



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“INDUCCIÓN DE CÁNCER DE MAMA EXPERIMENTAL Y
UBIQUINONA (Co-Q10) COMO AGENTE PROTECTOR”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.
P R E S E N T A N:
ALBERTO HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
GEORGINA CARMONA GARCÍA

Asesor: Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda
Coasesor: M.V.Z. Germán Isauro Garrido Fariña

m. 344943



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
 EXAMENES PROFESIONALES

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

UNIVERSIDAD NACIONAL
 AUTÓNOMA DE
 MÉXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Inducción de cáncer de mama experimental y Ubiquinona (Co-Q10) como agente protector"

que presenta el pasante: Alberto Hernández Rodríguez
 con número de cuenta: 09225574-2 para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Diciembre de 2004

PRESIDENTE	<u>QFI. Leticia Zúñiga Ramírez</u>	
VOCAL	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Martha Patricia Campos Peón</u>	



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Inducción de cáncer de mama experimental y Ubiquinona (Co-Q10) como agente protector"

que presenta la pasante: Georgina Carmona García
con número de cuenta: 09854388-5 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Diciembre de 2004

PRESIDENTE	<u>QFI. Leticia Zúñiga Ramirez</u>	
VOCAL	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Martha Patricia Zúñiga Cruz</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Martha Patricia Campos Peón</u>	

DEDICATORIAS

A MIS PADRES: Que siempre me han dado su cariño y confianza. Porque esto que he logrado, es en gran parte gracias a ustedes.

Carlos Hernández Villaseñor.
Josefina Rodríguez Soriano.

A MIS HERMANOS: Por todo el apoyo que me brindaron y por la confianza que me tuvieron en los largos años de preparatoria y universidad. Porque esto que he logrado, es en gran parte gracias a ustedes.

Alberto Hernández Rodríguez

DEDICATORIAS

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Por la comprensión, el cariño y el apoyo que siempre me han brindado. Nunca habría podido yo sola, es por ello que les debo tanto y este logro profesional es tan mío como de ustedes.

A LUIS FERNANDO:

Por ser una motivación para seguir adelante.

Georgina Carmona García.

AGRADECIMIENTOS

A NUESTRO COASESOR: MVZ. Germán I. Garrido Fariña.

Por las revisiones a este trabajo que nos ayudaron a darle forma, por regalarnos su tiempo y atención durante la realización del estudio Histológico y por guiarnos en las observaciones al microscopio.

A NUESTRA ASESORA: QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda.

Por todo el apoyo y las facilidades que nos otorgó en la elaboración de esta tesis.

A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MULTIDISCIPLINARIA EN SALUD ANIMAL (UIMSA), UNAM CAMPO 4:

Por otorgarnos el préstamo de equipo para la observación y toma de fotografías microscópicas de las preparaciones histológicas analizadas.

A NUESTROS AMIGOS DE LA FACULTAD:

Por compartir tantos días de estudio, reportes, exámenes y laboratorios. Por tantas horas de convivencia, bromas y risas. Por todos esos momentos gratos que nos hicieron los años en la universidad muy agradables y memorables y sobre todo por su amistad y cariño.

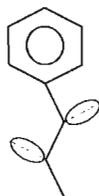
Alberto Hernández Rodríguez.

Georgina Carmona García.

A ALBERTO HERNÁNDEZ R.: Gracias por tu amistad incondicional, por tu compañía, por tus enseñanzas y consejos, por tu apoyo, por no perder la fe en mí. Gracias por tantos buenos momentos, pero sobre todo por ser "mi cuatl Alberto".

Con cariño Georgina Carmona García

A GEORGINA CARMONA G.: Muchas gracias Gina, porque durante todos estos años en la facultad fuiste mi mejor amigo, alguien con quien siempre pude confiar. Porque compartimos bastantes experiencias, conocimientos, momentos malos, momentos buenos. Tanto compartimos, que hasta este trabajo de tesis hicimos juntos, el cual hubiera resultado mucho más complicado sin tu ayuda.



Con cariño Alberto Hernández Rodríguez.

RESUMEN

¿) INTRODUCCIÓN.	1
1. GENERALIDADES.	3
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.	3
1.2 CÁNCER.	4
1.2.1 INVASIÓN Y DISEMINACIÓN.	5
1.2.2 TIPOS DE METÁSTASIS.	7
1.2.2.1 Metástasis linfógenas.	7
1.2.2.2 Metástasis hematógenas.	8
1.2.2.3 Metástasis transcelómicas.	9
1.2.2.4 Otras vías de metástasis.	10
1.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER.	10
1.4 GENÉTICA DEL CÁNCER.	11
1.4.1 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DEL CÁNCER.	12
1.4.1.1 Oncogenes.	12
1.4.1.2 Genes supresores de tumores.	18
1.4.1.3 Genes reparadores del ADN.	19
1.5 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER.	20
1.5.1 AGENTES QUÍMICOS.	20
1.5.1.1 Carcinógenos directos.	20
1.5.1.2 Procarcinógenos.	21
1.5.1.3 Cocarcinógenos.	22
1.5.2 AGENTES FÍSICOS.	23
1.5.3 AGENTES BIOLÓGICOS.	24

2. CARCINOMA MAMARIO.	26
2.1 GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA MAMARIA.	26
2.1.1 HISTOLOGÍA FUNDAMENTAL DE LA GLÁNDULA MAMARIA.	27
2.2 CÁNCER DE MAMA.	28
2.3 INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO.	29
2.3.1 INCIDENCIA.	29
2.3.2 FACTORES DE RIESGO.	29
2.3.2.1 Factores inherentes al individuo.	30
2.3.2.2 Factores relacionados con el estilo de vida.	32
2.4 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER MAMARIO.	33
2.4.1 CLASIFICACIÓN CELULAR.	33
2.4.1.1 Carcinoma ductal in situ (DCIS).	34
2.4.1.2 Carcinoma ductal invasivo.	34
2.4.1.3 Carcinoma inflamatorio.	34
2.4.1.4 Carcinoma lobular in situ.	35
2.4.1.5 Carcinoma lobular invasivo (ILC).	35
2.4.1.6 Carcinoma de PAGET.	36
2.4.1.7 Cáncer no invasor.	36
2.4.2 CLASIFICACIÓN POR ETAPAS.	37
2.5 DIAGNÓSTICO.	39
2.5.1 AUTOEXPLORACIÓN.	40
2.5.2 MAMOGRAFÍA.	41
2.5.3 ECOGRAFÍA.	42
2.5.4 BIOPSIA.	42
2.5.5 ULTRASONOGRAFÍA.	44
2.5.6 CITOLOGÍAS.	44
2.5.7 DATOS DE LABORATORIO.	44

2.6 TRATAMIENTO.	45
2.6.1 CIRUGÍA.	45
2.6.2 RADIOTERAPIA.	46
2.6.3 QUIMIOTERAPIA.	47
2.6.4 TERAPIA HORMONAL.	50
2.6.5 OTRAS ESTRATEGIAS.	51
3. CARCINOGENESIS QUÍMICA.	53
3.1 ETAPAS EN LA CARCINOGENESIS QUÍMICA.	53
3.1.1 INICIACIÓN DE LA CARCINOGENESIS QUÍMICA.	54
3.1.2 PROMOCIÓN DE LA CARCINOGENESIS QUÍMICA.	55
3.2 EFECTOS MOLECULARES DE LOS CARCINOGENOS QUÍMICOS.	56
3.2.1 LOS ONCOGENES COMO BLANCO DE LOS CARCINOGENOS QUÍMICOS.	57
4. N-Nitroso-N-Metilurea.	60
4.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.	60
4.2 SÍNTESIS QUÍMICA.	61
4.3 TOXICIDAD Y MECANISMO DE ACCIÓN.	61
4.3.1 TOXICIDAD.	61
4.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN.	61
4.4 N-Nitroso-N-metilurea Y CÁNCER.	62
5. UBIQUINONA.	64
5.1 FUENTES DE OBTENCIÓN Y ESTRUCTURA.	64
5.1.1 BIOSÍNTESIS DE UBIQUINONA.	65
5.1.2 ESTRUCTURA.	66
5.2 FARMACOCINÉTICA.	67
5.3 FARMACODINÁMIA.	68

5.3.1 UBIQUINONA Y SISTEMA ANTIOXIDANTE.	70
5.4 USOS.	71
6. OBJETIVOS	72
6.1 OBJETIVO GENERAL.	72
6.2 OBJETIVOS PARTICULARES.	72
7. DISEÑO EXPERIMENTAL.	73
7.1 METODOLOGÍA.	73
7.1.1 DISTRIBUCIÓN.	73
7.2 INDUCCIÓN TUMORAL.	74
7.3 REGISTRO DEL CRECIMIENTO TUMORAL.	74
7.4 TRATAMIENTO.	75
7.5 ESTUDIO HISTOLÓGICO.	76
7.6 PROCESAMIENTO HISTOLÓGICO.	76
7.7 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO.	77
7.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	77
8. RESULTADOS.	78
8.1 INDUCCIÓN Y REGISTRO TUMORAL.	78
8.2 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS.	85
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	108
10. CONCLUSIONES.	113
11. PROPUESTAS.	114
12. BIBLOGRAFÍA.	115

APÉNDICES

APÉNDICE I.	(CONTROL TUMORAL POR SEMANA)	125
APÉNDICE II.	(INCREMENTO SEMANAL DEL DIÁMETRO TUMORAL)	128
APÉNDICE III.	(ANÁLISIS ESTADÍSTICO)	131

RESUMEN.

Actualmente el cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial en los países desarrollados y últimamente se ha presentado como una de las principales causas de muerte en los países en vías de desarrollo como México. El cáncer de mama en nuestro país, es una de las principales causas de muerte en mujeres.

En el presente trabajo, se realizó la inducción de cáncer de mama en ratas utilizando un modelo de inducción tumoral que emplea al carcinógeno químico N-nitroso-N-metilurea, el cual provoca carcinomas mamarios en ratas durante su desarrollo sexual. Se probaron los posibles efectos protectores y terapéuticos de la coenzima Q10, ya que ésta es una molécula antioxidante de la cual se han desprendido investigaciones que le atribuyen un efecto antioxidante e inmunoestimulante. En una de estas investigaciones se desarrolló un protocolo médico en el cual se obtuvo regresiones en los tumores de mujeres que presentaban cáncer mamario a las cuales se les administró dosis elevadas de esta coenzima.

El estudio se efectuó en 5 lotes experimentales, se contó con dos lotes problema, a uno de ellos se le efectuó la inducción tumoral al mismo tiempo que se le administró la coenzima como factor protector y al otro se le efectuó la inducción tumoral y se le administró la coenzima una vez que se desarrollaron los tumores esto con el fin de probar el efecto terapéutico de la coenzima. Los otros tres lotes corresponden al lote blanco, al lote testigo de coenzima y al lote de cáncer.

Para evaluar los efectos que la coenzima provocó en los animales de experimentación se llevó un registro del número de tumores desarrollados por

cada lote, así como su tamaño, el periodo de latencia y el crecimiento de cada tumor por semana. Al término del proyecto los animales fueron sacrificados, se les extirpó las cadenas mamarias para procesarlas histológicamente mediante la técnica de inclusión en parafina de rutina.

Una vez procesadas las muestras de tejido mamario, se les realizó un estudio histopatológico cuantitativo y otro cualitativo para determinar la malignidad en los tumores desarrollados en los diferentes lotes de experimentación.

Con este trabajo se pretende contribuir a los esfuerzos que se hacen a nivel mundial para encontrar una terapia más efectiva contra el cáncer de mama ya sea como terapia coadyuvante o para reducir su incidencia y desarrollo.

0 INTRODUCCIÓN

Según el Informe mundial sobre el cáncer (OMS), el análisis mundial de la morbilidad más completo realizado hasta la fecha indica que la incidencia del cáncer podría aumentar en un 50% para el año 2020, en el que habría 15 millones de nuevos casos. [94]

El informe revela también que el cáncer se ha convertido en un importante problema de salud pública en los países en vías de desarrollo, igualando el efecto que tiene en los países industrializados.[94]

El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte entre el sexo femenino. En algunos países toma gran importancia por sus altas tasas de incidencia mientras que en otros lugares se presenta en forma más esporádica. Sin embargo, es un tipo de cáncer que de detectarse en forma temprana, es curable. En todo el mundo se hacen esfuerzos importantes para detener su avance, para encontrar una cura más efectiva y para detectarlo en forma más temprana. [94]

México comienza a padecer enfermedades que caracterizan a los países desarrollados, entre las cuales está el cáncer mamario. En las dos últimas décadas la incidencia de cáncer mamario en México ha ido en aumento. Actualmente el cáncer se considera como la segunda causa de muerte en nuestro país y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al mamario, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, pero el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres. Actualmente la American Cancer Society predice que una de cada 8 mujeres padecerá cáncer mamario durante su vida. [12]

Muchas investigaciones han puesto de manifiesto que los radicales libres oxigenados favorecen las etapas de inicio y promoción del cáncer. Estos radicales libres afectan a diversos componentes celulares, entre ellos a las proteínas y hasta el propio ADN (cambios genéticos). Los radicales libres oxigenados se producen en los procesos celulares normales del metabolismo oxidativo pero su aparición se incrementa por la acción de diversos factores ambientales: contaminación, radiación, pesticidas, herbicidas y muchas sustancias químicas como ciertos componentes del humo del tabaco. [5]

Son variadas las defensas antioxidantes naturales que protegen nuestro organismo contra el daño causado por los radicales libres oxigenados, incluyendo ellas a enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa), vitaminas (C y E), carotenoides, terpenos, flavonoides y ácido alfa lipoico. [5]

En concreto, las moléculas antioxidantes pueden contener componentes anticarcinogénicos cuya actuación se realiza a varios niveles: a) inhibir la iniciación tumoral, b) bloquear a los carcinógenos impidiendo su acción, c) mejorar la respuesta inmunológica, d) inhibir las etapas de promoción del tumor, e) impedir las modificaciones genéticas relacionadas con la carcinogénesis (oncogenes). [5]

En el presente trabajo se realizó un diseño experimental usando Ubiquinona (CoQ10) que es una molécula antioxidante con la finalidad de probar si tiene algún efecto **protector** o **terapéutico** en ratas Wistar a las cuales se les provocó neoplasias en las mamas con un carcinógeno químico.

1. GENERALIDADES

1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS

El vocablo cáncer proviene del griego y significa cangrejo. El médico griego Galeno lo describía como "un tumor que se extiende por los lados mediante unas prolongaciones anormales que invaden los tejidos adyacentes. Esto se parece a las patas de un cangrejo..." [77]

La carcinogénesis química se descubrió en el hombre mucho tiempo antes de que se pudiera demostrar experimentalmente en animales. [36]

Sugeridos inicialmente por Sir Percival Pott en 1775, quien relaciona al cáncer del escroto como enfermedad ocupacional de los deshollinadores de chimeneas se creyó que la exposición prolongada al hollín era su causa. En el siguiente siglo se reconocieron otros casos de carcinogénesis por el alquitrán de la hulla en trabajadores industriales. Pero no fue sino hasta 1915 que Yamagiwa desarrolló cáncer experimentalmente al aplicar alquitrán de hulla sobre la piel de conejos. [36]

La identificación subsecuente y el aislamiento de los hidrocarburos policíclicos responsables, la exploración sistemática de las relaciones estructura-actividad, el descubrimiento de las propiedades carcinogénicas en otros grupos de compuestos y la elaboración de teorías de la carcinogénesis química están entre los acontecimientos más interesantes de la farmacología moderna. [36]

Desde que se empezó a desarrollar cáncer experimentalmente en animales de laboratorio, muchos han sido los problemas a los que se han enfrentado los investigadores; y es que sólo los agentes más potentes producen cáncer en cada animal expuesto, no sucede así con los agentes menos potentes los cuales promueven el desarrollo de cáncer con una frecuencia baja y ésta debe ser comparada con la frecuencia del cáncer espontáneo. Otro problema al que se enfrentaron los investigadores pioneros en el área es que por lo general la exposición a un carcinógeno debe ser continua durante un periodo largo y aún cuando es suficiente una exposición breve, existía un periodo de latencia largo. Por estas razones, los animales de experimentación tenían que mantenerse por mucho tiempo, tras varios modelos los primeros investigadores resolvieron este problema utilizando como animales de experimentación roedores (especialmente ratones, ratas y hámsteres) que resultaron los más útiles en los estudios de laboratorio. [36]

1.2 CÁNCER

Cáncer es un término informal para designar distintas clases de enfermedades que se manifiestan con una proliferación celular anormal para formar crecimientos conocidos como tumores (neoplasias).[82]

Neoplasia significa literalmente "nuevo tejido formado". Son proliferaciones anormales de los tejidos que se inician de manera aparentemente espontánea y de crecimiento progresivo, sin capacidad de llegar a un límite definido, carente de finalidad y regulado por leyes propias más o menos independiente del organismo.[25]

Sin embargo, neoplasia y cáncer no son sinónimos; las neoplasias pueden tener comportamiento benigno o maligno.

El término de neoplasia se emplea de manera genérica, donde significa "cualquier clase de tumor" (siempre en el sentido de proliferación celular, antes citado) e incluso es correcto referirse a una neoplasia benigna empleando simplemente el término "neoplasia". Cuando se habla de una neoplasia de tipo maligno, lo más común es denominarla cáncer. En adelante nos referiremos a neoplasia maligna con el término de cáncer y a cualquier proliferación celular con el término de neoplasia.[25]

Tumor Benigno: En general no producen ningún daño significativo a pesar de que su proliferación está fuera de control, pero las células anormales permanecen agrupadas en una masa única, encapsuladas y cuya curación es posible mediante la extracción de dicho tumor en la mayoría de los casos. [3]

Tumor Maligno: (o también llamado cáncer o tumor canceroso) Es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales, estas células son capaces de invadir tejidos vecinos y esta capacidad invasora implica la capacidad de liberarse de las células vecinas, entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos, invadir tejidos lejanos y formar tumores malignos secundarios mediante metástasis. [3]

1.2.1 INVASIÓN Y DISEMINACIÓN

El principal atributo de los tumores malignos es su capacidad de diseminación fuera del lugar de origen por un proceso denominado metástasis, que es la transferencia de células cancerosas desde un órgano o sector a otro no directamente conectado con el primero.

Metástasis tumoral es la extensión discontinua de un tumor a territorio más o menos alejado del cáncer primario, formándose un tumor secundario cuyas células

parenquimatosas son semejantes a las del tumor de origen y no a las del órgano en que se asienta la metástasis. Muchas veces las células cancerosas conservan las características físicas y biológicas del tejido del que proceden, de esta forma el patólogo puede a través del examen microscópico de estas células, determinar la procedencia u origen de las metástasis [2,9]

La invasión o metástasis a los tejidos vecinos puede producirse por extensión o por infiltración o a distancia. (figura 1) [9]

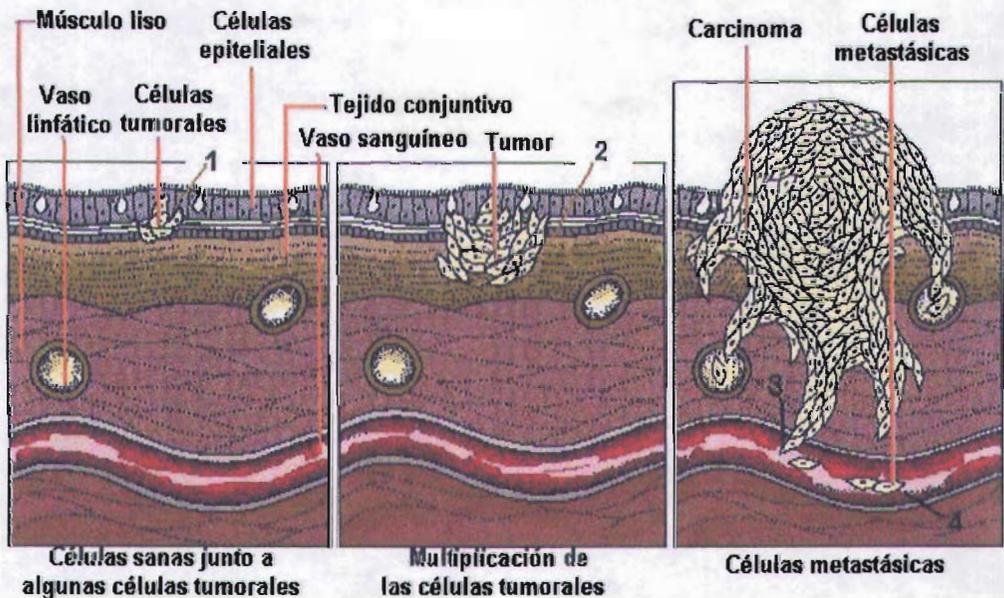


Figura 1. Fases en la producción de una metástasis: 1) desprendimiento (separación celular), 2) invasión, 3) penetración vascular, 4) transporte intravascular, 5) embolización con muerte celular, 6) embolización con crecimiento (colonización). Las fases 5 y 6 se llevan a cabo en un sitio diferente adonde se origina el tumor primario. [9]

1.2.2 TIPOS DE METÁSTASIS

Según el medio de transporte de las células tumorales se reconocen tres tipos principales de metástasis: linfógenas (vía linfática), hematógenas (vía sanguínea) y transcelómicas (a través del líquido de una cavidad serosa o del líquido cefalorraquídeo). [2]

1.2.2.1 Metástasis linfógenas

En general son las más frecuentes. Las células tumorales penetran en un pequeño vaso linfático que carece de membrana basal y son transportadas por la linfa hasta el nodo linfático regional; allí pueden proliferar e invadir el nodo constituyendo una metástasis nodal linfática. Desde ese nodo puede seguir el proceso a otros nodos más distantes.

Las metástasis de nodos linfoides se producen habitualmente en el sentido de la corriente linfática, por lo cual aparecen en general ordenadamente, primero en los nodos que drenan el territorio del tumor primario y así sucesivamente alejándose. Ejemplo: Si el tumor primario está en el cuadrante superior externo de la mama las primeras metástasis linfógenas deben buscarse en los nodos de la axila; si el tumor primario está en el pulmón, las metástasis se producen primero en los nodos peribronquiales y luego en los hiliares.

Se estima que la mayoría de las células o grupos de células tumorales que llegan al nodo son destruidos y no llegan a formar metástasis. [2]

1.2.2.2 Metástasis hematógenas

El tumor invade hasta penetrar en la pared de un vaso pequeño (vénula) o arteriola. Las células o grupos de ellas constituyen un émbolo tumoral, que es transportado para alojarse finalmente en un capilar. Allí las células proliferan hacia afuera de dicho vaso y dan origen a la metástasis. [2]

Según el sitio del tumor primario, las vías de metástasis sanguíneas y los órganos donde se establecen las metástasis, se reconocen los diferentes patrones de distribución de metástasis: [2]

- ❖ Modelo pulmonar: El tumor primario está situado en el pulmón, invade vénulas afluentes de las venas pulmonares, el émbolo llegará al corazón y de allí por vía arterial puede llegar a cualquier órgano del cuerpo.
- ❖ Modelo cava: El tumor primario está ubicado en un órgano tributario del sistema cava, como la glándula tiroides o el testículo. Debe esperarse que las metástasis «hijas» se produzcan en el pulmón. Desde allí pueden producirse metástasis «nietas» de acuerdo con el modelo pulmonar.
- ❖ Modelo porta: Cuando el tumor primario está en un órgano dependiente del sistema porta, como el colon ascendente o el páncreas, las metástasis «hijas» se producen en el hígado; de allí según el modelo cava se producen metástasis «nietas» en el pulmón, desde donde pueden producirse metástasis «bisnietas» en cualquier órgano.
- ❖ Modelo venas vertebrales: El sistema de las venas vertebrales, que posee un plexo intra-raquídeo y otro extra-raquídeo, tiene la particularidad de presentar

anastomosis ascendentes entre los distintos segmentos de la columna vertebral, las que en último término llegan a desembocar en los senos venosos de la duramadre. Al mismo tiempo, este sistema tributario de la vena acigos, posee anastomosis con el sistema venoso dependiente de la vena cava, normalmente la dirección del flujo sanguíneo es desde las venas vertebrales hacia la vena cava.

Sin embargo, cuando hay aumento de la presión intra-torácica o intra-abdominal, por ejemplo en un acceso de tos o en presencia de ascitis, el flujo se invierte hacia las venas vertebrales, esto explica por qué en algunos pacientes con cáncer se encuentran metástasis en los huesos de la pelvis, en las vértebras e incluso en el cerebro, sin que haya metástasis pulmonar. Esto ocurre con alguna frecuencia, por ejemplo en los cánceres de mama.

El hígado es el órgano más frecuentemente comprometido por metástasis, debido a la frecuencia de cáncer de órganos dependientes del sistema porta, en particular el cáncer gástrico. [2]

1.2.2.3 Metástasis transcelómicas

Generalmente se producen a partir de un cáncer primario de un órgano vecino a una serosa (ejemplos: de pulmón a pleura y pericardio, de estómago o vesícula biliar a peritoneo). A veces las metástasis peritoneales son la primera manifestación clínica del tumor (por ejemplo en algunos cánceres primarios del ovario).

La siembra de múltiples metástasis en el peritoneo recibe generalmente el nombre de carcinomatosis peritoneal. [2]

1.2.2.4 Otras vías de metástasis

Metástasis por implante o inoculación: Se observan en cicatrices de enfermos operados por un cáncer visceral. Se supone que las células tumorales han sido implantadas por la aguja del cirujano al cerrar la piel. Esta vía de metástasis es poco frecuente en la actualidad debido al cuidado que tienen los cirujanos. Sin embargo, existen casos excepcionales de inoculación en la piel del cirujano por heridas o incisiones accidentales durante el acto operatorio.

Posiblemente la mayoría de las recidivas tumorales en cicatriz operatoria se deben a la extirpación incompleta del tumor, donde la reaparición se desarrolla a partir de una permeación linfática o de un tumor residual. [2]

1.3 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER

El cáncer puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen. [9]

Generalmente los cánceres se dividen en cuatro grupos dependiendo del tipo de células originalmente implicadas. Dos de estos tipos de cánceres causan una superproducción de glóbulos blancos en la sangre. Esta clasificación consiste en: [82]

Leucemias: Son enfermedades de la médula ósea que causan la producción de un número excesivo de leucocitos, los cuales se producen en la médula ósea. Producen inflamación de los ganglios linfáticos, invasión del bazo, la médula ósea y sobreproducción de células blancas inmaduras. [82]

Linfomas: Son enfermedades de los nódulos linfáticos y del bazo que causan la producción de un número excesivo de linfocitos, los cuales se producen en los nódulos linfáticos y en el bazo. [82]

Sarcomas: Son tumores de los tejidos que derivan del mesodermo embrionario como el músculo, el hueso y el cartílago. [82]

Carcinomas: Son tumores que surgen del tejido epitelial como las glándulas (incluyendo las mamas), la piel y los revestimientos de los sistemas respiratorio y urogenital. Aproximadamente el 85% de los cánceres son carcinomas, los que provienen del epitelio como la epidermis de la piel o los epitelios de revestimiento que tapizan las cavidades y órganos corporales (mucosas) y los tejidos glandulares de la mama y próstata. Los carcinomas incluyen algunos de los cánceres más frecuentes, los que tienen una estructura glandular se denominan adenocarcinomas. [82]

1.4 GENÉTICA DEL CÁNCER

Existen muchas evidencias de que el cáncer tiene un origen clonal; es decir, deriva de una única célula aberrante que después prolifera. Los estudios se enfocan en entender cómo se produce la transformación de una célula normal a una célula cancerosa. [82]

Actualmente existen dos teorías de la causa del cáncer: la teoría mutacional y la teoría viral. La teoría mutacional propone que los diversos tipos de cáncer son causados por mutación génica. La teoría viral postula que la mayoría de los casos de cáncer son de origen vírico. Estas dos teorías convergen en una única teoría y es que en esencia, el cáncer es una enfermedad genética y surge de la actividad incorrecta de ciertos genes tanto si estos genes cambian por mutación como si son introducidos o activados por virus. [82]

1.4.1 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DEL CÁNCER

Existe una gran diversidad de pasos involucrados en la regulación del crecimiento celular y su posterior división, que permiten que el cáncer sea disparado de múltiples maneras: esta diversidad se da por los genes de la célula. [72]

Hay tres tipos de genes que juegan un papel importante en la aparición del cáncer, ya que la falla en alguno de éstos trae como consecuencia el desencadenamiento de alteraciones en el material genético y con ello el desarrollo de tumores, tales genes son:

- ❖ Los oncogenes
- ❖ Los genes supresores de tumores
- ❖ Los genes reparadores del ADN [72,82]

1.4.1.1 Oncogenes

Los genes celulares normales llamados protooncogenes, son genes cuya función es regular el normal crecimiento y división de las células. Cuando un protooncogen sufre una mutación, se vuelve un oncogen (del griego onkos = masa o tumor) que es cancerígeno y que permite una excesiva multiplicación celular. [34,72]

Generalmente los protooncogenes codifican para proteínas celulares que liberan señales hacia el núcleo de la célula estimulando el crecimiento de éstas. Este proceso de señalización implica una serie de pasos que comienzan en la membrana celular, involucran a intermediarios del citoplasma y finalizan en el núcleo con la activación de factores de transcripción que ayudan a la célula a realizar su ciclo de crecimiento normal. [34,72] Los protooncogenes que codifican para varios intermediarios del ciclo de crecimiento podrían mutar volviéndose oncogenes que mantendrían las vías

continuamente activas. Esto generaría una sobreproducción de los factores de crecimiento, un exceso de señales de replicación, una estimulación descontrolada de las vías intermedias y el crecimiento celular descontrolado debido a los elevados niveles de factores de transcripción que hay en el interior de la célula. [34,82]

Los protooncogenes pueden ser alterados por muchas vías y generar oncogenes. (fig.2) Éstos a su vez originan una pérdida en el control de los mecanismos que gobiernan la actividad normal de la célula y la transforma en una célula cancerosa [34,72,82]

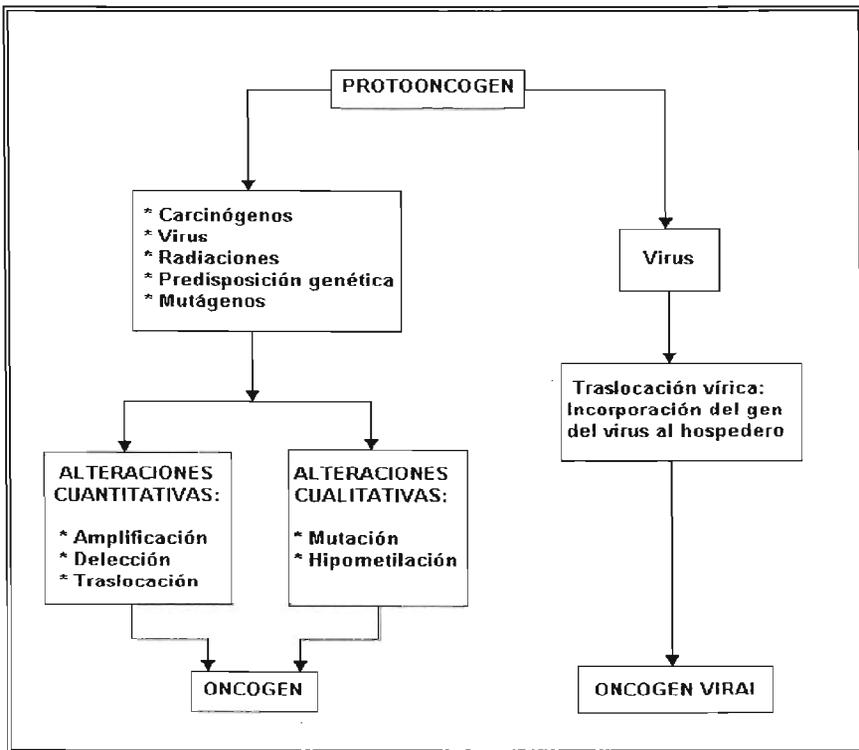


Fig.2. Vías de alteración de un protooncogen. Modificado de [34].

