



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA
**ANÁLISIS DE GLICOPROTEÍNA ALFA 1-ÁCIDA
COMO PROBABLE BIOMARCADOR
PARA CÁNCER DE MAMA**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTA
JOEL JIMÉNEZ RAYO



MÉXICO, D.F.

2015



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI
VOCAL: NATIVIDAD GARCÍA ESCAMILLA
SECRETARIO: LILIANA GARCÍA ORTIZ
1er. SUPLENTE: LUZ MARÍA DEL ROCÍO VALDES GÓMEZ
2° SUPLENTE: JULIO CÉSAR MARTÍNEZ ÁLVAREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Lilibiana García Ortiz

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. José Gutiérrez Salinas

SUSTENTANTE:

Joel Jiménez Rayo

La realización del presente proyecto fue gracias al financiamiento del CONACyT (Fondo Sectorial en Salud)-Salud-2012-01-181582, que fue otorgado a la Dra. Liliana García Ortiz

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3. ANTECEDENTES.....	3
3.1. CÁNCER.....	3
3.1.1. <i>Cáncer de mama</i>	4
3.1.1.1. Definición y clasificación.....	4
3.1.1.2. Epidemiología.....	6
3.1.1.3. Etiología.....	7
3.1.1.4. Manifestaciones clínicas.....	8
3.1.1.5. Diagnóstico.....	9
3.1.1.6. Tratamiento.....	10
3.1.1.7. Prevención.....	11
3.2. ESTRÉS OXIDATIVO.....	12
3.3. ESTRÉS OXIDATIVO EN EL CÁNCER.....	13
3.3.1. <i>Daño oxidativo a proteínas</i>	13
3.3.1.1. Proteínas carboniladas como un potencial biomarcador de daño oxidativo.....	13
3.4. GLICOPROTEÍNA ALFA 1-ÁCIDA.....	15
3.4.1. <i>Estructura de AGP</i>	15
3.4.2. <i>Lipocalinas</i>	17
3.4.3. <i>Expresión y regulación hepática de AGP</i>	19
3.4.4. <i>Expresión y regulación extra-hepática de AGP</i>	22
3.4.5. <i>Funciones biológicas de AGP</i>	26
3.4.5.1. Propiedades inmunomoduladoras.....	26
3.4.5.2. Propiedades pro y anti-inflamatorias <i>in vitro</i>	27
3.4.5.2.1. Efecto en neutrófilos.....	27
3.4.5.2.2. Efecto en plaquetas.....	28
3.4.5.3. Inducción de citocinas.....	29
3.4.5.4. Efecto en cicatrización de lesiones.....	31
3.4.5.5. Efectos <i>in vivo</i>	31
3.4.5.6. Unión de fármacos a AGP.....	33
4. OBJETIVOS.....	36
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	36
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
5. HIPÓTESIS.....	37
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
6.1. TIPO DE ESTUDIO.....	38
6.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	38
6.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	38
6.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	38
6.5. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	38
6.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	39
6.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	39
6.8. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN PARA TODOS LOS CASOS EN QUE:.....	40
6.9. COMITÉ DE ÉTICA EN HUMANOS.....	40
6.10. METODOLOGÍA.....	40
6.10.1. <i>Cuantificación de AGP mediante nefelometría</i>	40
6.10.2. <i>Cuantificación de grupos tiol mediante método tipo ELISA</i>	41
6.10.3. <i>Detección de carbonilos en proteínas mediante método tipo ELISA</i>	41

6.10.4. <i>Análisis estadístico</i>	42
7. RESULTADOS	43
7.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS PACIENTES CON CAMA	43
7.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS DE LAS MUJERES SANAS Y CON CAMA	46
7.3. PROPORCIÓN DE ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS QUE PRESENTARON LAS MUJERES CON CAMA	47
7.4. CUANTIFICACIÓN DE AGP SÉRICA	48
7.5. CUANTIFICACIÓN DE GRUPOS TIOL Y GRUPOS CARBONILOS	49
8. DISCUSIÓN	51
9. CONCLUSIÓN	54
10. PERSPECTIVAS	55
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
12. ANEXO 1	61
13. ANEXO 2	63
14. PUBLICACIÓN	65

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. EL DESARROLLO DEL CAmA EN SU ETAPA INICIAL ES LOCALIZADO IN SITU (5).....4

FIGURA 2. RAMIFICACIONES DESCRITAS EN LOS 5 SITIOS DE GLICOSILACIÓN EN AGP (48)..... 16

FIGURA 3. REPRESENTACIÓN DE LA ESTRUCTURA LINEAL DE LAS LIPOCALINAS (6)..... 18

FIGURA 4. ELEMENTOS REGULADORES IMPLICADOS EN LA EXPRESIÓN DEL GEN AGP (6). 21

FIGURA 5. UBICACIÓN DE LA NEOPLASIA EN LA MAMA. 43

FIGURA 6. DIAGNÓSTICO QUE PRESENTARON LAS MUJERES CON CAmA. 43

FIGURA 7. PROPORCIÓN DE GANGLIOS AFECTADOS EN LAS MUJERES CON CAmA. 44

FIGURA 8. PROPORCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS MAMOGRAMAS DE LAS MUJERES CON CAmA. 44

FIGURA 9. PROPORCIÓN DE RECEPTORES A ESTRÓGENOS EN LAS MUJERES CON CAmA..... 44

FIGURA 10. PROPORCIÓN DE RECEPTORES A PROGESTERONA EN LAS MUJERES CON CAmA. 45

FIGURA 11. PROPORCIÓN DE RECEPTORES A HER-2 EN LAS MUJERES CON CAmA. 45

FIGURA 12. PROPORCIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO EN MUJERES CON CAmA. 45

FIGURA 13. PROPORCIÓN DE ANTECEDENTES DE CÁNCER EN MUJERES CON CAmA. 46

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN HISTOPRONÓSTICA SCARFF-BLOOM-RICHARDSON. 10

TABLA 2. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS Y CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS MUJERES SANAS
Y CON CÁMERA..... 46

TABLA 3. ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS QUE PRESENTARON LAS MUJERES CON CÁMERA..... 47

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. CONCENTRACIONES OBTENIDAS EN LA CUANTIFICACIÓN DE AGP SÉRICA..... 48
GRÁFICA 2. CONCENTRACIONES OBTENIDAS EN LA CUANTIFICACIÓN DE GRUPOS TIOL..... 49
GRÁFICA 3. CONCENTRACIONES OBTENIDAS EN LA CUANTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS CARBONILADAS.. 50

ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxirribonucleico
ADP	adenosín difosfato
AGP	Glicoproteína alfa 1-ácida
AM	macrófagos alveolares
AMP _c	adenosín monofosfato cíclico
APP _s	proteínas de fase aguda
APRE	elemento de respuesta de fase aguda
AR	ácido retinoico
ARN	ácido ribonucleico
ARN _m	ARN mensajero
ATP	adenosín trifosfato
C/EBP	CCAAT/proteína de unión a potenciador
C/EBP β	CCAAT/proteína de unión a potenciador beta
C/EBP δ	CCAAT/proteína de unión a potenciador delta
CaMa	cáncer de mama
ConA	concavalina A
Cys	cisteína
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
DNP	2,4-dinitrofenilhidrazona
DRE	elementos reguladores distales
DSS	dextran sulfato de sodio
ELISA	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima
fMLP	formil-metionil-leucil-fenilalanina
GR	receptores de glucocorticoides
GRE	elementos de respuesta a glucocorticoides
HNE	hidroxinonenal
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
HO [•]	radical oxidrilo
HUVEC	cultivos de células endoteliales microvasculares humanas
IgG	inmunoglobulina G
IL-1	interleucina-1
IL-1 β	interleucina-1 beta
IL-2	interleucina-2
IL-6	interleucina-6
IFN	interferón

IFN γ	interferón gamma
kb	kilobases
kDa	kilodaltones
LPS	lipopolisacárido
NeuAc	ácido neuramínico
NK	células naturales asesinas
NO	óxido nítrico
N ₂ O ₃	trióxido de dinitrógeno
O ₂ ^{••}	superóxido
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONOO ^{••}	peroxinitrito
OPS	Organización Panamericana de la Salud
OZ	zymosan opsonizado
P II	neumocitos II
PAF	factor activador de plaquetas
Pb	pares de bases
PBM	monocitos de sangre periférica
PGD ₂	prostaglandina D ₂
PGE ₂	prostaglandina E ₂
pH	potencial de hidrógeno
PHA	fitohemaglutinina
pI	punto isoeléctrico
PKA	proteína cinasa A
PKC	proteína cinasa C
PMA	acetato de forbol miristato
PWM	mitógeno de hierba carmín
RE	retículo endoplasmático
ROS	especies reactivas de oxígeno
RNS	especies reactivas de nitrógeno
SRC	regiones estructuralmente conservadas
SRU	unidad de respuesta a esteroides
TGF β	factor de crecimiento
TNF	factor de necrosis tumoral
TNF- α	factor de necrosis tumoral-alfa
TIF1 β	factor transcripcional intermediario-beta

1. RESUMEN

Investigaciones recientes, fundamentadas en estudios epidemiológicos sostienen que el cáncer de mama (CaMa) es un gran problema de salud pública, ya que la mortalidad y morbilidad han presentado un incremento en los últimos años.

Uno de los principales temas a nivel mundial es el mejoramiento y la ampliación del tamizaje, encaminado a promover la detección temprana, es por ello que promover una nueva técnica serológica para detectar de manera temprana el CaMa, con bajo costo y accesible a cualquier nivel socioeconómico podría representar una solución a los problemas diagnósticos, pronósticos y financieros de esta enfermedad. Se propone que los niveles séricos de AGP sirvan como biomarcadores potenciales para el diagnóstico y seguimiento del curso clínico de la enfermedad.

Las concentraciones obtenidas en la cuantificación de AGP sérica mediante nefelometría resultaron: 80.11 mg/dL en mujeres aparentemente sanas y 92.95 mg/dL en pacientes con CaMa con una $p= 0.0044$ respecto al grupo control; las concentraciones obtenidas en la cuantificación de grupos tiol se determinaron a partir de la absorbancia, resultando 0.4609 mmoles/mL para mujeres aparentemente sanas y 1.506 mmoles/mL para pacientes con CaMa y $p= < 0.0001$ respecto al grupo control; las concentraciones determinadas en la cuantificación de proteínas carboniladas se obtuvieron mediante la ley de Lambert-Bear, resultando 40.53 μM en mujeres aparentemente sanas y 67.67 μM para pacientes con CaMa y $p= 0.0001$ respecto al grupo control.

En el presente trabajo se determinó que la concentración de AGP sérica es mayor en mujeres con CaMa que en mujeres aparentemente sanas, con la finalidad de que esta proteína pudiera servir como un biomarcador de apoyo para el diagnóstico y pronóstico en mujeres con CaMa. Así mismo se determinó que las concentraciones séricas de tioles y proteínas carboniladas en pacientes con CaMa se presentan en mayor cantidad evidenciando un incremento al daño celular.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un importante problema de salud pública no solo en México sino también a nivel mundial.

Ciertos factores como la herencia, exposición a productos químicos y radiaciones ionizantes, infecciones virales y traumas son capaces de originar cáncer en un porcentaje de los individuos (1-3). Dentro de este amplio grupo de enfermedades se encuentra el CaMa que es un padecimiento que ha alcanzado el primer lugar en defunciones a nivel nacional en mujeres mayores de 40 años. El CaMa es provocado por la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células que constituyen el sistema ductolobulillar terminal (6-8).

Con la finalidad de detectar de manera temprana el inicio de la enfermedad y de esta manera reducir el número de víctimas, aumentar la probabilidad de recuperar la salud y mejorar la calidad de vida del paciente; se han buscado alternativas. Se sabe que la AGP aumenta su concentración sérica durante patologías como el cáncer, específicamente en CaMa, ya que esta proteína es sintetizada en células del tejido mamario (48).

Por lo tanto, el presente trabajo tiene el objetivo de estudiar, cuantificar y analizar los niveles séricos de la proteína AGP en un grupo de pacientes (mujeres con CaMa) y un grupo control (mujeres sanas). De esta manera, mediante la medición de los niveles séricos de AGP, se podría ayudar a la detección temprana de CaMa y servir como un auxiliar en la vigilancia de recurrencia de la enfermedad. Los estudios publicados demuestran que cuanto más alta es la concentración de AGP, mayor es la probabilidad de que haya CaMa.

3. ANTECEDENTES

3.1. Cáncer

El término “cáncer” es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. El cáncer es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos; el cáncer, que puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, se clasifica en función del tejido y de la célula de origen.

Existen cientos de formas distintas, siendo tres los principales subtipos:

1. Los sarcomas, que proceden del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo.
2. Los carcinomas, que proceden de tejidos epiteliales como la piel o los epitelios que tapizan las cavidades y órganos corporales, así como de los tejidos glandulares de la mama y de la próstata.
3. Las leucemias y los linfomas que incluyen los cánceres de los tejidos formadores de las células sanguíneas.

Los carcinomas incluyen algunos de los cánceres más frecuentes: los de estructura similar a la piel se denominan carcinomas de células escamosas, los que tienen una estructura glandular se denominan adenocarcinomas, las leucemias y los linfomas, producen inflamación de los ganglios linfáticos, invasión del bazo y de médula ósea, y sobreproducción de células blancas inmaduras (1-3). A menudo, el cáncer se disemina de su localización primaria (parte del cuerpo en donde comenzó el cáncer) hacia órganos distantes reproduciendo ahí el tumor, proceso denominado metástasis; para diseminarse las células tumorales deben ser capaces de romper sus lazos con la estructura cohesiva del tejido de origen. La adhesión entre las células se reduce por la pérdida de proteínas de anclaje que las mantiene unidas, por ejemplo, E-cadherina. La pérdida de esta proteína en tumores puede darse por varios mecanismos, incluyendo mutaciones genéticas o silenciamiento epigenético del gen que la codifica.

Al cáncer se le designa según su localización primaria, sin importar a que otras partes del cuerpo se haya propagado. Cuando el lugar primario no puede ser determinado, se le llama cáncer de origen primario desconocido o cáncer de origen primario oculto (4-5).

3.1.1. Cáncer de mama

3.1.1.1. Definición y clasificación

El CaMa es una enfermedad en donde la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células que constituyen la anatomía de la glándula mamaria forman un tumor, en forma de nódulo o masa. Debido a que las células no responden de manera adecuada a las señales que controlan su crecimiento y división, provoca que se extiendan a diferentes tejidos a través del sistema circulatorio o linfático dando lugar a metástasis, como se ilustra en la figura 1 (6-8).

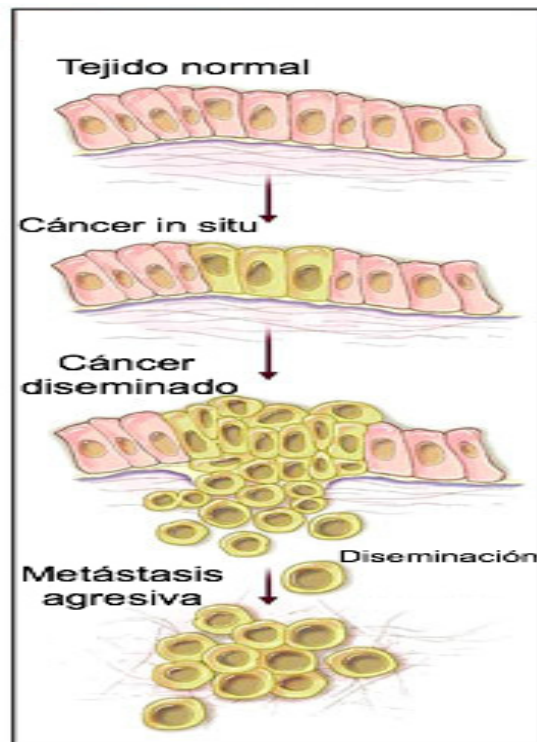


Figura 1. El desarrollo del CaMa en su etapa inicial es localizado in situ. Conforme progresa la enfermedad, por acciones enzimáticas y proteicas el tumor rompe la membrana basal que lo rodea (invasor) invadiendo inicialmente a tejidos vecinos y posteriormente a distancia (5).

Los cánceres de mama son neoplasias frecuentemente epiteliales, originadas en el sistema ductolobulillar terminal, el carcinoma ductal infiltrante representa 85% de las anomalías invasivas, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante con 5 a 10% de los casos, mientras que los tipos histológicos menos frecuentes son el carcinoma micropapilar y el metaplásico que poseen un peor pronóstico.

El carcinoma es más frecuente en la mama izquierda, en una proporción de 10:1, los cánceres son bilaterales o secuenciales en la misma mama en el 4% de los casos.

De los carcinomas mamarios suficientemente pequeños para que pueda identificarse el área donde se originó, alrededor del 50% lo hacen en el cuadrante superior externo, 10% en cada uno de los cuadrantes restantes y alrededor del 20% en la región central o subareolar (6).

