



Universidad
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-109

VERSIÓN: 0

FECHA: 03/06/2020

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Puerto Colombia, **8 de febrero de 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Cuidad

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **JULISSA PAOLA MENA VERGARA**, identificado(a) con **C.C. No. 1140899683** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO.**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Julissa Mena V.

JULISSA PAOLA MENA VERGARA

C.C. No. 1140899683 de BARRANQUILLA

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **8 de febrero de 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:	<i>Julissa Mena V.</i>						
Nombres y Apellidos:	JULISSA PAOLA MENA VERGARA						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA	Número:	1140899683
Nacionalidad:	Colombiana				Lugar de residencia:	Malambo - Atlántico	
Dirección de residencia:	Calle 4b3 # 2 sur - 48						
Teléfono:					Celular:	3016945300	



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES.
AUTOR(A) (ES)	JULISSA PAOLA MENA VERGARA.
DIRECTOR (A)	SAMIR JOSE BOLÍVAR GONZÁLEZ.
CO-DIRECTOR (A)	N.A
JURADOS	DADIER ANTONIO ARROYO MONTERROSA MARTIN LUIS ALVIS SERRANO
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO.
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE.
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2022
NÚMERO DE PÁGINAS	71
TIPO DE ILUSTRACIONES	Sí aplica
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	MULTIMEDIA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	No aplica



**RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON EL
CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES**

JULISSA PAOLA MENA VERGARA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

PROGRAMA DE FARMACIA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO

PUERTO COLOMBIA

2023



**RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON EL
CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES**

JULISSA PAOLA MENA VERGARA

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ

**Q.F., MSC. EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y FARMACIA ASISTENCIAL, PHD EN
FARMACOLOGÍA**

PROGRAMA DE FARMACIA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO

PUERTO COLOMBIA

2023

NOTA DE ACEPTACION

DIRECTOR(A)

JURADO(A)S

DEDICATORIA

Dedico este logro primeramente a Dios por permitirme llegar a esta etapa de mi vida y por siempre mantenerme dispuesta y enfocada a lograr mi primer y gran objetivo académico. A mis padres quienes son mis pilares, el motor que impulsa mis sueños y mis esperanzas, los que con mucho esfuerzo lograron llenarme de grandes virtudes y ganas de salir adelante, por regalarme una excelente educación y por hacer de mí una persona íntegra. A mi familia, por siempre estar presente y ser el apoyo que siempre necesité, por su amor e interés. A mis amigos, Yelkin Padilla, Nancy Fonseca y Duván Olivera por ser las personas más incondicionales en todo este proceso y por tantos momentos vividos dentro y fuera de la universidad. A mi prima, amiga, compañera y futura colega Darlynes Mena por inducirme y motivarme a escoger esta magnífica carrera que, sin duda, marcó un antes y un después en mi vida.

Hoy puedo decir que valió la pena mi esfuerzo y tenacidad, gracias a ustedes por generar en mí una motivación, finalmente he logrado uno de mis objetivos, el primero en mi vida profesional.

Julissa Mena V.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios el dueño y dador de la vida por regalarme las fuerzas y la valentía de seguir siempre adelante a pesar de las adversidades, por hacerme más fuerte ante cada situación y por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi vida, mi anhelada formación profesional.

A mi estimado director de proyecto de grado Samir Bolívar quien además de ser mi guía académico ha sido una de las personas que más ha confiado en mí y en mi proceso, gracias por cada apreciación, por cada consejo, por cada llamada de atención, por sus palabras llenas de motivación y conocimientos, por su tiempo, por instruirme en el desarrollo de este trabajo y por haber sido un apoyo incondicional en todo este tiempo.

Agradezco al cuerpo de docentes de la facultad de Química y Farmacia quienes durante toda la carrera contribuyeron a la formación de excelentes profesionales en especial, a mis evaluadores de proyecto de grado Dadier Arroyo y Martín Alvis por aportar sus conocimientos académicos y laborales que me permitieron desarrollar un trabajo de calidad, su ayuda fue esencial para poder llegar a esta meta.

A mi familia por siempre brindarme su apoyo durante todos estos años de formación académica, por motivarme a seguir adelante y por ayudarme a lograr ser la persona que siempre han soñado.

A mi Universidad del Atlántico, que fue mi segundo hogar; quien me acogió durante todos estos años de formación y me permitió conocer a personas maravillosas que aportaron en mi crecimiento como persona y como profesional. Definitivamente los recuerdos vividos en esta maravillosa etapa de la vida los llevaré siempre en mi corazón.

Gracias a todos ustedes hoy puedo decir ¡Lo logré!

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1.	
1.1.1 Planteamiento del problema	18
1.1.2 Recopilación de la información	18
1.1.3 Organización y selección de la información	18
1.1.4 Evaluación de la información	19
1.2 Estrategias de búsqueda	19
1.3 Especificación de los criterios de selección de los artículos científicos	19
1.3.1 Idioma	19
1.3.2 Ventana de información	20
1.3.3 Factor de impacto de las revistas	20
1.3.4 Índice H o de Hirsch	20
1.4 Instrumento para el análisis y clasificación de la información	21
2.	
2.1 Factor de impacto	25
2.2 Índice de H	27
3.	
3.1 CAPÍTULO I: CÁNCER DE MAMA	28
3.1.1 Fisiopatología	28
3.1.2 Características moleculares	28
3.1.3 Papel de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR)	29
3.2 CAPÍTULO II: CÁNCER DE OVARIO	34
3.2.1 Fisiopatología	34
3.2.2 Características moleculares	34
3.2.3 Papel de los receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PR)	36

3.3. CAPITULO III: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADAS A LOS DOS TIPOS DE CÁNCER	37
3.3.1. Receptores de estrógeno	37
3.3.1.1. Señalización genómica directa	40
3.3.1.2. Señalización genómica indirecta	42
3.3.1.3. Señalización no genómica	44
3.3.2. Receptores de progesterona	46
3.3.2.1. Mecanismo de acción de la progesterona	46
3.3.2.2. Señalización no genómica	47
3.3.3. Vías de señalización de los receptores ER y PR en cáncer de mama y cáncer de ovario	50
3.3.3.1. Cáncer de mama	50
3.3.3.2. Cáncer de ovario	50
3.4. CAPITULO IV: RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES	53
3.4.1. 3.4.1 Generalidades de los anticonceptivos	53
3.4.2. Anticonceptivos orales y cáncer de mama	54
3.4.3. Anticonceptivos orales y cáncer de ovario	57
CONCLUSIONES	60
TEMAS DE INVESTIGACIÓN PROPUESTOS PARA FUTUROS PROYECTOS	61
BIBLIOGRAFIA	62

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Estrategias para la búsqueda de información	19
Tabla 2. Análisis y selección de artículos científicos	21

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Número de artículos científicos según la base de datos consultada	23
Gráfica 2. Número de artículos científicos de acuerdo con la ventana de observación según la base de datos consultada	24
Gráfica 3. Numero de referencias bibliográficas utilizadas con base a su clasificación de búsqueda	24
Gráfica 4. Numero de referencias bibliográficas utilizadas según el idioma seleccionado	25
Gráfica 5. Numero de revistas consultadas utilizadas en el trabajo de investigación, con base al cuartil asociado a su factor de impacto	26
Gráfica 6. Cinco revistas mejores posicionadas con respecto a su factor de impacto	26
Gráfica 7. Índice H asociado a los 10 autores más significativos de los artículos científicos consultados en la monografía	27

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Aplicación de los criterios de selección	22

LISTADO DE ILUSTRACIONES

	Pág.
Ilustración 1. Mecanismo de receptores nucleares	32
Ilustración 2. Esquema de estructura multidominio	38
Ilustración 3. Vías de señalización mediada por receptores de estrógeno	39
Ilustración 4. Vía de señalización genómica directa	41
Ilustración 5. Vía de señalización genómica indirecta	43
Ilustración 6. Vía de señalización no genómica	45
Ilustración 7. Mecanismo de acción de la hormona progesterona	47
Ilustración 8. Señalización no genómica	49
Ilustración 9. Cáncer de ovario y hormonas esteroideas	52