En cuanto a las alteraciones a nivel molecular se pueden ver ilustradas en la figura 3 y las podemos resumir en las siguientes:

- ❖ **Alteraciones cromosómicas:** Son cambios en la posición de los oncogenes dentro del genoma humano y que pueden alterar su función. Una manera de hacer esto es mediante la traslocación de segmentos completos de un cromosoma a otro. Por ejemplo, en el caso de la leucemia granulocítica crónica, implica la traslocación del oncogen c-abl desde el cromosoma 9 al cromosoma 22 en una región llamada bcr (breakpoint cluster region) la cual es luego trasladada al cromosoma 9. La proteína codificada por bcr-abl es llamada p120 y posee actividad de Cinasa. [34]
- ❖ **Amplificación genética:** Es un incremento en el número de copias de un gen o grupos de genes modificando su función. En el caso particular del neuroblastoma, el oncogen C-myc se ha encontrado amplificado unas 300 veces. [34,82]
- ❖ **Mutaciones puntuales:** Son cambios en una sola base dentro de la secuencia de ADN que codifica a proteínas involucradas en la transducción de señales y esto determina la pérdida de la función original. En muchos casos se ha observado mutaciones en los genes para RAS asociados en el desarrollo de cáncer. [34,82]
- ❖ **Inserción viral:** Muchas de las funciones normales de los protooncogenes pueden ser alteradas por la inserción de elementos virales. Un ejemplo claro es ilustrado en el caso del virus de hepatitis B, siendo un virus de ADN, se replica independientemente del genoma del hospedero y su inserción puede activar al gen N-myc o generar mutaciones en una proteína P53. [34,82]

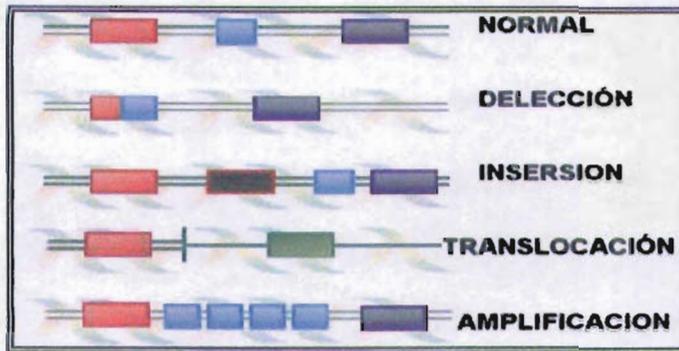


Fig. 3 Alteraciones a nivel molecular de los protooncogenes. [34]

Inicialmente los oncogenes fueron identificados en virus que eran capaces de inducir tumores en animales o transformar células in vitro. Muchos de estos virus poseen genomas basados en ARN y pertenecen a la familia de los retrovirus, los cuales se replican a través de la síntesis intermedia de ADN en las células infectadas. Los oncogenes portados por dichos virus poseen alta homología con genes muy similares en las células animales (protooncogenes). [82]

La observación inicial que implicaba la correlación entre virus y cáncer la hizo Rous en 1910 cuando demostró que un agente filtrable (virus) era capaz de inducir cáncer en aves. [82] Fue luego de cincuenta y seis años cuando su trabajo fue reconocido con el premio Nobel. Desde entonces se han encontrado muchos retrovirus responsables de la transformación maligna de las células en muchas especies, incluso en mamíferos, sin embargo no muy frecuentes en humanos. A pesar de todas estas evidencias, la correlación directa entre retrovirus y cáncer en humanos permanece aún no muy clara. [82]

La mayoría de los virus en su forma de ADN han sido vinculados al cáncer, los más estudiados son los siguientes: [58,77,82]

- ❖ Virus del papiloma humano tipo 16 y 18 que son sexualmente transmitidos están relacionados al cáncer cervico-uterino.
- ❖ Virus de la hepatitis B y C se relacionan al cáncer de hígado.
- ❖ Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido vinculado al sarcoma de Kaposi y a los linfomas. [58,77,82]

Por lo general, la identificación de oncogenes hasta el momento se ha realizado utilizando un procedimiento experimental llamado transferencia genética. [82] De manera muy breve, este procedimiento se basa en la transferencia del ADN proveniente de las células malignas a células normales.

En condiciones de cultivo in vitro, las células normales crecen en una sola capa sin tocarse la una a la otra. Al adquirir el fenotipo maligno, comienzan a crecer una encima de la otra formando cúmulos de células en el cultivo. Se puede recuperar el material genético transferido e identificar los genes responsables de los cambios malignos y de esta manera aislar los potenciales oncogenes. [58,77]

Hoy día se conocen un gran número de protooncogenes. Su participación en términos de control del crecimiento celular es bastante complejo y puede involucrar la interacción con muchos protooncogenes. Podemos clasificarlos de acuerdo a su localización y función en los siguientes: [34]

- ❖ Factores de crecimiento: Son moléculas que actúan a través de receptores y promueven la división celular. Su expresión en tejidos donde normalmente no ejercen una función es un buen ejemplo de la activación de un oncogen.

- ❖ Receptores de los factores de crecimiento: Son proteínas localizadas en la membrana celular, capaces de unir los factores de crecimiento y trasducir señales mitogénicas dentro de las células promoviendo su división celular. Cuando se presentan cambios estructurales en estas proteínas pueden estimular el desarrollo de tumores.
- ❖ Cinasas: Son proteínas encargadas de la activación de la función de otras proteínas asociadas, por medio de fosforilación. Si se presentan cambios estructurales pueden afectar la función normal de estas proteínas y modificar la cascada de señales intracelulares.
- ❖ Transductores de señales: Son moléculas encargadas de transferir información dentro de la célula. La modificación de estas moléculas (ya sea en estructura, localización o cantidad) determina un fallo en las transmisión normal de las señales que determinan la función celular.
- ❖ Proteínas nucleares y factores transcripcionales: Son moléculas encargadas de la regulación de la expresión. Cada vez se identifican más protooncogenes con esta característica. [34]

Algunos oncogenes son:

- C-myc Relacionado con leucemias, cáncer de mama, estómago, pulmón, carcinomas de colon, neuroblastomas y glioblastomas.
- N-myc Relacionado con neuroblastomas, retinoblastomas y carcinoma de pulmón.
- L-myc Relacionado con carcinomas de pulmón.
- erb-B Relacionado con glioblastomas y carcinoma de células escamosas.
- erb-B2 Relacionado con carcinomas de mama, glándulas salivales y de ovario.

Int-2	Relacionado con carcinomas de mama y carcinoma de células escamosas.
hst	Relacionado con carcinomas de mama y carcinoma de células escamosas.
PRAD-1	Relacionado con carcinomas de mama y carcinoma de células escamosas.
abl	Relacionado con leucemia crónica de la línea celular mielógena K562.
myb	Relacionado con carcinoma de colon y leucemias.
ets-1	Relacionado con linfoma.
rash	Relacionado con carcinoma de vejiga.
rask	Relacionado con carcinoma de pulmón, ovario y carcinoma de vejiga.
rasn	Relacionado con línea celular de carcinoma de mama.
mdm-2	Relacionado con sarcomas. [58]

1.4.1.2 Genes supresores de tumores

Recientemente se ha descubierto una nueva clase de genes relacionados con el cáncer, los denominados genes supresores de tumores (también llamados anticáncer o anti-oncogenes).

Los anti-oncogenes tienen una actividad reguladora negativa de la proliferación celular, se expresan en tejidos en diferenciación como los embrionarios o los epitelios, que están en permanente renovación.

Estos genes parecen actuar suprimiendo el crecimiento maligno; sin embargo en estado de homocigosis recesiva, el cáncer tiene lugar.

El primer gen supresor de tumores fue aislado del retinoblastoma, un tumor en las células del retinoblasto que son precursoras de las células cónicas de la retina del ojo. [34,72,82]

Los genes supresores de tumores ejercen su acción a través de:

- ❖ Moléculas de la superficie celular: Éstas son moléculas de adhesión, por ejemplo en el cáncer de colon hay pérdida homocigota del DCC (gen supresor del tumor Delecionado en Carcinoma Colorectal), el cual guarda relación con la inhibición por contacto.
- ❖ Moléculas que regulan la transducción celular.
- ❖ Moléculas que regulan la transcripción celular. [72,82]

1.4.1.3 Genes reparadores del ADN

Éstos son genes que aseguran que cada hebra de información genética sea fielmente copiada durante el proceso de replicación del ADN. Las mutaciones en los genes reparadores del ADN producen un incremento en la frecuencia de las mutaciones.

Existen muchos desordenes que son característicos a nivel celular y que causan una aparente fragilidad en los cromosomas de las células en cultivo, esta fragilidad se manifiesta como una ruptura cromosómica y se produce como consecuencia de alteraciones en las enzimas de reparación. Estos desordenes se han asociado a una variedad de cáncer como por ejemplo el del *Xeroderma pigmentosum* (XP), en donde los individuos son anormalmente sensibles a la luz solar y muestran una alta incidencia a formar carcinomas en la piel (tumor maligno de origen epitelial). Esto se debe a la inhabilidad de reparar el daño producido por los rayos UV sobre el ADN produciendo la pérdida o la mutación de genes involucrados en la reparación de éste.[49]

1.5 ETIOLOGÍA DEL CÁNCER

Ciertos factores son capaces de provocar un cáncer en una proporción de los individuos expuestos a ellos. Entre éstos se encuentran la herencia, los virus, las radiaciones ionizantes, los productos químicos y las alteraciones del sistema inmunológico. Los investigadores estudian como estos diferentes factores pueden interactuar de una manera multifactorial y secuencial para producir tumores malignos.

El cáncer es en esencia, un proceso genético. Las alteraciones genéticas pueden ser heredadas o producidas en alguna célula por un virus o por una lesión provocada de manera externa. Probablemente una serie de mutaciones secuenciales conduce a la malignización de una única célula que se multiplica como un solo clon. Para su estudio, estos agentes se dividen en Químicos, Físicos y Biológicos. [9,28,58,77]

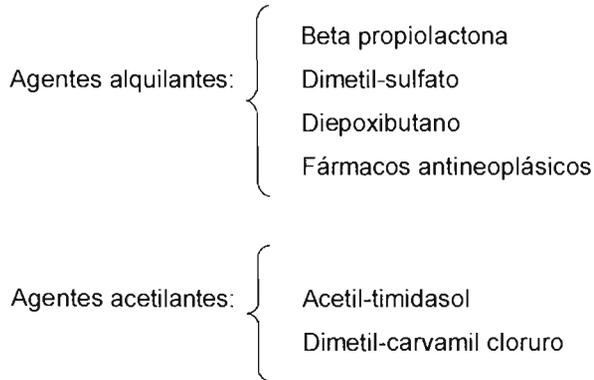
1.5.1 AGENTES QUÍMICOS

Los carcinógenos químicos pueden ser naturales o sintéticos. La mayor parte de los carcinógenos en la actualidad son sintéticos y actúan predominantemente sobre los ácidos nucleicos estableciendo con ellos enlaces covalentes. De acuerdo a la forma de acción de los carcinógenos podemos encontrar diversos grupos. [9,28,58,77]

1.5.1.1 Carcinógenos directos

Son aquellas sustancias que actúan directamente sobre las células con las cuales se ponen en contacto, por ejemplo el caso de la acción de los nitritos y la mucosa gástrica. Los nitritos mediante el pH ácido del estómago son capaces de transformarse a Nitrosaminas. Estas sustancias han sido demostradas como cancerígenas.

Dentro del grupo de los carcinógenos directos encontramos algunos sintéticos como por ejemplo : [28]



1.5.1.2 Procarcinógenos

Son aquellas sustancias que para cumplir su acción deben ser activadas o degradadas enzimáticamente por lo cual realizan su efecto sobre tejidos que los metabolizan y no necesariamente entran en contacto directo (por ejemplo: 2 Acetil-aminofluoreno).

El hígado es un sitio frecuente de acción de los procarcinógenos, no así para las sustancias de acción más potente (carcinógenos directos). [28]

Todos los procarcinógenos son capaces de producir transformación neoplásica in vitro. Estas sustancias en contacto con la piel producen carcinoma e inoculados en los tejidos profundos son capaces de provocar sarcomas. Estos tipos de sustancias se unen preferentemente al ADN y se encuentran distribuidos en la actualidad en una gran cantidad de formas activas o inactivas.[28]

Dentro del grupo de los procarcinógenos encontramos los siguientes ejemplos: [28]

Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos:	{ Benzopireno Dibenzoantraceno 7,12-dimetil-benzoantraceno 3-Metil-colantreno
Aminas aromáticas y amidas:	{ 2-Naftilamida Bencidina 2-Acetilamida-Fluoreno Dimetil Amino-azobenceno
Plantas naturales y productos microbianos:	{ Aflatoxina Griseofulvina Sicasina
Otros:	{ Nitrosamina Niquel, Cromo Insecticidas

1.5.1.3 Cocarcinógenos

Son sustancias cuya función se ha demostrado que es la de potenciar la acción de los carcinógenos o procarcinógenos.

La mayor parte de los carcinógenos se unen al ADN o ARN en especial al ARN de transferencia. Esta unión se realiza en las bases purinicas, pero en el caso del ADN pueden ser comprometidas en cualquiera de las bases. [28]

Estas sustancias se incorporan al organismo por diversas vías, ya sea por contacto directo con los tegumentos, por inhalación (como el caso de los alquitranes) y también pueden ser ingeridas en la dieta como por ejemplo la aflatoxina B1, que es una sustancia producida por ciertas cepas del *Aspergillus flavus*, esta sustancia es capaz de producir cáncer hepático en concentraciones de 15 partes por millón. Se han encontrado grandes cantidades de estas sustancias en la dieta de diversos países incluyendo México, en donde el cáncer hepático es uno de los principales carcinomas. Probablemente la aflatoxina es convertida en hepóxido como un metabolito carcinógeno. [28]

Otro ejemplo es la etionina que corresponde a un metabolito de algunas bacterias como la *Escherichia coli* y puede provocar cáncer experimental en el hígado de la rata. [28]

También es posible encontrar que ciertos carcinógenos ocupan vías indirectas, como por ejemplo lo sucedido con la administración de hormonas como el dietil-estilbestrol en mujeres embarazadas lo que provocó un aumento en la frecuencia del adenocarcinoma de la vagina en las hijas de esas mujeres muchos años después de haber sido administrada. [28]

En general podemos resumir la acción de los carcinógenos químicos de acuerdo a su calidad y dosis, la cual puede tener un efecto aditivo o acumulativo y cuya potencia es inversamente proporcional al tiempo necesario para producir la transformación neoplásica. [28]

1.5.2 AGENTES FÍSICOS

Entre los agentes físicos causales del cáncer, los más comunes son las radiaciones ionizantes y las no ionizantes.

Las radiaciones ionizantes son capaces de aportar energía suficiente como para liberar electrones de orbitales en átomos o moléculas y por tanto romper enlaces químicos entre moléculas de importancia biológica. Entre los blancos posibles se encuentran los ácidos nucleicos celulares. [9,17,58,77]

Los rayos ultravioleta están relacionados con el cáncer de la piel, que es más frecuente en zonas de la piel expuestas al sol, en áreas geográficas donde los rayos solares inciden más directamente y en personas que trabajan al aire libre. Esta radiación corresponde a la porción de longitud de onda corta del espectro electromagnético. El adelgazamiento de la capa de ozono por contaminación ambiental ha favorecido un mayor efecto de los rayos ultravioleta en el humano como en el caso del melanoma. La radiación ultravioleta produce en las células inactivación enzimática, inhibición de la división celular, mutagénesis, muerte celular y cáncer. La acción mutagénica y por ende carcinogénica, depende de la producción de dímeros pirimidínicos en el ADN. [58]

Los rayos X pueden producir cáncer de la piel, por ejemplo en las manos de los traumatólogos que tratan fracturas bajo la pantalla de rayos X. También pueden producir leucemia como ocurría en los antiguos médicos radiólogos mal protegidos contra la radiación. [58,79]

Entre los efectos a largo plazo observados en las personas expuestas a la bomba atómica (rayos α y γ) que sobrevivieron, se observó una alta frecuencia de leucemias y carcinomas de tiroides, de mama y de pulmón. [58]

1.5.3 AGENTES BIOLÓGICOS

Entre los agentes biológicos reconocidos están los virus que aportan algunos oncogenes que por su alta homología con los protooncogenes de la célula hospedera pueden provocar cambios en éstos y convertirlos a oncogenes. [34,77,82]

Los mecanismos principales propuestos para la oncogénesis viral se basan en la capacidad de integración de un segmento del genoma de un virus ADN en el genoma de la célula hospedera y en la formación de una copia en ADN a partir del ARN viral favorecida por la enzima transcriptasa reversa con ulterior integración de la copia del ADN al genoma de la célula hospedera. [58]

La asociación virus-tumor se reconoce mediante observaciones epidemiológicas que demuestran una alta frecuencia de infección y tumor, algunas de estas observaciones son la presencia de anticuerpos circulantes contra algunos virus en pacientes con determinados tumores, la presencia de antígenos virales o de secuencias de genoma viral en las células cancerosas mismas. [58]

Los siguientes virus están relacionados con neoplasias en el hombre:

Virus que tienen ADN como material genético:

- ❖ Virus del papiloma humano. Varios tipos de virus papiloma se relacionan con papilomas laríngeos y papilomas genitales, éstos últimos tienen potencialidad de convertirse en cáncer, en particular los producidos por los tipos 16 y 18.
- ❖ El virus de Epstein-Barr el cual está asociado con linfoma de Burkitt y con carcinoma nasofaríngeo y linfoma de Hodgkin.
- ❖ Virus de la hepatitis B se asocia a carcinoma del hígado. [58]

Virus que tienen ARN como material genético:

- ❖ Virus HTLV-1 de la leucemia-linfoma T humana en adulto y micosis fungoides o linfoma de células T primario de la piel. [58]

2. CARCINOMA MAMARIO

2.1 GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA MAMARIA

La mama es una glándula cutánea modificada que se convierte en una estructura complicada y funcional en la mujer y que persiste como órgano rudimentario en el varón. [81]

La mama está compuesta por lóbulos y conductos. Cada mama comprende de 15 a 20 secciones llamadas lóbulos, las cuales tienen secciones más pequeñas denominadas lobulillos. Los lóbulos y los lobulillos están conectados por tubos delgados denominados conductos los cuales drenan hacia el pezón, los orificios de los conductos lactíferos se identifican fácilmente en el borde externo del pezón. Hay hasta 20 orificios en cada pezón, pero muchos son hundimientos que terminan de manera ciega. Estos detalles anatómicos ayudan a comprender los procesos patológicos que se originan a partir de la obstrucción de un conducto principal. [70,81]

Cada mama contiene también vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los vasos linfáticos transportan un líquido prácticamente incoloro llamado linfa. Los vasos linfáticos conducen a órganos pequeños con forma de frijol llamados nodos linfáticos que ayudan al cuerpo a defenderse contra infecciones y enfermedades. Los nodos linfáticos se encuentran en todo el cuerpo. Grupos de nodos linfáticos se encuentran cerca de la mama en la axila (bajo el brazo), sobre la clavícula y en el pecho.

Suele considerarse cada mama como una glándula secretoria única, voluminosa, en realidad son de cinco a nueve glándulas arborescentes distintas, cada una de las cuales es por completo autónoma sin comunicaciones anastomóticas con las vecinas. (fig.4) Estas glándulas individuales son segmentos cuneiformes.



FIG.4 Esquema de la glándula mamaria.

La histología de la glándula mamaria femenina se modifica constantemente por efecto de las hormonas ováricas y cambia de manera notable por las hormonas de gestación. Al llegar a la pubertad, la mama consiste sólo en un sistema complicado de conductos arborescentes que drenan en el pezón, cada uno de los cuales termina en el otro extremo en cierto número de pequeñas yemas glandulares saculares que constituyen un lóbulo. Estas yemas terminales están rodeadas por un estroma mixomatoso, laxo y fino, en el que se encuentran linfocitos dispersos (tejido conectivo intralobulillar o intrínseco), los lobulillos están envueltos por un estroma interlobulillar o extrínseco más denso, colágeno y fibroso. [81]

2.1.1 HISTOLOGÍA FUNDAMENTAL DE LA GLÁNDULA MAMARIA

El epitelio escamoso estratificado que cubre la areola y el pezón se extiende sólo superficialmente hacia los orificios de los conductos lactíferos principales. Pronto se

transforma en epitelio cilíndrico pseudo-estratificado y epitelio cúbico en dos capas que reviste los conductos mamarios principales al ramificarse y disminuir de calibre los conductos, el epitelio tiende a convertirse en una sola capa de células pero en los conductos de menor calibre y a veces incluso en las yemas glandulares, debajo del epitelio de revestimiento más superficial puede identificarse una capa de células aplanadas (células mioepiteliales). Las células mioepiteliales contienen miofilamentos orientados paralelamente al eje mayor del conducto. Una membrana basal sigue fielmente el contorno de conductos y conductillos. El tejido conectivo intralobulillar y pericanalicular tiene aspecto laxo, mucoso, mixomatoso, de manera que se distingue fácilmente de el estroma interlobulillar adyacente más compacto. [81]

2.2 CÁNCER DE MAMA

Todas las neoplasias son consecuencia de una acumulación de anomalías genéticas que producen inestabilidad del genoma y pérdida de la regulación del crecimiento normal en la célula tumoral. [15]

El cáncer de mama consiste en la transformación de células benignas en células malignas que crecen en forma autónoma y desordenada. Las células alteradas proliferan hasta conformar el tumor en forma de nódulo o masa, el cual en la mama puede ser palpable mediante el autoexamen o por parte del médico o tan pequeño que requiera medios especiales de diagnóstico como la mamografía. El cáncer del seno o de la mama, puede derivarse de los diferentes tejidos o elementos que constituyen la anatomía de la glándula. El cáncer se puede extender fundamentalmente a los nodos linfáticos cercanos y menos frecuentemente a órganos a distancia (pulmones, pleura, hueso e hígado). [13,14,41,70]

2.3 INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

2.3.1 INCIDENCIA

El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte entre el sexo femenino, es el cáncer más frecuente en la mujer y representa la segunda causa de mortalidad en el mundo occidental. De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, desde 1980 se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer de mama del 2% anual. También predice que una de cada 8 mujeres padecerá cáncer mamario durante su vida. [12,60]

En México el cáncer corresponde a la segunda causa de muerte y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al de mama, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer en hombres y mujeres, pero el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres.

Se considera hoy que al año 2010 habrá una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 mujeres adultas y cerca de 4,500 defunciones por año por esta causa en México. En el mundo se presentan alrededor de 570,000 nuevos casos por año. Sin embargo México no es el país con la mayor incidencia de cáncer de mama, simplemente en los Estados Unidos se calculan 200,000 casos nuevos por año y 40,000 defunciones anuales por esta causa. [12]

2.3.2 FACTORES DE RIESGO

La causa del cáncer de mama no se conoce con exactitud pero sí se sabe de algunos factores de riesgo. Se considera factor de riesgo aquella situación que aumente las probabilidades de padecer la enfermedad. [12,15,41]

Hay que tener en cuenta que aquellas mujeres que tengan mayores probabilidades de padecer cáncer de mama (por tener más factores de riesgo) pueden tomar medidas preventivas que reduzcan esa probabilidad como revisiones periódicas o cambios en su estilo de vida. [41,54]

Entre los principales factores de riesgo en el desarrollo de cáncer de mama se encuentran los siguientes:

2.3.2.1 Factores inherentes al individuo

❖ Sexo

Ser mujer. El cáncer de mama afecta principalmente a la mujer, aunque también se puede presentar en hombres pero la probabilidad es mucho menor. [15,39]

❖ Edad

Una mayor edad conlleva un aumento del número de cánceres. El 60% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de más de 60 años, este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años de edad. [15,41]

❖ Genes

Existen dos genes identificados que cuando se produce algún cambio en ellos (mutación), se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar el cáncer de mama. Estos genes se denominan BRCA1 y BRCA2. [15,70]

❖ Antecedentes familiares

Cuando un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) ha tenido cáncer de mama, se duplica el riesgo de padecerlo. Mientras que si es un pariente más lejano (abuela, tía, prima) sólo aumenta el riesgo ligeramente. [15]

❖ Antecedentes personales

Una enfermedad mamaria benigna previa, parece aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer mamario. Aunque este riesgo es moderado no se descarta como predisponente.

Algunos resultados anormales de biopsia de mama pueden estar relacionados con un riesgo ligeramente elevado de padecer cáncer de mama.

El riesgo de desarrollar cáncer en el otro seno en aquellas mujeres que han tenido un cáncer de mama, es distinto de la recurrencia o reaparición del primer cáncer. [15,70]

❖ Raza

Las mujeres blancas son más propensas a padecer esta enfermedad que las mujeres de raza negra, aunque la mortalidad en éstas últimas es mayor. Las que tienen menor riesgo de padecerlo son las mujeres asiáticas e hispanas. [15]

❖ Menarquia y menopausia

Cuanto antes se comienza con la menstruación (antes de los 12 años), mayor es el riesgo (de dos a cuatro veces mayor) de padecerlo si se compara con aquellas que comenzaron más tarde (después de los 14 años). Lo mismo ocurre con la menopausia, la mujeres con una menopausia tardía (después de los 55 años) tienen mayor riesgo. [15]

❖ Embarazo y lactancia

La nuliparidad y el embarazo después de los 30 años predispone a padecer cáncer de mama, con aún más frecuencia que las mujeres que han tenido un embarazo a término antes de los 30 años, también influye el tener un breve tiempo de lactancia como un factor predisponente.