La OMS ha clasificado a los tumores mamarios en:

CARCINOMA NO INVASIVO

Carcinoma ductal in situ

Carcinoma lobulillar in situ

CARCINOMA INVASIVO

Carcinoma ductal invasivo

Carcinoma lobulillar invasivo

Carcinoma mucinoso

Carcinoma medular

Carcinoma papilar

Carcinoma tubular

Carcinoma adenoideo quístico

Carcinoma secretor (juvenil)

Carcinoma apocrino

Carcinoma con metaplasia

Carcinoma inflamatorio

Otros

Enfermedad de Paget del pezón

Se cree que los tumores malignos son capaces de evadir los mecanismos de defensa del huésped debido a que las células tumorales tienen semejanza, en muchos aspectos, con las células de huésped.

Por otra parte, el crecimiento y la diseminación rápida de los tumores pueden superar la capacidad del sistema inmunitario para erradicar las células tumorales, es así, que la vigilancia de estas neoplasias requiere que todas las células sean eliminadas por los mecanismos efectores de la inmunidad celular; específicamente por linfocitos T, células NK y macrófagos que tienen la capacidad de liberar enzimas lisosómicas, hidrolíticas y proteolíticas, intermediarios reactivos del oxígeno y del óxido nítrico (NO), producir citocinas como como factor de necrosis tumoral (TNF), la cual es capaz de destruir tumores mediante efectos tóxicos directos mediados por la unión del TNF a su ligando presente en las células tumorales, o activando vías de señalización que conducen a la apoptosis y de forma indirecta actuando sobre la vasculatura tumoral .

Los mecanismos de la inmunidad humoral incluyen la activación de varias proteínas (entre las que se encuentra AGP); activación de la respuesta inflamatoria y la expresión de moléculas de adhesión en el epitelio vascular y en la superficie celular de los leucocitos. Tras la expresión de estas moléculas durante el proceso inflamatorio, de manera inmediata prosigue la activación de la respuesta de fase aguda, caracterizada por la síntesis hepática de proteínas, en respuesta al estímulo producido por citocinas pro-inflamatorias, principalmente interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) liberadas por los macrófagos en el foco inflamatorio (6).

3.1.1.2. Epidemiología

De acuerdo con la OMS, cada año se detectan 1.38 millones de nuevos casos y fallecen 458 mil personas por esta causa; actualmente la incidencia de este tipo de cáncer es similar en países desarrollados y en desarrollo, pero la mayoría de las muertes se dan en países de bajos ingresos, en donde el diagnóstico se realiza en etapas muy avanzadas de la enfermedad. En América Latina y el Caribe, el CaMa

es el más frecuente entre las mujeres, de acuerdo con la OPS en 2012, se detectó esta neoplasia en más de 408 mil mujeres y se estima que para 2030, se elevará un 46%.

Durante los últimos siete años en México, la incidencia de CaMa para la población masculina de 20 años y más se ha mantenido relativamente estable y a la baja desde 2011, al pasar de 0.70 a 0.37 en 2013. En las mujeres de 20 años y más, destaca que en 2012 se presentó la incidencia más alta con 26.64. Lo que significa que por cada caso detectado en hombres, se detectan 26 en mujeres.

En 2013 la incidencia más alta de neoplasias mamarias se presentó en las mujeres de 60 a 64 años (67 casos nuevos por cada 100 mil mujeres del mismo grupo de edad), seguidas por las del grupo de 50 a 59 años (53 casos nuevos) y de las de 45 a 49 años (46 casos nuevos). Estos datos concuerdan con lo reportado a nivel internacional, donde se señala que son las mujeres mayores de 40 años en quienes principalmente incide la enfermedad, aunque se ha encontrado que en países de bajos y medianos ingresos se está dando un incremento de casos en mujeres en edad reproductiva (de 15 a 49 años) (9).

3.1.1.3. Etiología

Aún no está aclarada la etiología del CaMa, aunque se han identificado ciertos factores de riesgo. Estos se refieren al conjunto de situaciones, elementos o factores cuya presencia es frecuente en este padecimiento y que en suma implican el riesgo de presentarlo, y se clasifican de la siguiente manera (10-13):

1. Ambientales, geográficos y étnicos.

- Edad (mayor de 40 años).
- Obesidad.
- Tabaquismo.
- Alcoholismo.
- Raza (mayor incidencia en mujeres caucásicas).

2. Genéticos y hereditarios.

- Historia familiar de cáncer mamario.
- Presencia hereditaria de genes BRCA1, BRCA2.

3. Dependientes del sexo femenino.

- Nuliparidad (ausencia de embarazo).
- Primer embarazo tardío
- Menarca precoz.
- Menopausia tardía.
- Lactancia prolongada.
- Tratamientos hormonales.

4. Que dependen de la glándula mamaria en sí.

- Cáncer mamario en la mama contralateral.
- Diagnóstico de hiperplasia atípica.

5. Radiaciones ionizantes.

- UV
- Rayos X

3.1.1.4. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas del CaMa son (14):

- Nódulo (tamaño, bordes irregulares, generalmente indoloro).
 - Dolor de mama.
 - Telorrea (menos del 10%, puede ser hemático, uniporo, unilateral y espontáneo).
 - Mastalgia (alrededor del 7% como síntoma inicial).
 - Aumento del tamaño de la mama (con engrosamiento mal delimitado).
 - Cambios cutáneos (eritema, edema, formación de costras, escamas y secreción).
-
-

3.1.1.5. Diagnóstico

Estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas han mostrado que el diagnóstico temprano incrementa el tiempo de supervivencia y reduce la mortalidad por CaMa. Actualmente se reconocen tres tipos de intervenciones específicas para la detección de este tipo de cáncer (12,13,15-17):

1. Autoexploración mamaria. Es una técnica de detección de CaMa basada en la observación y palpación que hace la mujer en sus propias mamas. En un alto porcentaje las mujeres detectan los nódulos que indican alguna alteración mamaria, sin embargo, una desventaja de esta herramienta es que no detecta lesiones tempranas.

Se recomienda la autoexploración de la mama de manera mensual a partir de la menarca (7 días después de terminada la menstruación).

2. Examen clínico. La historia clínica completa debe incluir antecedentes importantes como el estado hormonal y la historia familiar de CaMa. El examen debe incluir una exploración física en la que se observará la configuración general y se palparán los senos revisando también axilas y pezones.

Se recomienda que el examen clínico de las mamas se realice de manera anual a todas las mujeres mayores de 25 años, por un médico o enfermera capacitados.

3. Mastografía complementada con ecografía. Corresponde a una imagen plana de la mama obtenida con rayos X, por medio de la cual se puede detectar CaMa de hasta 2 mm. La malignidad del tumor sólo se determina a través del análisis patológico de la muestra citológica o histológica.

Se recomienda que la mastografía se tome anual o cada dos años a las mujeres de 40 a 49 años con dos o más factores de riesgo, y en forma anual a toda mujer de 50 años o más.

3.1.1.6. Tratamiento

Las decisiones terapéuticas para el CaMa se deben formular de acuerdo con las categorías del sistema de clasificación, condiciones generales de salud de la paciente, etapificación de la enfermedad, estado hormonal de la mujer, recursos humanos y materiales con que se cuente, considerando la voluntad y libre decisión de la paciente. Se debe contar con el consentimiento firmado de la paciente previa información completa, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, Del Expediente Clínico. Los métodos terapéuticos que en la actualidad se emplean para tratar el CaMa son:

- Cirugía.
- Radioterapia.
- Quimioterapia.
- Hormonoterapia. (incluye Bloqueadores de receptores de estrógenos, progesterona, inhibidores de la aromataza y bifosfonatos).

De los anteriores, la cirugía y la radioterapia tienen una acción local o locorregional; la quimioterapia y la hormonoterapia presentan acción sistémica. Se debe tener el diagnóstico previo de cáncer documentado con la clasificación histopronóstica de Scarff-Blomm-richardson (Tabla 1). El tratamiento adecuado se debe llevar a cabo por personal médico especializado, con experiencia en manejo oncológico, además de contar con infraestructura necesaria para brindar una atención integral a la paciente. El manejo integral del CaMa es multidisciplinario por lo que requiere la intervención de diversos especialistas (17-18).

Tabla 1. Clasificación histopronóstica Scarff-Bloom-richardson.

Formación de túbulos	Pleomorfismo nuclear	Mitosis*
Generalizada 1	Débil 1	0-1
Aislada 2	Moderada 2	2
Ausente 3	Intensa 3	3 o más

*Es necesario evaluar por lo menos 20 campos y tomar en cuenta el número de mitosis más alto encontrado en un solo campo.

3.1.1.7. Prevención

Prevención primaria

La prevención primaria se realiza a través de la información, orientación y educación a la población femenina acerca de los factores de riesgo (descritos con anterioridad) y la promoción de conductas favorables a la salud.

La promoción de conductas favorables comprende el autocuidado de la salud, entendido como la atención, ocupación, interés y protección a cargo de la mujer, para potenciar la propia salud, dirigido tanto al aspecto físico como emocional y al de la vida de relación.

Los prestadores de servicios de salud deben orientar a las mujeres para que adopten una cultura de autocuidado mediante acciones específicas como son:

- Realizar las tres acciones de detección oportuna.
- Sensibilizar a la mujer acerca de:
 - Mantener su peso ideal, disminuir el consumo de grasas de origen animal e incrementar el consumo de frutas y verduras.
 - Reducir el consumo de alcohol.
 - Hacer ejercicio físico.

Prevención secundaria.

La prevención secundaria se realiza mediante la identificación de grupos de riesgo, la detección oportuna de lesiones sea cual fuere su naturaleza (benigna o maligna), mediante: enseñanza de autoexploración clínica, examen clínico y la toma de mastografía. Una vez detectada la lesión a través de estas acciones, se procede al diagnóstico confirmatorio y al tratamiento adecuado de manera oportuna y con calidad de acuerdo con los criterios que marca la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.

Prevención terciaria

Se realiza en los casos necesarios mediante la rehabilitación reconstructiva, estética y psicológica de las pacientes que reciben tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia, según lo requieran. Además de orientar sobre la existencia de grupos de apoyo. Derivado de las acciones especializadas que se requieren en este nivel de prevención, estas, se deben llevar a cabo en este nivel de atención (17,19-20).

3.2. Estrés oxidativo

El concepto de estrés oxidativo se introdujo en la investigación en biología y medicina en 1985, el cual fue una consecuencia inevitable de la vida aeróbica, causado por el desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo y la capacidad del cuerpo para neutralizar fácilmente los intermediarios reactivos o reparar el daño resultante. La reducción del oxígeno molecular genera una serie de especies reactivas de oxígeno (ROS; por las siglas en inglés para Reactive Oxygen Species) y de nitrógeno (RNS; por las siglas en inglés para Reactive Nitrogen Species), que incluyen al ion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical oxidrilo (HO^{\cdot}), óxido nítrico (NO), peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) y trióxido de dinitrógeno (N_2O_3) conocidos también como radicales libres. Los principales objetivos del estrés oxidativo son el retículo endoplasmático (RE) y las mitocondrias (24-26).

Aunque las mitocondrias pueden controlar el equilibrio oxidativo, bajo estímulos estresantes continuos se colapsan y se convierten en productores de daño oxidativo. Los ácidos grasos mitocondriales son normalmente transferidos a la vía β -oxidación. La sobrecarga de ácido graso puede conducir a un desequilibrio entre el aumento de la entrega de los electrones a la cadena respiratoria y disminución de su flujo de salida de esta cadena, causando acumulación de ROS y productos de peroxidación. Por lo tanto, las mitocondrias representan la principal fuente de ROS. Por otra parte, el ataque al ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial y la acumulación de mutaciones en el ADN, conduce a una mayor síntesis de ROS.

Las ROS ocasionan lesión a las membranas, proteínas, ADN, ácido ribonucleico (ARN), generación de citocinas pro-inflamatorias, y finalmente puede provocar la fibrogénesis. Además, mediante la inducción de la expresión de genes de colágeno, productos de la peroxidación de lípidos pueden estimular apoptosis (26).

3.3. Estrés oxidativo en el cáncer

La utilización del oxígeno en la respiración celular permite obtener una cantidad mayor de energía que la proporcionada en la vía anaeróbica, sin embargo, cuando la generación de ROS supera la capacidad de los mecanismos de defensa, se desarrolla el estrés oxidativo, caracterizado por el incremento de las especies potencialmente dañinas para las biomoléculas. La presencia o incremento con los años de productos oxidativos del ADN señalan una permanente agresión causada por estrés oxidativo, lo que tiene serias consecuencias carcinógenas y mutantes (21-22). Las ROS y el establecimiento del estrés oxidativo afectan una variedad de funciones fisiológicas y participan en el desarrollo de enfermedades humanas de tipo crónico-degenerativo con impacto epidemiológico; entre las que se encuentra el cáncer. Para contrarrestar el efecto nocivo de los radicales libres, los organismos aerobios cuentan con sistemas de defensa antioxidante, que incluyen moléculas, enzimas y secuestradores químicos que previenen el daño oxidativo (23). La alimentación es de vital importancia para proveer de antioxidantes a nuestro organismo, especialmente cuando las condiciones de vida del individuo han disminuido el potencial de sus sistemas de defensas (22).

3.3.1. Daño oxidativo a proteínas

3.3.1.1. Proteínas carboniladas como un potencial biomarcador de daño oxidativo

Los radicales libres que se producen en exceso en el estrés oxidativo y nitrosativo también pueden dañar las proteínas. Las modificaciones de proteínas por ROS y RNS, están implicados en la etiología o la progresión de trastornos y

enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas, como el cáncer, artritis reumatoide, envejecimiento y trastornos neurodegenerativos relacionados con la edad, entre los cuales el más frecuente en la enfermedad de Alzheimer (27). Las proteínas son dañadas por ROS con modificaciones oxidativas como la oxidación del azufre de la metionina y cisteína. La cisteína y metionina son particularmente propensas al ataque oxidativo por casi todos los ROS, lo que lleva a la formación de Cys-SO_xH (x=1, 2 o 3) y sulfóxido de metionina. Los RNS inducen la nitración de proteínas, como 3-nitrotirosina, un marcador asociado a inflamación. Las proteínas carboniladas se definen como proteínas de oxidación-daño que inducen formación de carbonilos [grupos cetona (-CO-) o aldehído (-COH)] en las cadenas laterales de aminoácidos. Estos grupos se generan a partir del daño oxidativo directo a residuos de prolina, arginina, lisina y treonina resultando semialdehído glutámico (de prolina y arginina), semialdehído aminoadípico (de lisina) y ácido 2-amino-3-cetobutírico (de treonina). Por otra parte, las proteínas carboniladas también se generan a partir de las reacciones secundarias de los productos finales de derivados de carbonilos reactivos de la peroxidación de lípidos (hidroxinonenal (HNE), malondialdehído, 2-propanil y 4-oxo-nonenal) y reacciones de glicación/glicosidación (cetoaminas y cetoaldehídos) en residuos de cisteína, histidina y lisina. El daño oxidativo a las proteínas es irreversible e irreparable; las proteínas dañadas pueden activar proteosomas para la degradación de las proteínas oxidadas. Sin embargo, se ha encontrado que varias proteínas oxidadas se acumulan en las células en forma de agregados, resultando en interferencia con las funciones del proteosoma. Las proteínas carboniladas son relativamente difíciles de inducir en comparación con la oxidación del grupo tiol (SH) de la cisteína y metionina, los niveles elevados de carbonilación podrían representar no sólo un signo de estrés oxidativo, sino también de enfermedad derivada de la disfunción de la proteína. Por lo tanto, las proteínas carboniladas se pueden utilizar como biomarcadores de estrés oxidativo. Se ha empleado un método altamente sensible para la detección de proteínas carboniladas que implican la derivación del grupo carbonilo con 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH), lo que conduce a 2,4-dinitrofenilhidrazona (DNP). Por

lo anterior, la identificación de proteínas carboniladas y sitios oxidados se puede utilizar para la investigación de las funciones significativas de proteínas carboniladas en enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo (27).

3.4. Glicoproteína alfa 1-ácida

3.4.1. Estructura de AGP

La proteína AGP es la segunda más abundante en plasma (50-100 mg/mL) después de la albúmina y una de las más importantes de fase aguda (positiva) en humanos. La concentración normal de AGP en plasma varía en un rango de 0.60 - 1.20 mg/mL en proporción molar de 3:1, AGP1:AGP2, pero durante condiciones de fase aguda, la concentración puede incrementarse hasta 10 veces. El peso molecular que se ha reportado para AGP varía entre los 37 - 54 kilodaltones (kDa), esto dependiendo de los métodos empleados para su determinación, de los procedimientos de aislamiento, de si es nativa y de su origen biológico (plasma, orina, de membranas celulares aisladas de personas sanas o de pacientes) (6).