LISTA DE ECUACIONES

	Pág.
Ecuación 1. Factor de Impacto (FI)	21

GLOSARIO

ANTICONCEPTIVOS: tipo de medicamento con hormonas que no permite que el proceso de ovulación se efectúe inhibiendo la secreción de gonadotropinas y previniendo de esta forma un embarazo en mujeres sexualmente activas, estos métodos combinados contienen estrógeno y progestágeno. Pueden ser administradas como píldoras. [1]

CÁNCER DE OVARIO: proliferación de células cancerígenas que generan tumores originados en la superficie del epitelio del ovario, esta patología puede ser desarrollada por una lesión precursora (adenoma o hiperplasia) o por otro tipo de causas. [2]

CÁNCER DE MAMA: neoplasias mamarias originadas en el interior de los conductos como consecuencia de la transformación clonal de una célula epitelial con infiltración posterior y extensión local a través de los vasos linfáticos, y por vía sanguínea. [3]

ANTICONCEPTIVOS ORALES MONOFÁSICOS: es la forma combinada de anticonceptivos que se caracteriza por la asociación existente de la misma cantidad de estrógenos y progestinas en todas las píldoras activas [4]

PROGESTERONA: es una hormona esteroide con participación en la ovulación, implantación, embarazo y regulación de la función uterina durante el ciclo menstrual y de otros órganos, como la glándula mamaria. Por su mecanismo de acción, la progesterona está indicada en distintos padecimientos ginecológicos y obstétricos. [5]

ESTRÓGENOS: son hormonas que influyen el crecimiento, diferenciación y función de los órganos del sistema reproductor como la mama, útero y ovarios. [6]

GONADOTROPINAS: son hormonas hipofisarias reguladas por los factores hipotalámicos correspondientes, regulan la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de las hormonas sexuales. [7]

MENOPAUSIA: es un cese permanente de la menstruación como consecuencia de la pérdida de la actividad folicular del ovario o por depleción folicular (WHO 1990). [8]

PERIMENOPAUSIA: transición alrededor de la menopausia de unos pocos años antes y hasta un año después del cese permanente de la menstruación. Declinación progresiva de la función ovárica, causando trastornos en la ciclicidad y/o cantidad del sangrado uterino, así como manifestaciones de deficiencia estrogénica y elevación de las gonadotropinas. [9]

QUISTE: tumor anormal, generalmente no canceroso, lleno de líquido o una sustancia semisólida, que a veces causa dolor. [10]

NEOPLASIA: son masas anormales de tejido que crecen de forma incontrolada, excesiva, autónoma e irreversible, superando a los tejidos normales en velocidad

de crecimiento y que poseen rasgos funcionales y morfológicos diferentes a los de sus precursoras. [11]

BIOMARCADORES: *sustancia característica que puede medir objetivamente en distintas muestras biológicas y que puede evaluarse como indicador de exposiciones, de procesos biológicos normales o patogénicos o de respuestas a una intervención determinada. [12]*

ANTAGONISMO: *es la disminución de efectos biológicos, así como en la relación dosis-respuesta. [13]*

DIFERENCIACIÓN CELULAR: *proceso por el cual una célula cambia su estructura de manera que pueda realizar una función específica. [14]*

PROLIFERACIÓN CELULAR: *formación a través de la división de una célula madre terminando con la formación de sus células hijas o con su muerte. [15]*

CARCINOGENÉISIS: *conjunto de fenómenos que determinan la aparición y desarrollo de un cáncer. [16]*

P53: *es un gen que pertenece al grupo de genes implicados en el control del ciclo celular. Tiene múltiples funciones ya que aparece implicado no sólo en el control del ciclo celular sino también en la integridad del ADN y la supervivencia de las células expuestas a agentes que dañan el ADN. La alteración del gen p53 confiere un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer y la mutación del mismo es uno de los cambios genómicos más frecuentes en el cáncer humano. [17]. Son fármacos o sustancias capaces de activar receptores para producir la respuesta deseada. Los agonistas convencionales aumentan la proporción de receptores activados [1].*

ABREVIATURAS Y SIGLAS

<i>Español</i>	<i>Siglas</i>	<i>Inglés</i>
Anticonceptivos orales	AO	Oral contraceptives
Anticonceptivos orales combinados	AOC	Combined oral contraceptives
Hormona luteinizante	LH	Luteinizing hormone
Hormona folicestimulante	FSH	Follicle stimulating hormone
Cáncer de mama	CM	Breast cancer
Receptor de progesterona	PR	Progesterone receptor
Receptor de estrógeno	ER	Estrogen receptor

RESUMEN

A consecuencia de que a nivel mundial se ha establecido que el cáncer de mama y ovario constituyen una de las principales causas de muerte en las mujeres y que el uso de anticonceptivos orales en la actualidad está muy generalizado este tema se ha convertido en un área de interés en el mundo médico, razón por la cual se pretende explicar mediante este estudio la relación existente entre el consumo de anticonceptivos orales con el cáncer de mama y ovario en mujeres, teniendo en cuenta los mecanismos moleculares de los receptores de estrógeno y progesterona con relación a la patología. Considerando todos estos aspectos y mediante el uso de distintas bases de datos como PubMed y ScienceDirect se implementó una revisión sistemática y cualitativa del material bibliográfico asociado con la relación existente entre el consumo de anticonceptivos orales en cáncer de mama y ovario en mujeres. Los artículos generados al utilizar las palabras claves en la primera búsqueda fueron filtrados mediante los criterios de inclusión que se establecieron con anterioridad y la relevancia y calidad de la información con respecto a los objetivos planteados inicialmente en la monografía. Así pues, mediante la revisión analítica de los estudios evaluados se puede determinar que, en la actualidad existen evidencias que demuestran un interés clínico-científico en el papel que poseen los anticonceptivos orales con el cáncer de mama y ovario en mujeres. Estos aspectos deben tenerse en cuenta para evaluar la gestión de los problemas clínicos en las pacientes y para tener una mejor toma de decisiones a la hora del uso de estos medicamentos.

Palabras claves: cáncer, anticonceptivos orales, cáncer de mama, cáncer de ovario, receptores hormonales.

ABSTRACT

As a result of the fact that breast and ovarian cancer have been established worldwide as one of the main causes of death in women and that the use of oral contraceptives is currently very widespread, this issue has become an area of concern. interest in the medical world, which is why this study aims to explain the relationship between the consumption of oral contraceptives and breast and ovarian cancer in women, taking into account the molecular mechanisms of estrogen and progesterone receptors in relation to pathology. Considering all these aspects and through the use of different databases such as PubMed and ScienceDirect, a systematic and qualitative review of the bibliographic material associated with the relationship between the consumption of oral contraceptives in breast and ovarian cancer in women was implemented. The articles generated by using the keywords in the first search were filtered using the inclusion criteria that were previously established and the relevance and quality of the information with respect to the objectives initially set out in the monograph. Thus, through the analytical review of the studies evaluated, it can be determined that there is currently evidence that demonstrates a clinical-scientific interest in the role of oral contraceptives in breast and ovarian cancer in women. These aspects must be taken into account to evaluate the management of clinical problems in patients and to have better decision-making when using these medications.

Keywords: cancer, oral contraceptives, breast cancer, ovarian cancer, hormone receptors.