2.3.2.2 Factores relacionados con el estilo de vida

❖ Uso prolongado de anticonceptivos

Los últimos estudios han demostrado que las mujeres que han hecho uso prolongado de anticonceptivos hormonales tienen mayor riesgo de padecer en alguna etapa de su vida cáncer de mama.[15,41]

❖ Terapia de reposición estrogénica

Esta terapia que se utiliza para aliviar los síntomas de la post-menopausia, parece aumentar a largo plazo (a más de 10 años) el riesgo de sufrir cáncer de mama. [15]

❖ Alcohol

Los estudios más recientes han evidenciado que el consumo de alcohol en exceso se encuentra entre los factores predisponentes para el desarrollo de cáncer y más específicamente el carcinoma mamario en mujeres [15]

❖ Exceso de peso

El exceso de peso parece estar relacionado con un riesgo más alto de tener esta enfermedad, aunque no existe ninguna evidencia que un tipo determinado de dieta (dieta rica en grasas) aumente ese riesgo. [15,41]

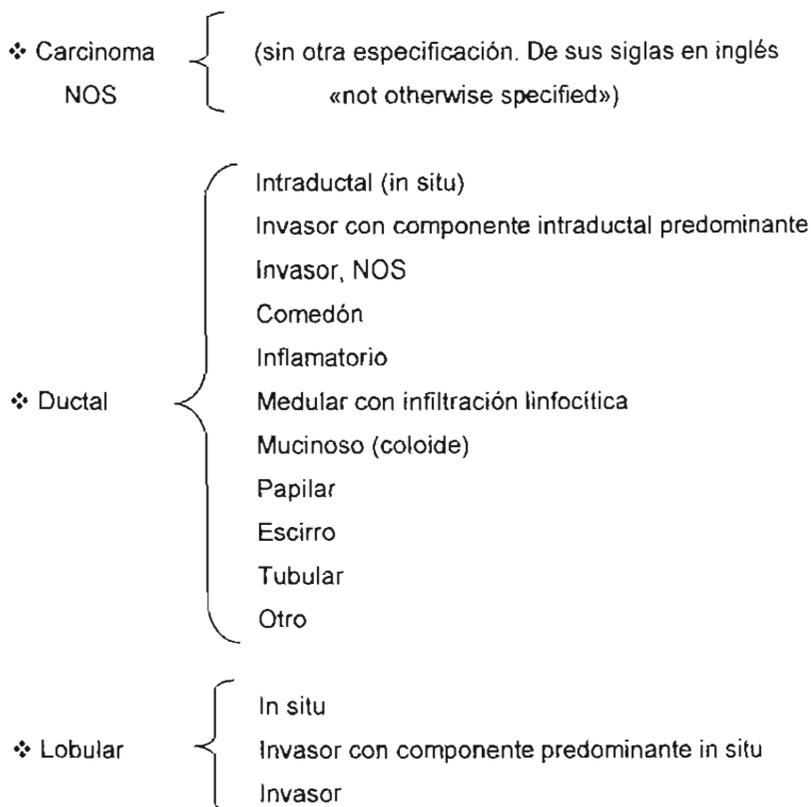
También se debe reconocer que en la actualidad, no todos los casos de cánceres mamarios aparecen en mujeres con factores de riesgo aplicables y que sólo del 5% al 10% tienen un origen genético por poseer los genes mutados BRCA1 y BRCA2. En la actualidad, cualquier mujer cuya madre o hermanas estén afectadas por la enfermedad puede solicitar consejo genético, es decir, una valoración médica especializada que determine el riesgo que tiene de llegar a padecer la enfermedad. [10,11,41]

2.4 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER MAMARIO

2.4.1 CLASIFICACIÓN CELULAR

El cáncer ductal invasor o infiltrante es el tipo histológico más común que se presenta, abarcando entre 70% y 80% de todos los casos. El carcinoma lobular afecta ambos senos con más frecuencia que otros tipos histológicos. [16,70]

A continuación se enlista una de las clasificaciones histológicas del cáncer del seno y se proporciona la descripción de los más frecuentes. [16,70,81]



❖ Pezón	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Paget, NOS (sin otra especificación) Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasor
❖ Otro	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma no diferenciado

2.4.1.1 Carcinoma ductal del seno in situ (DCIS por sus siglas en inglés)

Éste es el cáncer del seno en sus primeras etapas (etapa 0). Está confinado a los conductos. Cerca del 100% de las mujeres con cáncer en esta etapa se pueden curar. La mejor forma para detectar un carcinoma ductal in situ es con una mamografía. [15]

2.4.1.2 Carcinoma ductal invasivo o infiltrante (IDC)

Este cáncer se inicia en un conducto mamario y al atravesar la pared del conducto, invade el tejido graso del seno. De ahí se propaga a otras partes del cuerpo. El carcinoma ductal infiltrante es el tipo más común de cáncer del seno. Es responsable de alrededor del 80% de los casos de cáncer del seno. [15]

2.4.1.3 Carcinoma inflamatorio

Es la forma más maligna de cáncer de mama y constituye menos del 3% de todos los casos. Los datos clínicos consisten en una masa de crecimiento rápido, en ocasiones dolorosa, que aumenta la mama. La piel que lo recubre se torna eritematosa,

edematosa y caliente. Con frecuencia no hay una masa precisa ya que el tumor infiltra difusamente la mama afectada.

Las alteraciones inflamatorias que con frecuencia se toman erróneamente por un proceso infeccioso, son por invasión carcinomatosa de los nodulos linfáticos dérmicos, con el resultante edema e hiperemia. Si el médico sospecha de una infección pero la lesión no responde con rapidez a los antibióticos (1 a 2 semanas), hay que realizar una biopsia. Las metástasis tienden a ocurrir temprana y ampliamente, por esta razón en rara ocasión es curable el carcinoma inflamatorio. [54]

2.4.1.4 Carcinoma lobular in situ (LCIS)

La denominación de cáncer lobular in situ es un término engañoso ya que no es un cáncer verdadero, es más apropiado llamarle a esta lesión "neoplasia lobular" ya que sólo es un tumor que no se ha propagado más allá del área en que comenzó. Estrictamente no se conoce como una lesión maligna, sino mas bien como un marcador que identifica a las mujeres que corren mayor riesgo de desarrollar posteriormente cáncer invasor del seno. Este riesgo permanece elevado aún después de 2 décadas y la mayoría de los cánceres que aparecen después son ductales en vez de lobulares. El LCIS suele ser multicéntrico y con frecuencia es bilateral. [70]

2.4.1.5 Carcinoma lobular invasivo o infiltrante (ILC)

Este cáncer comienza en las glándulas mamarias (lóbulos). Puede propagarse a otras partes del cuerpo, entre el 10% y el 15% de los tumores cancerosos del seno son de este tipo. [15]

2.4.1.6 Carcinoma de Paget

La lesión básica de la Enfermedad de Paget es con carcinoma ductal infiltrante por lo general bien diferenciado. Está infiltrado en el epitelio del pezón, pero las alteraciones del mismo a simple vista suelen ser mínimas y quizá no se palpe una masa de tumor. El primer síntoma suele ser prurito o ardor en el pezón, con una erosión o ulceración superficial.

El carcinoma de Paget no es común (1 % de los cánceres de la mama), pero es importante porque parece inocuo. Con frecuencia se trata como una dermatitis o una infección bacteriana, lo que origina un retraso infortunado en el diagnóstico.

Cuando la lesión consiste sólo en alteraciones del pezón, la frecuencia de la metástasis axilar es del 5% y el pronóstico excelente. Si también hay un tumor de la mama, aumenta la frecuencia de metástasis axilar con una disminución notable concurrente de las posibilidades de curación por tratamiento quirúrgico u otros. [54]

2.4.1.7 Cáncer no invasor

El cáncer no invasor puede presentarse dentro de los conductos (carcinoma ductal *in situ*) o puede situarse en los lóbulos (carcinoma lobular *in situ*).

Mientras que el carcinoma ductal *in situ* se comporta como una neoplásia temprana, el carcinoma lobular *in situ* quizá debiera llamarse neoplásia lobular. El carcinoma ductal *in situ* tiende a ser unilateral y tiene más probabilidades de progresar a cáncer invasor que un carcinoma lobular. [54]

2.4.2 CLASIFICACIÓN POR ETAPAS

Para determinar el estadio clínico se utiliza la extensión de la enfermedad evidente por los hallazgos físicos y los estudios preoperatorios especiales.

En la actualidad, el *American Joint Committee on Cancer* y la *International Union Against Cancer*, han acordado un sistema de clasificación (cuadro 1), esta clasificación denominada TNM (tumor, nodos linfáticos regionales, metástasis distantes) se utiliza para el cáncer de mama. [10,13,16,54,81]

Este sistema de clasificación proporciona una estrategia de agrupación de pacientes con respecto al pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan en parte de acuerdo con las categorías del sistema de clasificación, pero principalmente de acuerdo al estado de los nodos linfáticos, a los niveles del receptor de estrógeno, al nivel de progesterona en el tejido tumoral, al estado menopáusico y a la salud general de la paciente. [16]

De la clasificación que se le dé a la paciente, según este sistema proveerá al médico de los criterios a utilizar para su posterior tratamiento, así mismo proporciona una idea del estado de evolución del cáncer, ya sea un cáncer avanzado que se caracteriza por la metástasis que presente la paciente en los diferentes órganos. Así por ejemplo de los hallazgos de células metastásicas en diferentes lugares del cuerpo determinará si éstas son susceptibles a ser tratadas con radioterapia o no, si el método más indicado sea la quimioterapia o en el peor de los casos, si el tratamiento a seguir sea sólo un tratamiento paliativo.

El cuadro siguiente ilustra la clasificación TNM: [10,13,16,54,81]

Etapa	T (tamaño del tumor)	N (nodos linfáticos regionales)	M (metástasis distantes)
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T3	N1	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
IIIB	T3	N1,N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

T: Tamaño del tumor

- TX No se puede evaluar el tumor primario
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma *in situ*; carcinoma intraductal; carcinoma lobulillar *in situ*, o enfermedad de Paget del pezón sin tumor.
- T1 Tumor de 2 cm en su dimensión mayor.
 - T1a 0.5 cm o menos en su dimensión mayor.
 - T1b De 0.5 a 1 cm en su dimensión mayor.
 - T1c De 1 a 2 cm en su dimensión mayor.
- T2 Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm en su dimensión mayor.
- T3 Tumor de más de 5 cm en su dimensión mayor.
- T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel.
 - T4a Extensión a la pared torácica.
 - T4b Edema, ulceración, o nódulos satélites en la misma piel
 - T4c Ambas (T4a y T4b).

N: Nodos linfáticos regionales

- NX No se pueden evaluar los nodos linfáticos regionales, (por ejemplo se quitaron con anterioridad).
- N0 No hay metástasis en los nodos linfáticos regionales.
- N1 Metástasis a nodos linfáticos axilares ipsolaterales móviles.
- N2 Metástasis a nodos linfáticos axilares ipsolaterales fijos uno con otro o a otras estructuras.
- N3 Metástasis a nodos linfáticos ipsolaterales mamarios internos.

M: Metástasis distantes

- MX No se puede evaluar la presencia de metástasis distante.
- M0 No hay metástasis distante.
- M1 Metástasis distante (incluyen metástasis a nodos ipsolaterales supraclaviculares).

Cuadro 1. Clasificación TNM (tumor, nodos linfáticos regionales, metástasis distantes.). Modificado de [54].

2.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en los cambios que se producen en la mama ante su aparición. En el 70% de las pacientes con cáncer de mama la molestia de presentación es una tumoración en cualquiera de los dos pechos (que por lo general es indolora), cerca del 90% se descubren por la paciente. [10]

Los síntomas menos frecuentes son: dolor en la mama, flujo por el pezón, erosión, retracción, crecimiento o prurito del pezón y enrojecimiento. También se puede presentar endurecimiento generalizado, crecimiento o encogimiento de la mama, mientras que muy rara vez el primer síntoma puede ser una masa axilar o tumefacción del brazo. Es evidente que cuanto más pequeño sea el tumor más difícil será detectarlo pero también más efectivo será su tratamiento; por lo tanto es conveniente extremar el cuidado para poder detectar con prontitud el cáncer mamario, ya que la detección del cáncer antes de que se haya diseminado a los nodos axilares aumenta de manera considerable la oportunidad de recuperación. [10,54]

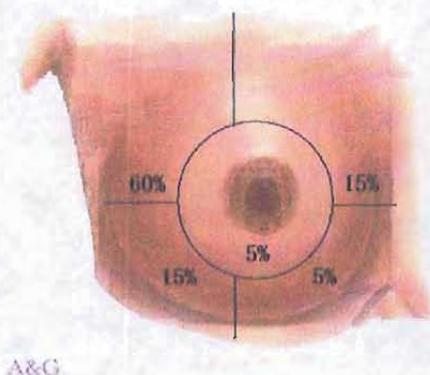


FIG. 5 Glándula mamaria que presenta las áreas más comunes en donde se desarrolla el cáncer de mama según Hope S. Rugo, MD

Se requieren tanto examen físico como mamografía para la detección máxima en programas de detección, ya que del 35 al 50 % de los cánceres iniciales de la mama pueden descubrirse sólo por mamografía y otro 40 % sólo por palpación. En cerca de un tercio de las anomalías detectadas mediante mamografía se encontrará que son malignas cuando se realiza la biopsia. [54]

El diagnóstico formal se inicia con un interrogatorio encaminado a detectar posibles factores de riesgo para el cáncer de mama, a continuación se procede a la exploración física iniciando con una inspección de las mamas y pezones valorando la forma, el tamaño, el color de la piel, la presencia de irregularidades o retracciones, etc. Le sigue la palpación mediante la cual el médico explora el pezón realizando una presión, con el fin de obtener un derrame y a continuación la exploración de toda la mama por cuadrantes señalando y midiendo tantos nódulos como se encuentren. Finaliza este estudio mediante la palpación de la axila para descubrir ganglios y valorar sus características. La exploración clínica es seguida de un estudio complementario mediante mamografía y ecografía y eventualmente punción de nódulos detectados. [10]

A continuación se explican los aspectos más importantes en la detección del cáncer de mama.

2.5.1 AUTOEXPLORACIÓN

Es aconsejable a todas las mujeres mayores de 20 años que examinen sus mamas cada mes. Las premenopáusicas deben llevarlo a cabo 7 a 8 días después de su periodo menstrual. Al inicio las mamas deben inspeccionarse de pie frente a un espejo con las manos a los lados sobre la cabeza, luego con las manos haciendo presión firmemente en las caderas para contraer los músculos pectorales. Como resultado de

estas maniobras pueden hacerse aparentes masas, asimetrías y ligeros hoyuelos en la piel, a continuación acostadas deben palparse cuidadosamente cada mama con los dedos de la mano opuesta. Los médicos deben enseñar las técnicas básicas de autoexploración y aconsejar a las pacientes que acudan rápidamente a un chequeo médico en caso de detectar cualquier anomalía con la autoexploración de senos. [14]

2.5.2 MAMOGRAFÍA

La mamografía es la técnica más útil para la detección temprana del cáncer de mama. Los dos métodos de mamografía de uso común son: la radiografía de pantalla usual y la xero-radiografía. Desde el punto de vista diagnóstico de cáncer de mama proporcionan resultados comparables. Mediante el uso de la técnicas de pantalla, ahora es posible llevar a cabo mamogramas de alta calidad con poca radiación y por esta razón la mamografía de pantalla reemplaza en gran parte a la técnica xeromamográfica que aplica mucha más radiación. [54]

En mujeres de 20 a 40 años de edad, debe examinarse la mama como parte de los cuidados médicos usuales cada 2 a 3 años. En las mayores de 40 años debe explorarse cada año. La sensibilidad de la mamografía varía aproximadamente de 60% a 90 %. Esta sensibilidad depende de varios factores que incluyen la edad de la paciente y esto es debido a la densidad de la mama, tamaño del tumor, localización y aspecto mamográfico. En mujeres jóvenes con mamas densas, la mamografía es menos sensible que en mujeres con más edad y con mamas grasas, en quienes la mamografía puede detectar cerca del 90 % de las malignidades.

Los tumores más pequeños, particularmente los que no tienen calcificaciones, son más difíciles de detectar y especialmente en mamas densas (mujeres jóvenes). La poca sensibilidad de las mamografías en mujeres jóvenes con mamas densas ha llevado a cuestionar la utilidad de la mamografía en este grupo de mujeres. [10]

La mamografía es la representación radiográfica del tejido mamario. Los rayos X atraviesan la mama siendo absorbidos los fotones de manera desigual según sea más o menos denso el tejido. Este efecto queda plasmado en una película de tal manera que podemos observar en la placa la morfología de la mama. [10]

La mamografía es el único medio para detectar un cáncer de mama antes de que pueda palparse una masa en la misma. Los cánceres de mama de crecimiento lento pueden identificarse por mamografía hasta dos años antes de que alcancen un tamaño detectable por palpación. [10]

2.5.3 ECOGRAFÍA

La ecografía utiliza ultrasonidos emitidos por la sonda emisora que al penetrar en la mama rebotan de manera diferente según el tipo de tejido; la misma sonda emisora capta las ondas rebotadas y las plasma en una pantalla donde puede apreciarse el tumor. [16,70]

2.5.4 BIOPSIA

El diagnóstico de cáncer de mama depende por último del examen de tejido obtenido por la biopsia. Nunca se debe iniciar el tratamiento sin un diagnóstico histológico inequívoco de cáncer. La vía más segura es examinar con biopsia todas las masas sospechosas que se encuentran en el examen clínico y si no existen, de las lesiones sospechosas demostradas por la mamografía.

En 30% de las lesiones que se piensa en definitivo que son cáncer, la biopsia comprueba que son benignas y alrededor del 15% de las que se cree que son benignas

resultan malignas. Estos hallazgos muestran la falta de certeza del juicio clínico y la necesidad de tomar una biopsia. [54]

Debe hacerse biopsia de las masas dominantes o sospechosas detectadas mediante mamografía.

El método más sencillo es la biopsia por aguja, sea por aspiración de células tumorales (citología por aspiración con aguja fina) o por obtención de un núcleo más pequeño de tejido con aguja de Vim-Silverman u otra especial. [54]

La biopsia con aguja para núcleo es una técnica diagnóstica en la cual se obtiene una porción de tejido con una aguja cortante de tamaño grande como en el caso de cualquier aguja para biopsia, el principal problema de esta técnica es el error de muestreo por su colocación inadecuada, lo que resulta en una prueba negativa falsa, (falso negativo). [54]

La citología de aspiración con aguja fina es una técnica útil mediante la cual se aspiran células de un tumor mamario con una aguja pequeña (de calibre 22) y se examinan por el patólogo. Esta técnica se puede practicar fácilmente sin morbilidad y es mucho menos costosa que la biopsia excisional o abierta. Las principales desventajas son que se requiere de un patólogo experimentado en dicho diagnóstico y que dado por el tamaño de la aguja pueden pasar inadvertidas las lesiones más profundas. [54]

El método más confiable es la biopsia excisional que es un tipo de biopsia abierta y con anestesia local como procedimiento aparte, antes de decidir el tratamiento definitivo. La biopsia con aguja o por aspiración cuando es positiva para malignidad ofrece un enfoque más rápido y con menos morbilidad, pero cuando no es diagnóstica deberá seguirse de biopsia por excisión. [54]

2.5.5 ULTRASONOGRAFÍA

La ultrasonografía se practica principalmente para diferenciar lesiones quísticas de sólidas y no es de diagnóstico par la identificación de cáncer. En la ultrasonografía se puede detectar una masa irregular dentro de un quiste en caso de haber un carcinoma intraquístico que es un caso poco común. [54]

Si un tumor es palpable y al tacto tiene características clínicas de quiste se realiza un aspirado de el líquido para su diagnóstico. Si el aspirado que se obtiene del quiste no es sanguinolento no necesita examinarse citológicamente.

Si no hay reincidencia de la masa es innecesario practicar pruebas diagnósticas adicionales. [54]

2.5.6 CITOLOGÍAS

El examen citológico del flujo del pezón o del líquido del quiste puede ser útil en algunos casos, pero como regla se requieren mamografía o ductografía y biopsia de la mama cuando el líquido que se obtuvo del quiste resultó sanguinolento o fue dudoso en el examen citológico. [54]

2.5.7 DATOS DEL LABORATORIO

Un índice de sedimentación elevado y constante puede deberse a cáncer diseminado. Las metástasis hepáticas u óseas pueden acompañarse de aumento de la fosfatasa alcalina sérica. Un dato adicional importante en el cáncer avanzado de la mama es la hipercalcemia. El antígeno carcinoembrionario (ACE) puede utilizarse como marcador de cáncer recurrente de la mama. [54]

2.6 TRATAMIENTO

Es muy importante concluir en que etapa se encuentra el cáncer (ver que tanto se ha diseminado o si ha producido metástasis) por que las alternativas de tratamiento y el pronóstico de su recuperación también como otros factores como el estado de salud y preferencias personales dependen de la etapa. Los tratamientos más comunes incluyen a la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la terapia hormonal. Lo siguiente es un breve resumen de cada uno de estos tratamientos. [41]

2.6.1 CIRUGÍA

La cirugía es el método más común de tratar el cáncer de seno. Se considera un tratamiento local porque el tejido canceroso se quita o se destruye directamente del área donde se encuentra. Hay varios tipos de cirugía y cada uno tiene diferentes beneficios y riesgos. [41]

- ❖ Lumpectomía. En este procedimiento, el tumor se quita con todo y el borde de tejido no canceroso que lo rodea. También se toma una muestra de tejido de los nódulos linfáticos bajo los brazos.
- ❖ Mastectomía parcial. En este procedimiento, el tumor se quita con un área bastante extensa de tejido mamario que lo rodea. También a veces se quita parte del forro de los músculos pectorales (cerca de donde estaba el tumor) y se toma una muestra de tejido de los nódulos linfáticos bajo los brazos.
- ❖ Mastectomía radical modificada. Este procedimiento es el más común en el tratamiento de cáncer de seno, el seno completo se extirpa junto con los nódulos

linfáticos bajo los brazos, pero los músculos bajo el tejido mamario se dejan intactos.

- ❖ Mastectomía radical. En este procedimiento, el seno completo, todos los nódulos linfáticos bajo los brazos, los músculos pectorales, tejido adiposo y piel se extirpan.
- ❖ Reconstrucción de mama. Esta cirugía se puede hacer al mismo tiempo que la mastectomía, o se puede planear para otra ocasión. El objetivo de este procedimiento es restaurar la apariencia del seno afectado, ya sea a través de implantes de gel de silicón o de solución salina o usando los mismos tejidos del cuerpo (adiposo y músculo abdominal) para reconstruir el seno.

2.6.2 RADIOTERAPIA

Las radiaciones ionizantes pueden ser electromagnéticas o por partículas y producen una destrucción tisular.

La radiación electromagnética incluye los rayos gamma, que es una forma de emisión radioactiva y los rayos x que se producen cuando un haz de electrones impacta en un metal pesado.

La radiación de partículas incluye haces de electrones, protones, neutrones, partículas alfa (núcleos de helio) y piones. (70,77)

La sensibilidad de los tumores a las radiaciones es muy variable. Son tumores sensibles aquellos cuya sensibilidad es superior a la de los tejidos vecinos normales. Cuando tales tumores son además accesibles como en el caso de la mama, pueden ser curados mediante radioterapia. La propiedad de la radiación de respetar hasta cierto punto los tejidos normales permite el tratamiento de tumores en localizaciones donde

no es posible la cirugía por la proximidad de tejidos vitales o porque el tumor ha empezado a infiltrar estructuras adyacentes que no pueden ser sacrificadas. La radioterapia también se emplea con frecuencia como tratamiento paliativo, sobre todo en las metástasis. [77]

La radioterapia puede ser útil como coadyuvante a la cirugía. La radiación preoperatoria puede esterilizar las células tumorales con rapidez, impidiendo su diseminación en el acto quirúrgico. También puede disminuir la masa tumoral facilitando la cirugía o transformando un tumor inoperable en otro operable. En otros casos la radioterapia se emplea en el postoperatorio. [70]

La dosis y duración dependen en la etapa del cáncer y en qué tanto respondió el tumor a los primeros tratamientos. La radioterapia también es un tratamiento local, por eso sólo afecta principalmente las partes del cuerpo donde se encuentra el tumor. Hay dos maneras de administrar la radioterapia: externamente e internamente. [41]

- ❖ En la radioterapia externa, rayos de alta energía se difunden al área cancerosa en diferentes ángulos. El propósito de este tratamiento es de irradiar al tumor lo más posible, sin afectar el tejido de células normales que lo rodean.

- ❖ En la radioterapia interna, materiales radioactivos se ponen en tubos delgados de plástico y se implantan directamente en el tumor. [41]

2.6.3 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia consiste en la utilización de fármacos para el tratamiento del cáncer. Puesto que los fármacos se distribuyen en el organismo a través del sistema circulatorio, la quimioterapia es útil para aquellos tumores cuya diseminación los hace

inaccesibles a la cirugía o a la radioterapia. Existen multitud de fármacos anticancerosos, la mayor parte de los cuales actúan interfiriendo la síntesis o función del ADN. Por tanto las células en división son más sensibles a la quimioterapia. [9]

El tejido canceroso tiene una mayor proporción de células en división que los tejidos normales (en los que las células de soporte o de relleno están en una fase quiescente y son por tanto resistentes a los efectos del fármaco). Dentro de los tejidos normales, los que tienen una tasa de proliferación más rápida son la médula ósea y las células de recubrimiento del tracto gastrointestinal. Son los dos tejidos más sensibles al efecto de la quimioterapia y de la lesión de éstos depende la toxicidad que limitará la máxima dosis tolerable de los fármacos anticancerosos. [9]

Para que el tratamiento sea efectivo, la sensibilidad del tumor debe ser superior a la del tejido normal más sensible. Mientras algunos tumores son varias veces más sensibles, otros sólo son ligeramente más sensibles. Por fortuna, las células de la médula ósea pueden dividirse a mayor velocidad que las células malignas y por tanto se recuperan con mayor rapidez. Si se repite un ciclo del fármaco en este momento, el tumor no ha tenido tiempo de crecer demasiado. Los ciclos repetidos reducen de forma paulatina el tumor antes de la aparición de resistencias. La sensibilidad de ciertos tumores a la quimioterapia es tal que es posible la curación en un alto porcentaje. [9]

Muchas veces el cáncer de mama se ha diseminado en el momento del diagnóstico y no existe otra opción terapéutica. En cánceres avanzados se tiene buena respuesta a la quimioterapia y pueden ser controlados durante periodos prolongados, por lo que se utiliza con frecuencia como tratamiento paliativo. [16,70,77]

Los dos principales problemas que limitan la utilización de la quimioterapia son la toxicidad y la resistencia. Las técnicas que evitan o controlan la toxicidad y disminuyen el riesgo de resistencias se han ido perfeccionando.

Es importante la instauración precoz del tratamiento, la utilización de dosis óptimas del fármaco y la repetición de los ciclos con intervalos cortos si es posible (siempre que se permita la recuperación del paciente de los efectos tóxicos). [9,77]

Es eficaz la utilización de múltiples fármacos. Los protocolos de quimioterapia utilizan diferentes fármacos (a menudo entre 3 y 6 al mismo tiempo), cada uno de los cuales es eficaz de forma aislada. Se combinan fármacos con diferentes mecanismos de acción para evitar la aparición de resistencias cruzadas y con diferentes tipos de toxicidad para poder emplear la dosis óptima de cada fármaco sin producir toxicidad aditiva que puede resultar fatal. [9,77]

Se puede utilizar la quimioterapia junto a la cirugía o a las radiaciones en la denominada terapia combinada. Muchas veces se utiliza como tratamiento coadyuvante cuando la cirugía es la principal modalidad terapéutica. Suele administrarse tras la cirugía.

Esta terapia es muy eficaz en el cáncer de mama. El objetivo principal de la quimioterapia como coadyuvante es la eliminación de las micrometástasis que pudieran existir previamente a la cirugía. Es más reciente la utilización de la quimioterapia previa a la cirugía como tratamiento coadyuvante, que puede además reducir la masa del tumor y facilitar su operabilidad. [9,41]

La quimioterapia puede durar de 3 a 6 meses dependiendo de la etapa del cáncer y las recomendaciones del médico. A diferencia de la radioterapia, la quimioterapia es un tratamiento sistémico, los fármacos penetran a la corriente sanguínea y recorren todo el cuerpo hasta llegar a las células cancerosas que se diseminaron más allá de los senos. La quimioterapia se usa muchas veces para prevenir y reducir el riesgo de que el cáncer produzca metástasis o que recurra. Como la quimioterapia es un tratamiento

sistémico, sus efectos secundarios afectan a todo el cuerpo, aunque la mayoría de ellos son sólo temporales y desaparecen gradualmente cuando acaba el tratamiento. Algunos de los efectos secundarios incluyen la fatiga, náusea y vómito, pérdida del apetito y la pérdida de cabello entre otros. [9,41]

2.6.4 TERAPIA HORMONAL

Las hormonas son sustancias químicas naturales que se encuentran en el cuerpo humano y que a su vez controlan el crecimiento y actividad de células normales. De hecho, ha sido comprobado que los estrógenos promueven el crecimiento en células cancerosas en el seno. La terapia hormonal se usa para prevenir que el estrógeno llegue a las células cancerosas y así parar su crecimiento y su reproducción. Aunque esta terapia es bastante segura, algunos de sus efectos secundarios imitan a síntomas de la menopausia como bochorno, excreción e irritación vaginal y menstruaciones irregulares. [41,70]

Algunas de las terapias hormonales incluyen:

- ❖ Tamoxifen es un fármaco anti-cáncer común en el tratamiento del cáncer de seno. Se toma en píldoras diariamente de 2 a 5 años, previene que el estrógeno llegue a las células cancerosas y promueva su crecimiento.
- ❖ Megace es un medicamento que imita a la progesterona, la cual controla el crecimiento de las células cancerosas del seno. Normalmente se administra en tabletas o vía inyección a mujeres quienes probaron tamoxifen pero no respondieron adecuadamente.

- ❖ Una cirugía menor para extirpar los ovarios que son los órganos que producen estrógeno en la mujer es la mejor manera de privar de estrógeno a las células cancerosas. Sin embargo, en las mujeres jóvenes, esto causa una menopausia prematura que puede traer síntomas aún mas severos. Afortunadamente, estos síntomas pueden ser controlados.
- ❖ Ablación de los ovarios, es un procedimiento externo en el cual una pequeña dosis de radioterapia se suministra a los ovarios para detener la producción de estrógenos. Desafortunadamente este procedimiento también causa una menopausia prematura.
- ❖ Zoladex es un medicamento que actúa como un regulador negativo de la glándula Hipófisis. Este medicamento bloquea el estímulo que causa que los ovarios produzcan estrógeno. Como efectos secundarios, también causa una menopausia prematura, pero actualmente es una mejor alternativa que la cirugía y la ablación, porque la menopausia que causa puede ser controlada. [41]

2.6.5 OTRAS ESTRATEGIAS

Se están empezando a emplear nuevas estrategias, algunas de ellas prometedoras en el tratamiento del cáncer. Se pueden utilizar agentes biológicos denominados moduladores de la respuesta biológica para modificar la respuesta del organismo y en especial la del sistema inmunológico hacia el cáncer.