La glicoproteína AGP está compuesta por una cadena polipeptídica de 183 aminoácidos, posee un alto contenido de carbohidratos, que corresponde al 45% de su peso molecular total, un punto isoeléctrico (pI) que va de 1.8-3.8 lo cual provoca que esta proteína sea altamente ácida (28-30). Presenta dos puentes disulfuro entre los residuos de cisteína 5 y 147 y cisteína 72 y 164 (31), presenta alta solubilidad en agua y en numerosos solventes orgánicos polares. La secuencia de aminoácidos de AGP revela una homología significativa con IgG humana. Este hallazgo y el aumento de los trastornos inflamatorios y linfoproliferativos llevó a considerar que los leucocitos pueden estar directamente involucrados en la síntesis y liberación de AGP (32). La porción glicosilada de AGP ha sido investigada a fondo ya que esta es una de las pocas glicoproteínas séricas que contienen ramificaciones dobles, así como triples y hasta cuádruples, las cuales están distribuidas en los residuos de asparagina 15, 38, 54, 75 y 85 formando enlaces N-glicosídicos. Los carbohidratos N-acetilglucosamina, manosa,

galactosa, fucosa y ácido siálico son los carbohidratos que se encuentran en este tipo de modificación post-traducciona. Esta característica es la que le otorga una heterogeneidad considerable en los mismos sitios de glicosilación. A partir de esto se pueden presentar diversas glicoformas. Por otra parte, los azúcares terminales encontrados en las cadenas de los carbohidratos son responsables de una gran parte de la diversidad que se encuentra en los carbohidratos. El ácido neuramínico (NeuAc) es uno de los azúcares terminales más comunes (10-12% de todos los azúcares) encontrado en las cadenas de carbohidratos presentes en la molécula de AGP. La fucosa es otro azúcar terminal, que puede estar unido a la cadena del carbohidrato; 30% del suero humano control no contiene fucosa en lo absoluto, y un alto grado de fucosilación es asociado con un contenido bajo o ausencia total de ramificaciones dobles y con un alto contenido de ramificaciones triples y/o cuádruples.

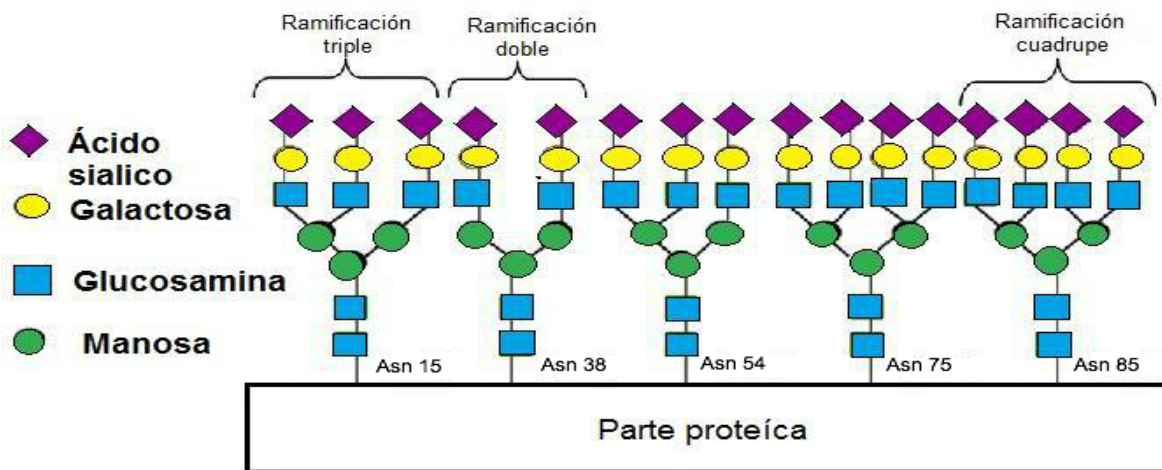


Figura 2. Ramificaciones descritas en los 5 sitios de glicosilación en AGP (48).

En teoría, esta alta diversidad de estructura daría lugar a más de 10^5 glicoformas de AGP, cada variante con una única combinación de carbohidratos en los 5 sitios de glicosilación. Sin embargo, esto no ocurre porque el sitio 1 de glicosilación nunca lleva un carbohidrato con ramificación cuádruple, el sitio 2 nunca lleva carbohidratos con fucosa, el sitio de glicosilación 4 nunca lleva un carbohidrato con ramificación doble y únicamente en los sitios de glicosilación 4 y 5 llevan

carbohidratos con ramificaciones cuádruples con más de una fucosa. Así, sólo se han podido detectar de 12-20 glicofomas de AGP en suero humano normal y esta micro heterogeneidad es dependiente de las condiciones fisio-patológicas.

Cambios en la glicosilación de AGP no son estrictos de las condiciones inflamatorias agudas, también pueden ocurrir en una amplia variedad de condiciones fisio-patológicas como el embarazo, artritis reumatoide severa, cirrosis hepática alcohólica, hepatitis y cáncer (33-34).

AGP es codificada por los genes ORM1 y ORM2 que se encuentran ubicados en el brazo largo del cromosoma 9 en la región 31 y 32 (9q31-32). El gen ORM2 está localizado a 3.3 kilobases (kb) río abajo del gen ORM1 y tiene una extensión de 6.5 Kb, mientras que el gen ORM1 mide 4.6 kb, ambos genes están organizados de manera similar, con seis exones y cinco intrones. Son altamente homólogos, con 94% de secuencia idéntica y una discrepancia de 32 nucleótidos en la región codificante, lo cual produce una discrepancia de 21 aminoácidos entre sí. Lo anterior sugiere que son el resultado de la duplicación de un gen ancestral común (35-36). Se ha observado que el locus de ORM2 es monomórfico en comparación con ORM1, en el que se ha encontrado cerca de 30 variantes alélicas (6).

3.4.2. Lipocalinas

La AGP pertenece a una superfamilia de proteínas llamadas lipocalinas, las cuales fueron identificadas por primera vez en 1981, cuentan con más de 40 proteínas identificadas y caracterizadas en bacterias, levaduras, plantas y animales vertebrados e invertebrados (37). Llama la atención su extraordinaria diversidad tanto a nivel de secuencia, como de función, y su estructura altamente conservada. La caracterización de estas proteínas se ha realizado partiendo de tres propiedades moleculares: la unión a sustancias hidrofóbicas pequeñas como el retinol, unión a receptores celulares específicos de superficie y la formación de complejos con otras macromoléculas. Presentan funciones tales como: la coloración en insectos, transporte de feromonas, síntesis enzimática de prostaglandinas, participan en la regulación de la respuesta inmune y en la

homeostasis. Es por eso que a AGP también se le ha denominado inmunocalina (6,37).

Las lipocalinas son proteínas de bajo peso molecular, 20 kD aproximadamente, siendo este peso variable según el patrón de glicosilación en cada caso (38). Son proteínas simétricas, formadas por nueve hojas plegadas β antiparalelas unidas a través de enlaces de hidrógeno que forman *loops* llamados L1 a L7 entre cada hoja plegada β , que dan lugar a un barril que funciona como sitio de unión a ligando. El loop L1 también conocido como loop Ω sirve como tapa que cierra parcialmente el sitio de unión al ligando. Los dos extremos del barril beta son topológicamente distintos; un extremo contiene cuatro horquillas (L1, 3, 5 y 7) y el sitio abierto de la molécula, mientras que el otro extremo contiene tres horquillas (L2, 4 y 6) y el sitio cerrado del barril. Su estructura terciaria está estabilizada por hélices alfa con la participación de uno, dos o tres puentes disulfuro. Se han encontrado regiones altamente conservadas (SRC), cuyo número varía entre lipocalinas, lo cual ha permitido realizar una subdivisión entre ellas: las que contienen tres SRC llamadas “kernel”, y las que carecen de una o dos de dichas regiones denominadas “outlier” (6,39).

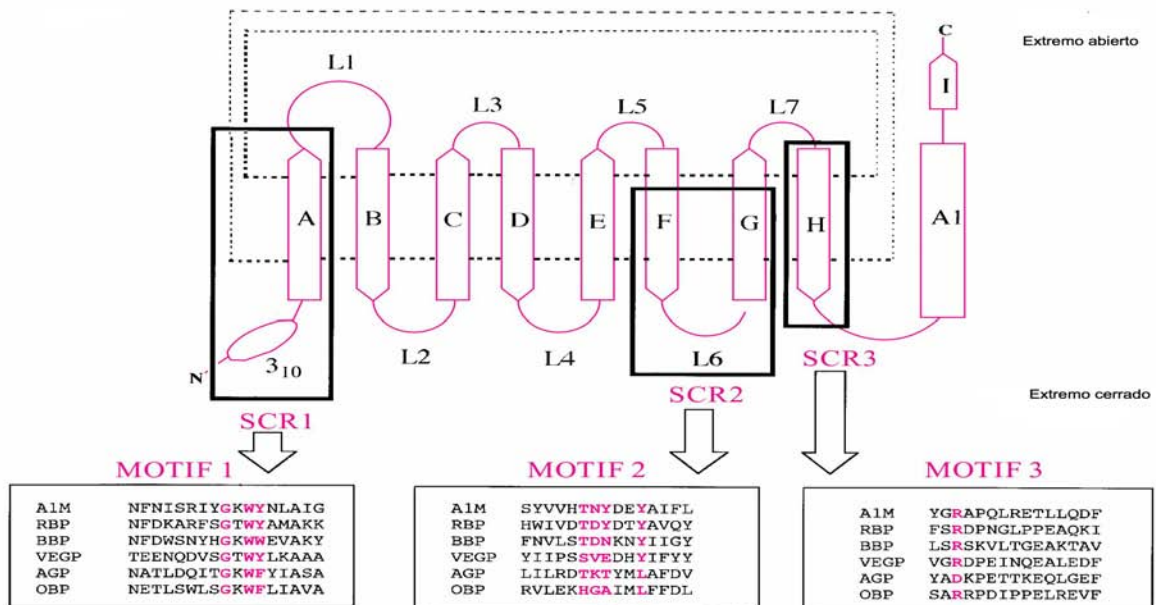


Figura 3. Representación de la estructura lineal de las lipocalinas. Se distinguen por tener una conformación correspondiente a 9 hojas plegadas β con distribución antiparalela, así como los 3 SCR de esta familia proteica (6).

3.4.3. Expresión y regulación hepática de AGP

La AGP es una proteína plasmática sintetizada principalmente por el hígado y secretada por los hepatocitos aunque otros tejidos como el pulmón, colon e íleon, próstata, células epiteliales del tejido mamario, células neoplásicas al igual que ciertas estirpes celulares como los macrófagos, células endoteliales y granulocitos, pueden expresarla. La producción hepática de estas proteínas, denominadas proteínas de fase aguda (APPs), se incrementa después de la respuesta a varios estímulos estresantes como: infecciosos, trauma físico, cirugía o heridas, y durante el desarrollo de neoplasias malignas o estímulos inflamatorios no específicos, tales como la inyección subcutánea de trementina. Estas proteínas de fase aguda se pueden dividir en dos clases principales dependiendo de la respuesta a citocinas: proteínas de fase aguda tipo 1, incluyendo AGP, componente 3 del complemento, amiloide sérico A, proteína C reactiva, haptoglobina y hemopexina, son reguladas por IL-1, IL-6 y glucocorticoides; y proteínas de fase aguda tipo 2, incluyendo las tres cadenas de fibrinógeno y varios inhibidores de proteasas, son regulados por citocinas de tipo IL-6 y glucocorticoides (34).

La AGP se encuentra en muchas especies de vertebrados (humanos, ratas, ratones y conejos). La magnitud del cambio varía de especie a especie y oscila entre pocos y varios cientos de veces. Por ejemplo, en ratas, ratones y conejos, el nivel de ARNm de AGP en hígado y proteína AGP en plasma incrementa de 10-200 veces dentro de las 24 horas posteriores de inflamación inducida experimentalmente. Estos incrementos se atribuyen principalmente a cambios en la transcripción de los genes de AGP, aunque algunas evidencias de modulación post-transcripcional han sido reportadas. Recientemente se ha demostrado que otra citocina, la interleucina 8, también puede incrementar la producción de AGP en hepatocitos aislados. En adición a las citocinas y glucocorticoides, el ácido retinoico (AR) también se ha descrito que desempeña un papel en la producción de proteínas de fase aguda. En cuanto a la expresión de AGP, el AR aumenta la

respuesta de IL-6, pero actúa como un modulador negativo de síntesis de ARNm de AGP inducida por glucocorticoides (34).

La respuesta *in vivo* del gen de AGP a la dexametasona y citocinas se ha reproducido *in vitro* utilizando ratas, ratones y líneas celulares de hepatoma humano, así como cultivos primarios de hepatocitos. Entre estas células, los hepatocitos de rata son excepcionales en que glucocorticoides, como es el caso de la dexametasona, estimulan fuertemente la producción de AGP en ausencia de citocinas. Por lo tanto, la regulación de la expresión de AGP en células hepáticas de rata, proporciona un buen modelo para el estudio de los mecanismos moleculares de la acción de los glucocorticoides sobre la expresión génica. En paralelo, el gen de AGP de varias especies ha sido aislado y secuenciado, esto ha permitido el estudio de la, regulación transcripcional de éste (34).

En la AGP de rata, la actividad de IL-1 e IL-6 está mediada por secuencias de ADN, localizadas río arriba flanqueando la región 5' (-5 kb) denominadas elementos reguladores distales (DRE) que actúan de manera positiva. Los DRE de AGP incluyen sitios de unión para factores de transcripción de la familia C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein β). Se propone que la isoforma C/EBP es un mediador indirecto de la señalización de citocinas del gen AGP, cuando las citocinas estimulan fuertemente la expresión de los C/EBP β en el hígado y las células H-35 de hepatoma. Los glucocorticoides actúan a través de elementos de respuesta a glucocorticoides que se encuentran proximales al sitio de inicio de la transcripción a -110 pb dentro de la denominada "unidad de respuesta mínima a esteroides" (SRU) del promotor de AGP (-155 a -65). La SRU, como los DRE contiene varios sitios de unión para factores de transcripción C/EBP; dos de estos sitios de unión se superponen con el elemento de respuesta a glucocorticoides (GRE) y una fuerte cooperación positiva entre los receptores de glucocorticoides (GR) y C/EBP β para la inducción hormonal del gen AGP. Recientemente, se ha demostrado que una de las funciones de GR para activar la transcripción génica de AGP es reclutar C/EBP β y mantenerlo unido a su secuencia de ADN blanco (SRU). Además el factor transcripcional intermediario factor transcripcional

intermediario-beta (TIF1 β), que aumentará la transcripción del gen AGP por el GR y C/EBP β (6,40).

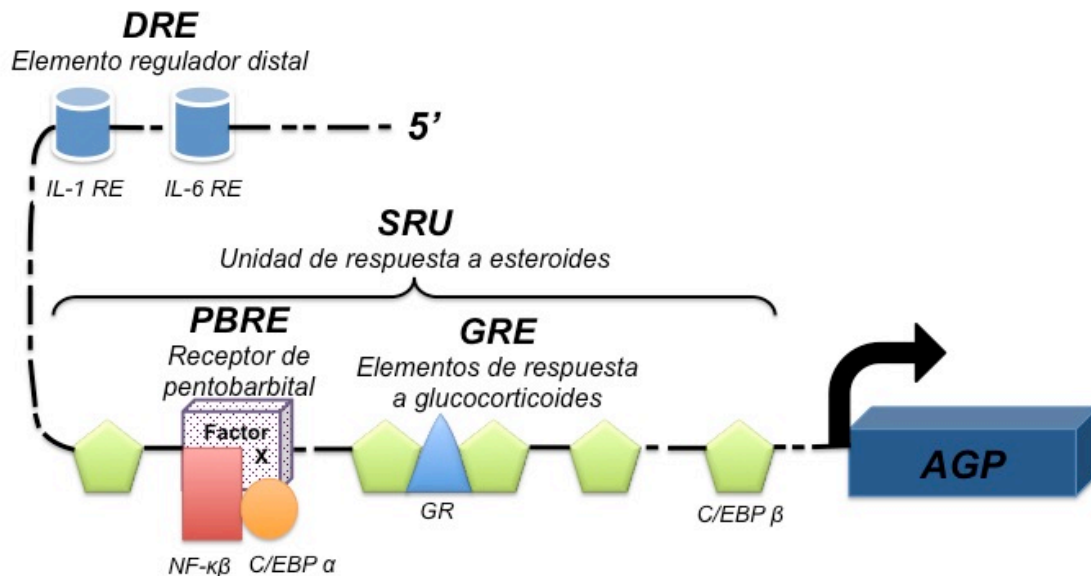


Figura 4. Elementos reguladores implicados en la expresión del gen AGP. El promotor del gen AGP contiene varias secuencias positivas que actúan a nivel cis dentro de los SRU que están involucrados en la regulación por glucocorticoides: los GRE que se unen al receptor de glucocorticoides interactúan con C/EBP β . Estos elementos son esenciales para la inducción máxima del promotor de AGP por glucocorticoides. Los DRE implicados en la regulación de AGP por citocinas están localizados en la región *enhancer* e interactúan con C/EBP β (6).