INTRODUCCIÓN

Los *anticonceptivos orales* (AO) son una de las formas más efectivas de anticoncepción y proporcionan muchos beneficios de salud no asociados a la anticoncepción a corto y largo plazo, controlan las irregularidades del ciclo menstrual, como el sangrado y la amenorrea, y son efectivos en el tratamiento del sangrado uterino disfuncional. [18] El objetivo farmacológico de los AO es suprimir la ovulación mediante la regulación de eventos durante todo el ciclo ovulatorio para prevenir el embarazo. [19]

Los *anticonceptivos orales combinados* (AOC), son el tipo de AO más utilizados, pueden ser monofásicos, proporcionando la misma dosis de estrógeno y progestina diariamente, o multifásicos, ofreciendo dosis variables de hormonas a lo largo de un ciclo de 21 o 28 días. [18] Los componentes de progestina y estrógeno de los AOC inhiben la ovulación al disminuir la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), siendo su efecto farmacológico general, la decidualización y supresión de la actividad mitótica del lecho endometrial. Las formulaciones iniciales de AOC intentaron imitar el ciclo menstrual natural; sin embargo, proporcionaron dosis altas de estrógeno en lugar de dosis más bajas de estrógeno y progestina combinados lo que resultó en un mayor riesgo de eventos adversos graves. Hoy en día, los AO proporcionan niveles mucho más bajos de estrógeno y progestina, aunque todavía se encuentran asociados con un mayor riesgo en ciertos pacientes, y están contraindicados en otros, pero siguen siendo efectivos, aunque requieren un uso adecuado. [19]

El uso de los anticonceptivos está muy generalizado, la tasa de prevalencia de América del Sur es del 75% siendo uno de los porcentajes más altos en el uso de anticonceptivos modernos, seguida de América Central con un 71% y el Caribe con un 62%. En países como Brasil, México, Perú y Colombia se encuentran tasas de prevalencia de anticonceptivos entre 70% y 78% sin embargo, éstas se mantienen por debajo de los promedios europeos y norteamericanos. [20]

En cuanto al consumo de anticonceptivos orales, a nivel mundial se calcula que más de 70 millones de mujeres lo utilizan en este momento, puesto que se ha determinado, que el inicio de las relaciones sexuales ha sido cada vez más precoz y el mayor acceso e interés de las mujeres por evitar embarazos no deseados, hace que deba estar al día en la utilización y en los nuevos avances sobre anticoncepción, siendo la planificación familiar, un motivo frecuente de consulta médica. [21] En este sentido, dentro de las perspectivas actuales que se tienen acerca del uso de AO, se ha encontrado que las mujeres de todas las edades reproductivas pueden obtener muchos beneficios para la salud a través del uso de AO, incluido un mejor estado de salud en el transcurso de su vida, determinando que el uso prolongado de AO,

se asocia con disminuciones sustanciales en el riesgo de cáncer de ovario, de endometrio y casi la eliminación de quistes ováricos funcionales benignos. [22] Según investigaciones recientes, es importante destacar los distintos roles de las hormonas ováricas y su influencia en la patogénesis de enfermedades como cáncer de mama y ovario. [21] El cáncer de ovario abarca una colección de neoplasias con características y pronóstico clínico-patológico y molecular distintos. A pesar de que hay una variedad de subtipos de cáncer de ovario, estos se tratan como una enfermedad única. Se han realizado enormes esfuerzos para caracterizar estos subtipos e identificar vías tumorales y biomarcadores potenciales para estrategias terapéuticas. [23] La progesterona, por ejemplo, es una hormona que logra antagonizar el crecimiento impulsado por los estrógenos en el endometrio, y de esta forma, su poca acción aumenta notablemente el riesgo de cáncer de ovario; en cambio su receptor (receptor de progesterona - PR), influye en la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, y protege contra la transformación carcinogénica. [21]

Por el contrario, las células diana primarias de la progesterona en el tejido mamario carecen de componentes estromales organizados (expresión de PR significativa); así pues, existen estudios que exponen que existe una asociación entre el uso de AO y el riesgo de CM en mujeres menores de 50 años y demuestran que el riesgo de CM es mayor en las consumidoras de AO y además que el riesgo aumenta con períodos más prolongados en su uso. [24]

La monografía tiene como objetivo evaluar de manera crítica y sistemática la evidencia científica disponible actual sobre la relación entre el consumo de anticonceptivos orales con el cáncer de mama y ovario en mujeres. De esta manera podrá ser una referencia para el desarrollo de nuevas monografías o investigaciones relacionadas con el tema. Además, servirá de herramienta de estudio para las asignaturas de Farmacología 1, 2, farmacoterapéutica y la electiva de profundización

1. METODOLOGÍA.

Con la intención de llevar a cabo los objetivos propuestos en este trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes fuentes bibliográficas existentes que estuvieran relacionada con los anticonceptivos orales y su relación con el desarrollo de cáncer de mama y ovario en mujeres. Por tanto, se implementó una metodología que se compone de 4 fases:

1.1.1 Planteamiento del problema.

La primera fase consistió en exponer y justificar el problema o pregunta de investigación de nuestro estudio. El cual fue soportar con fuentes bibliográficas la relación existente entre el consumo de anticonceptivos orales con el cáncer de mama y ovario en mujeres evaluando mediante estos estudios los factores determinantes en el desarrollo de crecimientos tumorales en las mamas y los ovarios.

1.1.2 Recopilación de la información.

Para la realización de este trabajo de investigación se utilizaron algunas bases de datos en línea (Pubmed, Science Direct y Nature) en donde se efectuó una búsqueda exhaustiva de artículos y/o investigaciones científicas publicadas en los últimos diez (10) años. Además, fueron elegidas palabras claves como “anticonceptivos” (contraceptives), “anticonceptivos orales” (oral contraceptives), “cáncer de mama” (breast cancer), “cáncer de ovario” (ovarian cancer), “receptores de estrógeno” (estrogen receptors), “receptores de progesterona” (progesterone receptors), en conjunto con los booleanos “AND” y “OR” para optimizar los resultados.

1.1.3 Organización y selección de la información

En esta fase se organizaron los artículos según la relevancia de la información contenida en cada uno y la calidad del mismo.

1.1.4 Evaluación de la información

Luego de haber determinado los artículos se realizó un análisis crítico de la información y se establecieron los datos necesarios para evaluarla de tal forma que cumplieran con características como la relevancia del artículo, su alcance, credibilidad y objetividad para obtener conclusiones y resultados de calidad.

1.2 Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategias para la búsqueda de información.

Estrategias de búsqueda		
Estrategia 1.	Definir	Preguntas claras y concisas
		Palabras claves
		Idioma de búsqueda
		Veracidad científica
		Rango de fechas de búsqueda
		Vocabulario especializado
		Categorización de recursos (<i>Libros, revistas, información de internet, etc.</i>)
Estrategia 2.	Conocer	Potencialidad de cada base de datos bibliográficas
		Características de cada base de datos bibliográfica

Fuente: Propia de autor.

1.3 Especificación de los criterios de selección de los artículos científicos

Los criterios de selección que se tuvieron en cuenta en la búsqueda bibliográfica para la evaluación y selección de los artículos científicos que ayudaron al desarrollo de la investigación son:

1.3.1 Idioma

Actualmente el inglés es la lengua internacional de la ciencia por ser el idioma preferido por los científicos al momento de publicar sus investigaciones, la mayor cantidad de publicaciones científicas se hace inicialmente en revistas especializadas en inglés y son catalogadas como fuentes primarias de información. [25] Por lo tanto, la búsqueda bibliográfica se centró en seleccionar artículos científicos en inglés y en español como primera opción.

1.3.2 Ventana de información

En el presente estudio se tuvieron en cuenta todas las investigaciones científicas publicadas en los últimos diez (10) años puesto que se consideró un lapso de tiempo apropiado para obtener información actualizada concerniente al tema de interés.