Otro planteamiento es utilizar agentes biológicos para estimular a determinadas células a que ataquen a las células malignas. El mejor ejemplo es la utilización de la interleucina 2 para estimular a los linfocitos Killers sensibles a linfocinas (células LAK).

[9]

Se ha investigado en profundidad la existencia de antígenos específicos de algunos tumores que permitan la elaboración de anticuerpos antitumorales, éstos atacarían el cáncer de manera directa o constituyendo el vehículo para un fármaco quimioterapéutico. Así, el anticuerpo identificaría la célula maligna a la que se adheriría permitiendo al fármaco ejercer su acción. [9]

Incluso en el caso de conseguirse la curación, el cáncer puede haber producido serias secuelas. Se debe intentar ofrecer al paciente la mejor calidad de vida posible mediante técnicas de rehabilitación que pueden incluir cirugía reconstructiva. [9]

Cuando no es posible la curación, el tratamiento paliativo tiene por objetivo brindar al paciente la mejor calidad de vida y función durante los siguientes meses o años. El dolor puede controlarse y en la actualidad de una manera mucho más eficaz que en otras épocas.

Cuando el tratamiento termine es muy importante seguir visitando al médico para continuar con exámenes que tienen como intención localizar algún cáncer recurrente. Algunos exámenes incluyen exámenes físicos completos, mamografías y otros exámenes de laboratorio o rayos X. [41]

3. CARCINOGENESIS QUÍMICA

3.1 ETAPAS EN LA CARCINOGENESIS QUÍMICA

La transformación neoplásica de las células en los cultivos y en la inducción del cáncer en animales por carcinógenos químicos es un proceso dinámico. Así, se comprometen en forma secuencial distintas generaciones de células en múltiples etapas. Este proceso ha sido dividido en dos etapas: iniciación y promoción. [28]

La iniciación es la producción de un cambio celular irreversible, que es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer. La promoción es el proceso por el que un tumor se desarrolla en un tejido en el que ya ocurrió la iniciación. [36]

Los conceptos relacionados con la iniciación y la promoción han surgido de bases experimentales como:

- ❖ La iniciación resulta de la exposición de células a una dosis apropiada de un agente carcinógeno (iniciador). Las células iniciadas de alguna manera son alteradas, sin embargo la iniciación por si sola no es suficiente para la formación de un tumor.
- ❖ La iniciación es un proceso rápido e irreversible y que tiene memoria. La iniciación es irreversible, producto de los cambios permanentes que se producen en el ADN de las células blanco, de no ser así, los cambios inducidos por los carcinógenos dejarían de actuar en la generación siguiente.

- ❖ Los promotores pueden inducir tumores en las células iniciadas, pero ellos no son agentes tumorigénicos o carcinogénicos por sí mismos. De esta manera, los tumores no aparecen cuando el promotor es aplicado antes que el proceso de iniciación o que los agentes iniciadores. Esto indica que a diferencia del efecto de los iniciadores, los cambios producto de la aplicación de promotores son reversibles. [28]

Aunque los conceptos de iniciación y promoción han sido deducidos de la experimentación animal a través de la inducción de cánceres, estudios recientes indican que estos estados son también posibles de determinar en el desarrollo de los cánceres de hígado, vejiga, mama, colon y tracto respiratorio. [28]

También debe ser mencionado que algunos agentes químicos poseen ambas capacidades, tanto de iniciación como promoción. De esta manera pueden ser considerados como carcinógenos completos para distinguirlos de aquellos incompletos, los que se consideran como aquellos agentes capaces sólo de producir la iniciación. [3,28]

3.1.1 INICIACIÓN DE LA CARCINOGENESIS QUÍMICA

Los agentes químicos que inician la carcinogénesis pueden ser extremadamente diversos en estructura e incluyen tanto productos naturales como sintéticos, éstos pueden actuar en forma directa, es decir, que no requieren de una transformación química para producir su efecto carcinógeno o bien, como procarcinógenos o agentes indirectos los cuales requieren una conversión metabólica in vivo para producir en último término la transformación de células. [28]

Todos los agentes que actúan en forma directa son altamente reactivos (tienen átomos con número deficiente o insuficiente de electrones), por lo cual, reaccionan con los sitios celulares ricos en electrones. Estas reacciones no son enzimáticas y resultan de la formación de productos covalentes. La reacción electrofílica puede ser en distintos sitios ricos en electrones en las células blancas como ADN, ARN y proteínas. Estos agentes a veces pueden producir daños letales, pero en las células iniciadas la interacción es obviamente no letal. [3,28]

La activación de los procarcinógenos en la reacción electrofílica, puede ser en una sola etapa o puede comprometer múltiples etapas en las cuales uno o más productos intermedios pueden ser formados. De esta manera la potencia de un carcinógeno químico está determinada no solamente por su reactividad inherente o las de sus derivados electrofílicos, sino que también por el balance entre la activación o inactivación metabólica. [28]

La mayor parte de los carcinógenos conocidos son metabolizados por la familia del citocromo P₄₅₀ dependiente de mono-oxidasas. Distintos factores ambientales y genéticos pueden afectar la actividad de estas enzimas oxidativas y por lo tanto la potencia de los procarcinógenos. [3,28,36] Fármacos como el fenobarbital inducen la producción de enzimas microsomales y aumentan la capacidad de originar neoplasias por inducción de las enzimas relacionadas al citocromo P₄₅₀. [36]

3.1.2 PROMOCIÓN EN LA CARCINOGENESIS QUÍMICA

Un promotor tumoral no es en sí mutagénico (no modifica el material genético), pero puede producir un cáncer selectivamente en una piel que previamente ha sido expuesta a un iniciador tumoral. Estas sustancias causan cáncer con una frecuencia alta tan sólo si se aplican después de un tratamiento con un iniciador mutagénico. [3]

Sólo aparece cáncer si la exposición al promotor sigue a la exposición del iniciador y sólo si la intensidad de la exposición al promotor excede un cierto umbral. También puede producirse cáncer como resultado de la exposición repetida solamente al iniciador.

Algunos programas posibles de exposición a un iniciador tumoral (mutagénico) y a un promotor tumoral (no mutagénico) y sus consecuencias pueden verse en la figura 11. [3]

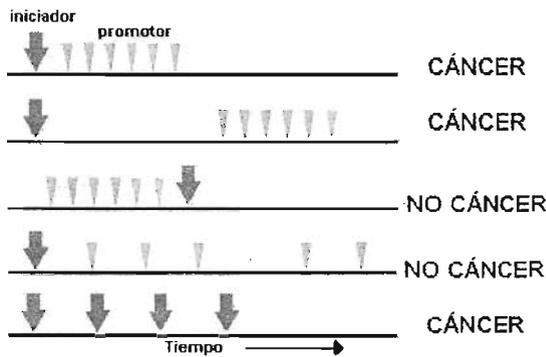


FIG.11 Efectos carcinogénicos de iniciadores y promotores en función del tiempo de aplicación. [3]

3.2 EFECTOS MOLECULARES DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Existe evidencia que la iniciación resulta de la interacción primaria entre el agente químico con el DNA. La naturaleza irreversible de la iniciación y su persistencia en células iniciadas producen un cambio en la herencia. [3,28]

Los agentes carcinógenos que se consideran como iniciadores son mutágenos. La mutagenicidad es posible de ser estudiada a través del prueba de AMES, el ensayo

utiliza una cepa de la bacteria *Salmonella*, que necesita histidina en el medio a causa de un defecto en un gen necesario para la síntesis de histidina. Los mutágenos pueden producir otros cambios en este gen que revierte el defecto generándose una bacteria que no necesite histidina. [3]

Los carcinógenos químicos muestran ser mutagénicos en alrededor del 70 al 90%, sin embargo, no todos los agentes químicos que son mutagénicos in vitro corresponden a carcinógenos in vivo. [3]

El ADN es el blanco principal de los carcinógenos químicos, pero no es la única alteración que puede ser asociada con la iniciación por agentes químicos. Dependiendo del tipo de carcinógeno se pueden comprometer las bases, los grupos fosfatos o la estructura tridimensional del ADN. [3,28]

3.2.1 LOS ONCOGENES COMO BLANCO DE LOS CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Se ha mencionado ya que la integración de los virus en el ADN de las células hospederas puede modificar la estructura o función de los protooncogenes activándolos y convirtiéndolos en oncogenes.

En las células que no han sido infectadas por virus y en las que ocurre la activación anormal de los protooncogenes se ha visto que ésta puede producirse como resultado de tres mecanismos, estos mecanismos afectan directamente a los genes normales ocasionando alguna alteración en su estructura:

- ❖ Una mutación puntual, que cambia la secuencia de bases en el gen y que se refleja en un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína oncogénica.
- ❖ Una movilización (translocación) del oncogén a otro cromosoma, al que se ubica en vecindad con un gen continuamente activo que lo estimula a manifestarse.
- ❖ La multiplicación en el número de copias del oncogén (amplificación). [34,82]

Aunque parece ser que ciertos cambios en el ADN son determinantes en la iniciación química de la carcinogénesis la activación de protooncogenes por carcinógenos químicos ha sido demostrada. [28]

Los protooncogenes son un grupo de genes celulares que desempeñan un papel integral en el control del crecimiento y la diferenciación celular. Se ha sugerido que los agentes iniciadores en algunos casos inducen la mutación en protooncogenes y los transforman en oncogenes. [28,73]

La célula iniciada presenta una alteración irreversible de su ADN el cual no necesariamente es suficiente para producir una célula tumoral. Este cambio tiene que ser heredable y así el daño debe ser replicado, de esta manera la iniciación ocurre en células alteradas por carcinógenos sólo cuando ha transcurrido a lo menos un ciclo celular y este cambio ha sido transmitido en forma permanente a la generación siguiente. [28,36]

A continuación se presenta un cuadro donde se observan los oncogenes activados por diferentes carcinógenos químicos. [73]

ONCOGENES EN TUMORES INDUCIDOS POR CARCINÓGENOS QUÍMICOS				
Especie animal	Carcinógeno	tumor	Oncogén	Porcentaje de tumores con el oncogén activado
Rata	NMU	Carcinoma mamario	H-ras 1	86
	DMBA	Carcinoma mamario	H-ras 1	23
	DMN	Carcinoma renal	K-ras 2	40
	ENU	Neuroblastoma	neu	100
	NMU	Schwanomas	neu	70
	MMS	Carcinomas nasales	-	100
Ratón	DMBA	Carcinomas de piel	H-ras 1	90
	NMU	Linfomas	N-ras 1	85
	3-MCA	Fibrosarcoma	K-ras 2	50

NMU = N-nitroso-N-metil urea	ENU = Etil-nitroso urea
DMBA = Dimetil-benzo-antraceno	MMS = Metil-metano-sulfonato
DMN = Dimetil-nitrosamina	3-MCA = 3-Metil colantreno

Cuadro 2. Algunos oncogenes inducidos por carcinógenos químicos. [73]

Debe recordarse que las células iniciadas no son células tumorales y que ellas no han perdido la autonomía en su crecimiento y que tampoco puede ser fácilmente identificables a través de marcadores genotípicos o fenotípicos. Sin embargo, ellos son susceptibles a la acción de promotores los cuales van a estimularla hacia su crecimiento y proliferación. [3,28]

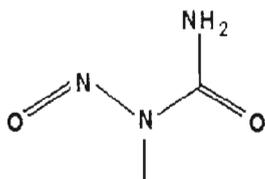
4 N-Nitroso-N-Metilurea

4.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Número de registro Beilstein: **Beil RN: 1756040** [4]

Número de registro en el servicio de Chemical Abstracts: **CAS RN: 684-93-5** [37]

Molécula de N-nitroso-N-metil urea



A & G

FIG. 12. Estructura Química de NMU

La N-Nitroso-N-Metilurea son cristales incoloros a blanquecinos. [37]

Fórmula molecular: **C₂H₅N₃O₂**

Formula lineal: **H₂NCON(NO)CH₃**

Peso molecular: **103.08 g/mol.**

Punto de fusión: **123-124 °C**

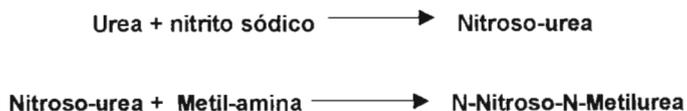
Solubilidad: **Ligeramente soluble en agua, etanol y éter etílico.** [37]

Espectro de masas: **NIST 68799 60(100) 28(43) 44(40) 30(33) 43(25) 42(10) 103(8) 29(6) 27(5) 57(3)** [37]

Infrarrojo: **COB 6832 3380 3240 2900 2800 2660 1710 1610 1460 1420 1370 1220 1090 980 850 780 700** [37]

4.2 SÍNTESIS QUÍMICA

En cuanto a la síntesis de la N-Nitroso-N-Metilurea, la reacción es la siguiente: [62]



4.3 TOXICIDAD Y MECANISMO DE ACCIÓN

4.3.1 TOXICIDAD

La N-Nitroso-N-Metilurea es un compuesto altamente tóxico, es **cancerígeno, mutágeno y teratogénico**. [26]

En ratas la LD_{60} es de **180 mg/Kg**; en ratones la LD_{60} es de **200mg/Kg** [26]

4.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN

La N-nitroso-N-Metil-urea es un carcinógeno químico completo, es decir que tiene tanto la acción de iniciador como de promotor. [62] Este tipo de carcinógenos actúa directamente sobre las células ocasionando cambios irreversibles en el material genético heredándose de una célula a otra durante los ciclos celulares.

Su efecto oncogénico parece deberse a la acción metilante de estos compuestos sobre la guanina, lo que daría lugar a la aparición de cambios irreversibles en el ADN. Metilación del ADN, ARN y proteínas, así como inhibición de la síntesis de estos

compuestos. Con la inyección del carcinógeno, se alcanza un máximo a las 3-6 horas. Tras esto habría un período de latencia hasta el desarrollo y crecimiento del tumor. [62]

Se ha visto que la activación de los oncogenes H-ras y neu, mediante mutaciones puntuales puede ocurrir en tumores inducidos en animales mediante el empleo de sustancias cancerígenas o por rayos X. Así por ejemplo, se ha encontrado el oncogén H-ras-1 en cánceres mamarios producidos durante el desarrollo sexual por N-nitroso-N-metilurea (NMU). [73]

4.4 N-Nitroso-N-Metil urea Y CÁNCER

La carcinogénesis experimental, sobre todo a base de los carcinógenos de reabsorción, tiene un gran interés ya que de ella pueden derivarse estudios de gran importancia en oncología general: relaciones entre dosis y respuesta en oncogénesis, efectos químicos a nivel molecular en las diferentes estructuras celulares en las fases iniciales de la carcinogénesis, cambios morfológicos incipientes, oncología comparada experimental, tratamiento de las neoplasias y potencial efecto carcinogénico en el hombre. [62]

Entre los agentes químicos empleados en la producción de tumores experimentales, las nitroso ureas han adquirido una gran importancia desde los trabajos de Duckrey y colaboradores. Los compuestos N-nitrosos presentan una estructura molecular básica común, con un radical efector y un radical "guía" del que parece depender su efecto organotropo; por ejemplo, los del grupo metilo (DMNA) dan lugar a la producción de tumores hepáticos, el grupo uretano (MNUT), a tumores pulmonares y el grupo urea, a tumores del sistema nervioso y tumores de mama (MNU y ENU). Sin embargo, dentro de cada uno de estos compuestos, la selectividad orgánica del efecto oncogénico depende a su vez de otros factores como: dosis, pautas de administración, edad del animal y raza. [62]

La ubiquinona es una molécula de la cual se han realizado diversas investigaciones en recientes años, estas investigaciones han arrojado resultados los cuales ponen en evidencia que la ubiquinona tiene un papel muy importante en diferentes procesos celulares. Se ha descubierto que tiene una función muy importante en el sistema antioxidante del organismo, protegiendo a las membranas celulares de la peroxidación lipídica y regenerando la forma oxidada del tocoferol (vitamina E). Más recientemente se ha sugerido que la ubiquinona también tiene una implicación en el sistema inmunitario.

En 1994 el DR. Karl Folkers y colaboradores publicaron un protocolo médico, en el cual se trató a 32 mujeres con cáncer de mama. A las pacientes se les administro con dosis altas de ubiquinona encontrando regresiones parciales en los tumores que habían desarrollado y en 6 de esas 32 pacientes la regresión de los tumores fue completa.

5. UBIQUINONA

5.1 FUENTES DE OBTENCIÓN Y ESTRUCTURA

La Co-Q10 es una quinona liposoluble que forma parte de la cadena respiratoria mitocondrial y desempeña un papel clave en la síntesis del ATP durante el proceso de fosforilación oxidativa. [51] En 1957, Crane describió un compuesto al que designó coenzima Q10. [18] La coenzima Q10 (Co-Q10) fue redescubierta en 1995 por Festenstein y colaboradores quienes la denominaron ubiquinona. Cuando su estructura fue determinada por Folkers y su grupo de investigación, encontraron que coenzima Q10 y ubiquinona eran sustancias similares. [51]

La ubiquinona10 es un lípido de síntesis endógena que se encuentra en una gran variedad de tejidos en los que cumple diversas funciones biológicas. [27] Su localización intracelular también es muy variada ya que está presente en diversos organelos celulares. [4] Debido a su estructura química lipídica e hidrófoba, su presencia en la célula está asociada a moléculas fosfolipídicas (principalmente en las membranas celulares, como por ejemplo, en la membrana plasmática o en especial, en la mitocondrial). Asimismo, la ubiquinona también se encuentra en el plasma, asociada a las lipoproteínas de transporte del colesterol. La amplia distribución de la molécula en el organismo le ha dado el nombre de ubiquinona, en relación a su ubicuidad. [6]

En cuanto a su obtención, es importante mencionar que en el cuerpo se biosintetiza la ubiquinona, cabe señalar que la síntesis de ubiquinona disminuye conforme aumenta la edad. También hay otras fuentes para obtener ubiquinona aparte de la vía endógena. ya que también se puede obtener de una fuente exógena, la CoQ10 se encuentra en una dieta normal, carnes rojas, aves y linaza son las principales fuentes de su provisión. Aunque en el ser humano la síntesis endógena parece ser la más importante. [51]

5.1.1 BIOSÍNTESIS DE UBIQUINONA

La ubiquinona es una molécula que se sintetiza en diferentes tipos celulares. Todavía no se conoce con precisión la localización de las diferentes reacciones enzimáticas de biosíntesis de ubiquinona en los organelos celulares, aunque el complejo de Golgi desempeña un papel preponderante .

La ubiquinona proviene de dos moléculas diferentes: la parte quinona de la molécula procede del aminoácido tirosina por medio de diferentes reacciones enzimáticas que requieren coenzimas esenciales (vitaminas hidrosolubles) y la cadena lateral (unidades de isopreno) proviene del acetil-CoA, por medio de la vía del mevalonato que es una ruta metabólica común a la síntesis de colesterol. Esta vía metabólica requiere la presencia de coenzimas (ATP) y cofactores (magnesio) en diferentes reacciones enzimáticas. La biosíntesis de ubiquinona se resume en la figura 6. [27,51]

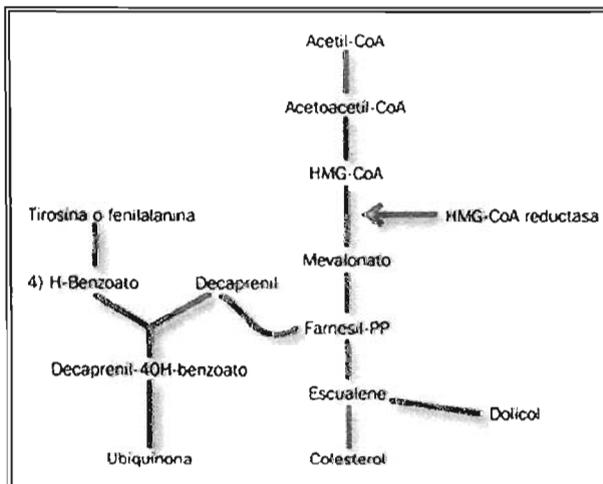


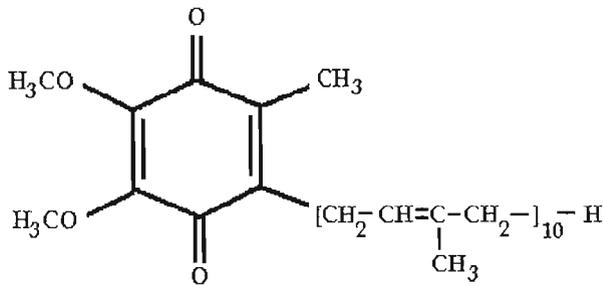
FIG: 6 Biosíntesis de ubiquinona. [51]

En humanos, se sintetiza ubiquinona10 (que es un grupo quinona con 10 grupos isopreno). La ubiquinona está presente en tres formas de acuerdo con su estado de óxido/reducción. La forma oxidada se denomina ubiquinona (Q), la forma reducida ubiquinol (QH2) y existe un estado intermedio de óxido-reducción en el que la molécula se denomina ubisemiquinona (Q⁻). [6]

Por último, la ubiquinona presente en el plasma asociada a las lipoproteínas de transporte del colesterol proviene principalmente de la síntesis hepática, aunque un porcentaje importante puede proceder también de la dieta, principalmente de las carnes. [4]

5.1.2 ESTRUCTURA

La Co-Q10 es una quinona liposoluble que se compone de un grupo quinona con diez grupos isopreno, cuya estructura se muestra a continuación.



A & G

FIG. 7. Estructura química de la ubiquinona

5.2 FARMACOCINÉTICA

En ausencia de un aporte exógeno de Co-Q10, los tejidos están capacitados para sintetizarla. Esta Co-Q10 endógena no se transporta ni redistribuye en el organismo como la de origen exógeno.

El análisis de la distribución de la Co-Q10 de origen exógeno en la circulación sanguínea revela que aproximadamente el 60% de esta molécula es transportada por el LDL y menos del 30% por el HDL2. [59]

La administración oral de Co-Q10 produce una elevación de sus niveles plasmáticos con picos entre la quinta y décima hora de su ingestión.

Su **absorción** por el tracto gastrointestinal es lenta, debido probablemente a su alto peso molecular y a su escasa hidrosolubilidad. Aproximadamente el 90% de los niveles estables se obtiene luego de cuatro días de su ingesta. Administrada oralmente, la Co-Q10 presenta un bajo nivel de depuración plasmática y por lo tanto su vida media en sangre es de 34 ± 5 horas.

La **distribución** de la Co-Q10 que ingresa en forma exógena no se halla completamente dilucidada. Sin embargo, trabajos en ratas mostraron que la Co-Q10 marcada se incorporó dentro de las 72 horas de su administración en los organelos celulares, especialmente las membranas internas y la matriz mitocondrial. [51,59]

Las concentraciones tisulares de Co-Q10 varían sustancialmente entre los distintos órganos; (fig 8) las mismas parecen ser mayores en tejidos aeróbicos con alto metabolismo y por lo tanto, con mayor capacidad de producir radicales libres (RL) . [51,59]

La **excreción** de la Co-Q10 al ser una molécula de naturaleza lipídica se lleva a cabo preferentemente por el tracto biliar.

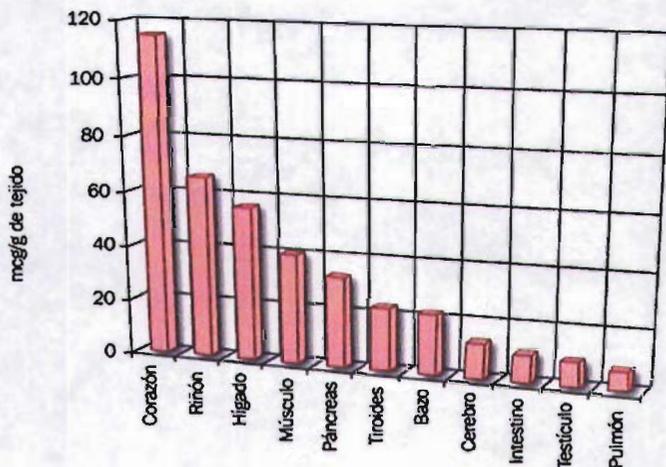


FIGURA.8. Concentración de CoQ-10 en los diferentes tejidos. [51].

5.3 FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción de la ubiquinona. Se han descrito diversas funciones biológicas de la ubiquinona relacionadas con su localización en el organismo. La más conocida es su implicación en el sistema de la fosforilación oxidativa mitocondrial.

Posteriormente se fueron describiendo otras funciones diferentes, como la implicación de la ubiquinona en el sistema antioxidante, en el crecimiento celular o en la formación de vesículas de secreción y es probable que esta lista se amplié en los próximos años.

[6]

De las funciones anteriormente citadas, trataremos con más detalle las dos primeras.

La Co-Q10 es una parte constituyente de la cadena respiratoria mitocondrial, donde actúa como un transportador de electrones entre el NADH y la succinato dehidrogenasa y el sistema de citocromos (fig 9).

Se ha postulado que la Co-Q10 facilita un ciclo de protones dentro de la membrana mitocondrial. La Co-Q10 actúa como un agente de transferencia de protones (redox) cuando entra en un ciclo de óxido-reducción en la cadena de transporte mitocondrial donde se la encuentra presente como semiquinona, en adición a su forma totalmente oxidada (ubiquinol, Co-Q10 H₂) u oxidada (ubiquinona, Co-Q10). La producción de un gradiente de protones transmembrana es la base para captar energía y formar ATP o gradientes iónicos. Por lo tanto, la Co-Q10 posee un papel vital en la síntesis de ATP por fosforilación oxidativa. [6,51]

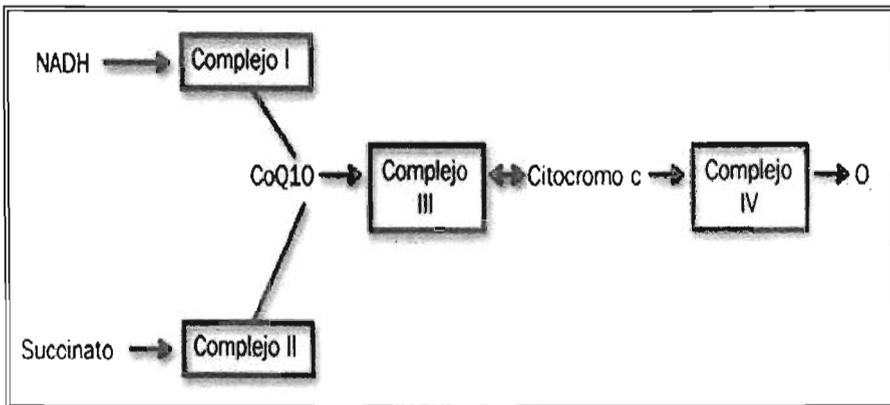


Fig.9 Cadena respiratoria mitocondrial. [51].

5.3.1 UBIQUINONA Y SISTEMA ANTIOXIDANTE

Desde los primeros indicios del papel antioxidante de la ubiquinona se ha evidenciado progresivamente la importancia de esta función.

La forma reducida (ubiquinol) es la que desempeña la función antioxidante en diferentes tejidos, protegiendo las membranas celulares de la peroxidación lipídica (fig 10). Esta acción se produce no sólo en la membrana interna de la mitocondria, sino que se extiende a todas las membranas celulares, donde la interconversión entre ubiquinona y ubiquinol ocurre de forma diferente a la clásica descrita para la mitocondria. El papel que desempeña el ubiquinol en el sistema antioxidante es clave, ya que evita tanto la iniciación como la propagación de los radicales libres y reduce la forma oxidada del tocoferol (otro antioxidante), protegiendo a las membranas celulares contra la peroxidación lipídica. [6]

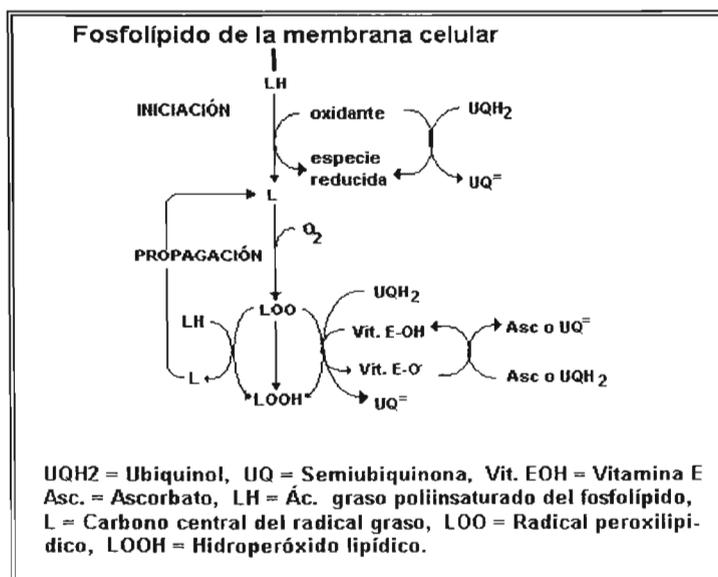


Fig. 10 Posibles sitios de acción del ubiquinol en la membrana celular y su interacción con la Vit. E. [27]

5.4 USOS

La Co-Q10 es una molécula a la cual se le han venido dando diversos usos en distintas afecciones desde su descubrimiento por Festenstein en 1995. [43]

Entre las principales aplicaciones que se le han dado a esta molécula destaca el tratamiento contra las encefalopatías mitocondriales ya que mejora la fosforilación oxidativa, el uso como antioxidante dado la potente acción antioxidante del ubiquinol y previniendo el daño por estrés oxidativo, también ha sido ampliamente utilizado en el área de cosmetología como ingrediente activo de innumerables cremas faciales empleadas para desvanecer líneas de expresión. [59]

Recientemente se ha incrementado la comercialización de esta coenzima como suplemento alimenticio, en combinación con vitaminas antioxidantes como la vitamina E, vitamina C y demás moléculas antioxidantes.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

- ❖ Inducir cáncer de mamas en ratas wistar hembras con el agente químico N-nitroso-N-metilurea por vía intraperitoneal para probar con la administración oral de ubiquinona (Co-Q10) efecto protector y/o terapéutico antineoplásico.