La regulación del gen AGP en otras especies es más semejante a lo que ocurre en rata que en humano. Aunque, la regulación de gen AGP es muy similar entre las especies, la secuencia potenciadora y su ubicación son muy variables; por ejemplo, la región promotora del gen AGP de ratón contiene una región llamada elemento de respuesta de fase aguda (APRE) que al parecer participa mediando la inducción de la expresión de AGP en respuesta a lipopolisacáridos. Aunque esta región mostró un alto grado de homología con los DRE proximales del gen de la rata, éste no funciona como un potenciador para glucocorticoides. De hecho la inducción del gen AGP de ratón es más compleja e involucra tanto factores de transcripción positivos como negativos. La región de 180 pb del promotor contiene 4 regiones reconocidas por un factor de transcripción positivo (C/EBP β) y un

elemento *cis* negativo reconocido por un factor negativo (factor B) identificado como nucleolina. Durante la respuesta de fase aguda existe un incremento dramático en los niveles de C/EBP β , acompañado de un decremento en el factor B, resultando en la inducción de la transcripción del gen AGP. En suma, la transcripción del gen AGP, parece estar regulado por factores tanto endógenos como exógenos (6,34,40).

3.4.4. Expresión y regulación extra-hepática de AGP

La producción extra-hepática de AGP y de otras proteínas de fase aguda, han sido descritas durante los últimos 40 años. Sin embargo, la regulación extra-hepática del gen AGP ha sido examinada recientemente, y se ha admitido la hipótesis de que una respuesta de fase aguda puede tener lugar en tipos de células extra-hepáticas y que puede ser regulado por mediadores inflamatorios como se observa en los hepatocitos (34).

La primera evidencia de la presencia de AGP, así como de otras glicoproteínas séricas en tejidos extra-hepáticos, probablemente, fue realizada por los investigadores que examinaron alteraciones cualitativas y cuantitativas de glicoproteínas séricas en el cáncer. Mediante métodos inmunológicos se determinó que AGP, antitrombina III, y alfa 2-macroglobulina son componentes de la fracción sobrenadante de tejido de mama maligno y normal adyacente de humano, colón y tejidos anales, así como de estómago e íleon maligno, mientras que el tejido pulmonar maligno sólo contenía AGP. Los estudios citados previamente describen la presencia de AGP, pero no dan ninguna prueba directa de la síntesis de AGP en tejidos o tipos de células extra-hepáticas en condiciones normales o patológicas (34). Utilizando cultivos celulares a partir de tejido mamario normal y maligno humano, se estudió la síntesis y liberación de AGP mediante la incorporación de glucosamina (indica la síntesis de proteínas) y leucina (demuestra la síntesis proteica) marcadas con carbono 14; se identificaron distintas glicoproteínas a partir del sobrenadante de los cultivos utilizados por electroforesis en gel bidimensional y se evidenció la presencia de AGP mediante

la reacción con anticuerpos anti-AGP. Este estudio demostró que una proporción significativa de las glicoproteínas sintetizadas por las células epiteliales de mama normales y malignas están relacionados estrechamente a los componentes normales de suero (41). Un equipo de investigadores de Suecia exploró la posibilidad de que las células endoteliales pudieran producir AGP; utilizando cultivos primarios de células endoteliales microvasculares humanas (HUVEC) de tejido dérmico, evidenciaron que el ARNm y la proteína AGP se expresaron constitutivamente en las células endoteliales. Estudios han proporcionado pruebas de que los granulocitos humanos cultivados, la línea celular monoblastoide THP-1 y monocitos sintetizan y secretan AGP mientras que ni linfocitos T y B lo hacen (34).

A partir de estas investigaciones, parece que ciertos reactivos de fase aguda y especialmente AGP, son producidos por tipos de células (distintas de los hepatocitos) o tejidos, incluyendo los leucocitos; aunque la función exacta de AGP sigue siendo desconocida o al menos no totalmente comprendida, AGP puede ser considerado con un anti-inflamatorio natural y agente inmunomodulador. En consecuencia, se puede plantear la hipótesis de que la producción local de esta proteína de fase aguda en el sitio inicial puede contribuir a mantener la homeostasis mediante la reducción del daño tisular asociado con el proceso inflamatorio. De hecho, existe evidencia de que la respuesta de fase aguda puede tener lugar en tipos de células extra-hepáticas, especialmente células epiteliales, y puede ser regulada por citocinas como se ha observado en hepatocitos. Durante la reacción de fase aguda en ratones C57B1, después de administrar vía intra-peritoneal lipopolisacárido bacteriano (LPS), se observó la síntesis de ARNm de AGP inducida sólo en riñón, pero no en otros tejidos extra-hepáticos que fueron examinados, incluyendo timo, adiposo, bazo, testículos, cerebro, corazón y pulmón. Otro estudio plantea la posibilidad de que los enterocitos están involucrados en una respuesta local a lesión o inflamación mediante la producción de muchas de las proteínas de fase aguda bajo el control de citocinas (IL-1, IL-6, IFN y TNF). Así mismo, se presentaron pruebas de que los glucocorticoides

inducen la expresión génica de AGP en células epiteliales intestinales de rata IEC-6 y que TGF β antagoniza esta inducción dependiente de glucocorticoides (34).

Los datos relativos a la expresión de AGP en el pulmón son controvertidos, se encontró la proteína en el tejido pulmonar maligno mientras que en otros estudios no se detectó ARNm de AGP en el pulmón de ratones tratados con LPS. Dos estudios confirmaron que la expresión génica de AGP fue inducida en el tejido pulmonar de humano y de rata durante un proceso inflamatorio. La hipótesis que surge de estos estudios fue que, en ausencia de inflamación sistémica, la expresión local de una proteína inmunomoduladora, tal como AGP, puede ser particularmente relevante en el espacio alveolar, donde la integridad de la estructura es esencial para el mantenimiento de la función pulmonar. La inmunoreactividad de AGP se encontró en inflamación aguda o pulmones fibróticos, pero no en tejido pulmonar normal de rata o humano. Curiosamente, la inducción local (administración intratraqueal de LPS), así como inflamación aguda sistémica (inyección intraperitoneal de LPS, dexametasona o trementina) en ratas dio lugar a un incremento en la expresión génica de AGP en pulmón. Esto sugiere que el pulmón, como el hígado, está implicado en una respuesta local a una lesión local o distante mediante la producción de reactivos de fase aguda bajo el control de mediadores inflamatorios. El papel de las células epiteliales alveolares tipo II o neumocitos II (PII) y macrófagos alveolares (AM) en la expresión pulmonar de AGP se demostró *in vivo* e *in vitro*. Estudios de AM y PII en ratas mostraron que a diferencia de los hepatocitos, la expresión de la proteína AGP constitutiva fue difícilmente detectable. Sin embargo, después de la incubación con dexametasona, tanto la expresión de ARNm de AGP como la síntesis y secreción de proteínas fueron reguladas; IL-1 β potencia el efecto inducido por la dexametasona. La mayor parte de la proteína sintetizada, con un peso molecular correspondiente a la glicoproteína madura, se encontró en el sobrenadante. Estos resultados están en acuerdo con otros que han demostrado que IL-1 β modula la expresión de proteínas de fase aguda tanto en nivel transcripcional y post-traslacional mediante el aumento de la secreción de proteínas. Se ha descrito que en hepatocitos de rata y líneas celulares de hepatoma, AM, y PII, la expresión

génica de AGP ocurre en respuesta a citocinas y fue estrictamente dependiente al tratamiento con dexametasona e IL-1 β . Se produjo la regulación de expresión génica de AGP por glucocorticoides y mediadores de fase aguda en AM y PII, como se describe en los hepatocitos, tanto a nivel transcripcional y post-transcripcional, y requiere la presencia de factores de la proteína. De nuevo la síntesis de proteínas nucleares pertenecientes a la familia C/EBP, especialmente, las isoformas inducibles de C/EBP (C/EBP β y C/EBP δ) demostraron que se requieren para la inducción de la expresión del gen AGP bajo condiciones de fase aguda. Se demostró que la activación *trans* de C/EBP por glucocorticoides era necesaria para la expresión génica de AGP. Por lo tanto, la implicación de las isoformas de C/EBP en la mediación hasta la regulación génica de AGP de los macrófagos alveolares es probable, ya que requiere de una nueva síntesis de proteínas y la presencia de glucocorticoides (34).

Además de las citocinas, otro importante producto inflamatorio de los macrófagos, el mediador lipídico prostaglandina E₂ (PGE₂), incrementó los niveles de ARNm de AGP en AM. Previamente, se demostró que en los macrófagos, PGE₂ aumenta los niveles intracelulares de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), así como la actividad de la proteína cinasa A (PKA) y que PGE₂ era el metabolito de ácido araquidónico preferentemente secretado por los macrófagos durante la inflamación, mientras que las células de control principalmente producen prostaglandina D₂ (PGD₂). Curiosamente, PGD₂ no aumenta la actividad de PKA que a su vez no incrementa la expresión génica de AGP. Se conoce que C/EBP β requiere la fosforilación en varios dominios funcionales, así como la translocación nuclear y unión al ADN. La fosforilación y activación *trans* de un factor de transcripción perteneciente a la familia C/EBP puede mediar el incremento inducido de AMPc en la transcripción del gen de AGP (34).

3.4.5. Funciones biológicas de AGP

3.4.5.1. Propiedades inmunomoduladoras

Se ha encontrado que AGP humana inhibe significativamente la respuesta proliferativa de linfocitos en sangre periférica humana a la fitohemaglutinina (PHA). El efecto inhibitor de AGP estuvo a nivel de linfocitos y de mitógenos, y fue reversible. AGP también inhibió blastogénesis inducida por concavalina A (ConA) y en menor medida por mitógeno de hierba carmín (PWM). El efecto inhibitor de AGP fue dirigido principalmente contra las células T y no a las B, se inhibió desde la formación de rosetas E (células T) pero no de rosetas EAC (células B), y dado que la respuesta, pero no la estimulación de las células en la reacción mixta de linfocitos fueron inhibidas por AGP, el efecto inhibitor de AGP fue probablemente dirigido contra un subconjunto de células T, ya que una inhibición del 100% no podría lograrse. Esto sugiere que el efecto de AGP podría ser debido a una interacción con una posible alteración de la superficie de los linfocitos o mediante la modulación de factores o vías intracelulares, como la proteína tirosina cinasa, conocidos por estar asociados con la respuesta proliferativa de estas células. La inhibición de la proliferación de linfocitos por AGP se correlacionó con una disminución de la síntesis de IL-2 por los linfocitos. Los experimentos demostraron que AGP suprimió la respuesta mitogénica de los linfocitos a LPS y aloantígenos, la inducción de linfólisis mediada por células contra células blanco alogénicas y la respuesta de anticuerpos de células B a eritrocitos de oveja. Lo último indica que AGP no sólo es supresor de la función de las células T. Por otra parte, un equipo de investigación científica en Rusia confirmó la importancia del resto del carbohidrato en AGP mediante la conjugación de las cadenas a un portador sintético, de tal manera que el peso molecular y la composición del carbohidrato de la matriz sintética imitaban a las de AGP nativa. Esta matriz sintética ha demostrado que tiene el mismo efecto inhibitor sobre la proliferación de linfocitos como AGP nativa, lo que indica que esta actividad es mediada exclusivamente por los carbohidratos presentes en la molécula de AGP y que la cadena polipéptica

de AGP es relativamente irrelevante. Todos estos experimentos requirieron dosis de AGP que se encontraran en niveles de suero normal o inflamado (<3 mg/mL) (34,42).

3.4.5.2. Propiedades pro y anti-inflamatorias *in vitro*

3.4.5.2.1. Efecto en neutrófilos

Los neutrófilos son las primeras células sanguíneas en acumularse en el sitio de una infección o lesión. Una vez que migran a través del tejido subendotelial, son atraídos al sitio de infección por citocinas quimioatrayentes. Los neutrófilos activados fagocitan microorganismos o liberan compuestos citotóxicos (ROS y proteasas) al medio extracelular. La AGP inhibe varias actividades de los neutrófilos. Inhibe la respuesta quimiotáctica a formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP) a concentraciones observadas en suero normal o inflamado (<3 mg/mL) sin afectar la migración espontánea. A dosis bajas (0.3 mg/mL), AGP ejerce un efecto de agregación en neutrófilos; a dosis más altas (>0.5 mg/mL) inhibe la agregación (43-44).

También inhibe la generación de superóxido por los neutrófilos estimulados por zymosan opsonizado (OZ) o acetato de forbol miristato (PMA). El efecto inhibitor es dependiente de la dosis e inversamente proporcional a la concentración del estímulo. La observación de que el efecto es similar después de fMLP, PMA u OZ sugiere que AGP actúa a nivel de las membranas de neutrófilos. Esto indica que la interferencia de los receptores específicos vinculados a distintas proteínas G o de captura no específicos en la bicapa lipídica podrían estar implicados. Por otra parte, dado que AGP inhibe fuertemente la activación de PMN inducida por PMA, podría estar involucrada una interacción directa con la proteína cinasa C (PKC) (42-43).

3.4.5.2.2. Efecto en plaquetas

Posterior al daño vascular, la adhesión de las plaquetas ocurre en el colágeno subendotelial y libera ADP, serotonina y tromboxano A₂. A su vez, estos potentes agentes activan plaquetas, lo que resulta en la agregación de la capa inicial de plaquetas adheridas. Los fosfolípidos en la superficie plaquetaria están disponibles para la activación catalítica de proteínas del sistema de coagulación, que conduce a la formación de trombina, que además induce la activación, liberación y reclutamiento de plaquetas, así como la formación de fibrina (42).

La AGP demostró inhibir la agregación plaquetaria inducida por adenosín difosfato (ADP) o epinefrina dependiente de la dosis; la concentración de AGP necesaria para obtener este efecto resultó ser bastante alta (1.25-7.5 mg/mL), la agregación plaquetaria inducida por trombina puede ser inhibida por AGP, la concentración de AGP se encontró dentro del rango que normalmente hay en suero inflamado (2-3 mg/mL); Por otra parte, cuando AGP esta desialilada, se observó un aumento en el efecto inhibitorio. El efecto contrario en la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por trombina se redujo mucho después de la desialilación de AGP. No se tenía una explicación para este efecto opuesto, excepto por el hecho de que se había purificado AGP de una fuente diferente y que se utilizó una sialidasa distinta. La primera AGP se purificó a partir de plasma normal de humano, mientras que la AGP utilizada después fue purificada a partir de fluido pleural humano. Sin embargo, ya que la glicosilación cambia durante la inflamación, los efectos opuestos podrían deberse a las diferentes composiciones de carbohidratos de las moléculas de AGP utilizadas. Andersen y colaboradores también mostraron que AGP contrarresta la inhibición de la agregación plaquetaria por heparina más antitrombina III, lo anterior probablemente fue debido al impedimento estérico de la interacción heparina-trombina; la agregación plaquetaria inducida por epinefrina y colágeno fue inhibida por AGP, pero se necesitaron concentraciones bastante altas para obtener dicho efecto (10 mg/mL) y no se ha podido explicar cómo es que AGP interactúa con las fibras de colágeno y la membrana de las plaquetas durante la agregación plaquetaria (42).

En todos los casos, la inhibición de la agregación plaquetaria fue dirigida preferentemente contra la segunda señal de la agregación plaquetaria y posteriormente como un inhibidor de la reacción de liberación. Esto indica que posiblemente la AGP contribuye a la regulación a la baja del mayor reclutamiento de plaquetas. Esta función se comparte con los leucocitos polimorfonucleares, que están en estrecho contacto con las plaquetas y que ejercen una función antitrombótica al inhibir aún más la activación y reclutamiento plaquetario. Desde este punto de vista, la producción local de AGP por estos leucocitos podría ser uno de los mecanismos por el cual los leucocitos ejercen su función antitrombótica (42).