1.3.3 Factor de impacto de las revistas

Teniendo en cuenta que el factor de impacto es un índice utilizado para medir la calidad de las revistas y de los artículos y que este nos permite establecer la frecuencia con las que una revista ha sido citada en un periodo de tiempo específico, [26-27] se determinó mediante la ecuación 1 [28] que las revistas con un factor de impacto igual o mayor a 1.5 están dentro de los criterios de aceptación que se consideran pertinentes para la realización de esta investigación.

que le corresponde a cada una de las revistas que evaluadas donde se consideró como criterio de aceptación el valor del factor de impacto mayor o igual a 1.5

$$\text{Factor de Impacto (FI)} = \frac{\#Citas\ obtenidas}{\#Artículos\ publicados}$$

Ecuación 1. Factor de Impacto (FI)

1.3.4 Índice H o de Hirsch

En el presente estudio de investigación se tuvieron en cuenta artículos científicos de autores que tengan un índice h [29-30] mayor o igual a 10, con la finalidad de poder determinar la producción científica y evaluar la calidad del investigador.

1.4 Instrumento para el análisis y clasificación de la información

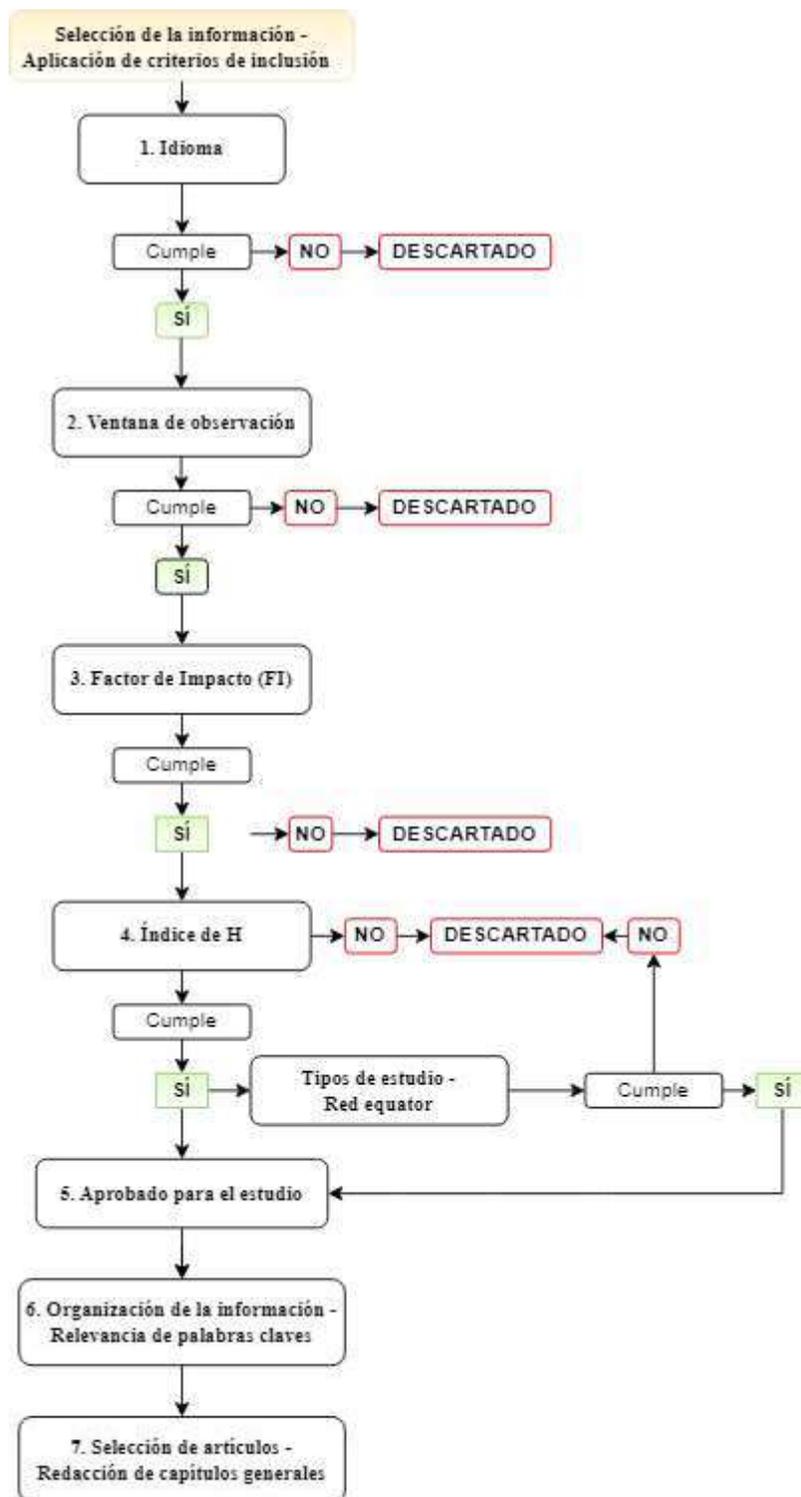
Para la realización de análisis y selección de artículos científicos, se organizó la información dependiendo de la relevancia, distinguiendo entre los artículos y/o documentos primarios y secundarios, con el fin de clasificarlos de acuerdo a su nivel de alcance en el presente estudio. Además, se consideraron las directrices de presentación para los distintos tipos de estudios con base en los criterios de la red equator. Posteriormente, la información de los artículos fue tabulada para conocer aspectos importantes relacionados con la búsqueda bibliográfica como lo son nombre de la revista, autores, idioma, año, factor de impacto, índice H, el capítulo para el cual fue utilizado el artículo, entre otros. (ver *Tabla 2*).

Tabla 2. Análisis y selección de artículos científicos.

No.	Art/Lib/Te	Nombre	Cuartiles (Q)	Autor (es)	Idioma	Año	FI	Índice H	Tipo de estudio	Título	Base de datos encontrado	Capítulo a utilizar	¿Se usó?	# Referencia
-----	------------	--------	---------------	------------	--------	-----	----	----------	-----------------	--------	--------------------------	---------------------	----------	--------------

Fuente: Propia de los autores

Esquema 1. Aplicación de los criterios de selección.

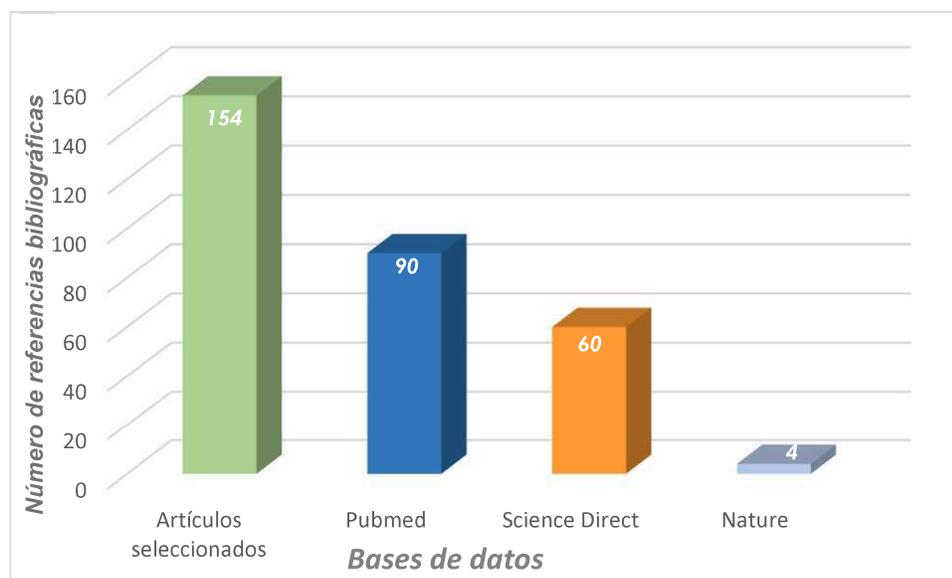


Fuente: propia de autor.