6.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- ❖ Inducir en ratas wistar hembras neoplasias en glándulas mamarias, administrando el carcinógeno químico N-nitroso-N-metilurea.
- ❖ Diagnosticar y evaluar en un periodo de 50 a 120 días los efectos carcinogénicos del N-nitroso-N-metilurea (químico utilizado) mediante palpación de las cadenas mamarias.
- ❖ Administrar ubiquinona (Co-Q10) por vía oral con la finalidad de conocer o establecer si ésta puede proteger contra el desarrollo de cáncer.
- ❖ Administrar ubiquinona (Co-Q10) por vía oral con la finalidad de establecer si ésta tiene un efecto antineoplásico.

7. DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1 METODOLOGÍA

7.1.1 DISTRIBUCIÓN.

Se trabajó con 40 ratas hembra de la cepa Wistar de 50 días de edad, las cuales fueron marcadas con ácido pícrico para efectos de identificación. La distribución se realizó mediante una Distribución Japonesa en 5 lotes, cuyos pesos fueron equivalentes. Los lotes formados fueron los siguientes:

- ❖ Lote 1. Blanco. Animales sin ningún tipo de manipulación.
- ❖ Lote 2. Testigo de ubiquinona. Animales tratados diariamente sólo con la ubiquinona.
- ❖ Lote 3. Testigo de cáncer. Animales a los cuales sólo se les indujo cáncer.
- ❖ Lote 4. Lote problema. Animales con inducción del cáncer y tratamiento simultáneo con ubiquinona como agente protector.
- ❖ Lote 5. Lote problema. Animales con inducción de cáncer y tratamiento post-inducción con ubiquinona como agente terapéutico.

7.2 INDUCCIÓN TUMORAL

Modelo experimental de cáncer: Se utilizó un esquema de inducción tumoral que consiste en la administración del carcinógeno químico N-nitroso-N-metilurea (NMU) [Sigma-Aldrich (N4766)], por vía intraperitoneal (ip), en 3 dosis de 50 mg/kg. Se utilizan ratas hembra de la cepa Wistar, a las que se les inyecta la NMU a los 50, 80 y 110 días de vida de los animales. [20,21,40,55,61,62,80,84,87,89]

La inducción tumoral se efectuó mediante el modelo experimental descrito anteriormente a los lotes de trabajo 3, 4 y 5.

Para su administración, el carcinógeno se disolvió en solución fisiológica estéril llegando a una concentración final de 10 mg/ml. [37] La dosis utilizada fue de 50 mg/kg de peso, efectuándose la primera inyección a los 50 días de vida de cada animal y repitiéndose la administración a los 80 y 110 días respectivamente.

7.3 REGISTRO DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Los animales se mantuvieron en grupos de ocho por jaula, con ciclos de 12 horas de luz, con agua y alimento. La aparición de los tumores se controló semanalmente por palpación de las cadenas mamarias a partir de la segunda administración de la dosis del carcinógeno (novena semana de experimentación). Para identificar a cada tumor aparecido, se hizo un mapeo en los animales dividiéndolos verticalmente en 3 secciones; derecha (D), centro (C) e izquierda (I); y horizontalmente en ocho secciones identificadas por números del 1 al 8, asignándole a cada sección un número y letra como muestra la figura 13.

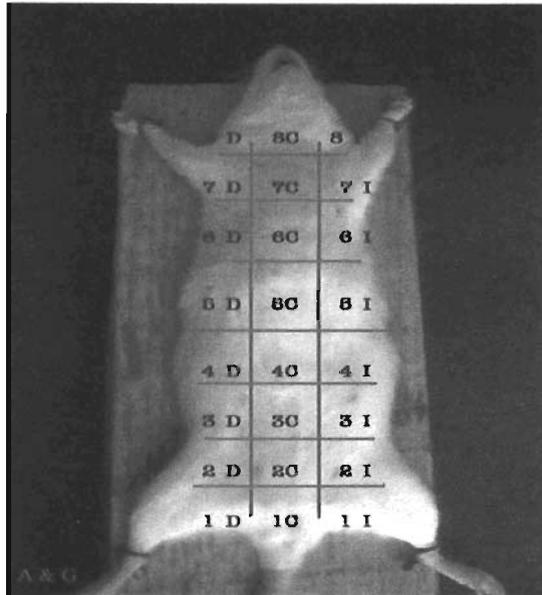


Fig. 13 Mapeo para la identificación de los tumores, a cada sección se le asignó un número y letra.

El tamaño de los tumores y su evolución se analizaron midiendo los diámetros utilizando un Vernier marca "Scala". También se evaluaron las características macroscópicas de los mismos.

El peso corporal de los animales se registró una vez por semana en una balanza granataria con canasta marca "Ohaus", para ajustar la dosis del inductor de cáncer y del tratamiento.

7.4 TRATAMIENTO

Los lotes 2, 4 y 5 fueron tratados diariamente con la administración de ubiquinona (Co-Q10) [Genoma Lab.®], en una dosis de 6.667 mg/kg de peso (que es el equivalente a la

dosis de 400 mg al día para un adulto de 60 kg). La Co-Q10 fue disuelta en aceite de oliva [31] tipo comercial marca “Ybarra” y administrada oralmente durante 11 semanas.

- ❖ El lote 2 recibió este tratamiento a manera de testigo.
- ❖ El lote 4 recibió el tratamiento simultáneamente a la inducción de cáncer.
- ❖ El lote 5 recibió el tratamiento posterior a la inducción tumoral una vez que desarrollaron cáncer.

7.5 ESTUDIO HISTOLÓGICO

Para el estudio histopatológico se realizó la necropsia de los animales, extirpando completamente ambas cadenas mamarias en cada animal que presentara un estado avanzado de la enfermedad (de acuerdo al tamaño y necrosis tumoral) en los lotes problema y testigo de cáncer. Y al término de el tratamiento a los animales sobrevivientes.

Las cadenas mamarias extirpadas se fijaron en la cantidad necesaria (aproximadamente 2 veces el volumen del tejido), de una solución de formol amortiguado al 15% para su procesamiento mediante el método de inclusión en parafina de rutina y posterior análisis histopatológico.

7.6 PROCESAMIENTO HISTOLÓGICO

Las glándulas mamarias extirpadas y fijadas, fueron seccionadas en muestras de 3-4 mm de espesor tomadas de la parte caudal y craneal de la cadena mamaria, se

deshidrataron en soluciones de alcohol con agua (a concentraciones crecientes de alcohol de 70, 82, 86, 92 y 100%), una vez deshidratados los tejidos se colocaron en Xileno hasta la aclaración completa del tejido, terminado el proceso de aclaración los tejidos se infiltraron en parafina. Finalmente las muestras fueron cortadas con un espesor de 4 micras en un microtomo marca "Leica", montadas en portaobjetos y se les aplicó tinción de Hematoxilina-Eosina.

7.7 ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO

Las preparaciones histológicas permanentes fueron examinadas con ayuda de un microscopio óptico marca "Olympus", se hizo la lectura buscando alteraciones morfológicas para después hacer anotación de los hallazgos.

7.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente mediante análisis de varianza "ANOVA" y pruebas de hipótesis para corroborar el efecto protector y terapéutico de la ubiquinona en el cáncer inducido a los animales de experimentación.

8. RESULTADOS

8.1 INDUCCIÓN Y REGISTRO TUMORAL

Para los resultados de inducción y registro tumoral no son considerados los lotes de experimentación 1 y 2, ya que estos lotes no recibieron inducción tumoral.

La inducción tumoral se realizó conforme al modelo previamente establecido, respetando las dosis y los tiempos en cada lote de animales según el tipo de tratamiento a recibir. El porcentaje de animales de cada lote que desarrollaron neoplasias fue de un 94.44%. Se obtuvieron tumores en glándulas mamarias identificados y clasificados histológicamente como adenocarcinomas lobulares, cuyas imágenes por lote se pueden apreciar macroscópica y microscópicamente en las fotografías que se presentan más adelante.

Para el registro de crecimiento tumoral, se llevó a cabo semanalmente la palpación de las cadenas mamarias de cada animal de los lotes 3, 4 y 5 a partir de la 5ª semana de experimentación, es decir, desde la 2ª dosis de inducción del carcinógeno. Cada tumor detectado fue designado según su ubicación corporal y medido por su diámetro mayor con ayuda de un vernier.

El incremento del diámetro tumoral por cada semana de experimentación se encuentra descrito en las tablas 17, 18 y 19 del apéndice 2, de estas tablas se obtiene un valor promedio del crecimiento por tumor de cada rata. Estos mismos valores se presentan en las tablas 1, 2 y 3 de registro de datos, siendo para el lote 3 de 0.369 cm semanalmente, para el lote 4 el incremento fue de 0.220 cm y para el lote 5 de 0.260 cm por semana.

TABLA 1. Registro de datos. Lote 3 Testigo de inducción de cáncer.

Rata	Número de tumores desarrollados	Diámetro máximo alcanzado del tumor (cm)	Incremento semanal promedio del diámetro de los tumores (cm)	Periodo de latencia (semanas)
1	*	*	*	*
2	1	0.7	0.116	18
3	4	3.9	0.780	13
		2.1	0.525	14
		1.5	0.500	15
		1.5	0.250	16
4	1	1.4	0.175	16
5	2	3.9	0.557	9
		3.1	0.620	10
6	5	1.9	0.172	13
		2.5	0.416	15
		1.5	0.375	16
		0.8	0.400	17
		1.3	0.325	20
7	3	2.6	0.236	8
		2.2	0.314	12
		1.1	0.220	14
8	2	2.9	0.362	10
		2.1	0.300	11
promedio	2.5714	2.05	0.369	13.722

* Descartada, porque fue sacrificada antes de completar la dosis del carcinógeno, por ello no desarrollo tumoración y no es representativa para el análisis estadístico.

TABLA 2. Registro de datos. Lote 4. Lote problema: tratamiento con Co-Q10 simultáneo a la inducción de cáncer

Rata	Número de tumores desarrollados	Diámetro máximo alcanzado del tumor (cm)	Incremento semanal promedio del diámetro de los tumores (cm)	Periodo de latencia (semanas)
1	*	*	*	*
2	1	1.0	0.500	18
3	0	---	---	---
4	1	2.5	0.017	11
5	5	1.2	0.120	14
		2.5	0.270	15
		2.1	0.350	18
		2.5	0.416	18
		1.2	0.600	22
6	3	2.6	0.166	9
		2.1	0.175	12
		1.0	0.071	17
7	*	*	*	*
8	3	1.8	0.150	12
		1.0	0.100	14
		1.5	0.375	20
promedio	2.1666	1.64	0.2206	13.33

* Descartada, porque fue sacrificada antes de completar la dosis del carcinógeno, por ello no desarrollo tumoración y no es representativa para el análisis estadístico.

TABLA 3. Registro de datos. Lote 5. Lote problema: tratamiento con Co-Q10 posterior a la inducción de cáncer.

Rata	Número de tumores desarrollados	Diámetro máximo alcanzado del tumor (cm)	Incremento semanal promedio del diámetro de los tumores (cm)	Periodo de latencia (semanas)
1	*	*	*	*
2	*	*	*	*
3	2	3.3	0.194	11
		1.5	0.093	12
4	5	2.4	0.129	11
		3.1	0.290	13
		2.3	0.350	22
		1.5	0.760	25
		0.5	0.500	27
5	1	0.9	0.180	23
6	0	---	---	---
7	3	2.0	0.160	13
		1.6	0.150	13
		1.0	0.137	15
8	2	4.9	0.544	17
		0.5	0.160	23
promedio	2.1666	1.82	0.2605	16.4285

* Descartada, porque fue sacrificada antes de completar la dosis del carcinógeno, por ello no desarrollo tumoración y no es representativa para el análisis estadístico.

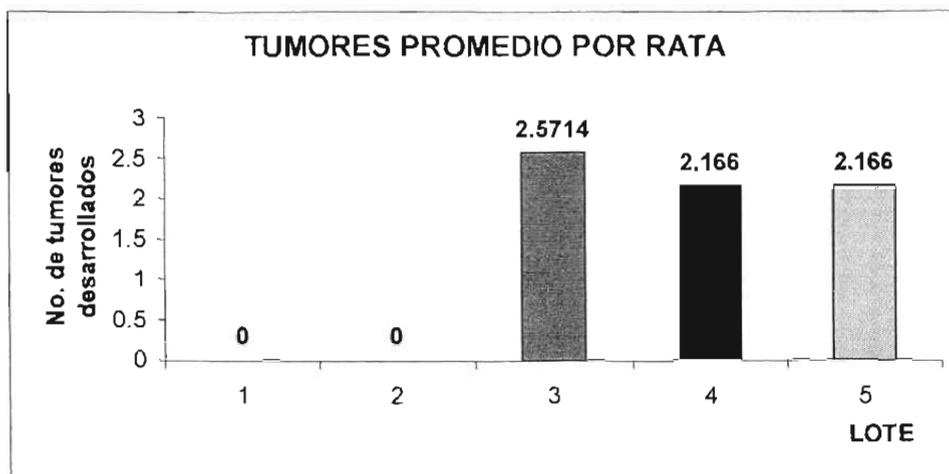
En las tablas anteriores también se registró el número de tumores desarrollados por rata en cada lote así como el diámetro máximo alcanzado por cada tumor. Para el lote 3 se obtuvo en promedio de 2.57 tumores desarrollados por rata y un crecimiento tumoral de 2.05 cm en promedio. Para el lote 4 se obtuvo 2.16 tumores desarrollados por cada animal, con un tamaño de 1.64 cm en promedio por el lote. Y para el lote 5 se registró un número promedio de 2.16 tumores desarrollados por animal con un tamaño de 1.82 cm en promedio por el lote.

En lo que se refiere a el periodo de latencia de los tumores, se obtuvo registrando las semanas desde la segunda dosis de el carcinógeno hasta la aparición del primer tumor palpable. Para el lote 3 se obtuvo un periodo de latencia de 13.72 semanas. Para el lote 4 un periodo de latencia de 13.33 semanas y para el lote 5 un periodo de latencia de 16.42 semanas.

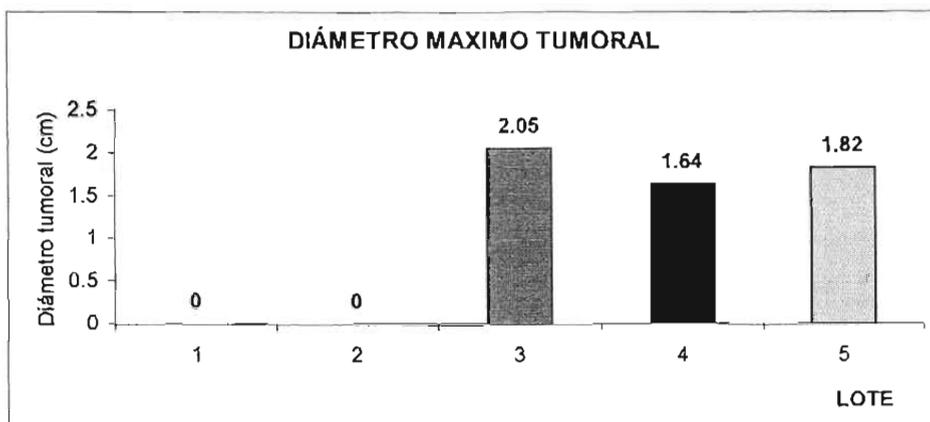
Los datos anteriores se encuentran graficados en forma comparativa entre los lotes experimentales en las gráficas 1, 2, 3 y 4. Estas gráficas describen promedios estadísticos obtenidos de cada lote.

Los resultados descritos fueron procesados estadísticamente para corroborar variaciones significativas entre los lotes experimentales mediante un análisis de varianza (ANOVA), los cuales se encuentran en el apéndice 3.

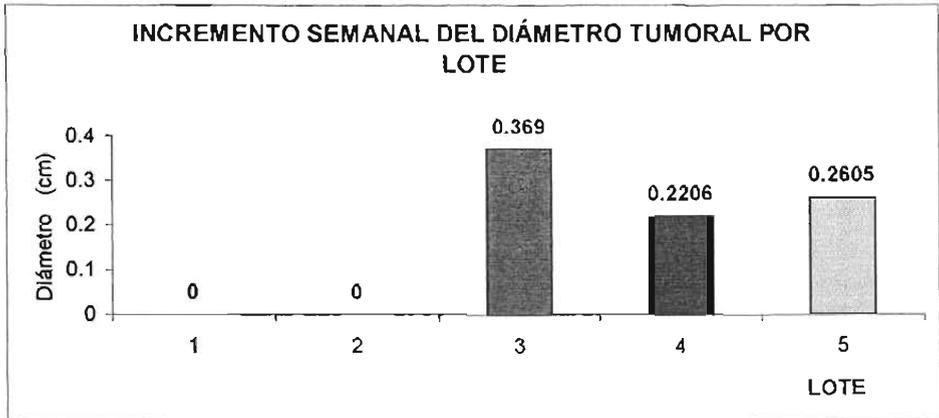
GRÁFICA 1. Número promedio de tumores desarrollados por lote.



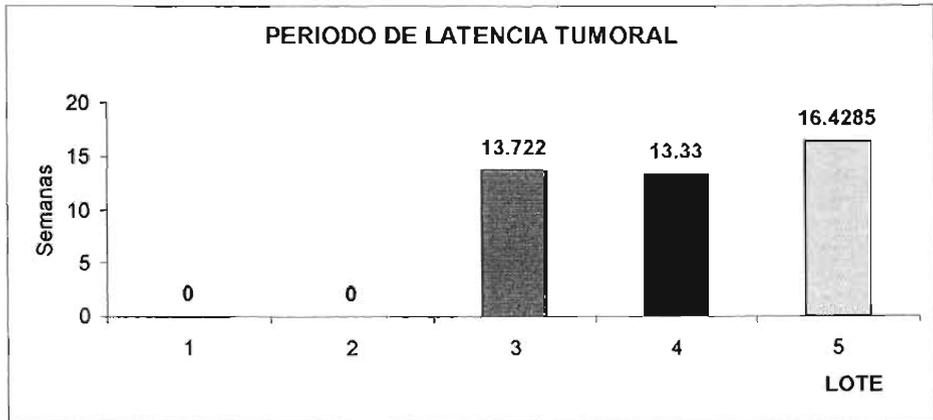
GRÁFICA 2. Promedio de el diámetro máximo alcanzado en los tumores por lote.



GRÁFICA 3. Promedio del incremento semanal de los tumores por lote



GRÁFICA 4. Periodo de latencia tumoral por cada lote.



8.2 RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

En cuanto a los resultados del estudio histopatológico, se realizó tanto análisis cualitativo como cuantitativo a las glándulas mamarias después de que éstas fueron extirpadas y procesadas para su observación al microscopio.

En los lotes 1 y 2 que fueron lotes a los cuales no se les administró el carcinógeno, no mostraron cambio patológico aparente; observándose las glándulas mamarias en reposo y sanas, no presentaron congestión de los vasos sanguíneos ni hemorragias, con buena relación entre estroma y glándula, con nula infiltración leucocitaria, nódulos linfoides sin apariencia patológica y glándulas sin secreción. Se detalla las descripciones en las tablas 4 y 5 y en las fotografías 1 a la 12 de estos lotes.

Para los lotes 3, 4 y 5 a los que se les administró el carcinógeno la evaluación histopatológica se realizó tomando los siguientes parámetros para medir la malignidad de los tumores: Grado de diferenciación celular, proliferación del estroma, infiltración leucocitaria, secreción glandular, relación núcleo/citoplasma, número de mitosis por campo, congestión, hemorragias, número de células del estrato capsular que envuelve a los tumores y necrosis tumoral. Las descripciones detalladas de estos lotes se pueden observar en las tablas 6, 7 y 8. También se aprecian imágenes y descripciones en las fotografías 13 a la 45.

Las observaciones microscópicas en los lotes 3, 4 y 5 se caracterizan por presentar adenocarcinomas, aunque con diferentes grados de diferenciación celular (es decir, qué tanto las células tumorales aún presentan las características de las células que les dieron origen); el lote 4 es el que presenta el adenocarcinoma más diferenciado seguido por el lote 3 con menor grado de diferenciación y por último el lote 5 que fue el que presentó los adenocarcinomas menos diferenciados y por consecuencia el que presenta mayor malignidad.

RESULTADOS DEL ANÁLISIS HISTOPATÓLOGICO

TABLA 4. LOTE 1: Resultado del análisis histopatológico cualitativo.

RATA	Adenocarcinoma diferenciado	Mitosis	Proliferación del estroma	Infiltración leucocitaria	Secreción
1		Sin cambio patológico aparente			
2		Sin cambio patológico aparente			
3		Sin cambio patológico aparente			
4		Sin cambio patológico aparente			
5		Sin cambio patológico aparente			
6		Sin cambio patológico aparente			
7		Sin cambio patológico aparente			
8		Sin cambio patológico aparente			

FOTOGRAFÍAS MACROSCÓPICAS DE LOS ANIMALES DEL LOTE 1.



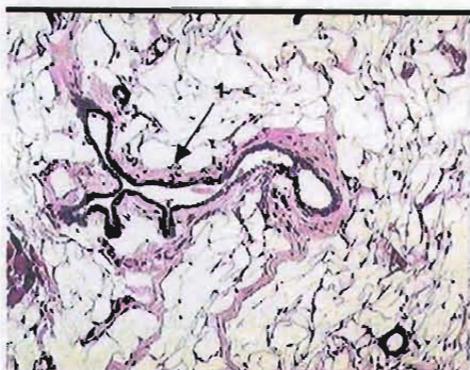
Fotografía 1.



Fotografía 2.

En las fotografías 1 y 2 se aprecia la apariencia macroscópica de animales sanos del lote 1. Nótese el aspecto normal en cuanto a tamaño de los individuos, se observa una apariencia física normal en cuanto al peso corporal. Buen color y brillo del pelaje, mucosas de apariencia normal y mamas con buen aspecto. (fotografía 1). Subcutáneamente no se nota alteración alguna de las arterias, venas o vasos sanguíneos. Ni la cavidad abdominal ni la caja torácica presentan edema, en general la coloración es normal y la capa grasa tampoco presenta alteración aparente.

FOTOGRAFÍAS MICROSCÓPICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS LOTE 1.



Fotografía 3. H/E 6x.



Fotografía 4. H/E 4x.

Las fotografías 3 y 4 muestran glándulas mamarias sanas (1) y en reposo. Se observa un nódulo linfoide (2) sin cambio patológico y estroma de tejido conectivo sano.



Fotografía 5. H/E 4x.



Fotografía 6. H/E 40x.

En la fotografía 5 se observa tejido muscular esquelético longitudinal (1) y transversal (2) junto a las glándulas mamarias (3) sanas. La fotografía 6 es un acercamiento de una glándula mamaria sana. Nótese la monocapa de tipo cúbico que está formando el conducto de la glándula y su relación núcleo-citoplasma 40:60, sin secreción glandular.

TABLA 5. LOTE 2: Resultado del análisis histopatológico cualitativo.

RATA	Adenocarcinoma diferenciado	Mitosis	Proliferación del estroma	Infiltración leucocitaria	Secreción
1	Sin cambio patológico aparente				
2	Sin cambio patológico aparente				
3	Sin cambio patológico aparente				
4	Sin cambio patológico aparente				
5	Sin cambio patológico aparente				
6	Sin cambio patológico aparente				
7	Sin cambio patológico aparente				
8	Sin cambio patológico aparente				

FOTOGRAFÍAS MACROSCÓPICAS DE LOS ANIMALES DEL LOTE 2.



Fotografía 7.



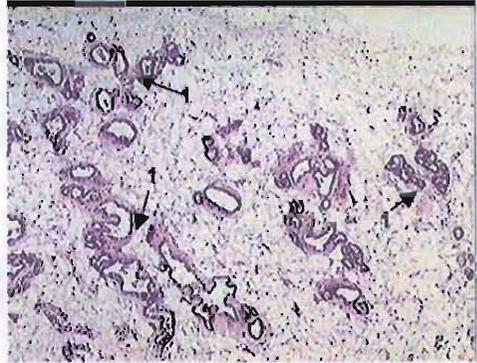
Fotografía 8.

Las fotografías 7 y 8 muestran el aspecto de los animales del lote 2: lote testigo de ubiquinona. Nótese su estado saludable, visible principalmente en una buena talla y normal desarrollo de las mamas; en general el pelaje es brillante y las mucosas con buena apariencia. Tampoco se nota congestión de vasos sanguíneos y la cavidad abdominal se observa normal (no presenta signos de edematización).

FOTOGRAFÍAS MICROSCÓPICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS LOTE 2.

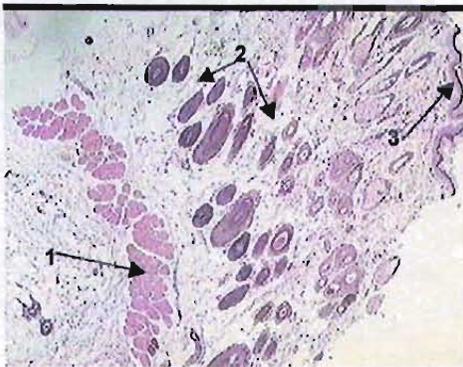


Fotografía 9. H/E 4x.

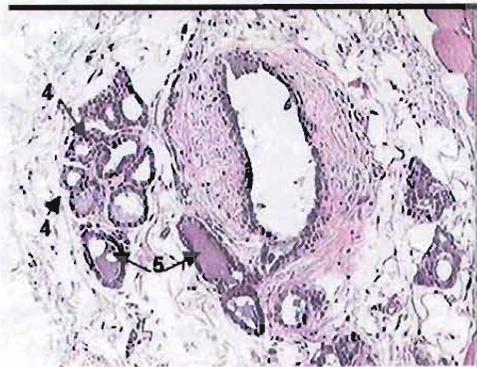


Fotografía 10. H/E 4x.

Las fotografías 9 y 10 corresponden a tejidos de glándulas mamarias normales y sanas (1) también se observan vasos sanguíneos sin alteración (2). Alrededor de las glándulas se aprecia tejido conectivo.



Fotografía 11. H/E 4x.



Fotografía 12. H/E 10x.

En la fotografía 11 se observa tejido muscular esquelético transversal (1), nervios (2), piel (3) y tejido conectivo normales. En la fotografía 12 se aprecian los conductos de las glándulas mamarias con su monocapa celular (4), se observa un poco de secreción proteica (5) por la maduración de la glándula, se aprecia también el tejido conectivo que rodea a las glándulas.

TABLA 6. LOTE 3: Resultado del análisis histopatológico cualitativo.

RATA	Adenocarcinoma diferenciado	Mitosis	Proliferación del estroma	Infiltración leucocitaria	Secreción
1	Sin cambio patológico aparente				
2	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia				
3	++	+	++	+++	++
4	++++	+	++	+	+
5	+++	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	++	+
6	++++	-	+	++	++
7	+++	++	++	+++	++++
8	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia				

FOTOGRAFÍAS MACROSCÓPICAS DE LOS ANIMALES DEL LOTE 3.

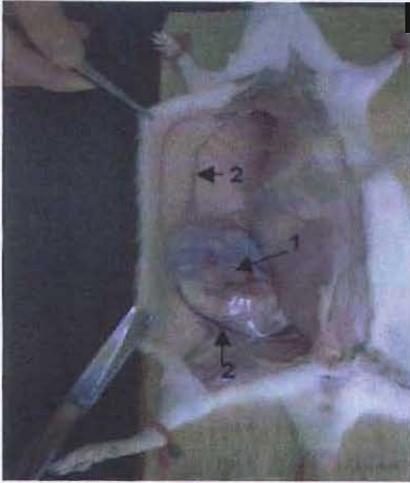


Fotografía 13.

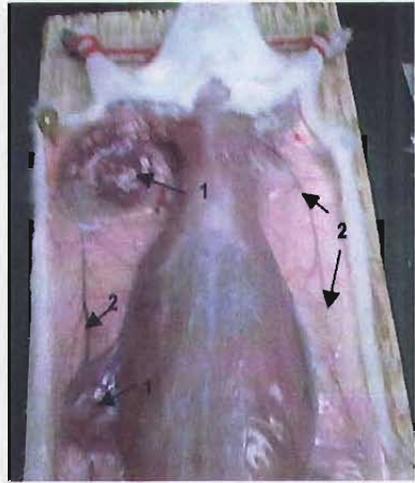


Fotografía 14.