3.4.5.3. Inducción de citocinas

La AGP es capaz de inducir o aumentar la secreción de varias citocinas por las células mononucleares, se ha demostrado que la AGP humana induce la secreción de un inhibidor de la actividad de IL-1, cuando se adiciona en el medio de cultivo de macrófagos peritoneales de ratón. Diferentes glicoformas de AGP tuvieron un efecto diferencial, ConA no reactiva a AGP resultó ser más eficaz que la ConA reactiva a AGP, la desialilación de AGP no tuvo ningún efecto. En contraste con los macrófagos peritoneales murinos expuestos a AGP humana, los monocitos humanos de sangre periférica (PBM), así como los macrófagos peritoneales y alveolares no secretan el inhibidor de la actividad de IL-1 en el sobrenadante del cultivo. La discrepancia de los resultados entre los macrófagos murinos y humanos se explicó por estar relacionados con la especificidad de especie de la AGP humana; sin embargo algunos resultados mostraron que este no era el caso, demostraron que la AGP humana indujo la secreción del receptor antagonista de IL-1 y en menor medida IL-1 β , por PBM humanos. AGP fue sinérgica con bajas concentraciones de LPS en la inducción de receptor antagonista de IL-1 y la síntesis de IL-1 β (42). Se encontró un efecto estimulante de AGP en la producción de IL-1 por los monocitos humanos (45). Por otro lado monocitos estimulados por citocinas inflamatorias producen AGP, lo que conduce

a una mayor concentración de AGP en las zonas de inflamación. De esta manera, AGP no solo actúa sistémicamente, sino también a nivel local (de manera inmunosupresora) y crea un loop de retroalimentación positiva para la producción local de IL-1 (46). AGP también indujo a monocitos para expresar otras citocinas pro y anti-inflamatorias tales como IL-6, IL-12 y el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) soluble. AGP potenció el efecto de concentraciones sub-óptimas de LPS o muramildipeptido en la inducción de IL-1 β , IL-6 y secreción de TNF por PBM humana, así como en macrófagos peritoneales y alveolares. En ausencia de LPS, AGP tuvo efecto sobre la secreción de citocinas, y la preincubación de los monocitos con la AGP, antes de la extracción de AGP y la adición de LPS, tuvo un efecto comparable a la co-incubación con LPS y AGP, la AGP induce la expresión de factor tisular y TNF por monocitos humanos, y depende a partir de la síntesis de ARNm, por otra parte, la secreción inducida por TNF por los monocitos fue mayor en la presencia de proteínas de unión a AGP, como C3 e inmunoglobulina G (IgG), en la superficie de los monocitos se expresan receptores para C3 e IgG, es probable que la unión de estas proteínas mejore la capacidad de unión de AGP de los monocitos y por lo tanto, es capaz de potenciar su efecto. Además, la secreción inducida de TNF por AGP fue impedida por los inhibidores de la proteína tirosina cinasa, sugiriendo así que la señalización de tirosina cinasa está implicada. Finalmente, AGP también es capaz de suprimir la secreción de TNF por PBM humanos, estimulada con LPS e interferón gamma (IFN γ) de manera simultánea, pero sin la inhibición de la actividad biológica de la citocina liberada (42).

La actividad estimulante de la AGP en la secreción de citocinas posiblemente contribuye al efecto local de la AGP en la respuesta inflamatoria, un efecto que puede ser forzado por la producción local de AGP por los monocitos en respuesta a algunas de estas citocinas. El hecho de que citocinas pro y anti-inflamatorias son inducidas, confirma que el proceso inflamatorio es controlado por un equilibrio delicado entre citocinas con funciones antagónicas. El efecto sinérgico sobre la estimulación de citocinas pro-inflamatorias tiene un efecto amplificador en la

respuesta inflamatoria, mientras que en ausencia de LPS, hay una tendencia a un bajo efecto de la modulación de la respuesta inflamatoria (42).

3.4.5.4. Efecto en cicatrización de lesiones

Algunos efectos de AGP pueden sugerir un rol benéfico en la cicatrización de lesiones. Se ha demostrado que AGP estimula la proliferación de fibroblastos, los cuales poseen la actividad promotora del crecimiento del nervio y de interactuar con el colágeno, induciendo así la formación de fibras largas de espaciamiento fibroso. Todas estas actividades de AGP pueden acelerar el proceso de cicatrización de lesiones (42).

3.4.5.5. Efectos in vivo

La AGP es capaz de proteger a los ratones de un choque letal inducido por TNF, pero no protege contra la letalidad inducida por LPS. Aunque TNF es considerado un importante mediador de la actividad de inducción por el choque de LPS, no es crucial, ya que los ratones deficientes de TNF o de receptor TNF1 no son protegidos contra la letalidad inducida por LPS. La AGP es un agente anti-infeccioso no específico. Esta función puede ser debido a la alta cantidad de residuos de ácido siálico, que típicamente se encuentran asociados con proteínas de sialomembranas. Por lo tanto, AGP podría funcionar como un competidor no específico para la superficie celular, bloqueando la unión y la invasión de agentes infecciosos. AGP inhibe la capacidad de *Plasmodium falciparum* para infectar las células rojas de la sangre. Por otro lado, AGP también puede inhibir la unión y la subsecuente internalización de *Mycoplasma pneumoniae* por los macrófagos alveolares humanos, actuando así como un inhibidor de la fagocitosis. Además, la unión de la AGP al receptor de quimiocinas CCR5 inhibe la infección de macrófagos derivados de monocitos humanos por VIH-1 R5 (42).

La AGP está implicada en la inducción de la resistencia no específica a la infección. En un modelo de shock séptico bacteriano, utilizando *Klebsiella*

pneumoniae (gram negativa), se observó protección por parte de la AGP cuando se administró antes de la exposición letal; esta protección claramente fue a nivel de la propagación bacteriana o el retraso, ya que los ratones tratados con AGP mostraron menos bacterias en la sangre y en diferentes órganos. Posiblemente, el efecto de AGP sobre la selectividad capilar permanente, que controla el transporte de moléculas a través del endotelio, está en la base de este efecto. Es decir, se puede impedir el ingreso y diseminación de las bacterias al torrente sanguíneo. Por otra parte, AGP administrada, no sólo exógenamente, podría proteger a ratones transgénicos contra *K. Pneumoniae*, que sobre-expresan AGP de rata, exhibiendo de nuevo y de manera significativa menos bacterias en sangre y órganos. La protección por AGP también se observó en ratas con peritonitis séptica, cuando AGP se administró 15 min antes y 24 h después de la punción cecal, y en un modelo de shock hemorrágico/hipovolémico. En este último modelo, la reanimación con AGP resultó en valores significativamente más altos de presión arterial media, gasto cardíaco y volumen sistólico. Se concluyó que la protección de AGP observada en este modelo y en el de peritonitis séptica es debida a la inducción de un aumento en la barrera capilar, manteniendo la perfusión de los órganos vitales. El efecto de AGP sobre la permeabilidad capilar se había demostrado anteriormente en cerdos de guinea, donde AGP antagoniza la fuga capilar inducida por varios agonistas de la permeabilidad vascular, tales como histamina, factor activador de plaquetas (PAF), trombina y la bradiquinina. La respuesta de las células endoteliales a AGP es rápida y puede ser reducida por el tratamiento previo con un análogo de AMPc soluble (8-bromo AMPc), indicando la activación del receptor y el uso subsiguiente de AMPc como segundo mensajero. Por otra parte, se encontró que AGP tiene un efecto anti-inflamatorio directo sobre las células endoteliales, ya que el pre-tratamiento con AGP atenuó marcadamente la respuesta metabólica a histamina, lo que lleva a la contracción de las células (42).

Por último, se ha encontrado que los ratones transgénicos que sobre-expresan AGP tienen una susceptibilidad mayor a colitis inducida por dextran sulfato de sodio (DSS), en comparación con el ratón de tipo salvaje. AGP administrada

exógenamente a ratones salvajes mostraron un efecto comparable. Los macrófagos probablemente desempeñan un rol importante en este modelo, ya que pueden fagocitar DSS, lo que conduce a su activación; esto podría contribuir significativamente a daño tisular causado por DDS (ya que AGP puede estimular a los macrófagos para liberar citocinas pro-inflamatorias), ya que se puede crear una retroalimentación positiva en la cual los macrófagos y otras células inflamatorias puedan activarse y contribuyan al daño tisular (42).

3.4.5.6. Unión de fármacos a AGP

La albumina sérica humana, lipoproteína y AGP son las proteínas de unión a fármacos más importantes en el plasma que pueden tener importantes implicaciones farmacocinéticas. Las variaciones en los niveles de AGP en plasma que se producen durante los procesos inflamatorios pueden alterar considerablemente el nivel de fármaco libre en el plasma sin afectar su concentración plasmática total. Por lo tanto, la concentración libre de fármaco en plasma refleja con más precisión la intensidad del efecto farmacológico. Debido a sus propiedades físico-químicas, AGP se une principalmente a fármacos básicos y neutros de origen endógeno así como exógeno, tiene la habilidad de unirse a fármacos básicos como el tamoxifeno y propanolol. También se une a vainilloides, IgG3, heparina, serotonina, PAF, melatonina y la histamina. Aunque también esta proteína se une y lleva moléculas que modulan su expresión génica: ésteres de forbol, pero también fármacos ácidos, tales como el fenobarbital, ácido retinoico, y esteroides endógenos (cortisol).

Desde los años sesenta se ha demostrado que AGP puede actuar como portador de fármacos para esteroides; más recientemente, se encontró que AGP también se une a esteroides sintéticos (RU486). Las discrepancias entre los parámetros de unión se describen a menudo en función de los modelos y métodos utilizados para calcular el número de sitios de unión y la constante de unión. Por ejemplo, se puede concluir de los resultados de estudios de desplazamiento de fármacos que sólo hay un sitio de unión común en AGP para todos los fármacos básicos

estudiados, mientras que con otros métodos, tal como los gráficos de curvilínea de Scatchard, se obtiene más de una clase de sitio de unión. Se han descrito hasta siete sitios de unión para estradiol, dependiendo del método de aislamiento utilizado, mientras que los estudios *in vitro* proporcionan evidencia de que en AGP están presentes dos clases de sitios de unión para fármacos básicos y neutros (34).

Generalmente, se asume que en el plasma, los fármacos ácidos se unen principalmente a la albúmina sérica humana. Sin embargo, la unión a AGP contribuye significativamente a la unión total en plasma de estos fármacos, especialmente en enfermedades en las que aumenta la concentración de AGP y/o la albúmina sérica humana disminuye. Sin embargo, la capacidad de unión de AGP depende del cambio conformacional de la proteína, la polaridad del ligando (la interacción es más débil para el esteroide con la más alta polaridad), la temperatura, y varios residuos de otros aminoácidos en la periferia de los dominios hidrofóbicos de AGP. Aunque, la unión de los fármacos a AGP ha demostrado que en su mayoría es de naturaleza hidrofóbica, varios datos apuntan a una interacción electrostática y gran cantidad de estudios informan que en plasma, las uniones a fármacos son estéreo-selectivas, especialmente en el caso de fármacos básicos. Entre los factores que influyen en las características de los enlaces de fármacos a AGP, el potencial de hidrógeno (pH) es uno de los parámetros importantes, es decir, la unión a fármacos en el plasma incrementa con un aumento en el pH. La desialilación puede afectar la unión; la cual reduce la unión a propanolol, mientras que la unión a progesterona no cambia. Las variaciones observadas en la proporción de unión a fármacos básicos en el plasma durante varios estados fisiológicos y/o patológicos están relacionadas con las variaciones en los niveles plasmáticos de AGP. Esto tiene implicaciones para el monitoreo de las fracciones libres de fármacos básicos durante la terapia clínica (34).

En conclusión, la expresión génica de AGP es modulada cuantitativamente (niveles de proteína), así como cualitativamente (micro-heterogeneidad de las cadenas de carbohidratos) en diversos trastornos fisiológicos y/o patológicos. Aunque se ha descrito la expresión extra-hepática, la expresión hepática

permanece como la más abundante. Los estudios en ratones transgénicos muestran que tanto elementos *cis* reguladores de acción y entorno celular (factores difusibles, interacciones célula-célula) son responsables de la especificidad hepática de la expresión génica de AGP. Por último, la expresión del gen de AGP parece estar altamente conservada, ya que se expresa en todas las especies estudiadas, incluyendo *Euglena gracilis*, una alga unicelular eucariota ancestral (35).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

- Determinar los valores séricos de AGP en mujeres sanas y con cáncer de mama para evaluar su empleo como biomarcador pronóstico y de seguimiento.

4.2. Objetivos específicos

- Determinar valores séricos normales de AGP en una muestra de mujeres mexicanas aparentemente sanas.
- Determinar valores séricos de AGP en una muestra de mujeres mexicanas con cáncer de mama.
- Comparar los niveles séricos de AGP entre mujeres sanas y con cáncer de mama.
- Determinar y comparar valores séricos de grupos tiol y carbonilo como indicadores de estrés oxidativo en mujeres mexicanas aparentemente sanas y con cáncer de mama.

5. HIPÓTESIS

La concentración sérica de glicoproteína alfa-1 ácida es mayor en mujeres con cáncer de mama, en comparación con mujeres aparentemente sanas.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Tipo de estudio

Observacional, transversal, prospectiva, comparativa, abierta.

6.2. Diseño del estudio

De casos y controles

6.3. Población de estudio

- Un grupo de mujeres mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama esporádico.
- Un grupo de mujeres mexicanas aparentemente sanas.

6.4. Tamaño de la muestra

Universo: Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama esporádico que acudieron a Oncología del Hospital Juárez de México entre enero de 2014 a Abril de 2015.

Muestra: Se trata de un estudio piloto (se incluyeron 100 controles y 41 casos).

6.5. Selección de la muestra

El grupo de mujeres con cáncer de mama se concertó de la consulta de Oncología del Hospital Juárez de México a cargo del Dr. Francisco García Rodríguez.

La muestra de mujeres aparentemente sanas, se obtuvo de donadoras que acudieron al Banco de Sangre del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

6.6. Criterios de inclusión

- *Para mujeres con cáncer de mama:*

Pacientes del sexo femenino que acudieron al Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, que tenían diagnóstico clínico e histopatológico de adenocarcinoma de glándula mamaria y que voluntariamente aceptaron participar en este protocolo de investigación.

- *Para mujeres sanas:*

Todas aquellas mujeres donadoras de hemocomponentes y que por historia clínica, biometría hemática y química sanguínea se les clasificó como apta para donar y que aceptaron participar voluntariamente.

6.7. Criterios de exclusión

- *Para mujeres con cáncer de mama se excluyeron los casos de:*

Cáncer de mama familiar.

Cáncer de mama que fueran *breast cancer 1* (BRCA1) positivos.

Aquellas mujeres que no aceptaran participar.

- *Para mujeres sanas:*

Se excluyeron aquellas mujeres de la población general que:

- Al momento de la toma de muestra presentaran algún cuadro infeccioso o inflamatorio.
- Tuvieran algún grado de parentesco con otro donador.

- No fueran mexicanas (Nosotros definimos al mexicano como aquel individuo cuyas 3 generaciones, incluyendo la suya, hubieran nacido en México)
- No aceptara participar.

6.8. Criterios de eliminación para todos los casos en que:

- Una vez seleccionados y por algún motivo no puedan participar en la toma de muestra de sangre.
- Las condiciones de la muestra sanguínea no sea adecuada o los datos de identificación no sean correctos.
- La cantidad de suero sea insuficiente.
- El suero se haya mezclado con el paquete eritrocitario.

6.9. Comité de ética en humanos

- El presente estudio se evaluó por el comité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.
- Se invitó a participar informando el fin del protocolo y a quienes aceptaron se le solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo 1 y 2).

6.10. Metodología

6.10.1. Cuantificación de AGP mediante nefelometría

Se preparó el reactivo invirtiendo el cartucho suavemente antes de quitar los tapones de rosca, se quitaron los tapones del cartucho y se revisó para verificar y eliminar la presencia de burbujas, el tampón 1 y el diluyente 1 se mezclaron por inversión, se retiró la tapa de rosca y se eliminaron las burbujas presentes, se colocaron los tapones anti-evaporación en los receptáculos del cartucho de

reactivo antes de colocar el cartucho en el instrumento. Enseguida se agregaron en la celda 341.42 μL del reactivo, conformado de la siguiente manera: 21 μL de anticuerpos anti AGP, posteriormente se agregaron 300 μL del tampón 1 y 20.42 μL del diluyente 1, finalmente se colocaron 0.58 μL de la muestra y se determinó la concentración de proteína AGP mediante un equipo Beckman Coulter.

6.10.2. Cuantificación de grupos tiol mediante método colorimétrico

Se prepararon las muestras colocando 50 μL de suero en un microtubo de 1.5 mL, a cada uno de los tubos se agregaron 200 μL de ácido metafosfórico, se agitó en un vortex para homogeneizar y se centrifugaron a 171.72 g en una centrifuga Labnet durante 15 min. En la placa se agregaron 100 μL de TRIS y se adicionaron 50 μL de las muestras preparadas en cada pozo y se agitó después de cada agregado. Posteriormente se agregaron 20 μL de DTNT y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de incubación se determinó la absorbancia mediante un Lector de microplacas BIO-RAD modelo iMark a una longitud de onda de 415 nm y se determinó la concentración de grupos tiol mediante la siguiente fórmula:

$$\left[\frac{\text{mmoles}}{\text{mL}} \right] = \frac{(3.4)(\text{absorbancia})}{13600} (10^5) \left(\frac{\text{Volumen total}}{\text{Volumen de alícuota}} \right)$$

El pozo A1 se utilizó como blanco.