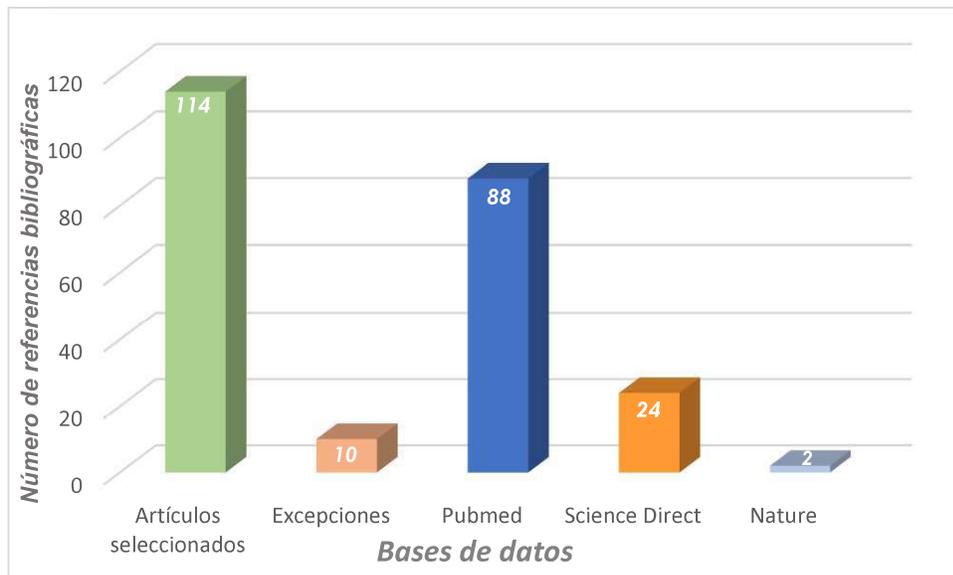
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A modo de discusión, en la revisión que se llevó a cabo se pudo determinar que el tema de interés posee información muy selectiva y limitada, en relación con eso, se estableció una excepción con respecto a la ventana de observación, pues se consideraron artículos específicos que no se encontraban en el rango de los últimos 10 años (2012-2022) pero que, la información contenida de estos era útil para poder llevar a cabo la investigación de manera completa; de estos artículos se tomó en cuenta que hayan sido publicados por autores con investigaciones de calidad y que se encuentren en revistas científicas de alto impacto.

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 154 registros de las cuales 40 no cumplieron con alguno(s) de los criterios de inclusión determinados previamente. En las gráficas 1 y 2, se evidencian los resultados de la revisión sistemática, exponiendo los motores de búsqueda utilizados (Pubmed, Science Direct y Nature) en la obtención de los documentos analizados, tanto los que cumplieron con el criterio de inclusión de acuerdo con la ventana de observación, como los que no.

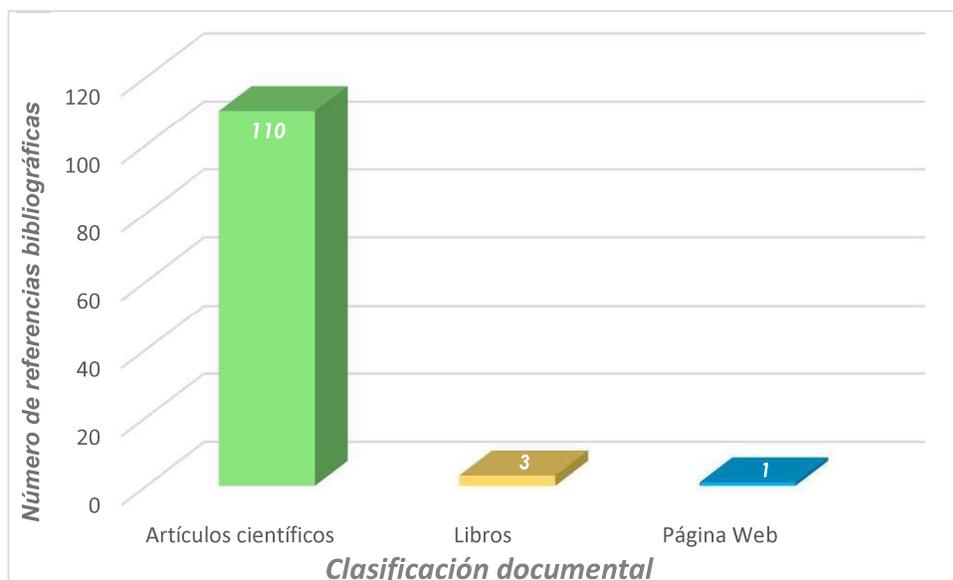


Gráfica 1. Número de artículos científicos según la base de datos consultada. Fuente: Elaboración propia.



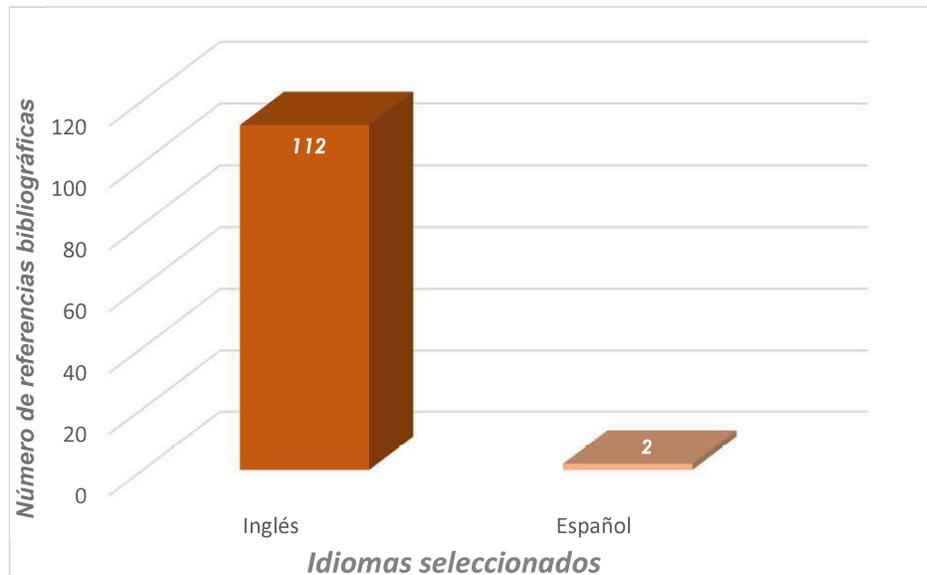
Gráfica 2. Número de artículos científicos de acuerdo con la ventana de observación según la base de datos consultada. Fuente: Elaboración propia.

Del mismo modo, en la gráfica 3 se expone el número de textos utilizados en la revisión bibliográfica según su clasificación documental.



Gráfica 3. Número de referencias bibliográficas utilizadas con base a su clasificación de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.

Asimismo, en la gráfica 4 se expone el número de fuentes de información utilizadas para la elaboración de la monografía según el idioma seleccionado.

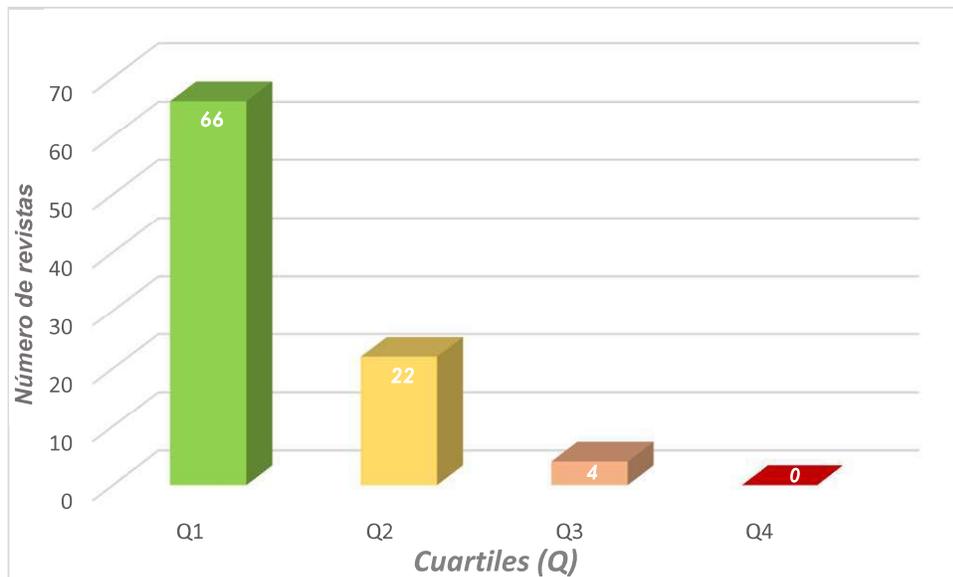


Gráfica 4. Número de referencias bibliográficas utilizadas según el idioma seleccionado. Fuente: Elaboración propia.