Las fotografías 13 y 14 muestran el aspecto macroscópico de los animales que desarrollaron carcinomas. En general son animales de menor talla y peso, hay deterioro en el pelaje, presentan mucosas opacas y se aprecia con claridad los tumores de gran volumen que desarrollaron.



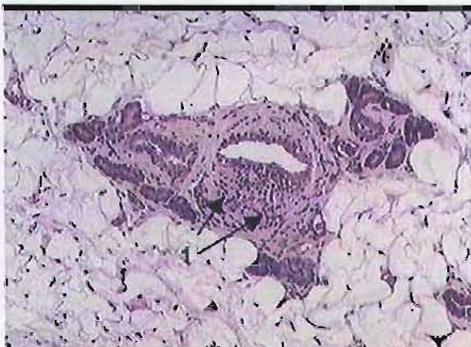
Fotografía 15.



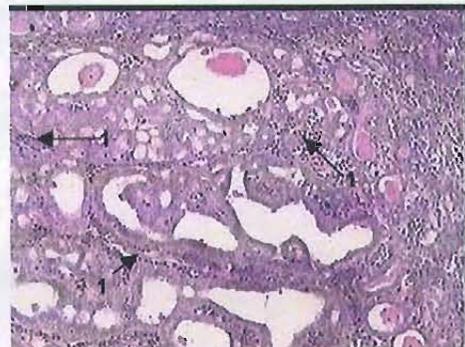
Fotografía 16.

Las fotografías 15 y 16 muestran la apariencia de los tumores desarrollados por las ratas. Se observa el gran tamaño alcanzado por los tumores (1). Nótese la gran irrigación sanguínea hacia glándulas y tumores en los cuales la angiogénesis es evidente (2). La coloración subcutánea ha cambiado drásticamente.

FOTOGRAFÍAS MICROSCÓPICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS LOTE 3.

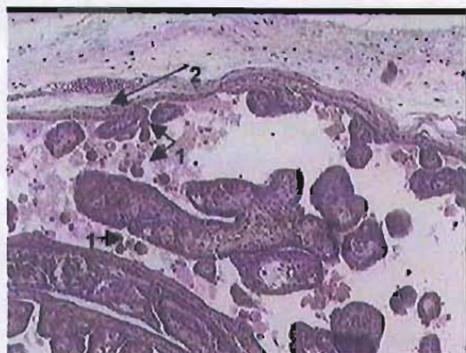


Fotografía 17. H/E 10x.

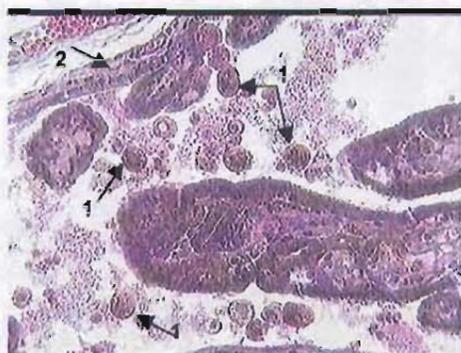


Fotografía 18. H/E 10x.

En las fotografías 17 y 18 se aprecia la infiltración hacia los tejidos, (1) . Las glándulas empiezan a perder su diferenciación para dar origen a el carcinoma lobular.



Fotografía 19. H/E 20x.



Fotografía 20. H/E 40x.

En las fotografías 19 y 20 se aprecia la infiltración leucocitaria, macrófagos espumosos (1). Se aprecia el carcinoma menos diferenciado y se empieza a formar una cápsula alrededor de las glándulas ya poco diferenciadas (2).

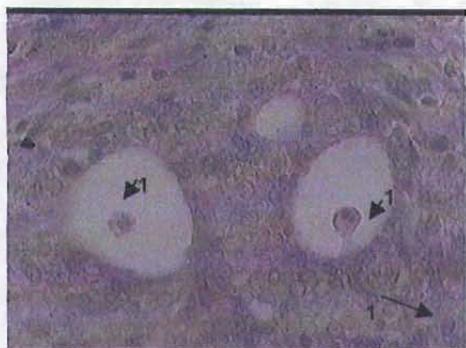


Fotografía 21. H/E 20x.

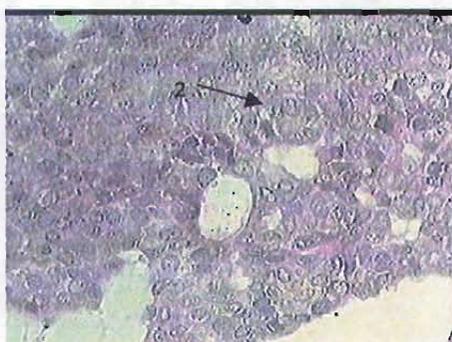


Fotografía 22. H/E 40x.

En la fotografía 21 se aprecia la angiogénesis desarrollada por el tejido tumoral, la cual permite a las células desarrollarse a gran velocidad (1). La fotografía 22 muestra la gran cantidad de mitosis el cual es un indicativo del grado de crecimiento celular (2). En ambas fotografías se aprecia con claridad como las células han perdido la diferenciación hacia células glandulares de las cuales se originaron, el tejido ya no tiene un arreglo de glándula, ya no hay secreción lo que también indica que las células han perdido esa capacidad de ser células secretoras.

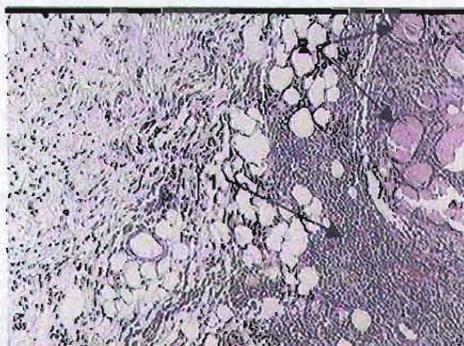


Fotografía 23. H/E 40x.

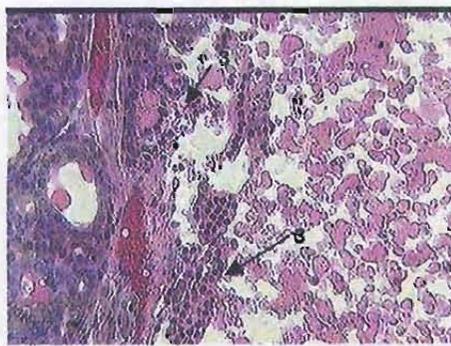


Fotografía 24. H/E 40x.

En la fotografía 23 se aprecia el carcinoma ya totalmente indiferenciado y se observa también la infiltración leucocitaria constituida por neutrófilos y monocitos (1). En la fotografía 24 se ve un carcinoma indiferenciado con gran cantidad de neutrófilos, se aprecia también una célula gigante que denota la evolución del carcinoma. (2).



Fotografía 25. H/E 10x.



Fotografía 26. H/E 40x.

La fotografía 25 muestra la gruesa capa celular que constituyen la cápsula que trata de aislar el carcinoma ya totalmente indiferenciado (1) hay secreción glandular (2). En la fotografía 26 se aprecian gran cantidad de células desprendidas del carcinoma que han escapado a la cápsula que lo rodeaba (3).

TABLA 7. LOTE 4: Resultado del análisis histopatológico cualitativo.

RATA	Adenoma Diferenciado	Mitosis	Proliferación del estroma	Infiltración leucocitaria	Secreción
1	Sin cambio patológico aparente				
2	+++	+++	+++	+++	+
3	Sin cambio patológico aparente				
4	++++	-	+++	++	++++
5	++++	-	++	++	++++
5	++++	-	++	++	-
6	++++	-	++++	+	+++
7	Sin cambio patológico aparente				
8	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia				

FOTOGRAFÍAS MACROSCÓPICAS DE LOS ANIMALES DEL LOTE 5.



Fotografía 27.

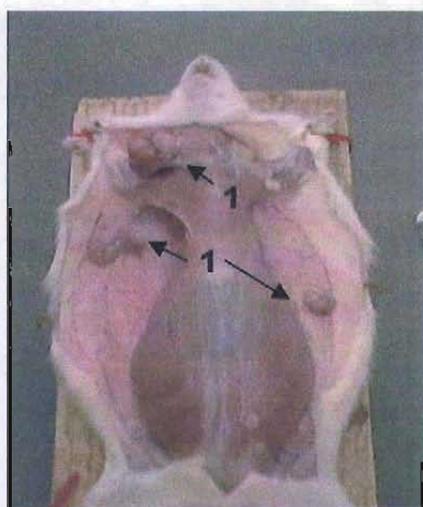


Fotografía 28.

En las fotografías 27 y 28 se nota el menor tamaño de los tumores desarrollados por los animales en el lote 4, así como una mejor apariencia física de éstos. En general son animales con bajo peso corporal y un leve deterioro en pelaje y mucosas.



Fotografía 29.



Fotografía 30.

Las fotografías 29 y 30 muestran el menor tamaño en los tumores desarrollados por los animales en el lote 4 (1). También se aprecia la vascularización subcutánea, en especial hacia los tumores.

FOTOGRAFÍAS MICROSCÓPICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS LOTE 4.

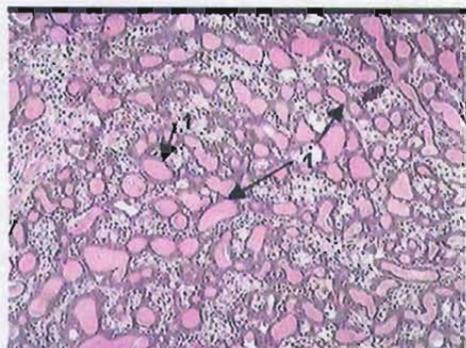


Fotografía 31. H/E 10x.

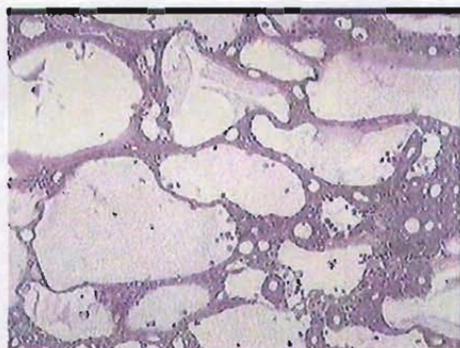


Fotografía 32. H/E 20x.

Las fotografías 31 y 32 muestran el grado de diferenciación de las células glandulares (1). La proliferación de estroma conectivo es abundante alrededor de las glándulas. Son tejidos con alteraciones morfológicas propias de tumoración incipiente.

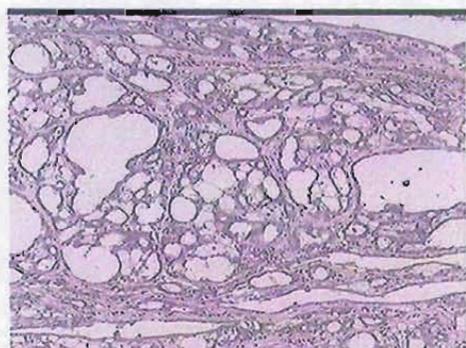


Fotografía 33. H/E 10x.

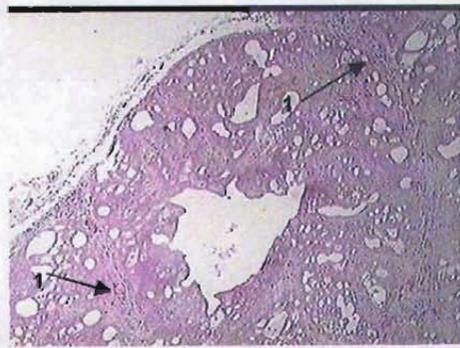


Fotografía 34. H/E 10x.

Las fotografías 33 y 34 muestran adenocarcinomas con buena diferenciación, en general entre menos diferenciación tengan las células del carcinoma se le considera más agresivo. La fotografía 33 muestra la gran cantidad de secreción proteica, otro indicativo de que estas células aún conservan la capacidad secretora de las células que les dieron origen (1).



Fotografía 35. H/E 10x.



Fotografía 35. H/E 4x.

En la fotografía 35 se aprecia la diferenciación del adenocarcinoma, aún conserva un arreglo que recuerda las estructuras glandulares de la que proviene y de la cual se ha ido indiferenciando. La fotografía 35 muestra una cápsula celular que rodea a las células del adenocarcinoma (1). En general los tejidos glandulares en este lote, no llegan a presentar un gran deterioro histopatológico tan evidente como en el lote 3 o en el lote 5.

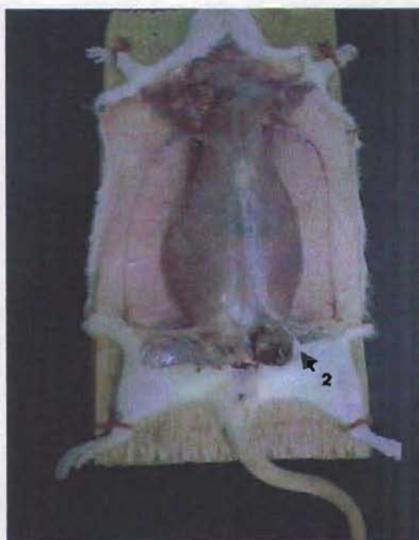
TABLA 8. LOTE 5: Resultado del análisis histopatológico cualitativo..

Rata	Adenocarcinoma diferenciado	Mitosis	Proliferación del estroma	Infiltración leucocitaria	Secreción	Necrosis
1	++++	-	-	+	-	
2	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia					
3	++	++++	++	+++	-	
3	++	++++	+	++	+	
3	+++	++++	+	++	++	
4	++	++++	++++	++++	+	++
5	Aumento de conectivo, infiltración leve focal					
6	Aumento de conectivo, infiltración leve focal					
7	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia					
8	++	+++	+	++++	+++	++
8	+	+++	+++	+++	++	+++

FOTOGRAFÍAS MACROSCÓPICAS DE LOS ANIMALES DEL LOTE 5.



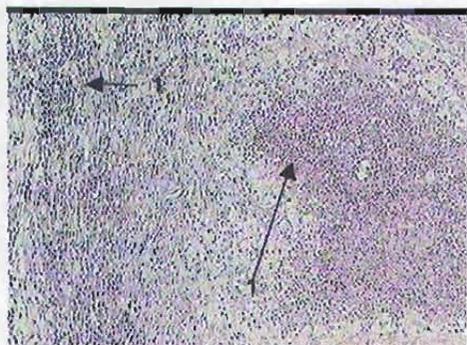
Fotografía 36.



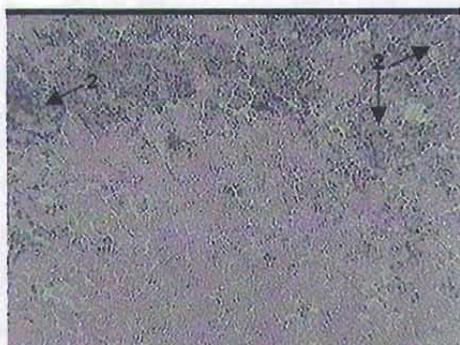
Fotografía 37.

La fotografía 36 muestra el aspecto macroscópico de una ratona del lote 5, se observa un tumor con necrosis, visible por la evidente coloración negra desarrollada en el tumor (1). La fotografía 37 muestra subcutáneamente la apariencia necrosada del tumor (2).

FOTOGRAFÍAS MICROSCÓPICAS DE LOS TEJIDOS MAMARIOS LOTE 5.

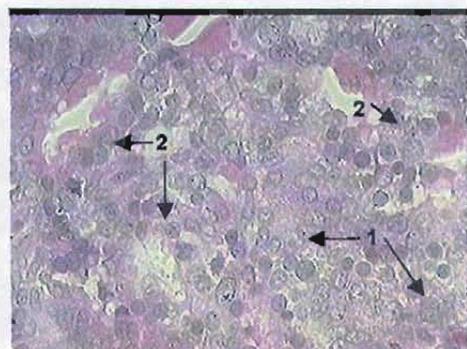


Fotografía 38. H/E 10x.

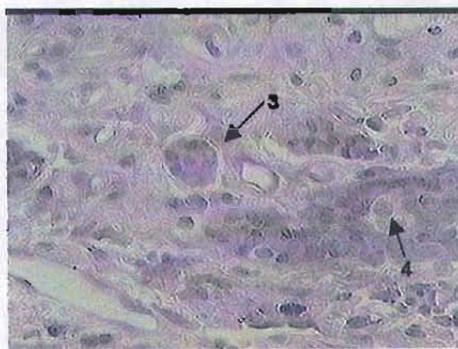


Fotografía 39. H/E 40x.

En la fotografía 38 se aprecia el adenocarcinoma totalmente indiferenciado y con amplias zonas de necrosis tumoral, hay un gran número de células de infiltración también con necrosis (1). La fotografía 39 muestra igualmente necrosis tumoral, las células han perdido la membrana nuclear y celular para desintegrarse (2).



Fotografía 40. H/E 40x.

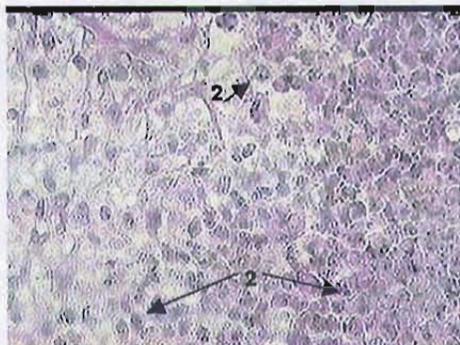


Fotografía 41. H/E 40x.

En la fotografía 40 se aprecia células cancerosas necrosadas (1), hay también gran cantidad de células leucocitarias, se aprecian varios neutrófilos. (2). La fotografía 41 muestra el resultado de la gran infiltración leucocitaria, se han fusionado macrófagos para formar una célula gigante (3), también hay presencia de neutrófilos (4).

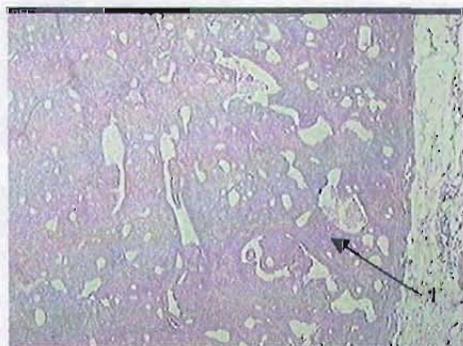


Fotografía 42. H/E 40x.



Fotografía 43. H/E 40x.

En la fotografía 42 se aprecian células de infiltración, especialmente neutrófilos, se observa una célula gigante en mitosis (1) y necrosis celular generalizada. La fotografía 43 muestra igualmente el adenocarcinoma con gran cantidad de neutrófilos (2) y células con necrosis.



Fotografía 44. H/E 40x.



Fotografía 45. H/E 4x.

La fotografía 44 muestra un adenocarcinoma con cierto grado de diferenciación celular (1). En la fotografía 45 se aprecia un adenocarcinoma con necrosis infiltrante, hay gran cantidad de células con necrosis desprendidas del carcinoma (2).

En cuanto a la proliferación del estroma se observó que el lote 4 presentó la mayor proliferación del estroma conectivo, el lote 3 con menor cantidad de proliferación en éste y el lote 5 con la menor cantidad en cuanto a proliferación del estroma conectivo. La infiltración leucocitaria presente se observó más abundantemente en los tejidos de las ratas en el lote 5, seguida por los tejidos en el lote 3 y con menos cantidad de células infiltradas en el lote 4.

Otro parámetro evaluado fue la cantidad de secreción (proteica) de las glándulas mamarias, resultando mayor la cantidad de secreción en el lote 4, en menor grado en el lote 3 y el lote 5 con la menor cantidad de secreción de éstos. También se observó la diferencia en la relación núcleo/citoplasma (en porcentaje) entre los tejidos sanos la cual era de 40/60 a diferencia de la relación núcleo/citoplasma en los tejidos con carcinomas, la cual era de 70/30. Se evaluó además el grado de mitosis presente. siendo éste un parámetro de malignidad, está reportado el lote 5 como el de mayor grado de mitosis en los adenocarcinomas, el lote 3 le sigue en cantidad de mitosis, y el lote 4 con menor número de mitosis observada.

En lo que se refiere a la congestión se observó que en los tres lotes fue poco representativa y la hemorragia se observó en los tres lotes, siendo del tipo zonal la que tuvo mayor incidencia. Los tumores de los tejidos en los tres lotes estaban encapsulados por un estrato celular, observándose con mayor número de capas celulares en el lote 3 y menor cantidad en el lote 4, en el lote 5 esta observación no fue posible, dado que por su avanzado estado de maduración fue el único lote que presentó necrosis en los tumores y éste fue el último parámetro evaluado.

Los resultados del análisis cuantitativo realizado a los tejidos mamarios se presentan a continuación en las tablas 9 a la 13 para cada lote y gráficamente en forma comparativa entre los lotes 3, 4 y 5 en las gráficas 5 a la 9. También se presentan los resultados histopatológicos completos para cada lote en gráficas 10, 11 y 12.

RESULTADO DEL ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO CUANTITATIVO.

TABLA 9. LOTE 1: Resultados del análisis histopatológico cuantitativo.

Rata	Mitosis promedio*	#células por cápsula	Infiltración	Secreción glandular**	Relación núcleo – citoplasma	Congestión sanguínea	Hemorragia
1	Sin cambio morfológico aparente						
2	Sin cambio morfológico aparente						
3	Sin cambio morfológico aparente						
4	Sin cambio morfológico aparente						
5	Sin cambio morfológico aparente						
6	Sin cambio morfológico aparente						
7	Sin cambio morfológico aparente						
8	Sin cambio morfológico aparente						

TABLA 10. LOTE 2: Resultados del análisis histopatológico cuantitativo.

Rata	Mitosis promedio*	#células por cápsula	Infiltración	Secreción glandular**	Relación núcleo – citoplasma	Congestión sanguínea	Hemorragia
1	Sin cambio morfológico aparente						
2	Sin cambio morfológico aparente						
3	Sin cambio morfológico aparente						
4	Sin cambio morfológico aparente						
5	Sin cambio morfológico aparente						
6	Sin cambio morfológico aparente						
7	Sin cambio morfológico aparente						
8	Sin cambio morfológico aparente						

TABLA 11. LOTE 3: Resultados del análisis histopatológico cuantitativo.

Rata	Mitosis promedio por campo*	#células por cápsula	Infiltración	Secreción glandular**	Relación núcleo – citoplasma	Congestión sanguínea	Hemorragia
1	---	---	No	0	70 / 30	No	No
2	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia						
3	7.6	11	Generalizada	3	70 / 30	No	Zonal
4	5.5	8	Zonal	2	70 / 30	Sí	Zonal
5	6.6	8	Generalizada	3	70 / 30	No	Zonal
6	7.6	6	Zonal	2	70 / 30	No	Focal
7	3.5	11	Focal	3	70 / 30	No	Zonal
8	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia						

TABLA 12. LOTE 4: Resultados del análisis histopatológico cuantitativo.

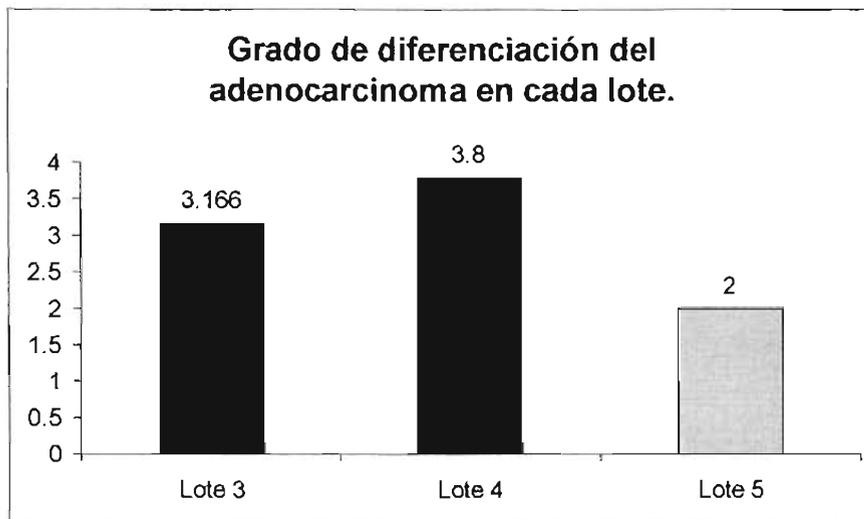
Rata	Mitosis promedio por campo*	#células por cápsula	Infiltración	Secreción glandular**	Relación núcleo – citoplasma	Congestión sanguínea	Hemorragia
1	---	---	No	0	70 / 30	No	No
2	3.1	6	Generalizada	4	70 / 30	No	Zonal
3	---	---	Zonal	2	70 / 30	No	Focal
4	3.6	7	Generalizada	4	70 / 30	No	Focal
5	4.3	6	Multifocal	3	70 / 30	No	Zonal
6	1.3	10	Generalizada	3	70 / 30	No	Zonal
7	---	---	No	3	70 / 30	No	No
8	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia						

TABLA 13. LOTE 5: Resultados del análisis histopatológico cuantitativo.

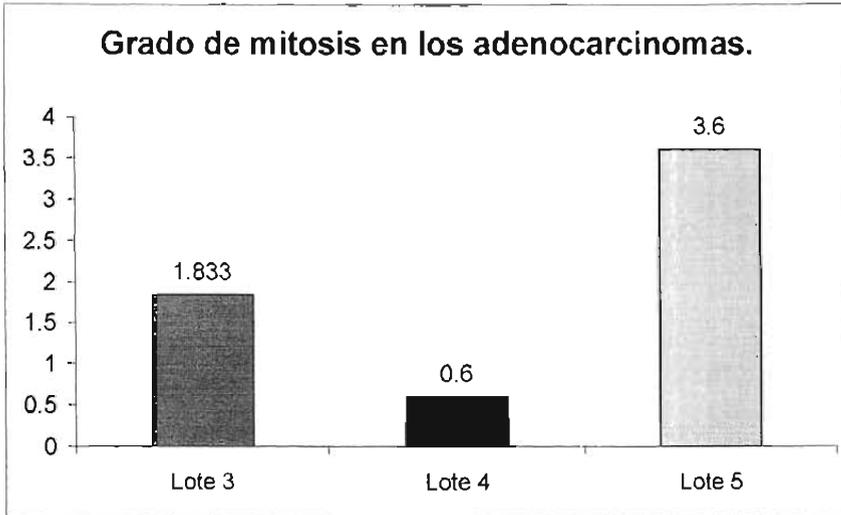
Rata	Mitosis promedio por campo*	#células por cápsula	Infiltración	Secreción glandular**	Relación núcleo – citoplasma	Congestión sanguínea	Hemorragia
1	---	---	Focal	0	70 / 30	No	No
2	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia						
3	9.1	5	Generalizada	3	70 / 30	No	Focal
4	7.3	13	Generalizada	3	70 / 30	No	No
5	8.4	---	Focal	0	70 / 30	No	Zonal
6	6.7	---	Focal	0	70 / 30	No	No
7	Encontrada muerta. No se hizo la necropsia						
8	8.6	---	Generalizada	3	70 / 30	No	Multifocal

GRÁFICAS COMPARATIVAS DE LOS RESULTADOS ENTRE LOS LOTES.

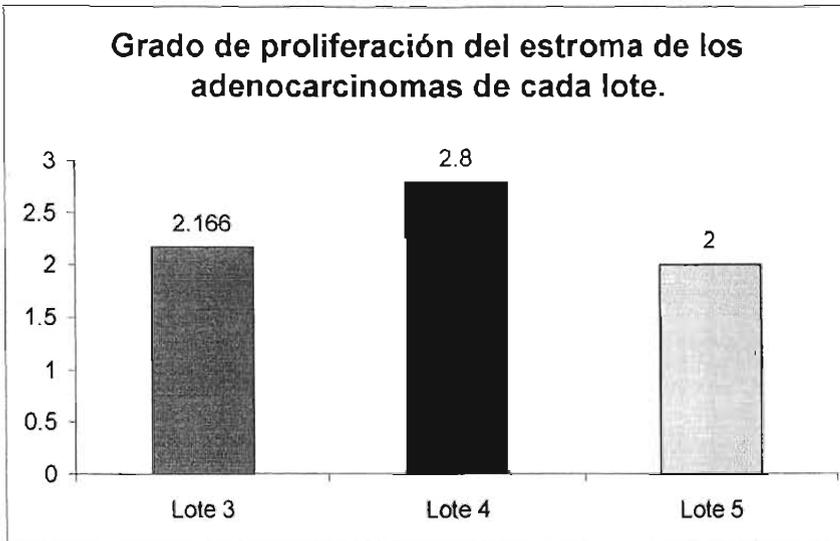
GRÁFICA 5. Diferenciación del adenocarcinoma en cada lote.



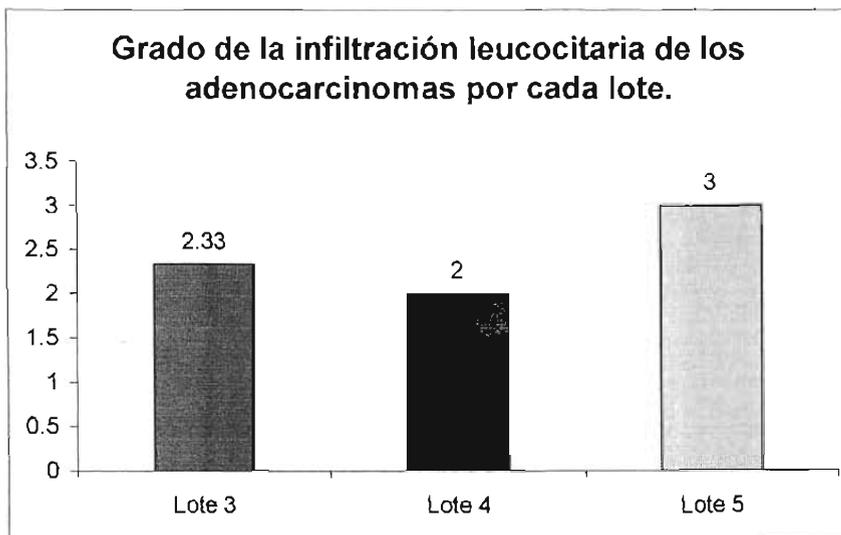
GRÁFICA 6. Grado de mitosis en los adenocarcinomas por lote.