6.10.3. Detección de carbonilos en proteínas mediante método colorimétrico

En una placa de 96 pozos se colocaron 20 μL de suero de cada una de las muestras, a cada una se adicionaron 80 μL de solución fisiológica (NaCl 0.9%), a continuación se agregaron 25 μL de 2,4 DNPH, se agitó después de cada agregado y se incubó en oscuridad, a temperatura ambiente durante 15 minutos, en seguida se agregaron 130 μL de NaOH y se agitó. Se dejó reposar durante 3 minutos a temperatura ambiente, y se determinó la absorbancia mediante un Lector de microplacas BIO-RAD modelo iMark a una longitud de onda de 490 nm.

Para la lectura de la curva patrón se utilizaron los pozos A1, B1, C1, D1 y E1 y se utilizó como estándar acetona a concentraciones de 5, 10, 15 y 20 μM , agregando 5 (B1), 10 (C1), 15 (D1) y 20 μL (E1) de dicha solución, el pozo A1 se utilizó como blanco. Para la preparación del estándar se tomaron 74 μL de acetona y se llevó a volumen de 1 mL con solución fisiológica, se tomaron 10 μL de esa solución y se llevó a volumen de 1 mL con solución fisiológica, 1 μL de esa solución es equivalente a una concentración de 1 μM .

6.10.4. Análisis estadístico

Las concentraciones obtenidas se sometieron a un análisis estadístico a través de la prueba t-Student con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software, San Diego, Cal.). Se utilizó un intervalo de confianza del 95% por lo que se consideraron estadísticamente significativos aquellos datos que tuvieron un valor de $p < 0.05$. Los datos se expresaron como la media \pm D.E.

7. RESULTADOS

7.1. Datos epidemiológicos de las pacientes con CaMa

En las figuras 6-14 se presentan las proporciones de resultados de biopsia, diagnóstico, daño a ganglios, BIRAD'S, estrógenos, progesterona, Her-2, estadio clínico y antecedentes de cáncer. En resumen; un alto porcentaje de mujeres con CaMa resultaron ser en la mama izquierda, la mayor concurrencia de diagnóstico fue ductal, con una baja proporción de daño a ganglios, clasificación V en clasificación de BIRAD'S, una mayor proporción positiva a receptores, el estadio clínico más frecuente fue III y la mayoría sin antecedentes de cáncer.

▪

Biopsia (mama)

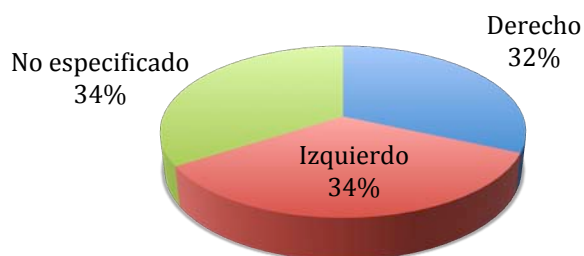


Figura 5. Ubicación de la neoplasia en la mama.

▪

Diagnóstico

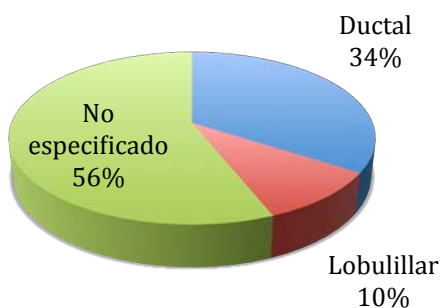


Figura 6. Diagnóstico que presentaron las mujeres con CaMa.

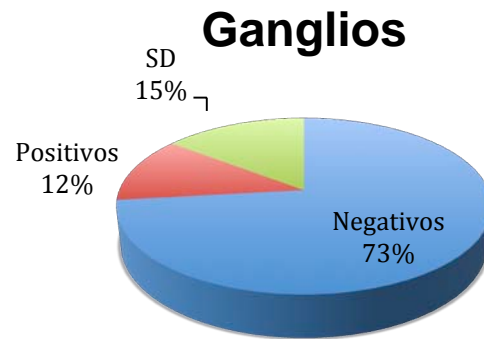


Figura 7. Proporción de ganglios afectados en las mujeres con CaMa.

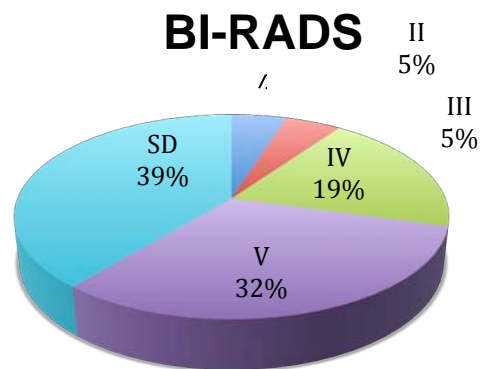


Figura 8. Proporción y clasificación de los mamogramas de las mujeres con CaMa.

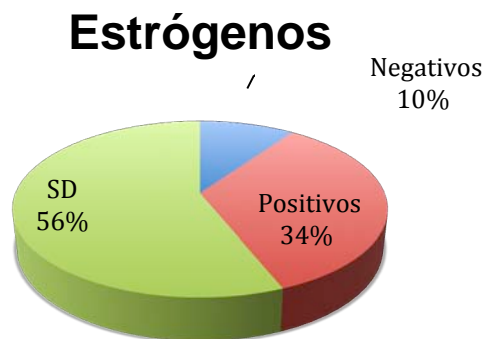


Figura 9. Proporción de receptores a estrógenos en las mujeres con CaMa.

Progesterona

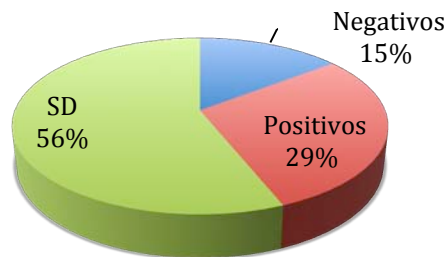


Figura 10. Proporción de receptores a progesterona en las mujeres con CaMa.

HER-2

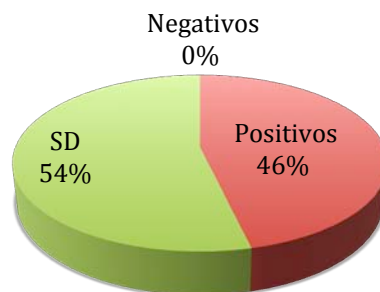


Figura 11. Proporción de receptores a HER-2 en las mujeres con CaMa.

Estadio clínico

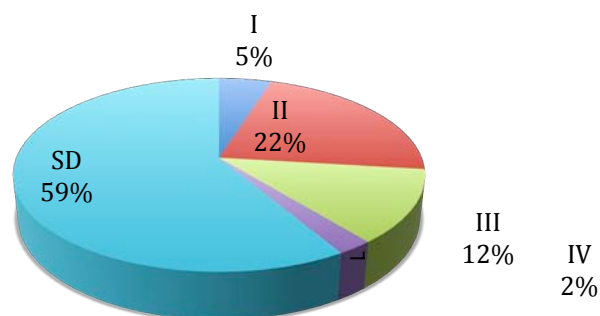


Figura 12. Proporción del estadio clínico en mujeres con CaMa.

Antecedentes de cáncer

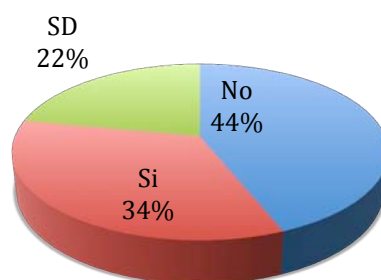


Figura 13. Proporción de antecedentes de cáncer en mujeres con CaMa.

7.2. Características generales y antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres sanas y con CaMa

En la Tabla 2 se presentan datos correspondientes a características generales y antecedentes gineco-obstétricos de los dos grupos de estudio; para cada variable se observa el promedio y los límites (máximo y mínimo). En resumen; para las mujeres con CaMa, la edad promedio fue de 50 años, el peso promedio 67 kg, talla promedio 1.53 m, IMC promedio 28.5. Con un promedio de gestas de 3 (2 por parto normal).

Tabla 2. Antecedentes gineco-obstétricos y características generales de las mujeres sanas y con CaMa.

Parámetro	Sanas			CaMa		
	Promedio	Mínimo	Máximo	Promedio	Mínimo	Máximo
Edad (años)	36.9	18	67	50.5	34	80
Peso (Kg)	70.5	52	101	66.9	46.1	113
Talla (m)	1.6	1.49	1.83	1.53	1.37	1.85
IMC	27.6	19.2	40.5	28.5	19	48.9
Gestas	1.6	0	7	3.3	0	15
Cesáreas	0.7	0	4	0.6	0	3
Partos	0.6	0	5	2.5	0	11
Abortos	0.2	0	2	0.4	0	4

7.3. Proporción de enfermedades crónico-degenerativas que presentaron las mujeres con CaMa

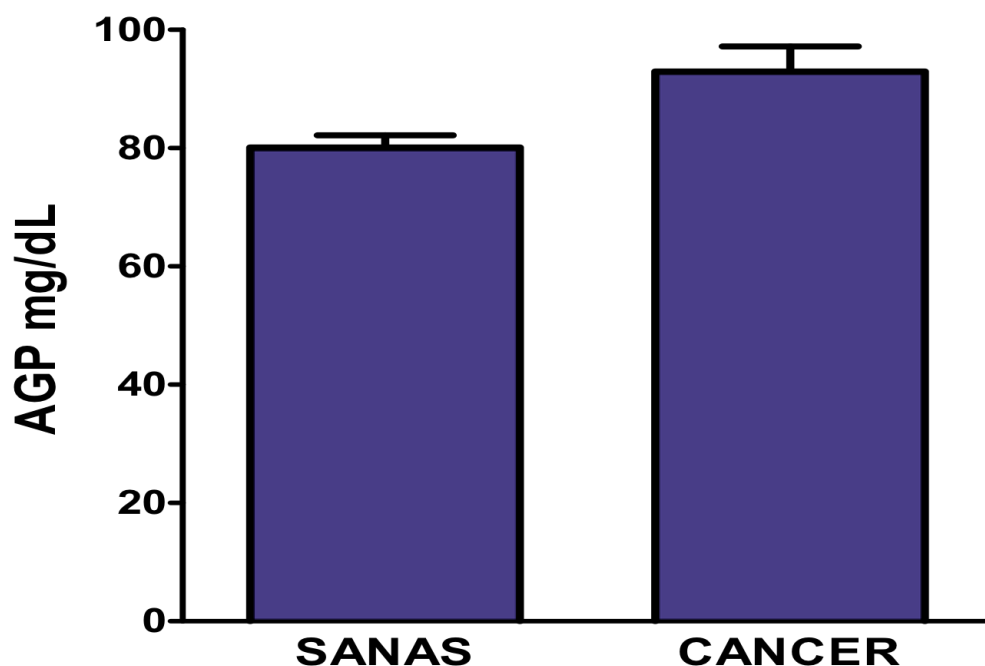
En la Tabla 3 se observan algunas enfermedades crónico degenerativas que presentaron algunas de las pacientes. Resultando de mayor prevalencia la hipertensión, seguida de diabetes.

Tabla 3. Enfermedades crónico-degenerativas que presentaron las mujeres con CaMa.

Enfermedad	Porcentaje	
	Presenta	No presenta
Diabetes	14.3	85.7
Hipertensión	32.4	67.6
Cardiopatías	2.9	97.1
AR (Artritis reumatoide)	5.9	94.1
VPH (Virus papiloma humano)	8.8	91.2
Otras	5.9	94.1

7.4. Cuantificación de AGP sérica

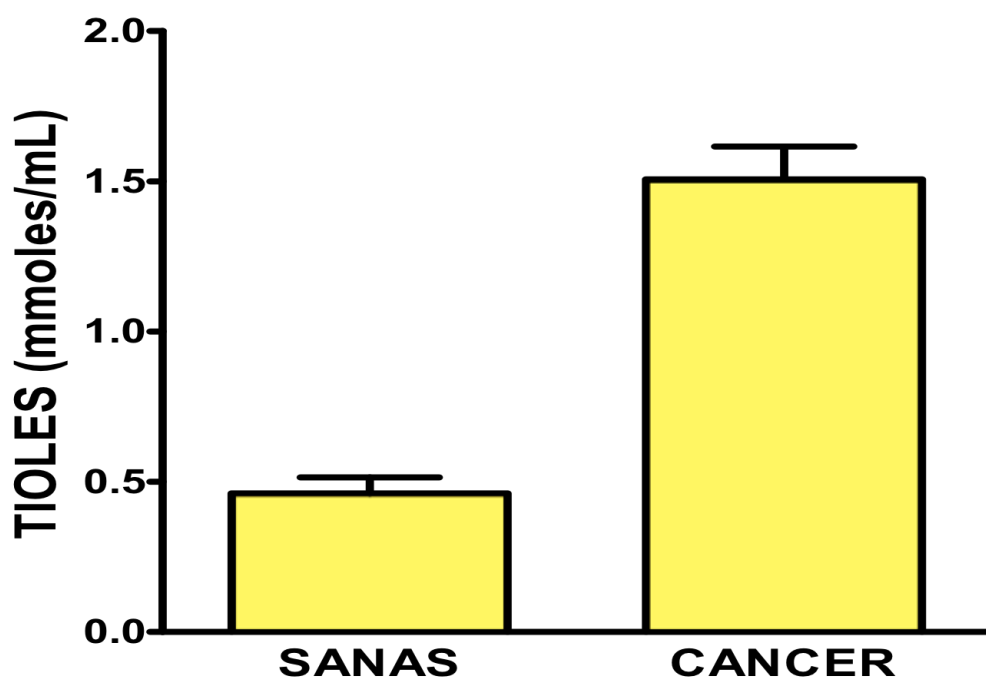
Debido a que AGP es una proteína de fase aguda, sufre un incremento en la concentración ante neoplasias malignas como lo es el CaMa. Para determinar la concentración de AGP en ambos grupos de mujeres se partió de una muestra de suero, y se realizó mediante una reacción de antígeno-anticuerpo (Gráfica 1).



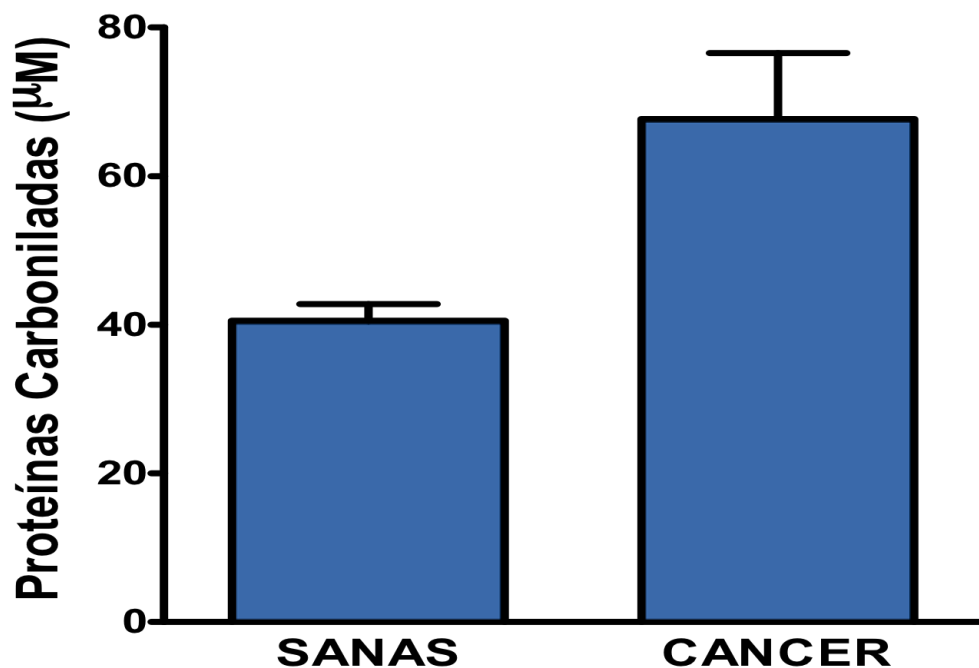
Gráfica 1. Concentraciones obtenidas en la cuantificación de AGP sérica. En una celda se colocaron 0.58 μL de muestra, posteriormente se agregaron 341.42 μL del reactivo (incluyendo anticuerpos anti AGP). Se determinó la concentración mediante nefelometría en un equipo Beckman Coulter. Los datos se presentan como la media (80.11 vs 92.95, aparentemente sanas y cáncer, respectivamente) \pm D.E., $p= 0.0044$ comparada respecto al grupo control.