2.3 Factor de impacto

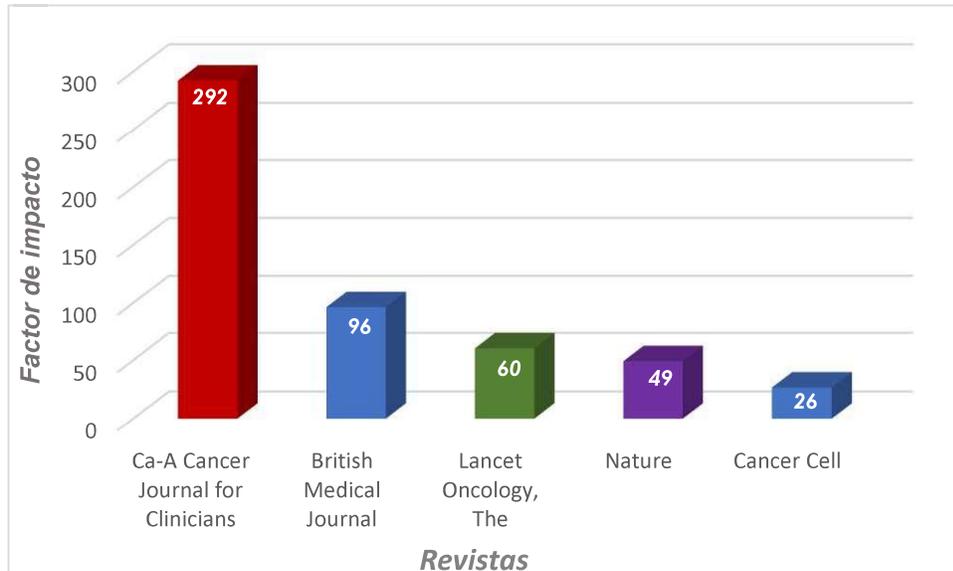
El factor de impacto de los artículos científicos fue evaluado mediante la clasificación en cuartiles (Q1-Q4) de cada una de las revistas utilizadas en la revisión con el fin de garantizar el alcance que estas tienen en el ámbito científico y de esta forma, demostrar que la información analizada en el trabajo de investigación es confiable y de calidad. Según los factores de impacto consultados en la base de datos “Scimago Journal & Country Rank” se determinó que el 71,8% de las revistas utilizadas para realizar la revisión se encuentran ubicadas en el primer cuartil (Q1), 23,9% en el segundo (Q2) y 4,3% en el tercero (Q3). El cuarto cuartil (Q4) no fue tenido en cuenta debido a que en la revisión no se encontraron artículos científicos con revistas ubicadas en este cuartil.

En la gráfica 5 se puede evidenciar el cuartil asociado al factor de impacto de cada una de las revistas utilizadas. De esta forma se pudo determinar que de los 110 artículos científicos utilizados para realizar el trabajo de investigación todos cumplen con el criterio establecido previamente (Factor de impacto $\geq 1,5$).



Gráfica 5. Número de revistas consultadas utilizadas en el trabajo de investigación, con base al cuartil asociado a su factor de impacto. Fuente: Elaboración propia.

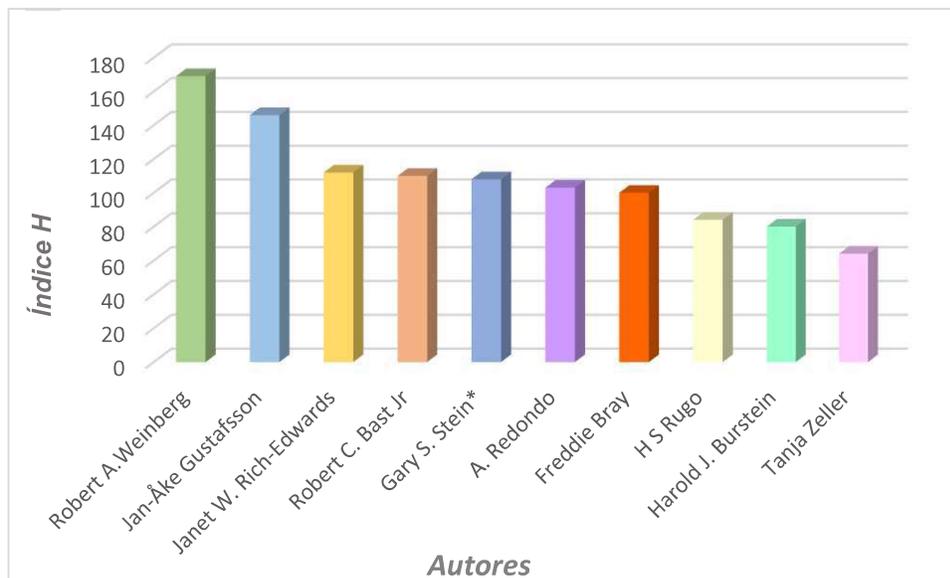
Asimismo, en la gráfica 6 se encuentran las cinco (5) revistas mejores posicionadas en cuanto a su factor de impacto que fueron utilizadas en la realización de esta monografía.



Gráfica 6. Cinco revistas mejores posicionadas con respecto a su factor de impacto. Fuente: Elaboración propia.

2.4 Índice de Hirsch (H)

Mediante la base de datos “Scopus” fue evaluado el índice H de los principales autores de los artículos científicos utilizados en la monografía, esto con el fin de determinar de manera efectiva la calidad del investigador. En la gráfica 7 se evidencian los 10 autores más significativos por su impacto en las publicaciones científicas entre ellas su aporte literario en este trabajo de investigación, con índices H de 169, 146, 112, 110, 108, 103, 100, 84, 80 y 64 respectivamente.



Gráfica 7. Índice H asociado a los 10 autores más significativos de los artículos científicos consultados en la monografía. Fuente: Elaboración propia.

3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

3.1 CAPÍTULO I: CÁNCER DE MAMA

A nivel mundial, se ha establecido que el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común diagnosticada en mujeres con 2,3 millones de casos nuevos (11,7%) a nivel mundial. [31] Según estudios realizados por la OMS en el año 2020, una (1) de cada cuatro (4) mujeres en todo el mundo desarrolla cáncer de mama en su vida, lo que genera que esta enfermedad sea la causa más común de muerte por cáncer entre las mujeres [32]. La tasa de mortalidad y la incidencia de esta enfermedad varían dependiendo ciertos factores, en los países con servicios de salud pocos desarrollados (bajos ingresos) existen tasas de mortalidad más altas que en aquellos países de alto ingreso económico y servicios de salud más desarrollados. [31]

