** hormona responsable de los cambios en la mujer producidos principalmente en los ovarios como consecuencia de la primera menstruación. (Consultas Academicas, 2015)
- **De Novo:** se le denomina así a algo nuevo, al que se ha presentado recientemente, un evento que no tiene ningún antecedente en el paciente. (Glosario Genética, 2016)
- **Ambulatorio:** tratamiento o procedimiento que no restringe al paciente a estar en una cama. (medlineplus, 2015)
- **Proliferación:** es una forma de crecimiento celular que se remite al número de células que aumentan, si el crecimiento de las células se debe a un trastorno que lo vuelve descontrolado puede desencadenar en un cáncer. (Conceptos, 2016)
- **Diferenciación:** es una serie de modificaciones a las que se expone la célula para cambiar su estructura de un linaje común a un linaje específico siguiendo un modelo establecido en su expresión génica (medicina, 2016).
- **Biodisponibilidad:** velocidad en la que la hormona liberada en el torrente sanguíneo alcanza su órgano diana. (SLIDESHARE, 2011)

- **Atrofia:** viene del griego “sin nutrición” el fenómeno se debe a una carencia de riego sanguíneo, estímulo hormonal o proliferativo que causa en la célula reducción de tamaño y funcionalidad. (salud, 2011)
- **Recidiva:** es el término médico que se emplea para determinar una enfermedad que reaparece después de un tratamiento, convalecencia o recuperación de la misma. (Diccionario de términos, 2015)
- **Folículo de Graaf:** término que se emplea para nombrar al folículo maduro que está recubierto por epitelio cúbico y una capa de líquido, este está preparado para su liberación de los ovarios. (Salud, 2014)
- **Menopausia:** viene del griego “mes” que significa mensualmente y “pausi” que significa cese, es decir la suspensión permanente de la menstruación. (medlineplus, 2015)
- **Progesterona:** Hormona esteroidea femenina presente durante el ciclo menstrual y principalmente durante el embarazo. (medlineplus, 2015)
- **Prolactina:** hormona peptídica generada por un estímulo en la adenohipofisis involucrada en la producción de leche en la glándula mamaria. (King, 2016)
- **Oxitocina:** neuropeptido involucrado en el parto y durante la lactancia para la eyección de la leche. (Maria, 2013)
- **Parenquima de la glándula mamaria:** está formado por un epitelio de doble capa compuesta por un revestimiento interior de células epiteliales de forma cúbica o cilíndrica dependiendo de su actividad. (Fasanando, 2012)
- **Estroma de la Glándula Mamaria:** abundante tejido conectivo compuesto de fibroblastos, fibras elásticas, reticulares y colágeno, tejido adiposo formado por adipocitos, células con una vacuola de lípido que empuja al núcleo (Fasanando, 2012)
- **Carcinoma Ductal:** Carcinoma de mama en el que la neoplasia se desarrolla en las células de los conductos principales mamarios y taponan los mismos causando necrosis central (Breast cancer Official, 2014)
- **Carcinoma Lobulillar:** carcinoma mamario hallado de forma incidental en el que los acinos o conductos terminales están poblados de células atípicas de tamaño anormal y en gran cantidad. (Cancer.org, 2015)