7.5. Cuantificación de grupos tiol y grupos carbonilos

Como consecuencia del estrés oxidativo ocasionado por enfermedades inflamatorias crónicas, el daño producido a proteínas mediante la oxidación del azufre de la metionina y cisteína (Gráfica 2), así como la generación de proteínas carboniladas (Gráfica 3), modifican los niveles séricos de proteínas dañadas. Por lo anterior se decidió cuantificar el nivel de proteínas carboniladas y sitios oxidados provenientes de grupos tiol ya que se pueden emplear como biomarcadores en enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo.



Gráfica 2. Concentraciones obtenidas en la cuantificación de grupos tiol. Se prepararon las muestras colocando 50 μ L de suero y 200 μ L de ácido metafosfórico en un microtubo de 1.5 mL, se agitó en un vortex y centrifugó a 171.72 g durante 15 min. En una placa de 96 pozos se agregaron 100 μ L de TRIS y se adicionaron 50 μ L de las muestras preparadas. Posteriormente se agregaron 20 μ L de ácido 5,5' ditiobis 2 nitro- benzoico (DTNT) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la absorbancia mediante un Lector de microplacas BIO-RAD modelo iMark a una longitud de onda de 415 nm. Los datos se presentan como la media (0.4609 vs 1.506, aparentemente sanas y cáncer, respectivamente) \pm D.E., $p = 0.0001$ comparada respecto al grupo control.



Gráfica 3. Concentraciones obtenidas en la cuantificación de proteínas carboniladas. En una placa de 96 pozos se colocaron 20 µL de suero de cada muestra, se adicionaron 80 µL de solución fisiológica (NaCl 0.9%). Posteriormente se agregaron 25 µL de 2,4 DNPH, se incubó a oscuridad y a temperatura ambiente durante 15 minutos, posteriormente se agregaron 130 µL de hidróxido de sodio (NaOH). Se dejó reposar durante 3 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la absorbancia mediante un Lector de microplacas BIO-RAD modelo iMark a una longitud de onda de 490 nm. Finalmente, se determinó la concentración de grupos carbonilos mediante la ley de Lambert-Bear. Los datos se presentan como la media (40.53 vs 67.67, aparentemente sanas y cáncer, respectivamente) \pm D.E., $p = 0.0001$ comparada respecto al grupo control.

8. DISCUSIÓN

Entre las proteínas plasmáticas se encuentra la AGP, siendo la segunda más abundante y de las más importantes de fase aguda en humanos. Durante condiciones de fase aguda la concentración puede incrementarse hasta 10 veces (6). Los estímulos estresantes por los cuales la concentración de AGP incrementa pueden ser: infecciosos, traumas físicos, cirugías o heridas, y durante el desarrollo de cáncer. La AGP es sintetizada principalmente por el hígado y secretada por los hepatocitos. Existen estudios que apoyan y demuestran que AGP es sintetizada en otros tejidos, como células epiteliales de tejido mamario, ya sean sanas o malignas, y que está estrechamente relacionada a los componentes normales del suero (34,41,47). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en México D.F., se demostró mediante inmuno-histoquímica que la AGP es sintetizada en células epiteliales tumorales de tejido mamario (48). Es así que el epitelio normal del tejido mamario regularmente tiene una mínima expresión del gen ORM, sin embargo durante un proceso maligno como lo es el cáncer, se especula que estas células sobre-expresan el gen (6).

El presente trabajo se encauzó a investigar si la concentración de AGP sérica es mayor en mujeres con cáncer de mama que en mujeres sanas, Se sugiere que los niveles séricos de AGP pueden servir como biomarcadores potenciales de apoyo para el diagnóstico y seguimiento del curso clínico de la enfermedad. Así mismo, comparar las concentraciones séricas de tioles y proteínas carboniladas en mujeres sanas y con cáncer de mama con el fin de evidenciar el daño celular causado por esta patología.

Diversos estudios indican que el sobrepeso y la obesidad están asociados con un leve incremento de padecer CaMa después de la menopausia. Este riesgo se observa principalmente en mujeres que nunca han usado terapia hormonal para la menopausia y para tumores que expresan tanto receptores de estrógeno como de

progesterona. Por el contrario, en algunos estudios se ha encontrado que el sobrepeso y la obesidad están asociados con un riesgo menor de CaMa antes de la menopausia. Se cree que el riesgo mayor de CaMa después de la menopausia se debe a mayores concentraciones de estrógeno en las mujeres obesas. Después de la menopausia, cuando los ovarios dejan de producir hormonas, el tejido adiposo (graso) se convierte en la fuente más importante de estrógeno. Las mujeres obesas al tener mayor tejido adiposo tienen mayor concentración de estrógeno, lo que conduce posiblemente a un crecimiento más rápido de tumores de mama que responden al estrógeno. La relación entre la obesidad y el riesgo de CaMa puede variar también según la raza y el grupo étnico.

El *American College of Radiology* (ACR) diseñó una manera estándar para describir los hallazgos y los resultados de los mamogramas. En este sistema, los resultados se clasifican en categorías numeradas de 0 a 6. Este sistema es referido como el Informe de imágenes del seno y sistema de datos (*Breast Imaging Reporting and Data System*, BI-RADS). De esta manera tener al alcance de los médicos una forma estándar de comunicar los resultados, utilizando las mismas palabras y términos, asegurando así un mejor seguimiento de los hallazgos de apariencias sospechosas. Resulta de vital importancia hacer hincapié en que las mujeres con una clasificación 1 en el sistema BI-RADS, es recomendable que se realicen otros estudios para descartar la posibilidad de CaMa ya que este nivel de clasificación no asegura la ausencia de cáncer.

Determinamos que la concentración sérica de AGP en mujeres con cáncer de mama resultó mayor que la determinada en mujeres sanas, al comparar los valores obtenidos se encontró que había diferencia estadísticamente significativa. Previamente se han detectado niveles altos de AGP en pacientes con cáncer de mama, y también se demostró que estos niveles aumentan con la progresión de la enfermedad (49). Algunos autores han propuesto que el nivel de AGP en la sangre de pacientes con cáncer es aproximadamente el doble del nivel normal, debido a la reacción de fase aguda (47). Así mismo se ha sugerido que AGP y otros

reactantes de fase aguda pueden actuar como factores de protección de las células tumorales contra el ataque inmunológico, contribuyendo de esta manera al escape inmunológico del tumor (50).

Por otra parte, encontramos que las concentraciones séricas de tioles y proteínas carboniladas en mujeres con cáncer de mama son mayores a las de mujeres sanas, comparando estos resultados se encontró que había diferencia estadísticamente significativa. El cáncer per se es una enfermedad inductora de daño oxidativo y en estudios previos se ha observado que pacientes con cáncer avanzado presentan concentraciones plasmáticas de ROS más elevadas que los sujetos sanos. Este incremento se debe a que las células neoplásicas tienen incrementadas sus necesidades metabólicas, por lo que requieren mayores cantidades de adenosín trifosfato (ATP) para mantener su elevado ritmo de crecimiento y proliferación (23). Algunas ROS como el peróxido de hidrógeno pueden actuar como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales intracelulares y en consecuencia promover el crecimiento y proliferación celular contribuyendo al desarrollo del cáncer (51).

9. CONCLUSIÓN

En nuestra investigación realizada, en un estudio de casos diagnosticados y controles negativos. Se determinó que la proteína AGP puede servir como un biomarcador de apoyo para diagnóstico y pronóstico en mujeres con CaMa. Así mismo, se determinó que los grupos tiol y proteínas carboniladas se presentan en mayor cantidad en mujeres con CaMa debido al aumento de daño celular provocado por el cáncer de mama. Lo anterior proporciona una nueva visión sobre la actividad de AGP, y eventualmente, puede conducir al estudio y desarrollo de nuevas pruebas para el diagnóstico y seguimiento del CaMa así como de otros tipos de cáncer.

10. PERSPECTIVAS

- Realizar la medición de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y $\text{TNF}\alpha$) y comparar los valores entre casos y controles.
- Ampliar la muestra.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aibar S, Celano C, Chambi MC, Estrada S, Gandur N, Gange P. Manual de enfermería oncológica. 1 edición: Argentina. 2008 [accesado 10 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/manual_enfermeria_08-03.pdf
 2. Agency for toxic substances and disease registry. Estados Unidos de América [accesado 10 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/general/cancer/es_cancer_fs.pdf
 3. Camargo MC, Wiesner C, Díaz M, Tovar SL. El cáncer. Aspectos básicos sobre su biología, clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento. República de Colombia. 2004 [accesado 10 de enero de 2015]. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/instituto//files/libros/archivos/f8fe18efc7008fbc9669068b86f9ae03_El%20cancer%20\(%20aspectos%20basicos%20\)%20pacientes.pdf](http://www.cancer.gov.co/instituto//files/libros/archivos/f8fe18efc7008fbc9669068b86f9ae03_El%20cancer%20(%20aspectos%20basicos%20)%20pacientes.pdf)
 4. American Cancer Society. Cáncer de origen primario desconocido. Estados Unidos de América. 2014 [accesado 10 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002285-pdf.pdf>
 5. Massagué J. Evolución y metástasis del cáncer. Barcelona. 2004. [accesado 10 enero de 2015]. Disponible en: www.sebbm.com/pdf/160/d05160.pdf
 6. García L. Evaluación de los polimorfismos del gen de la glicoproteína alpha 1-ácida (AGP) y su posible implicación en cáncer de mama [Tesis doctoral]. Universidad Nacional Autónoma de México, INER: Facultad de Medicina; 2010.
 7. Martínez JL. Cáncer de mama. México. 2007 [accesado 12 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.inppares.org/sites/default/files/Cancer%20de%20mama.PDF>
 8. De la Rica ML. Cáncer de mama; tipos y estadiaje. España. 2004 [accesado 12 de enero de 2015].
 9. INEGI. “Estadísticas a propósito del día internacional contra el cáncer de mama (19 de octubre)”. México. 2014 [accesado 12 de enero de 2015].
-
-

-
-
- Disponibile en:
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/mama0.PDF>
10. Duvergé W, Pérez J, Brito Z, Feliz GL, Santos M, Domingo R. Cáncer de mama: Factores predisponentes y características epidemiológicas. *Rev med Dom.* 2001;62(2):136-42.
 11. Beltrán O. Cáncer de mama-México. México. 2010 [accesado 12 de enero de 2015]. Disponible en:
http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf
 12. Cárdenas J, Sandoval F, Alatraste S, Alvarado I, Barroso S, Bargalló JE, et al. Revisión del consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta mexicana de oncología.* 2008;7(6).
 13. Torres LdelP, Vladislavovna S. Cáncer de mama. Detección oportuna en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007 Mar-Apr;45(2):157-66.
 14. Elías S, Contreras A, Llanque C. Cáncer o carcinoma de mama. *Rev Paceaña Med Fam.* 2008;5(7):14:23.
 15. López L, Méndez MA. Detección oportuna de cáncer de mama en la consulta externa (clínica de mama) del Hospital Regional General Ignacio Zaragoza. *Rev Esp Med Quir* 2008;13(2):45-49.
 16. Brandan ME, Villaseñor Y. Detección del cáncer de mama: Estado de la mamografía en México. *Cancerología* 2006;1:147-62.
 17. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
 18. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F, Pérez V, et al. Cáncer de mama. *Cancerología* 2011;11:77-86.
 19. Cárdenas J, Sandoval F, Alatraste S, Alvarado I, Barroso S, Bargalló JE, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Tercera revisión. México. 2008 [accesado 12 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.smeo.org.mx/gaceta/2008/SUPLEMENTOV7_6_2008.pdf
-
-

-
-
20. Martínez OG, Vega A, González H, Palomares J, Blancas BM, Córdoba JA, et al. Manual de exploración clínica de las mamas. Programa de prevención y control del cáncer de mama. México. 2007 [accesado 12 de enero de 2015]. Disponible en: https://asgoped.files.wordpress.com/2012/09/manual-clinica-de-mama_pdf.pdf
 21. García BE, Saldaña A, saldaña L. El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Rev Haban Cienc Med.* 2012;12(2):187-96.
 22. Mayor R. Estrés oxidativo y sistema de defensa antioxidante. *R Rev Inst Med Trop.* 2010;5(2):23-29.
 23. Sánchez V, Méndez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2013;20(3):161-68.
 24. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;3(4C):180-83.
 25. Gray MJ, Jakob U. Oxidative stress protection by polyphosphate – new roles for an old player. *Curr Opin Microbiol.* 2015;9(24C):1-6.
 26. Arrigo T, Leonardi S, Cuppari C, Manti S, Lanzafame A, D'Angelo G, et al. Role of the diet as a link between oxidative stress and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2015;21(2):384-95.
 27. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma Ning, Pinlaor S, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;16(1):193-217.
 28. Sebetan IM, Oshida S, Yuasa I, Tie J. Genetic polymorphisms of orosomucoid ORM1 And ORM2 in Egyptians, Sudanese, and Qataris: Occurrence of two new alleles. *Hum Biol.* 1997;69(1):121-9.
 29. Lacunza I, Díez-Masa JC, de Frutos M. CIEF with hydrodynamic and chemical mobilization for the separation of forms of α -1-acid glycoprotein. *Electrophoresis.* 2007;28(8):1204-13.
 30. Lacunza I, Kremmer T, Díez-Masa JC, Sanz J, de Frutos M. Comparison of α -1-acid glycoprotein isoforms from healthy and cancer patients by capillary IEF. *Electrophoresis.* 2007;28(23):4447-51
-
-

-
-
31. Nishi K, Komine Y, Fukunaga N, Maruyama T, Suenaga A, Otagiri M. Involvement of disulfide bonds and histidine 172 in a unique B-Sheet to α -Helix transition of α_1 -Acid glycoprotein at the biomembrane interface. *Proteins*. 2006 May 15;63(3):611-20.
 32. Gahmberg CG, Andersson LC. Leukocyte surface origin of human α_1 -acid glycoprotein (orosomuroid). *J Exp Med*. 1978 Aug 1;148(2):507-21.
 33. Van Dijk W, Havenaar EC, Brinkman-Van Der Linden EC. α_1 -Acid glycoprotein (orosomuroid): pathophysiological changes in glycosilation in relation to its function. *Glycoconj*. 1995;12(3):227-33.
 34. Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18;1482(1-2):157-71.
 35. Yuasa I, Nakamura H, Henke L, Henke J, Nakagawa M, Irizawa Y, et al. Characterization of genomic rearrangements of the α_1 -acid glycoprotein/Orosomuroid gene in ghanians. *J Hum Genet*. 2001;46(10):572-8.
 36. Yuasa I, Nakamura H, Umetsu K, Irizawa Y, Henke L, Henken J. The structure and diversity of α_1 -acid glycoprotein/Orosomuroid gene in africans. *Biochem Genet*. 2006;44(3-4):145-60.
 37. Akerstrom B, Flower DR, Salier JP. Lipocalins: unity in diversity. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 18;1482(1-2):1-8.
 38. Ganfornina MD, Gutiérrez G, Bastiani M, Sánchez D. A phylogenetic analysis of the lipocalin protein family. *Mol Biol Evol*. 2000;17(1):114-26.
 39. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J*. 1996 Aug 15;318(Pt 1):1-14.
 40. Taguchi K, Nishi K, Giam Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Acute phase proteins. 1ª ed. Kumamoto University: Prof. Sabina Janciauskiene; 2013.
 41. Gendler SJ, Dermer GB, Silverman LM, Tökés ZA. Synthesis of α_1 -antichymotrypsin and α_1 -acid glycoprotein by human breast epithelial cells. *Cancer Res*. 1982;42(11):4567-73.
-
-

-
-
42. Hochepped T, Berger FG, Baumann H, Libert C. α_1 -Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(1):25-34.
 43. Costello MJ, Gewurz H, Siegel JN, Inhibition of neutrophil activation by α_1 -acid glycoprotein. *Clin Exp Immunol.* 1984;55(2):465-72.
 44. Lainé E, Coudere R, Roch-Arveiller M, Vasson MP, Giroud JP, Raichvargn D. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil functions by α_1 -acid glycoprotein. *Scand J Immunol.* 2009;69(5):412-20.
 45. Singh VK, Fudenberg HH. Lymphocyte stimulation in vitro by orosomucoid glycoprotein. *Immunol Lett.* 1986 Nov 17;14(1):9-13.
 46. Nakamura T, Board PG, Matsushita K, Tanaka H, Matsuyama T, Matsuda T. α_1 -Acid glycoprotein expression in human leukocytes: possible correlation between α_1 -acid glycoprotein and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 1993;17(1):33-45.
 47. Twining SS, Brecher AS. Identification of α_1 -acid glycoprotein, α_2 -macroglobulin and antithrombin III as components of normal and malignant human tissues. *Clin Chim Acta.* 1977 Feb 15;75(1):143-8.
 48. Alfaro AA. Presencia de la glicoproteína α -1 ácida en tejido tumoral mamario. [Tesis de licenciatura]. Universidad Nacional Autónoma de México, INER: Facultad de Ciencias; 2014.
 49. Paterson SC, Lim CK, Smith KD. Analysis of the interaction between alpha-1-acid glycoprotein and tamoxifen and its metabolites. *Biomed Chromatogr.* 2003 Mar-Apr;17(2-3):143-8.
 50. Fan C, Stendahl U, Stjernberg N, Beckman L. Association between orosomucoid types and cancer. *Oncology.* 1995 Nov-Dec;52(6):498-500.
 51. Viñas G, Puig T, Porta R. Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda. *Med Clin.* 2012;139(4):171-5.
-
-

12. ANEXO 1**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES**

México D.F. a ___ de _____ del 2014.