3.1.1 FISIOPATOLOGÍA

El cáncer de mama (CM) es un trastorno heterogéneo que se presenta en los tejidos epiteliales mamarios [33] y que surge a través de una serie de alteraciones moleculares a nivel celular, [34] generando diversos subtipos por las diferentes características clínico-patológicas que manifiestan. [35] De manera general, las mujeres con este tipo de cáncer presentan una sintomatología particular en la fase inicial dentro de las cuales se encuentra el engrosamiento del seno (forma - aspecto), la aparición de hoyuelos y/o algún tipo de ulceración o bulto mamario. [36] Por medio de la *carcinogénesis* y teniendo en cuenta que las células cancerosas tienen una proliferación prolongada y crónica [37] se puede establecer que mediante este proceso se da una transformación progresiva de células normales en malignas, a partir de aquí puede diseminarse a otras partes del organismo [38] como *células madre del cáncer de mama* (CSC), quienes desempeñan un papel importante en el crecimiento e iniciación de tumores metastásicos en este tipo de cáncer. [39] Así mismo, según *Gary Stein* y colaboradores el proceso de *transición epitelial-mesenquimal* (EMT) es fundamental para la metástasis de CM [40], ya que las células cancerosas pierden gradualmente sus propiedades fenotípicas de células epiteliales normales obteniendo características de células mesenquimales, capaces de abandonar el sitio primario del tumor epitelial para formar nuevas lesiones tumorales en otros lugares favoreciendo de esta forma la metástasis. [41]

3.1.2 CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

El análisis molecular del CM ha generado numerosos estudios que han permitido el aumento de información y conocimientos sobre su biología. [42] El CM se divide en dos grupos principales basados en la presencia (RE+) o ausencia (RE-) de la expresión del *receptor de estrógeno* (RE). [35] A su vez, estos se dividen en dos categorías más, formando así, los 4 subtipos moleculares que comprenden el CM. [43] Es importante destacar que estos subtipos de cáncer están estrechamente

correlacionados con variables clínicas y distintas características en su respuesta al tratamiento. [44]

- Cáncer de receptor estrogénico positivo (RE+): luminal – A; luminal B. [43]

Este grupo de neoplasia se caracteriza por expresar receptores hormonales y por tener un patrón que concuerda con el componente epitelial luminal de la glándula mamaria. [44] Además, expresan citoqueratinas lumbinales 8/18, RE y genes asociados con su activación, así mismo, presentan poca mutación en el gen p53 y por lo general, son grado uno (1). [45] El subtipo luminal A es el más frecuente y tiene alta expresión de genes relacionados con el RE (RE α), mientras que, el luminal B tiende a ser mayor en cuanto al grado y expresión de genes relacionados con la proliferación celular. [46] La respuesta al tratamiento de estos subtipos lumbinales son de buen pronóstico, sin embargo, el luminal B tiene peor pronóstico que el A. [44] Varios estudios han reportado que los tumores RE+ responden poco a la quimioterapia convencional, por lo cual estos subtipos son tratados con hormonoterapia, sin embargo, el luminal B se puede beneficiar de quimioterapia junto con hormonoterapia. [47]

- Cáncer de receptor estrogénico negativo (RE-): HER2 – Tipo basal [43]

En las neoplasias para el subtipo HER2 se debe hacer una distinción entre el designado por microarreglos y por inmunohistoquímica (HER2+), ya que, en este último no todos muestran cambios en su expresión de ARN para definir el grupo. [48] Así pues, el subtipo HER2 por microarreglos se refiere a un gran grupo de tumores RE– [43], mientras que, la mayoría de tumores que son HER2+ por inmunohistoquímica pueden hacer parte de los HER2 por microarreglos, sin embargo, existen HER2+ que también pueden expresar receptores hormonales y muchos de estos pertenecen a los subtipos lumbinales. [49] Actualmente no se ha demostrado relación entre el subtipo HER2 con la edad, raza o con algún otro factor de riesgo. [50] En cuanto al subtipo basal, las expresiones de RE y genes relacionados se encuentran a niveles bajos, pero alta expresión de citoqueratinas 5, 6 y 17, y de genes relacionados con la proliferación celular. [51] Por inmunohistoquímica este subtipo también se ha denominado como “triple negativo” por no expresar RE, receptor de progesterona (RP) ni tampoco HER2. [52] Varios estudios han demostrado el pobre pronóstico de este subtipo. [53]

3.1.3 PAPEL DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (ER) Y PROGESTERONA (PR)

Son pertenecientes a la superfamilia de los receptores esteroideos quienes ejercen su acción biológica en órganos blanco-determinados, [54] comportándose como factores de transcripción de genes específicos en la célula y, además, de forma alternativa pueden activarse en ausencia de ligando ya que pueden ser fosforilados por proteínas quinasas de vías de señalización involucradas, en procesos neoplásicos. [53]

El descubrimiento de los (ER) y (PR) en el tejido mamario, ha proporcionado evidencias de una ruta ligando-receptor clásica en la que las células epiteliales mamarias responden a las influencias hormonales de estrógeno y progesterona. [54] La condición en la que se encuentren estos receptores hormonales sigue siendo el biomarcador predictivo más significativo en el cáncer de mama, los cuales en su mayoría muestran una sobreexpresión de ER y PR, receptores que, activados por su ligando, promueven el crecimiento y la proliferación de células tumorales [55]. En los últimos 50 años, se han venido desarrollando fármacos capaces de modular la unión del estrógeno a su receptor [56] y lograr como objetivo terapéutico, una mejora significativa en la supervivencia de pacientes que presentan cánceres de mama con ER+. [57]

Dentro de las características principales de las células tumorales del cáncer de mama ER+ y PR +, es su capacidad proliferativa lenta y el mejor pronóstico a corto plazo, de las mujeres que son diagnosticadas. [58] Sin embargo, en ocasiones estos tipos de cánceres suelen reaparecer muchos años después del tratamiento [54]; por el contrario, las células tumorales de cánceres con receptores de hormonas negativos, tienden a crecer más rápidamente y los tratamientos farmacológicos hormonales no son útiles [59], de igual forma, su reaparición posterior al tratamiento, ocurre por lo general durante los primeros años y son más comunes en mujeres que no han experimentado la menopausia. [52]

- Receptores de estrógeno (ER)

El estrógeno (E₂) es una hormona esteroidea sintetizada por los ovarios y secretada en la sangre, [60] su naturaleza es lipofílica lo que le permite pasar libremente a través de las membranas celulares ingresando así a las células de muchos tejidos. [57] Sin embargo, sus efectos específicos en ciertas células, los determina la presencia del receptor de estrógeno (ER). [61] Existen dos tipos de receptores, el ER- α y ER- β , ambos son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción inducibles por hormonas y estos constan de seis dominios (de la A- F) [56], entre los que se encuentra el dominio de unión al ligando (LBD) y el dominio de unión al ADN (DBD), respectivamente. [58] A su vez, se han descrito agonistas y antagonistas de ER esteroideos y no esteroideos (naturales y sintéticos) de los cuales, algunos muestran especificidad o preferencia por uno u otro subtipo de ER [49], esto explica las diferencias entre los LBD de ER- α y ER- β lo que proporciona herramientas farmacológicas conceptuales que diferencian la función

de cada tipo de ER [51]. Además, se ha determinado que los ligandos selectivos de subtipo de ER más utilizados son propilpirazol (PPT), un agonista selectivo de ER- α , y diarilpropionitrato (DPN), un agonista que muestra preferencia, pero no selectividad exclusiva, hacia ER β . [61]

En la **Ilustración 1** se evidencian varios mecanismos de receptores nucleares dependientes e independientes de ligandos. El mecanismo genómico del ER es producido a través de ciertas interacciones directas entre los dímeros de ER y ERE (elemento sensible al estrógeno). [57] ER-DBD interactúa con ERE en regiones accesibles de cromatina, y el LBD se une a E2, iniciando cambios estructurales conformacionales en la proteína ER. [56] Este mecanismo implica interacciones indirectas en el ADN, que "unen" proteínas ER a unas de respuesta transcripcional en el ADN [61]. Por otra parte, la señalización no genómica implica la interacción entre E2 y los receptores asociados a la membrana celular, ya sea el propio ER o a través de un receptor acoplado a proteína G llamado ER1 (GPER). [51] Los estudios que utilizan modelos de ratón indican que, en células con una fuerte señalización genómica de ER, la señalización no genómica por sí sola no es eficaz para mediar las respuestas. [57].