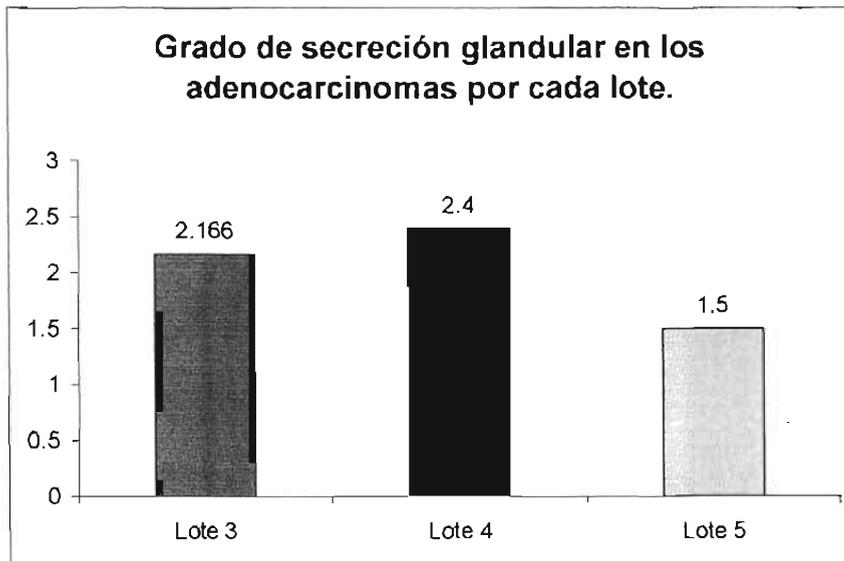
GRÁFICA 7. Proliferación del estroma en los adenocarcinomas.



GRÁFICA 8. Infiltración leucocitaria de los adenocarcinomas.

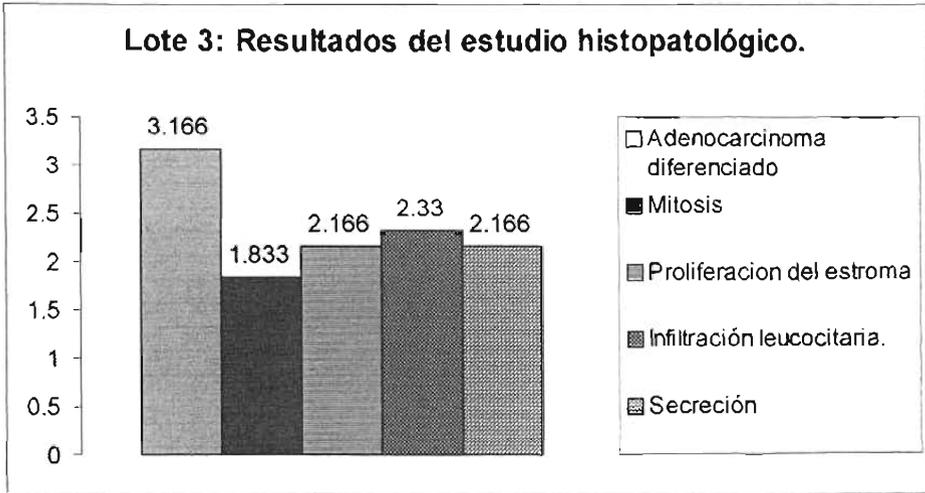


GRÁFICA 9. Secreción glandular en los adenocarcinomas.

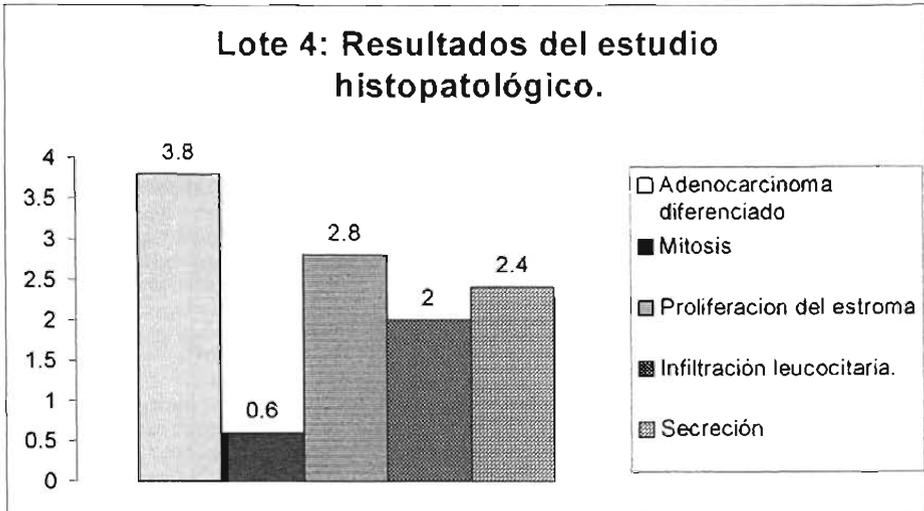


GRÁFICAS DE LOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS CUANTITATIVOS DE CADA LOTE.

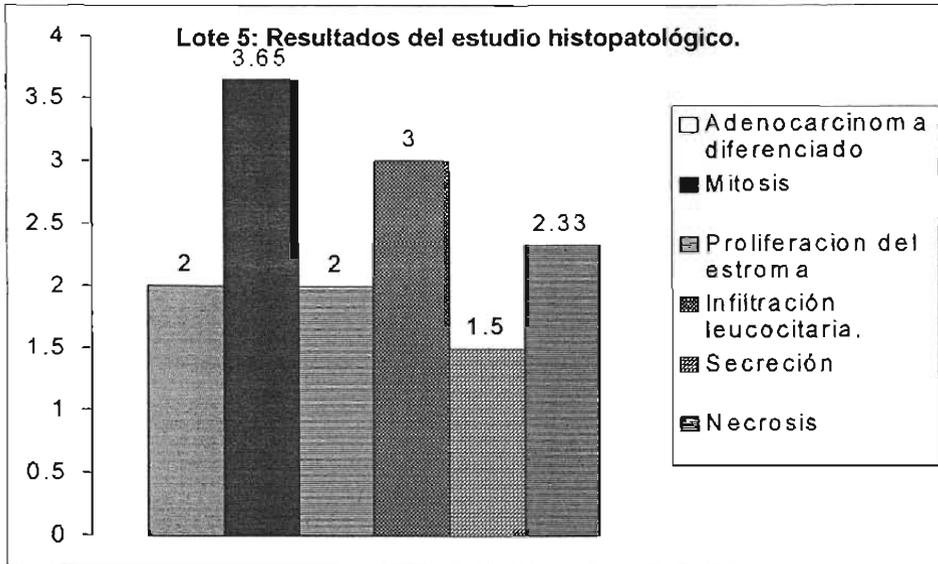
GRÁFICA 10. Resultados histopatológicos en el lote 3.



GRÁFICA 11. Resultados histopatológicos en el lote 4.



GRÁFICA 12. Resultados Histopatológicos en el lote 5.



9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El modelo de inducción de cáncer con el compuesto N-nitroso-N-Metilurea elegido para este ensayo fue comprobadamente efectivo tanto para el porcentaje de animales que desarrollaron tumores como en su selectividad hacia carcinoma mamario. Esta acción carcinogénica se debe a las propiedades químicas de la molécula, la cual es oxidante y altamente reactiva; por lo cual tiende a ganar electrones sustrayéndolos de moléculas ricas en electrones como lo son el DNA, RNA y proteínas con las cuales reacciona covalentemente, esta irreversibilidad en la reacción hacen de la NMU además de carcinogénica, una molécula mutagénica y teratogénica pues estos cambios en el material genético son heredables.

La acción metilante como mecanismo oncogénico de la N-nitroso-N-metilurea se lleva a cabo sobre la guanina ocasionando una mutación puntual, ello pudiera efectuar una mutación sobre algunos protooncogenes para transformarlos en oncogenes. Los Protooncogenes son un grupo de genes celulares que tienen un papel fundamental en el control del crecimiento y diferenciación celular y una vez activados a oncogenes se pierde dicho control sobre el crecimiento y diferenciación celular. Una consecuencia de esta pérdida en el control del crecimiento celular provoca el desarrollo de neoplasias.

Se ha encontrado el oncogen H-ras-1 en cáncer de glándula mamaria en ratas a las que se les administró NMU durante su desarrollo sexual.

El proceso de inducción tumoral descrito produjo carcinomas mamaros en los porcentajes esperados (94%) para el desarrollo del proyecto. Tras la administración de cada dosis del carcinógeno se observó que los animales de experimentación presentaban un deterioro en el estado de salud, observable en un decremento del peso corporal, actividad física y consumo del alimento. Sin embargo, el lote 4 que recibió

tratamiento simultáneo con Co-Q10 mostraba una recuperación más rápida, recuperando peso y actividad física. En general, los animales a los que se les indujo carcinomas presentaban un pelaje deteriorado, sin brillo y con pérdida de pelo, otro signo notable fue su opacidad en membranas y mucosas.

Estos signos eran de menor grado en el lote 4, esto se debió a que este lote recibió la administración de Co-Q10 desde empezada la inducción tumoral, es decir, que recibió una acción protectora por parte de la coenzima frente al carcinógeno, a diferencia del lote 5 que empezó el tratamiento sólo después de haber desarrollado los tumores, es decir, que recibió una acción terapéutica y a diferencia también del lote 3 al cual sólo se le indujo los carcinomas. Estas observaciones nos hablan de que la acción de la Co-Q10 si tiene una actividad biológica que aminora los signos evidenciados en el desarrollo del cáncer, ya sea como agente terapéutico o como agente protector.

El estudio histológico realizado a las glándulas mamarias de los animales permitieron demostrar el cambio sufrido en cada lote de experimentación, así se observó que los lotes que no recibieron inducción tumoral mostraban tejidos completamente sanos sin ningún tipo de alteración morfológica, mientras que los lotes a los que se les administró el carcinógeno desarrollaron alteraciones morfológicas desde leves hasta el desarrollo de grandes tumoraciones, con diferencias entre cada lote debido a los distintos tratamientos que recibió cada uno y al tiempo desde la administración del carcinógeno hasta el sacrificio de los animales.

Lo observado en los tejidos de glándulas mamarias analizadas en el microscopio corroboran lo observado macroscópicamente sobre la acción protectora que la ubiquinona ofreció a los lotes tratados con ésta. Esto se puede aseverar porque en general, el lote 4 que fue tratado con ubiquinona como agente protector, mostró una menor progresión en los tumores, visto como un menor número de mitosis y un mayor

grado de diferenciación celular en comparación con el lote 3 que no recibió tratamiento con ubiquinona.

Los animales del lote 5 que fueron tratados con ubiquinona como agente terapéutico en general mostraron un deterioro en el estado físico aún mayor que en el lote 3 y los tejidos de glándulas mamarias mostraron al microscopio mayor grado de necrosis tumoral en comparación con el lote 3. Sin embargo se debe tomar en cuenta el tiempo de sobrevivencia que fue considerablemente mayor en el lote 5 que en cualquier otro lote, porque los animales en el lote 3 fueron sacrificados mucho antes que en los lotes 4 y 5 debido al rápido crecimiento de los tumores, al número y tamaño de éstos, de tal modo que no habrían alcanzado el tiempo de supervivencia que alcanzó el lote 5. Estas características observadas bien se pueden atribuir al efecto de la administración de ubiquinona.

Los efectos benéficos que la ubiquinona confirió a los lotes 4 y 5, tanto como agente protector como agente terapéutico, pueden ser producidos por las cualidades que esta co-enzima presenta, ya sea como poderoso antioxidante y también por ser un inmunoestimulante.

La ubiquinona (Co-Q10) tiene un papel fundamental en el sistema antioxidante. Los agentes oxidantes son moléculas con gran afinidad a otras moléculas con sitios ricos en electrones, es decir, que son sustancias altamente reactivas, cuando dichas moléculas atacan a los fosfolípidos de las membranas celulares se genera una reacción en cadena conocida como peroxidación lipídica generando hidroperóxidos lipídicos, la acumulación de estos hidroperóxidos lipídicos en la membrana ocasiona su rompimiento y la pérdida de su función y consecuentemente el daño celular. También esta reacción en cadena puede llegar hasta proteínas y material genético ocasionando en éste último mutaciones, con lo que se origina un daño aún mayor que sólo la pérdida de la función celular, ya que la alteración en el material genético origina un daño

irreversible que se trasmite a nuevas generaciones celulares y que puede llevar a la activación de oncogenes y desarrollar células malignas o cancerosas.

La ubiquinona protege a las células de estos agentes oxidantes de diversas formas, previene la iniciación y la propagación de la peroxidación lipídica. Es la forma reducida de la ubiquinona (ubiquinol) la que desempeña la función de antioxidante al donar sus electrones a los agentes oxidantes, evita que los oxidantes peroxiden los fosfolípidos en la membrana celular, evitando así la iniciación. Además cuando esta reacción ha empezado puede donar sus electrones al radical peroxilipídico, que es una molécula intermedia entre el lípido y el hidroperóxido lipídico, deteniendo de esta forma la propagación de la reacción de peroxidación lipídica y no sólo eso, sino que actúa directamente sobre la vitamina E, regresándola de la forma del radical α -tocoferoxilo a α -tocoferol, otro agente antioxidante que protege a la célula de los efectos de los agentes oxidantes.

Otro de los mecanismos por el cual la ubiquinona puede tener un efecto benéfico sobre los animales tratados es por la acción inmunoestimulante y quizá ésta sea la que más relación tenga con el mejor aspecto físico observado en los sujetos de experimentación. La ubiquinona aumenta la energía celular y estimula a las células inmunes ya existentes, aumenta la actividad de los macrófagos y de los linfocitos "T" y lo que es de mayor importancia es que aumenta el cociente entre linfocitos CD8+ / CD4+, de tal modo que incrementa la protección frente a las células cancerosas, ya que los linfocitos CD8+ conocidos como células citotóxicas actúan directamente sobre células neoplásicas identificándolas, atacándolas y destruyéndolas.

Los resultados obtenidos fueron tratados estadísticamente mediante un análisis de varianza para corroborar si eran significativos los hallazgos encontrados en cada lote.

Se analizó el número de tumores desarrollados, el tamaño tumoral y el crecimiento por semana.

A pesar de que se observaron diferencias en los lotes de experimentación tanto macroscópica como microscópicamente y que se encuentran demostrados en los resultados y que corresponden a los resultados esperados, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Sin embargo, sí se observó diferencias en cuanto la apariencia física de los animales y de sus tejidos y lo que es más, de todos los parámetros establecidos para evaluar la malignidad de los tumores fue el lote 4 el que presentó evidencias de menor daño en cada uno de estos parámetros evaluados y a pesar de que el lote 5 tanto en apariencia física como de sus tejidos se mostró como el lote con más daño, también se debe tomar en cuenta que se mantuvo con vida por mucho más tiempo que cualquiera de los otros dos lotes.

Cabe destacar que el lote 5 en comparación con el lote 3, no desarrolló tantos tumores, y el diámetro alcanzado por los tumores fue menor.

Si se comparan los resultados obtenidos para el lote 4 y el lote 5 se encuentran mejores resultados en el lote 4, cuando se administró la ubiquinona como protector y en menor grado en el lote 5 cuando se aplica como agente terapéutico, debido quizá a que el desarrollo de los tumores en este lote ya había alcanzado un punto en el cual la ubiquinona fue menos eficaz.

Por lo que la ubiquinona sí proporciona un efecto protector y también en menor medida un efecto terapéutico contra el cáncer.

10. CONCLUSIONES

El agente carcinógeno químico N-nitroso-N-metilurea es una molécula altamente útil para desarrollar carcinomas mamarios, con una efectividad superior al 90%, además de poseer alta selectividad. Esta selectividad nos permitió desarrollar satisfactoriamente cáncer mamario en las ratas.

Se encontró que la ubiquinona administrada como un agente protector contra el desarrollo de cáncer presenta cierta efectividad, observado macroscópicamente con una mejor apariencia física de los animales y microscópicamente evidenciado con tejidos menos afectados por el carcinógeno administrado.

La ubiquinona administrada como un agente terapéutico demostró poca efectividad, macroscópicamente se observó que la apariencia y actividad física en los animales fue muy similar a la de los animales del lote testigo de cáncer, microscópicamente los tejidos se observaron con más daño. Sin embargo la sobrevivencia de estos animales fue considerablemente mayor.

Macroscópicamente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los lotes de experimentación, en tanto que microscópicamente sí se encontraron diferencias evidentes en los tejidos examinados en los diferentes lotes.

11. PROPUESTAS

Se propone para futuros trabajos, seguir probando la actividad biológica de la ubiquinona, ajustando la dosis del carcinógeno para que el desarrollo de los tumores no sea tan drástico en cuanto a velocidad y agresividad, ya que la coenzima ejerce una actividad antioxidante conjuntamente con la vitamina E, se propone para futuras investigaciones probar con la administración conjunta de ambos antioxidantes.

Otra propuesta encaminada hacia nuevos trabajos es, que dada la actividad inmunoestimulante que se le adjudica a la ubiquinona, se puede probar la acción terapéutica en el cáncer mamario combinando esta coenzima con oligoelementos como Se, Zn y Mn cuyas deficiencias provocan una reacción inmune deficiente.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Aberg E.L, Aberg F y col.: **Distribution and redox states of ubiquinones in rat and human tissues**. Arch Biochem Biophys 1992;295: 230-234.
2. **Agentes carcinógenos**. http://escuela.med.puc.cl/publ/patol_097.html (vi: 05-03-04).
3. Alberts, et. al., Biología molecular de la célula, 3ª Edición, Ed. Omega, España, 1999.
4. Alleva R, Tomasetti M y col.: **The roles of coenzyme Q10 and vitamin E on the peroxidation of human low density lipoprotein subfraction**. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92: 9388-9391.
5. **Antioxidantes y cáncer**.
<http://www.canales.laverdad.es/cienciaysalud/559.html> (vi: 05-03-04).
6. Artuch R, C. Colomé, M.ªA. Vilaseca, M. Pineda, J. Campistol, **Ubiquinona: metabolismo y funciones. Deficiencia de ubiquinona y su implicación en las encefalomiopatías mitocondriales. Tratamiento con ubiquinona**, REV NEUROL, 1999; 29: 59-63
7. Atar D, Mortensen SA, Flachs H y col.: **Coenzyme Q10 protects ischemic myocardium in an open chest swine model**. Clin Invest 1993;71(8 Suppl): S103-S111.
8. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA: **The effect of coenzyme Q10 on infarct size in a rabbit model of ischemia/reperfusion**. Cardiovasc Res 1996;32: 861-868.
9. **Cáncer**. <http://www6.gratisweb.com/mednat/cancer.htm> (vi: 03-03-04).
10. **Cáncer de mama**. <http://www.iudexeus.uab.es/apacien/salud/mama/cont.html> (vi: 07-03-04).

11. **Cáncer de mama: Factores de riesgo.**
<http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama6.html>
 (vi: 09-03-04).
12. **Cáncer de seno.** <http://geocities.com/HotSprings/Villa/1315/brcamex.htm>
 (vi: 13-03-04).
13. **Cáncer de seno (mama).** <http://geosalud.com/cancer/cancerdemama>
 (vi: 07-03-04).
14. **Cáncer de seno o mama.**
<http://www.saluhoy.com/htm/mujer/articulo/can/seno> (vi: 10-03-04).
15. **Cáncer de seno; ¿ Qué saber del cáncer de seno?.**
http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_enfermedades_ca_seno.htm
 (vi: 13-03-04).
16. **Cáncer inflamatorio de seno.** <http://www.glama.org/pdq2.htm> (vi: 20-03-04).
17. **Cáncer: sus causas.**
[http://www.americasalud.com.uy/hwpsec03.exe?O,0,,0,102,125,1138,1,](http://www.americasalud.com.uy/hwpsec03.exe?O,0,,0,102,125,1138,1)
 (vi: 15-04-04).
18. **Carcinogénesis.**
<http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/158/pagina/1/carcinogenesis.html>
 (vi: 29-05-04).
19. Chello M, Mastroroberto P y col.: **Protection by coenzyme Q10 from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting.** Ann Thorac Surg 1994;58: 1427-1432.
20. Cope Mark B., Steele, Isao Eto, Margaret M. Juliana, Donald L. Hill and Clinton J. Grubbs. **Prevention of methylnitrosourea-induced mammary cancers by 9-cis-retinoic acid and/or vitamin D3.** Oncology Reports, 2002, vol. 9, pag. 533-537.
21. Corzo Maricela, Tania Romero, María E. Viloría, Jesús Camacho, José Núñez. **Induction of mammary cancer in rats: Chemoprevention and**

- inmunomodulation.** Revista Científica, FCV-LUZ, 2001, vol. 11, No. 4, pag. 355-366.
22. Crane, F.L., Hatefi, Y., Lester, R:L and Widmer, C. (1957) *Biochim. Biophys, Acta* 25,220-221
 23. Crescenti E, Croci M. Bergoc R, Rivera E. **Efecto de oligoelementos y fosfolipasas en el tratamiento de carcinomas mamarios experimentales.** *PREN. MÉD. ARG.*, 80, 114, 1993
 24. Dallner G., Pabel J. Sindelar. **Regulation of ubiquinone metabolism.** *Free Radical Biology and Medicine.* 2000.
 25. **Diccionario Médico Biológico (histórico y etimológico) de Helenismos.** <http://clasicas.usal.es/dicciomed> (vi: 08-04-04).
 26. Encyclopedia of Clinical Toxicology. Editor: Irving S. Rossoff, The Parthenon Publishing Group. U.S.A. 2002, pag.692
 27. Ernster L, Dallner G: **Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function.** *Biochim Biophys Acta* 1995;1271: 195-204.
 28. **Factores exógenos en la carcinogénesis.** <http://www.med.ufro.cl/recursos/patologia2001/CD/cd13ka.htm> (vi: 03-03-04).
 29. Folkers K, Langsjoen PH, Langsjoen P: **Therapy with coenzyme Q10 in patients with heart failure who are eligible or ineligible for a transplant.** *Biochem Biophys Res Comm* 1992;182: 247-253.
 30. Folkers K. , Lockwood K. , Moesgaard S. **Partial and complete regression of breast cancer in patients in relation to dosage of coenzyme Q₁₀.** *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 1994, vol. 199, No.3, pag. 1504-1508
 31. Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen SA: **Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82: 901-904.

32. Forsmark-Andree P, Ernster L: **Evidence for a protective effect of endogenous ubiquinol against oxidative damage to mitochondrial protein and DNA during lipid peroxidation.** Mol Asp Med1994;15: (Suppl)S73-S81.
33. Frei B, Kim MC, Ames BN: **Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations.** Proc Natl Acad Sci USA 1990;87: 4879-4883.
34. **Genes, Oncogenes y Genes supresores.**
<http://www.aeu.es/Ponencias/sole/capitulo5.htm> (vi: 27-05-04).
35. Genova M., Milena Merlo Pich, Anna Lisa Biondi, Andrea Bernacchia, Anna Falasca, Carla Bovina, Gabriella Formiggini, Giovanna Parenti Castelli, Giorgio Lenaz. **Mitochondrial production of oxygen radical species and the role of coenzyme Q as an antioxidant.** Experimental Biology and Medicine. 2003, vol.228, pag.506-513.
36. Goldstein, A., et. al. Farmacología. 2a.ed. Ed. Limusa, México 1990, cap.11
37. Handbook of data on organic compounds. 3a.ed, volume V. Editors: David R. Lide, G.W.A. Milne. Ed. CRC Press, U.S.A. 1994, pag.5202.
38. Hano O, Thompson Gorman SL, Zweier JL y col.: **Coenzyme Q10 enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces Ca²⁺ overload during postischemic reperfusion.** Am J Physiol 1994;266 (6Pt2): H2174-H2181.
39. Harrison, Medicina interna, 4^a.ed, Ed. Prensa Médica Mexicana, México 1976, pag 32-35
40. Henryk S. Taper and Marcell Roberfroid. **Influence of inulin and oligofructose on breast cancer and tumor growth.** Universidad Católica de Louvain, UCL-BCTC 7369, B-1200 Brussels, pag. 1488s-1491s
41. **Hispanic Women y Cáncer.**
http://www.fp.arizona.edu/masrc/hispanic_womencancer_de_seno.htm
 (vi:17-02-04).

42. Hofman- Bang C, Rehnqvist N y col.: **Coenzyme Q10 as an adjunctive in treatment of congestive heart failure.** JACC 1992;19: 216A.
43. Hokaiwado Naomi, Makoto Asamoto, young-Man Cho, Katsumi Imaida, Tomoyuki Shirai. **Frequent c-Ha-ras gene mutations in rat mammary carcinomas induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine.**, Cancer Letters. 2001, vol 163, pag 187-190
44. Jaramillo R., Bravo Luis E., Edwin Carrascal, Oscar Tamayo. **Expresión de receptores hormonales frente a indicadores pronósticos en carcinoma de mama.** Colomb. Med. 2002, vol.33, pag.156-161.
45. Judy WV, Folkers K, Hall JH: **Improved long term survival in coenzyme Q10 treated chronic heart failure patients compared to conventionally treated patients.** In Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10, eds Folkers K, Littarru GP, and Yamagami T. 1991;6: 291-298.
46. Judy WV, Stogsdill WW y col.: **Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery.** Clin Investig 1993;71: S155-161.
47. Kaikkonen J., Tomi-Pekka Tuomainen, Kristina Nyssönen, Jukka T. Salonen. **Coenzyme Q10: absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels.** Free Radical Research. 2002, vol.36, (4), pag.389-397.
48. Kamikawa T, Kobayashi A, Yamashita T y col.: **Effects of coenzyme Q10 on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris.** Am J Cardiol 1985;56: 247-251.
49. Klug, W. S. and Cummings, M.R., Essentials of Genetics. Chapter 19. Macmillan publishing Company 1993.
50. Kwong L.K., Sergey Kamzalov, Igor Rebrin, Anne-Cécile V. Bayne, Chandan K. Jana, Paul Morris, Michael J. Forster, Rajindar S. Sohal. **Effects of coenzyme Q10 administration on its tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat.** Free Radical Biology and Medicine. 2002.

51. **La Coenzima Q10, su función en la cadena de transporte de electrones y su aplicación en las enfermedades neurodegenerativas.**
<http://www.antioxidantes.com.ar/12> (vi: 08-03-04).
52. Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K: **Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10.** Proc Natl Acad Sci USA 1985;82: 4240-4244.
53. Lass A., Sanjiv Agarwal, Rajindar S. Sohal. **Mitochondrial ubiquinona homologues, superoxide radicals generation, and longevity in different mammalian species.** The Journal of Biological Chemistry. 1997, vol.272, No.31, pag.19199-19204.
54. Lawrence M. Tierney, JR., MD, Stephen J. Mc Phee, MD, Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 35^{ED}. Ed. El Manual Moderno SA de CV. México 1999, pag. 61-63, 627-639.
55. Lee Winnie M, Suying Lu, Alan Medline and Michael C. Archer. **Suceptibility of lean and obese zucker rats to tumorigenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea.** Cancer Letters, 2001, vol. 162, Issue 2, pag. 155-160.
56. Lenaz Giorgio. **Quinone specificity of complex I.** Biochimica et Biophysica Acta. 1998, vol.1364 pag.207-221.
57. Lenaz Giorgio. **The Mitochondrial Production of Reactive Oxygen Species: Mechanisms and Implications in Human Pathology.** IUBMB Life, 2001, vol.52, pag. 159-164.
58. Maite Hernández M, María de los Ángeles Ríos H. **Oncogenes y Cáncer.** Rev. Cubana Oncol. 1999; 15(2): 131-139.
59. **Manual de Patología General. Cáncer.**
http://www.escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral/Patol_104.html
 (vi: 05-03-04).
60. Marasco Silvana, Salvatore Pepe y Franklin L. Rosenfeldt. **Empleo clínico de la coenzima Q10** , Cardiac Surgical Research Unit Baker Medical Research Institute & Alfred Hospital. Melbourne, Australia

61. **Marcadores tumorales y biología del cáncer de mama.**
<http://usuarios.lycos.es/jonathan/carusso/studies0.html.htm> (vi: 22-05-04).
62. Martín G, G. Melito, E. Rivera, E. Levin, C. Davio, G. Gricco, N. Andrade, R. Caro, R. Bergoc. **Effect of tamoxifen on intraperitoneal N-nitroso-N-methylurea induced tumors.** Cancer Letters, 1996, vol. 100, pag. 227-234
63. Martínez J. Merchán, M. L. Sala, G. Renedo, J. Fernández-Pascual y A. Bullón, **Carcinogenesis y Nitrosoamidas**, PATOLOGIA. vol. VII. pags. 225-230. julio 1974
64. Matasushima T, Sueda T y col.: **Protection by coenzyme Q10 of canine myocardial reperfusion injury after preservation.** J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103: 945-951.
65. Matsumoto H, Miyawaki F y col.: **Effect of Coenzyme Q10 pretreatment on myocardial preservation.** Heart Transplantation. 1984;3: 160-165.
66. Mitchel P: **Protonmotive redox mechanism of the cytochrome b-c1 complex in the respiratory chain: protonmotive ubiquinone cycle.** FEBS Lett 1975 Aug 1;56(1): 1-6.
67. Mohr D, Bowry VW y col.: **Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation.** Biochim Biophys Acta 1992;1126: 247-254.
68. Mortensen SA, Vadhanavikit S, Muratsu K y col.: **Coenzyme Q10: clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure.** Int J Tissue React 1990;12: 155-162.
69. Mullany CJ, Darling GE, Pluth JR y col.: **Early and late results after isolated coronary artery bypass surgery in 159 patients aged 80 years and older.** Circulation 1990;82 (5 Suppl): IV229-IV236.