Yo _____ de manera libre y voluntaria DOY MI CONSENTIMIENTO, para participar en el estudio titulado: **“Desarrollo de una prueba diagnóstica y pronóstica para pacientes mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama basada en la determinación de los niveles séricos de AGP”**. De igual manera tengo la libertad de retirarme del mismo, en el momento que lo decida sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

Se me ha informado que el estudio ha sido aceptado y aprobado por el Comité de Investigación y Comité de Ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE con folio número: _____ por un período aproximado de 36 meses. Se me ha explicado que el propósito de dicho proyecto es medir los niveles séricos de la proteína AGP, así como de otras proteínas pro-inflamatorias llamadas proteína C reactiva (PCR) e interleucinas (IL) como IL-1, IL-6 y TNF relacionadas con la susceptibilidad a presentar cáncer de mama.

Mi intervención en este estudio consistirá en la participación en una entrevista clínica (Historia clínica), además de una toma de muestra de 7 ml de mi sangre, que servirá para el estudio de estas proteínas. La muestra se almacenará en refrigeradores (10°C) hasta que sean utilizadas para su análisis en el laboratorio de la División de Medicina Genómica, bajo la responsabilidad de las doctoras Liliana García Ortiz y/o Dra. María del Carmen Chima Galán. Si llegara a haber un exceso de muestra esta se almacenará por un periodo de 5 años, existiendo la posibilidad de utilizarla posteriormente en otros estudios relacionados con AGP.

También se me ha dado a conocer que existe un riesgo mínimo de dolor y/o formación de hematoma (moretón) tras la punción venosa, si esto llegase a suceder, se me darán medidas generales como las siguientes: no frotar el sitio de punción, mantener doblado el brazo por 5 minutos, no cargar cosas pesadas en el brazo puncionado, no realizar ejercicio en un lapso de 24 hrs. Por último, se me ha dado la seguridad de que la realización de este estudio no pondrá en riesgo mi integridad física ó mental.

Los médicos encargados de la investigación me comunicaron que mis resultados no me darán un beneficio personal ya que éstos serán agrupados con los de otras pacientes para llevar a cabo un análisis global de los mismos; protegiendo mi identidad y la de otras pacientes, ya que los datos personales, clínicos y moleculares se les asignará un código alfa-numérico para mantenerlos en el anonimato. Y podré solicitar la entrega de mis resultados al investigador responsable en un periodo de tiempo pertinente.

Los resultados agrupados que deriven de este estudio podrán ser publicaciones y/o presentados en foros médicos-científicos por lo que el objetivo esperado de la investigación es que las conclusiones nos permitan conocer si la proteína AGP tiene valor diagnóstico y pronóstico en cáncer de mama.

Nombre del paciente (o representante legal):

Firma:

Dirección:

Teléfono (casa):

Teléfono (trabajo/celular):

Nombre del testigo:

Firma:

Nombre del testigo:

Firma:

Nombre del investigador:

Firma:

En caso de dudas o requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar con la Dra. Lilibian García Ortiz en el siguiente número telefónico: (55) 52-00-50-03, extensión 14605 o con la Dra. María del Carmen Chima Galán a la extensión 86883.

Y si usted quisiera discutir su participación con una persona que no esté directamente involucrado en el proyecto (delegado del comité de ética o persona autorizada) nosotros lo invitamos a contactar con el Dr. Abel Archundia García, Presidente del Comité del Ética en Investigación a la extensión 14629 o con la Dra. Silvia García, Coordinadora de Investigación a la extensión 14609.

13. ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA POBLACIÓN SANA

México D.F. a ___ de _____ del 2014.

Yo _____ de manera libre y voluntaria DOY MI CONSENTIMIENTO, para participar en el estudio titulado: **“Desarrollo de una prueba diagnóstica y pronóstica para pacientes mexicanas con diagnóstico de cáncer de mama basada en la determinación de los niveles séricos de AGP”**. De igual manera tengo la libertad de retirarme del mismo, en el momento que lo decida sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

Se me ha informado que el estudio ha sido aceptado y aprobado por el Comité de Investigación y Comité de Ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE con folio número: _____ por un período aproximado de 36 meses. Se me ha explicado que el propósito de dicho proyecto es medir los niveles séricos de la proteína AGP, así como de otras proteínas pro-inflamatorias llamadas proteína C reactiva (PCR) e interleucinas (IL) como IL-1, IL-6 y TNF relacionadas con la susceptibilidad a presentar cáncer de mama.

Mi intervención en este estudio consistirá en la participación en una entrevista clínica (Historia clínica), además de una toma de muestra de 7 ml de mi sangre, que servirá para el estudio de estas proteínas. La muestra se almacenará en refrigeradores (10°C) hasta que sean utilizadas para su análisis en el laboratorio de la División de Medicina Genómica, bajo la responsabilidad de las doctoras Liliana García Ortiz y/o Dra. María del Carmen Chima Galán. Si llegara a haber un exceso de muestra esta se almacenará por un periodo de 5 años, existiendo la posibilidad de utilizarla posteriormente en otros estudios relacionados con AGP.

También se me ha dado a conocer que existe un riesgo mínimo de dolor y/o formación de hematoma (moretón) tras la punción venosa, si esto llegase a suceder, se me darán medidas generales como las siguientes: no frotar el sitio de punción, mantener doblado el brazo por 5 minutos, no cargar cosas pesadas en el brazo puncionado, no realizar ejercicio en un lapso de 24 hrs. Por último, se me ha dado la seguridad de que la realización de este estudio no pondrá en riesgo mi integridad física ó mental.

Los médicos encargados de la investigación me comunicaron que mis resultados no me darán un beneficio personal ya que éstos serán agrupados con los de otras pacientes para llevar a cabo un análisis global de los mismos; protegiendo mi identidad y la de otras pacientes, ya que los datos personales, clínicos y moleculares se les asignará un código alfa-numérico para mantenerlos en el anonimato. Y podré solicitar la entrega de mis resultados al investigador responsable en un periodo de tiempo pertinente.

Los resultados agrupados que deriven de este estudio podrán ser publicaciones y/o presentados en foros médicos-científicos por lo que el objetivo esperado de la investigación es que las conclusiones nos permitan conocer si la proteína AGP tiene valor diagnóstico y pronóstico en cáncer de mama.

Nombre del paciente (o representante legal):

Firma:

Dirección:

Teléfono (casa):

Teléfono (trabajo/celular):

Nombre del testigo:

Firma:

Nombre del testigo:

Firma:

Nombre del investigador:

Firma:

En caso de dudas o requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar con la Dra. Lilibian García Ortiz en el siguiente número telefónico: (55) 52-00-50-03, extensión 14605 o con la Dra. María del Carmen Chima Galán a la extensión 86883.

Y si usted quisiera discutir su participación con una persona que no esté directamente involucrado en el proyecto (delegado del comité de ética o persona autorizada) nosotros lo invitamos a contactar con el Dr. Abel Archundia García, Presidente del Comité del Ética en Investigación a la extensión 14629 o con la Dra. Silvia García, Coordinadora de Investigación a la extensión 14609.

14. PUBLICACIÓN

www.medigraphic.org.mx



REVISTA
MEXICANA DE
MASTOLOGÍA

Resúmenes

Mayo-Agosto, 2014 / Volumen 4, Número 2 / pp 63-73

Resúmenes presentados en el X Congreso Nacional de Mastología y VII Reunión Internacional

ANÁLISIS DIGITAL INFRARROJO EN EL BIRADS III (APOYO METABÓLICO E N EL DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO). REPORTE DE UN CASO

Enrique Martín del Campo Mena

Instituto Estatal de Oncología «Dr. Miguel Dorantes Mesa», Xalapa Veracruz.

Antecedentes: El análisis digital infrarrojo (ADIR) es un método no estandarizado para el apoyo y complemento diagnóstico del cáncer mamario; físicamente analiza la emisión de radiación infrarroja que se observa en la superficie de la glándula mamaria. Fisiológicamente los tumores malignos producen mayor número de células, calor metabólico, vasodilatación, angiogénesis y respuesta inflamatoria que el parénquima normal. Actualmente no está recomendado como estudio de escrutinio aislado para la detección, pero desde los años 80 ha sido aprobado por la FDA como estudio adjunto. Gautherie (1984), J. Keyserlingk (2000), R. Simmons y N. Arora (2008), F. Gutiérrez Delgado (ASCO 2009), G. Wisheart (2010) y J. Wang (2011) ya han publicado resultados interesantes. **Objetivo:** Evaluar el apoyo diagnóstico de la imagen digital infrarroja (con sistema FLIR 320, DITEK) de una clasificación indeterminada BIRADS III para el criterio clínico como apoyo para biopsia y su correlación final al resultado de patología definitiva. **Material y métodos:** Paciente femenina asintomática de 42 años de edad, la cual se realiza estudios de escrutinio de imagen radiológica estándar clasificados como BIRADS III. **Reporte histopatológico:** Carcinoma infiltrante de diferenciación mucinosa grado II. **Discusión:** El análisis digital infrarrojo (ADIR) de la glándula mamaria es una herramienta útil como apoyo diagnóstico adjunto cuando: 1) el riesgo estadístico es alto, 2) los hallazgos clínicos no concuerdan con 3) imágenes radiológicas estándar no concluyentes: BIRADS III. **Conclusiones:** La información en imagen infrarroja está directamente relacionada con el comportamiento biológico de la lesión. Este ejemplo nunca antes reportado pone de manifiesto sus posibilidades en estudios prospectivos contro-

lados para determinar su asociación con la detección adjunta a otros métodos (estadísticos, clínicos o morfológicos conocidos), así como también a la densidad microvascular, terapia antiangiogénica, receptores hormonales y HER 2 neu, mama densa, lesiones *in situ* de alto grado, evaluación de márgenes transoperatorios y su futura asociación a nanoestructuras funcionalizadas visibles por calor o fluorescencia. Es un procedimiento relativamente sencillo, de costo reducido, con sensibilidad y capacidad digital mejorada. Se propone para ser empleada únicamente por los especialistas en oncología e imagen en tumores mamarios en estudios prospectivos multicéntricos para reconfirmar su utilidad clínica.

BREAST TUMOR BED BOOST AFTER ONCOPLASTIC SURGICAL PROCEDURE USING SURGICAL CLIPS AND IMAGE REGISTRATION

Youlia M Kirova, Elise Furet, Nathalie Fournier-Bidoz, Dominique Peurién, Vincent Serois, Fabien Reyat, Remi Dendale, François Campana, Alain Fourquet

Institut Curie, Paris, France.

Background and purpose: To describe the procedure of definition of the breast boost volume using pre- and post-operative computed tomography (CT) imaging and surgical clips in the tumor bed after oncoplastic surgical procedure for breast cancer (BC) and to define the uniform institutional protocol for clips placement. **Material and methods:** 31 consecutive BC patients (pts) who underwent simple tumorectomy or oncoplastic surgery with placement of one or more clips in the surgical cavity before breast remodeling have been studied. All of them underwent pre- and postoperative CT scan in treatment position to define and compare the primary tumor and tumor bed zone. The 2 sets of images (pre- and post-surgical CT) were registered using an automatic mutual information fusion software that allows the registration to be limited to the ipsilateral breast. During the surgery 1 to 5 surgical clips were placed: 1 at the deep end of resection site on

¹Departamento de Tumores Mamarios. ²Subdirección de Investigación Clínica. ³Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México.

Introducción: El cáncer de mama metaplásico (CM) es poco frecuente y poco estudiado. **Objetivo:** Determinar si el CM confiere una peor supervivencia global (SG) y periodo libre de enfermedad (PLE) comparándolo con histologías más comunes con factores inmunohistoquímicos desfavorables. **Material y métodos:** Se seleccionaron pacientes del Instituto Nacional de Cancerología entre 2005 y 2013 con diagnóstico de CM, carcinoma canalicular infiltrante (CCI) y carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). Del grupo CCI se crearon dos subgrupos, uno definido como alto grado (CCIAG) y otro como triple negativo (CCITN). Del CLI, se seleccionaron pacientes triple negativo (CLITN). Se comparó terapia de inducción, respuesta patológica, cirugía realizada, adyuvancia, recurrencias, progresión y sobrevida. El PLE y la SG se analizaron por Kaplan-Meier y las curvas se compararon utilizando Log-Rank. **Resultados:** La incidencia del CM fue de 0.6%. Las pacientes con CM tuvieron progresión en 25% y recurrencia del 12.5%. El PLE en CM a cinco años fue 52.1% (media: 48.52 meses; 95% IC: 35.32-61.72). No se encontró una diferencia en el PLE (CM versus CCIAG, $p = 0.865$; CM versus CCITN, $p = 0.966$; CM versus CLITN, $p = 0.132$). La SG a cinco años del CM fue 72.2% (media: 59.77 meses; 95% IC: 48.55-71.00). SG también fue similar (CM versus CCIAG, $p = 0.246$; CM versus CCITN, $p = 0.255$; CM versus CLITN $p = 0.387$). **Discusión:** Tanto la SG y el PLE del CM fueron similares en comparación con las histologías más comunes con factores inmunohistoquímicos desfavorables. **Conclusiones:** En el futuro se debe establecer si las características moleculares contribuyen en el pronóstico del CM.

DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS CARBONILADAS Y ACTIVIDAD DE LA ENZIMA CARBONIL REDUCTASA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA PRIMARIO
Joel Jiménez Rayo,¹ Lilliana García Ortiz,² Sergio Hernández Rodríguez,³ José Gutiérrez Salinas³

¹Facultad de Química, Ciudad Universitaria-Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. ²División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México, D.F. ³Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. México, D.F.

Introducción: La detección de proteínas carboniladas se ha usado como indicador de daño en leucemias y cáncer de

colon. Estos compuestos son el resultado de la acción de radicales libres sobre las proteínas indicando el daño que estas especies reactivas producen en las células. **Objetivo:** Determinar la presencia de proteínas carboniladas y la actividad de la enzima carbonil reductasa en mujeres con cáncer de mama como indicador de daño a los tejidos. **Material y métodos:** Mujeres con diagnóstico clínico de cáncer de mama primario a las cuales se les tomó una muestra de sangre para aislar plasma y leucocitos. En plasma, se determinó la concentración de proteínas carboniladas por método espectrofotométrico y, en leucocitos, se determinó la actividad de la enzima carbonil reductasa. **Resultados:** Se analizaron muestras de 123 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y 120 mujeres sanas. Las mujeres con cáncer de mama presentan un incremento de 3.76 veces en la cantidad de proteínas carboniladas en su plasma; en comparación con el grupo control (5.00 ± 3.27 nmol carbonilos/mg proteína versus 1.33 ± 2.31 nmol carbonilos/mg proteína; $p < 0.05$, respectivamente) así como un incremento del 60% en la actividad de la enzima carbonil reductasa (327.23 ± 12.4 μ mol/min/mg proteína versus 204.05 ± 11.3 μ mol/min/mg proteína; respectivamente). **Conclusiones:** El aumento en la concentración de proteínas carboniladas asociado directamente con un incremento en la actividad de la enzima carbonil reductasa de los leucocitos señala la presencia de un daño general al organismo provocado por el cáncer.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES POCO FRECUENTES DEL CARCINOMA INFLAMATORIO DE MAMA

Araceli Ramos Herrera, Sylvia Lucero Romero Leal, Guadalupe Rodríguez Flores

Puebla, Puebla Unidad Médica de Alta Especialidad Instituto Mexicano del Seguro Social; Mérida, Yucatán HGR No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social; Hospital de Oncología Instituto Mexicano del Seguro Social.

El carcinoma inflamatorio de mama, es un tipo de carcinoma poco frecuente con un curso altamente virulento y una tasa de sobrevida baja a cinco años de 25-50%. Se le atribuyen de 2-5% de todos los cánceres mamarios. El tratamiento estándar neoadyuvancia, mastectomía radical y quimioterapia. Se ha demostrado que mejora el pronóstico de la enfermedad. La presentación clínica presenta un rápido inicio con manifestaciones dentro de los primeros tres meses; entre los signos y síntomas se incluyen eritema y edema que comprometen un tercio o más del seno sin nódulo asociado. Además, un signo frecuentemente observado es la llamada «peau d'orange» condicionado por émbolo tumoral que