70. Nakamura T, Sanma H y col.: **Transfer of exogenous coenzyme Q10 to the inner membrane of heart mitochondria in rats.** In: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol 2. 1980 Elsevier/North Holland Biomedical Press.
71. **National Cancer institute.**
http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/cancer_de_seno_y_embarazo/pad (vi: 07-03-04).
72. Nayler WG: The use of coenzyme Q10 to protect ischemic heart muscle. In: **Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10.** Yamamura Y, Folkers K, Ito (Eds.) Elsevier/North Holland Press;NY. 1980;2: 409-424.
73. **Oncogenes.** <http://huarpe.com/gen/grado/programa/onco.html>
 (vi: 06-03-04).
74. **Oncogenes:** <http://www.monografias.com/trabajos12/fisio/fisio?shtml>
 (vi: 15-04-04).
75. Papucci L, Nicola Schiavone, Ewa Witort, Martino Donnini, Andrea Lapucci, Alessio Tempestini, Lucia Fornigli, Sandra Zecchi-Orlandini, Giovanni Orlandini, Giuseppe Carella, Rosario Brancato, Sergio Capaccioli. **Coenzyme Q10 prevents apoptosis by inhibiting mitochondrial depolarization independently of its free radical scavenging property.** Biol. Chem. 2003, vol.278, Issue 30. pag.28220-28228.
76. Passi Siro, De Pita Ornella, Puddu Pietro, Littarru Jean Paolo. **Lipophilic antioxidants in human sebum and aging.** Free Radical Research., 2002, vol.36, (4), pag. 471-477.
77. Pérez-Cardenas Enrique, Juan López-Cueto, Gabriel Ortiz Villalobos, Rocio Rendón, Abelardo Meneses, Isabel Zeichner, Alejandro López-Cueto E, Alvaro Osornio. **Influencia de la ingestión de grasas y la administración de estradiol en el desarrollo de carcinoma mamario inducido con DMBA en ratas.** Cancerología, 1993, vol. 39, No. 1, pag. 1744-1747.
78. **Principales enfermedades de nuestro tiempo- Cáncer.**
<http://personales.ya.com/erfac/llamaca.htm> (vi: 13-03-04).

79. ¿Qué es el cáncer? <http://www.linfoma.net/v2/home2.php?p=7>
(vi: 08-04-04).
80. **Radiaciones ionizantes, no ionizantes y cáncer.**
http://www.tuotromedico.com/temas/radiaciones_no_ionizantes.htm
(vi: 17- 04-04).
81. Rivera E.S., N. Andrade, G. Martin, G. Melito, G. Gricco, N. Mohamad, C. Dabio, R. Caro, R.M. Bergoc. **Induction of mammary tumors in rat by intraperitoneal injection of NMU: histopathology and estral cycle influence.** Cancer Letters, 1994, vol. 86, pag. 223-228.
82. Robbins, S.L., Cotran, R.S., Patología Estructural y Funcional., 3a.ed., Ed. Interamericana, México 1998, capítulo 25.
83. Robert. H. Tamarin, Principios de Genética, Ed. Reverté, España, 1996.
84. Schested P, Heidt P y col.: **Normal levels of coenzyme Q10 in patients awaiting cardiac transplantation.** Transpl Proceed 1993;25: 2365-2367.
85. Shirai K, Yoshiko Uemura, Manabu Fukumoto, Tetsuya Tsukamoto, Rhett Pascual, Satyabrata Nandi, Airo Tsubura. **Synergistic effect of MNU and DMBA in mammary carcinogenesis and H-ras activation in female Sprague Dawley rats.**, Cancer Letters, 1997, vol. 120, pag 87-93.
86. Sunamori M, Tanak H, Maruyama T y col.: **Clinical experience of coenzyme Q10 to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization.** Cardiovasc Drugs Ther 1991;5: S297-300.
87. Taggart DP, Jenkins M y col.: **Effects of short term supplementation with coenzyme Q10 on myocardial protection during cardiac operations.** Ann Thorac Surg 1996;61: 829-833.
88. Takahashi Hideki, Yoshiko Uemura, Iezo Nakao, Airo Tsubura. **Induction of mammary carcinomas by the direct application of crystalline N-methyl-N-nitrosourea onto rat mammary gland.** Cancer Letters, 1995, vol. 92, pag. 105-111.

89. Tanaka J, Tominaga R y col.: **Coenzyme Q10. The prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement.** Ann Thorac Surg 1982;33: 145-151.
90. Teplitzky S.R. , T.L. Kiefer, Q. Cheng, P.D. Dwivedi, K. Moroz, L. Myers, M. B. Anderson, A. Collins, J. Dai, L. Yuan, L.L. Spriggs, D.E. Blask, S.M. Hill, **Chemoprevention of NMU-induced rat mammary carcinoma with the combination of melatonin and 9-cis-retinoic acid.**, Cancer Letters, 2001, vol. 168, pag. 155-163.14.
91. Tomono Y, Hasegawa J, Seki T y col.: **Pharmacokinetic study of deuterium-labeled coenzyme Q10 in humans.** Int J Pharmacol Therap Toxicol 1986;24: 536-541.
92. Turunen M., E. Swiezewska, T. Chojnacki, P. Sindelar, G. Dallner. **Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism.** Free Radical Research., 2002, vol.36, (4), pag. 437-443.
93. Weber C, Jakobsen TS y col.: **Effect of dietary coenzyme Q10 as an antioxidant in human plasma.** Mol Aspect Med 994;15(suppl): S97-S102.
94. Whitman GJ, Niibori K, Yokoyama H y col.: **The mechanism of coenzyme Q10 as a therapy for myocardial ischemia reperfusion injury.** Mol Asp Med 1997;18 Suppl: S195-S203.
95. **World Health Organization.**
<http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/es/> (vi: 11-04-04).
96. Yokoyama H, Lingle DM, Crestanello JA y col.: **Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect.** Surgery 1996;120: 189-196.

APÉNDICES

APÉNDICE I. TABLAS DE CONTROL TUMORAL POR SEMANA

TABLA 14. LOTE 3: Testigo de inducción de cáncer.

Rata	Ubi- ca- ción	SEMANAS DE REGISTRO																						
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
1	-	†																						
2	3-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	†	
3	8-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.9	2.2	3.1	3.9									
	6-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.8	1.3	2.1	†								
	4-I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.7	1.0	1.5									
4	6-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5									
4	1-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.9	1.0	1.2	1.3	1.3	1.3	1.4	†	
5	CaMilPI																							
5	8-D	-	-	-	-	-	0.5	0.9	1.0	1.3	2.5	2.5	3.9	†										
	2-D	-	-	-	-	-	-	-	0.7	1.5	2.8	2.9	3.1											
6	8-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.8	1.3	1.3	1.4	1.7	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9		
	6-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.8	1.3	1.3	1.4	1.7	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9		
	2-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.8	1.3	1.3	1.4	1.7	1.8	1.9	1.9	1.9	†	
6	1-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	†	
6	1-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	†	
6	1-I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	†	
7	6-I	-	-	-	-	-	0.7	0.9	1.1	1.1	1.3	1.8	1.8	2.0	2.5	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6		
7	1-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.8	1.1	1.4	1.8	2.1	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2		
7	1-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0		
8	2-D	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.7	1.3	1.8	1.9	2.8	2.8	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9	2.9		
8	1-C	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.6	0.8	1.1	1.1	1.7	1.9	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1		

Ubicación = Según el mapeo descrito con anterioridad.

- = Sin tumor presente

* = Tumor que dejó de ser palpable

† = Sacrificada y con necropsia

‡ = Encontrada muerta y sin hacer necropsia

** = Tumor que se quitó el animal

TABLA 15. LOTE 4: Lote problema: Tratamiento con Co-Q10 simultáneo a la inducción de cáncer.

Rata	Ubi- ca- ción	SEMANAS DE REGISTRO																									
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27			
1	MiLoCo	†																									
2	CaCo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	1.0	†									
3	MdPd	-	**	**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	MiLo	2-I	-	-	-	-	-	-	-	0.7	0.9	1.3	1.7	1.8	2.1	2.2	2.5	2.4	2.4	2.4	2.4	2.3	†				
5	6-D												0.5	0.6	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2					
	8-I												-	0.5	0.6	0.7	1.1	1.3	1.3	1.5	1.6	2.5					
	2-D																0.6	1.5	1.5	1.8	1.9	2.1	†				
	1-I																-	0.8	1.5	1.6	1.8	1.8	2.5				
6	5-D																										
	7-C								0.7	0.9	1.3	1.4	1.7	1.8	2.0	2.1	2.2	2.4	2.4	2.5	2.6	2.5					
8	1-I																1.6	1.6	1.9	2.0	2.1	2.1	†				
	8-D																0.3	0.4	1.0	0.4	0.5	0.5	0.5				
7	MiCo	-	-	-	-	-	†																				
8	8-I																										
	4-D																										
	6-I																										

Ubicación = Según el mapeo descrito con anterioridad
 - = Sin tumor presente
 * = Tumor que dejó de ser palpable
 † = Sacrificada y con necropsia
 ‡ = Encontrada muerta y sin hacer necropsia
 ** = Tumor que se quitó el animal

TABLA 16. LOTE 5: Lote problema: Tratamiento con Co-Q10 posterior a la inducción de cáncer.

Rata	Ubi- ca- ción	SEMANAS DE REGISTRO																										
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28			
1	CaMdPd	†	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2	PI	-	-	-	‡	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	CaLoPi	7-I	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.7	0.9	1.0	1.1	1.1	1.8	2.0	2.0	2.2	2.3	2.4	2.4	2.8	3.1	3.3	3.3		
		3-D	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4	1.5	1.5		
4	PICo	2-D	-	-	-	-	-	-	-	0.5	1.0	1.0	0.9	1.5	1.9	2.0	2.4	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.1	2.2	2.2		
		2-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.8	1.3	1.4	2.1	2.1	2.4	2.5	2.9	3.1	**	**	**	**		
		7-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.5	1.5	1.4	*	*			
		2-C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4	1.8			
		3-I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.3			
5	CaMIloCo	3-I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.7	0.7	0.9			
6	MdLoCo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
7	MdCo	2-C	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.8	1.3	1.8	2.0	1.9	1.6	1.6	1.7	1.6	-	-	-	-	-	-		
		3-I	-	-	-	-	-	-	-	-	0.6	0.7	1.0	1.1	1.2	1.3	1.6	1.5	1.5	1.5	‡	-	-	-	-	-		
		8-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.7	0.9	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-	-	-		
8	MIPiCo	3-D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.5	0.8	1.1	1.6	2.5	3.8	4.9	†	†			
		3-I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5			

Ubicación = Según el mapeo descrito con anterioridad

- = Sin tumor presente

+ = Tumor que dejo de ser palpable

† = Sacrificada y con necropsia

‡ = Encontrada muerta y sin hacer necropsia

** = Tumor que se quitó el animal

**APÉNDICE II. INCREMENTO SEMANAL DEL DIÁMETRO TUMORAL
(contando las semanas a partir de que se detectó el tumor)**

TABLA 17. LOTE 3: Testigo de inducción de cáncer.

RATA	INCREMENTO SEMANAL DEL DIÁMETRO TUMORAL EN cm, POR TUMOR DE CADA RATA																	
	1	2	3		4		5		6		7		8					
tumor	3-D	8-D	6-D	4-I	1-D	8-D	2-D	8-D	6-C	2-D	1-D	1-I	6-I	1-D	1-C	2-D	1-C	
Semanas																		
1	0.5	0.5	0.6	0.7	0.5	0.7	0.5	0.5	0.7	0.6	0.5	0.9	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6
2	0	0.4	0.2	0.3	0	0.2	0.4	0.3	0.1	0	0.3	0	0.2	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
3	0	1.3	0.5	0.5	0.1	1.3	0.5	1.1	1.1	0.7	**	0.1	0.2	0.3	0.2	0.6	0.3	0.3
4	0.1	0.9	0.8	-	0.2	0.3	0.1	0	0.2	0.2	**	0.3	0	0.3	0.1	0.5	0	0
5	0	0.8	-	-	0.1	1.2	0.2	0.1	0.2	*	**	-	0.2	0.4	0	0.1	0.6	0.6
6	0.1	-	-	-	0	0	-	0.3	0.2	*	**	-	0.5	0.3	-	0.9	0.2	0.2
7	-	-	-	-	0	1.4	0.1	0.1	*	*	**	-	0	0.1	-	0	0.2	0.2
8	-	-	-	-	0.1	-	0	0	*	*	-	-	0.2	-	-	0.1	-	-
9	-	-	-	-	-	-	0.1	0	*	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-
Promedio	0.116	0.78	0.525	0.5	0.25	0.175	0.557	0.62	0.416	0.375	0.4	0.325	0.236	0.314	0.22	0.362	0.3	0.3

* Tumor que dejó de ser palpable

** Tumor que se quitó el animal

TABLA 18. LOTE 4: Lote problema: Tratamiento con Co-Q10 simultáneo a la inducción de cáncer.

RATA	INCREMENTO SEMANAL DEL DIÁMETRO TUMORAL EN cm, POR TUMOR DE CADA RATA															
	1	2	3	4	5			6			7	8				
tumor		5-D		2-I	6-D	8-I	2-D	1-I	5-D	7-C	1-I	8-D		8-I	4-D	6-I
Semanas		-0.6 0.4 -	No desarrollo ningún tumor	0.7 0.2 0.4 0.4 0.1 0.3	0.5 0.1 0.2 0.1 0 0	0.5 0.1 0.4 0.2 0.1 0	0.6 0.9 0 0.3 0.1 0.2	0.8 0.7 0.1 0.2 0 0.7	0.7 0.5 -	0.7 0.2 0.4 0.1 0.3 0.1 0.2 0.1 0.5 0.2 0	0.7 0.1 0.3 0.2 0.1 0.1 0.5 -0.2 0	0.3 0.1 0.6 -0.6 0.1 0 0	Sacrificada antes de completar la dosis de 3 tomas del carcinógeno, por ello no desarrollo ningún tumor	0.5 0.3 0.1 0 0.5 0.1 0.1 0 0 0 0 0.1	0.6 0 0.2 0.2 0	0.7 0.2 0.6 0 -
Promedio	---	0.5	---	0.017	0.12	0.27	0.35	0.416	0.6	0.166	0.175	0.71	---	0.15	0.1	0.375

* Tumor que dejó de ser palpable

** Tumor que se quitó el animal

TABLA 19. LOTE 5: Lote problema: Tratamiento con Co-Q10 posterior a la inducción de cáncer.

RATA	INCREMENTO SEMANAL DEL DIÁMETRO TUMORAL EN cm, POR TUMOR DE CADA RATA																
	1	2	3		4			5	6	7		8					
tumor	7-I	3-D	2-D	2-C	7-C	2-C	3-I	3-I	No desarrollo ningún tumor			2-C	3-I	8-D	3-D	3-I	
Semanas																	
1	0.5	0.5	0.5	0.5	1.5	0.5	1.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.2	0.5	0.5
2	0.2	0	0.5	0	0	0	0.4	-	0	0	0.3	0.3	0.1	0.3	0.2	0.3	0
3	0.2	0.5	0	0.3	0	0.5	0.5	-	0.2	0	0.5	0.5	0.3	0.2	0	0	0
4	0.1	0	-0.1	0.5	-0.1	-	-	-	0	0	0.5	0.1	0.1	-0.1	0.3	0.3	-
5	0.1	0	0.6	0.2	*	0.2	*	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0	0.2	0.3	0.3	-
6	0	0.1	0.4	0.7	*	0	-	-	0.2	0.7	0.2	0.1	0.1	-0.1	0.1	0.5	0.5
7	0	0	0.1	0	-	0	-	-	0	0	0	0.1	0.1	0	0.1	0.9	1.3
8	0.7	0.1	0	0.3	-	0.3	-	-	0.3	0.3	0.3	0.1	0	0	1.1	1.3	1.1
9	0.2	0	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1	0	0.1	0.1	0.9	1.3
10	0	0	-0.1	0.4	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.1	0	0.1	0.1	1.3	1.1
11	0.2	0.1	-0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0	0.1	0.1	1.3	1.1
12	0.1	0	0	**	0	**	**	**	**	**	**	0	0	0	0	0	0
13	0.1	0	0	**	0	**	**	**	**	**	**	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	**	0	**	**	**	**	**	**	0	0	0	0	0	0
15	0.4	0.1	-0.1	**	0.1	**	**	**	**	**	**	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
16	0.3	0.1	0.1	-	0.1	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
17	0.2	-	0	-	0.2	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
Promedio	0.194	0.093	0.129	0.29	0.35	0.76	0.5	0.18	---	---	---	0.16	0.15	0.137	0.544	0.16	0.16

* Tumor que dejó de ser palpable

** Tumor que se quitó el animal

APÉNDICE III. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1) Análisis estadístico (ANOVA), para determinar si existe diferencia significativa entre el número de tumores desarrollados por rata, en los lotes experimentales 3, 4 y 5

	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	
	X ₁	X ₂	X ₃	
	1	1	2	
	4	0	5	
	1	1	1	
	2	5	0	
	5	3	3	
	3	3	2	
	2			
Σ	18	13	13	T _{..} = 44

Tumores desarrollados por cada rata

	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
	(X ₁) ²	(X ₂) ²	(X ₃) ²
	1	1	4
	16	0	25
	1	1	1
	4	25	0
	25	9	9
	9	9	4
	4		
Σ	60	45	43

Valores al cuadrado de los tumores desarrollados por cada rata

N = 19 (total de datos)

t = 3 (número de tratamientos)

n = (número de datos en cada tratamiento)

$$SST = \sum \sum X_{ij}^2 - \frac{T_{..}^2}{N} = (60+45+43) - \left(\frac{(44)^2}{19} \right) = (148 - 101.8947) = 46.1053$$

$$SSTr = \sum \frac{T_j^2}{n_j} - \frac{T_{..}^2}{N} = \left(\frac{(18)^2}{7} + \frac{(13)^2}{6} + \frac{(13)^2}{6} \right) - \frac{(44)^2}{19} =$$

$$= ((46.2857 + 28.1666 + 28.1666) - 101.8947) = 0.7242$$

$$SSE = SST - SSTr = (46.1053 - 0.7242) = 45.3811$$

TABLA DE ANOVA.

Fuente de variación	SS	g.l	M.S.	Fc	F _α α = 0.05
Tratamiento	SSTr 0.7242	Numerador (t - 1) 2	$MSTr = \frac{SSTr}{t - 1}$ 0.3621	$Fc = \frac{MSTr}{MSE}$ 0.1276	3.63
Error	SSE 45.3811	Denominador (N - t) 16	$MSE = \frac{SSE}{N - t}$ 2.8363		
Total	SST 46.1053	(N - 1) 18			

PRUEBA DE HIPÓTESIS.

- 1) $H_0 : \mu_{.1} = \mu_{.2} = \mu_{.3}$ (el tratamiento No influye)
 $H_A : \text{No todos los } \mu_{.j} \text{ son iguales}$ (el tratamiento Si influye)

2) Usando $\alpha = 0.05$

3) Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$

4) Conclusión:

Como $F_c (0.1274) < F_\alpha (3.63)$ Se acepta H_0 .

“El tipo de tratamiento No influye en el número de tumores desarrollados por rata en cada lote”

2) Análisis estadístico (ANOVA), para determinar si existe diferencia significativa entre el diámetro máximo (en cm) alcanzado de cada tumor desarrollado por las ratas, en los lotes experimentales 3, 4 y 5

LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
X ₁	X ₂	X ₃
0.7	1.0	3.3
3.9	2.5	1.5
2.1	1.2	2.4
1.5	2.5	3.1
1.5	2.1	2.3
1.4	2.5	1.5
3.9	2.1	0.5
3.1	2.6	0.9
1.9	2.1	2.0
2.5	1.0	1.6
1.5	1.8	1.0
0.8	1.0	4.9
1.3	1.5	0.5
2.6		
2.2		
1.1		
2.9		
2.1		

Σ	37	23	25.5	T..= 85.5
---	----	----	------	-----------

LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
(X ₁) ²	(X ₂) ²	(X ₃) ²
0.49	1.0	10.89
5.21	6.25	2.25
4.41	1.44	5.76
2.25	6.25	9.61
2.25	4.41	5.29
1.96	6.25	2.25
15.21	1.44	0.25
9.61	6.76	0.81
3.61	4.41	4.0
6.25	1.0	2.56
2.25	3.24	1.0
0.64	1.0	24.01
1.69	2.25	0.25
6.76		
4.84		
1.21		
8.41		
4.41		

Σ	91.4	45.7	68.93
---	------	------	-------

Diámetro máximo alcanzado por cada tumor

Valores al cuadrado de los diámetros máximos desarrollados por cada tumor

N = 44 (total de datos)

t = 3 (número de tratamientos)

n = (número de datos en cada tratamiento)

$$SST = \sum \sum X_{ij}^2 - \frac{T^2}{N} = (91.46+45.7+68.93) - \left(\frac{(85.5)^2}{44} \right) = (206.09 - 166.1420) = 39.948$$

$$SSTr = \sum \frac{T_j^2}{n_j} - \frac{T^2}{N} = \left(\frac{(37)^2}{18} + \frac{(23)^2}{13} + \frac{(25.5)^2}{13} \right) - \frac{(85.5)^2}{44} =$$

$$= ((76.055 + 40.692 + 50.019) - 166.1420) = 0.624$$

$$SSE = SST - SSTr = (39.948 - 0.624) = 39.324$$

TABLA DE ANOVA.

Fuente de variación	SS	g.l	M.S.	Fc	F α $\alpha = 0.05$
Tratamiento	SSTr 0.624	Numerador (t - 1) 2	$MSTr = \frac{SSTr}{t - 1}$ 0.312	$Fc = \frac{MSTr}{MSE}$ 0.3253	3.23
Error	SSE 39.324	Denominador (N - t) 41	$MSE = \frac{SSE}{N - t}$ 0.9591		
Total	SST 39.948	(N - 1) 43			

PRUEBA DE HIPÓTESIS.

- 1) $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ (el tratamiento No influye)
 $H_A : \text{No todos los } \mu_j \text{ son iguales}$ (el tratamiento Si influye)
- 2) Usando $\alpha = 0.05$
- 3) Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$
- 4) Conclusión:

Como $F_c (0.3253) < F_\alpha (3.23)$ Se acepta H_0 .

"El tipo de tratamiento No influye en el diámetro máximo alcanzado de cada tumor desarrollado por las ratas en cada lote."

3) Análisis estadístico (ANOVA), para determinar si existe diferencia significativa entre el incremento semanal (en cm) del diámetro tumoral, en los lotes experimentales 3, 4 y 5

LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
X ₁	X ₂	X ₃
0.116	0.5	0.194
0.78	0.017	0.093
0.525	0.12	0.129
0.5	0.27	0.29
0.25	0.35	0.35
0.175	0.416	0.76
0.557	0.6	0.5
0.62	0.16	0.18
0.172	0.175	0.16
0.416	0.071	0.15
0.375	0.15	0.137
0.4	0.1	0.544
0.325	0.375	0.16
0.236		
0.314		
0.22		
0.362		
0.3		

Σ	6.643	3.31	3.647	T..= 13.6
---	-------	------	-------	-----------

Incremento semanal en el diámetro de los tumores.

LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
(X ₁) ²	(X ₂) ²	(X ₃) ²
0.0134	0.25	0.0376
0.6084	0.000289	0.00864
0.2756	0.0144	0.0166
0.25	0.0729	0.0841
0.0625	0.1225	0.1225
0.0306	0.1730	0.5776
0.3102	0.36	0.25
0.3844	0.0275	0.0324
0.0296	0.0306	0.0256
0.173	0.00504	0.0225
0.1406	0.0225	0.0187
0.16	0.01	0.2959
0.1056	0.1406	0.0256
0.0557		
0.0985		
0.0484		
0.1310		
0.09		

Σ	2.9678	1.2294	1.5179
---	--------	--------	--------

Valores al cuadrado del incremento Semanal de los tumores

N = 44 (total de datos)

t = 3 (número de tratamientos)

n = (número de datos en cada tratamiento)

$$SST = \sum \sum X_{ij}^2 - \frac{T^2}{N} = (2.9678 + 1.2294 + 1.5179) - \left(\frac{(13.6)^2}{44} \right) = (5.7151 - 4.2036) = 1.5115$$

$$SSTr = \sum \frac{T_j^2}{n_j} - \frac{T^2}{N} = \left(\frac{(6.643)^2}{18} + \frac{(3.31)^2}{13} + \frac{(3.647)^2}{13} \right) - \frac{(13.6)^2}{44} = ((2.4516 + 0.8427 + 1.0231) - 4.2036) = 0.1138$$

$$SSE = SST - SSTr = (1.5115 - 0.1138) = 1.3977$$

TABLA DE ANOVA.

Fuente de variación	SS	g.l	M.S.	Fc	F α $\alpha = 0.05$
Tratamiento	SSTr 0.1138	Numerador (t - 1) 2	$MSTr = \frac{SSTr}{t - 1}$ 0.0569	$Fc = \frac{MSTr}{MSE}$ 1.6691	3.23
Error	SSE 1.3977	Denominador (N - t) 41	$MSE = \frac{SSE}{N - t}$ 0.03409		
Total	SST 1.5115	(N - 1) 43			

PRUEBA DE HIPÓTESIS.

- 1) $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$ (el tratamiento No influye)
 $H_A : \text{No todos los } \mu_j \text{ son iguales}$ (el tratamiento Si influye)

2) Usando $\alpha = 0.05$

3) Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$

4) Conclusión:

Como $F_c (1.6691) < F_\alpha (3.23)$ Se acepta H_0 .

“El tipo de tratamiento No influye en el incremento semanal de los tumores desarrollados por rata en cada lote”

4) Análisis estadístico (ANOVA), para determinar si existe diferencia significativa entre el periodo de latencia (en semanas) para la aparición de los tumores de las ratas, en los lotes experimentales 3, 4 y 5

	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	
	X ₁	X ₂	X ₃	
	18	18	11	
	13	11	12	
	14	14	11	
	15	15	13	
	16	18	22	
	16	18	25	
	9	22	27	
	10	9	23	
	13	12	13	
	15	17	13	
	16	12	15	
	17	14	17	
	20	20	23	
	8			
	12			
	14			
	10			
	11			
Σ	247	200	225	T..= 672

	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
	(X ₁) ²	(X ₂) ²	(X ₃) ²
	324	324	121
	169	121	144
	196	196	121
	225	225	169
	256	324	484
	256	324	625
	81	484	729
	100	81	529
	169	144	169
	225	289	169
	256	144	225
	289	196	289
	400	400	529
	64		
	144		
	196		
	100		
	121		
Σ	3,571	3,252	4,303

Periodo de latencia (en semanas) de los tumores.

Valores al cuadrado del periodo de latencia (en semanas) de los tumores

N = 44 (total de datos)

t = 3 (número de tratamientos)

n = (número de datos en cada tratamiento)

$$SST = \sum \sum X_{ij}^2 - \frac{T^2}{N} = (3,571+3,252+4,303) - \left(\frac{(672)^2}{44} \right) = (11,126 - 10,263.2727) = 862.7273$$

$$SSTr = \sum \frac{T_j^2}{n_j} - \frac{T^2}{N} = \left(\frac{(247)^2}{18} + \frac{(200)^2}{13} + \frac{(225)^2}{13} \right) - \frac{(672)^2}{44} = ((3,389.3888 + 3,076.9230 + 3,894.2307) - 10,263.2727) = 97.2698$$

$$SSE = SST - SStr = (862.7273 - 97.2698) = 765.4575$$

TABLA DE ANOVA.

Fuente de variación	SS	g.l	M.S.	Fc	F α $\alpha = 0.05$
Tratamiento	SStr 97.2698	Numerador (t - 1) 2	$MStr = \frac{SSTr}{t - 1}$ 48.6349	$Fc = \frac{MStr}{MSE}$ 2.605	3.23
Error	SSE 765.4575	Denominador (N - t) 41	$MSE = \frac{SSE}{N - t}$ 18.6696		
Total	SST 862.7273	(N - 1) 43			

PRUEBA DE HIPÓTESIS.

- 1) $H_0 : \mu_{.1} = \mu_{.2} = \mu_{.3}$ (el tratamiento No influye)
 $H_A : \text{No todos los } \mu_{.j} \text{ son iguales}$ (el tratamiento Si influye)

2) Usando $\alpha = 0.05$

3) Se rechaza H_0 si $F_c > F_\alpha$

4) Conclusión:

Como $F_c (2.605) < F_\alpha (3.23)$ Se acepta H_0 .

“El tipo de tratamiento No influye en el periodo de latencia tumoral en los lotes tratados”