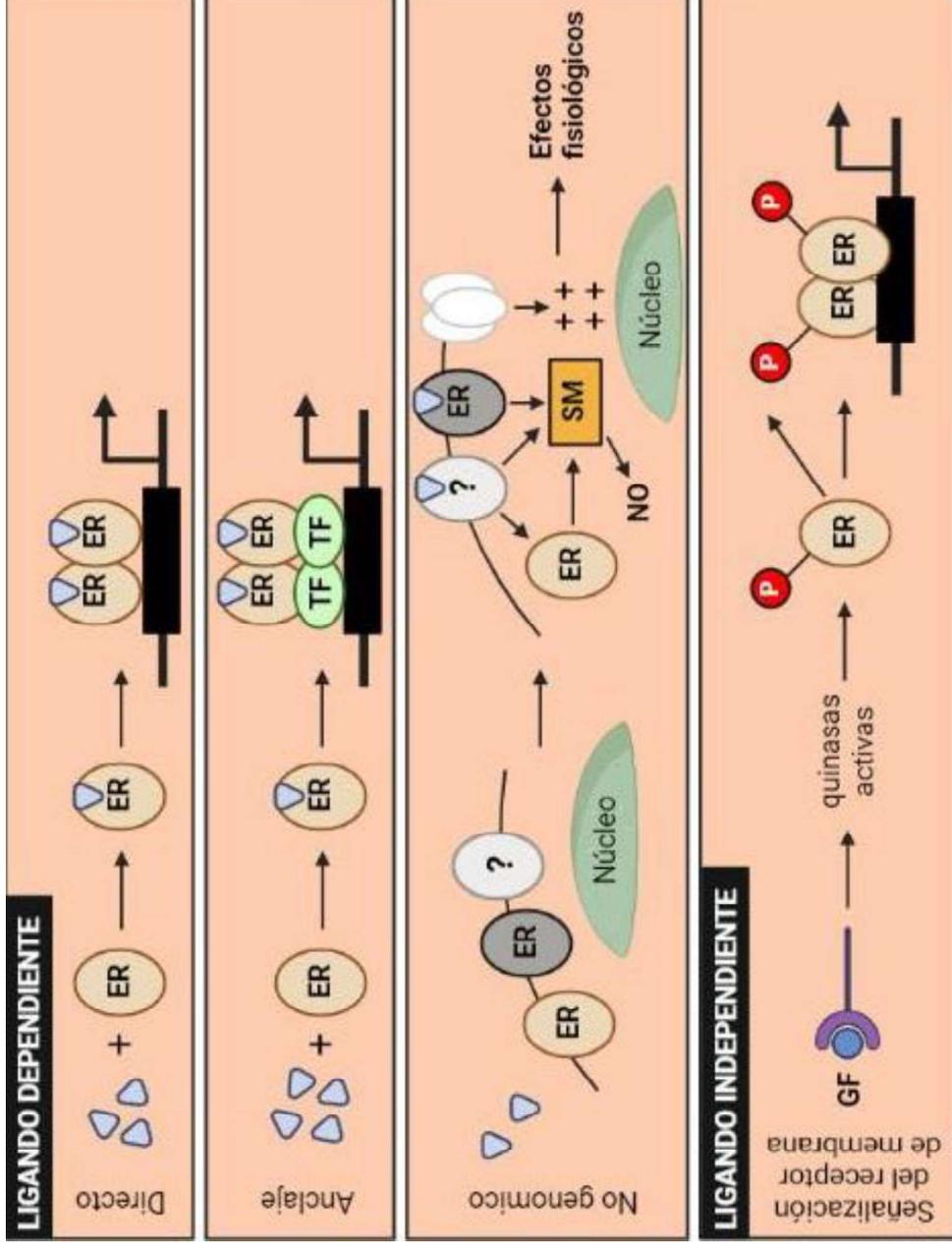


Ilustración 1. En el modelo "clásico" hay una interacción directa entre el ER unido al estrógeno (triángulos) y el ERE, posteriormente, la vía utiliza la unión indirecta del ER a los genes a través de interacciones con otros factores de transcripción (TF). En la señalización "no genómica" el proceso comienza mediante receptores de membrana que modulan las vías de señalización de segundos mensajeros (SM) extranucleares. Y, por último, las respuestas independientes del ligando, que son producidas a consecuencia de la transducción de la señalización del receptor de membrana, como lo pueden ser, factores de crecimiento (GF), al ER nuclear. [61]

- Receptores de progesterona (PR)

El papel fisiológico de la progesterona se limita principalmente a las fases periovulatorias/postovulatorias del ciclo menstrual y al embarazo, en el ciclo menstrual es producida por el cuerpo lúteo comenzando en la fase postovulatoria temprana. [62] En general, la progesterona actúa en la parte reproductiva para preparar el inicio y mantenimiento del embarazo; sus principales funciones fisiológicas están mediadas en el útero y el ovario. [51] Después de la ovulación, el cuerpo lúteo libera progesterona que estimula la maduración del recubrimiento uterino para facilitar la implantación; además, mantiene el embarazo mediante la estimulación del crecimiento y diferenciación uterina, así como, la eliminación de la contractilidad miometrial. [59]

La progesterona es un esteroide de 21 carbonos que realiza sus funciones fisiológicas primarias a través de la unión a los receptores de progesterona A y B (PR-A y PR-B), [63] estas dos isoformas predominantes se transcriben a partir del mismo gen (PGR) por dos promotores distintos, que tienen diferentes actividades transcripcionales y funcionales. [58] PR-B tiene una parte adicional de aminoácidos ubicado en el extremo amino del receptor, además, puede codificar una función de transactivación, que es específica de la proteína PR-B. [59] Los PR-A y PR-B son capaces de unirse a la progesterona, dimerizar y relacionarse con el elemento de respuesta a la progesterona, activando mecanismo transcripcional para la regulación de la expresión génica. [63]

El PR activado por un ligando, se une al ADN y reúne proteínas pro-reguladoras (coactivadores) que interactúan con el aparato de transcripción para modular la expresión génica. [62] Además, es capaz de modular la actividad transcripcional mediante la interacción con otros factores de transcripción o dificultando el acceso de los activadores transcripcionales a las regiones reguladoras del ADN (silenciamiento). [59] Por tanto, estas vías de señalización juegan un papel importante en datos clínicos, ya que estos están implicados en el desarrollo y progresión del cáncer de mama, lo que permite que su estudio pueda abrir la posibilidad del uso de nuevas terapias alternas mediante las vías de señalización implicadas en procesos genómicos. [63]

3.2 CAPÍTULO II: CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario es uno de los cánceres ginecológicos más frecuentes a nivel mundial. [64] En este tipo de cáncer, alrededor de un 70-80% de las pacientes son diagnosticadas en una etapa avanzada de la enfermedad, de esta forma, se ha logrado establecer que sería la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico [65] y la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, por lo tanto, su detección temprana sigue siendo una importante necesidad médica que podría reducir la mortalidad entre un 10% y un 30% aproximadamente. [64] En cuanto a la incidencia de esta enfermedad, existen una serie de distinciones geográficas constituyéndose mayormente en países industrializados. [66]

3.2.1 FISIOPATOLOGÍA

El cáncer de ovario (CO) es una neoplasia heterogénea caracterizada según los diferentes subtipos histológicos y grado de diferenciación que poseen. Aunque sus causas no se han establecido completamente [67] se ha determinado mediante algunas investigaciones que es producto de una serie de alteraciones genéticas que ocasionan el crecimiento y proliferación de células epiteliales de las cuales aún se desconoce el mecanismo exacto, [68] además, según varios estudios epidemiológicos se ha identificado que existen ciertos factores hormonales y reproductivos que podrían estar implicados en aumentar el riesgo de padecer la enfermedad, [69] asimismo, los factores endocrinos y autocrinos pueden influir en la aparición de tumores, lo que dará origen a una transformación neoplásica del epitelio de la superficie del ovario. [70]

El cáncer de ovario es una patología difícil de diagnosticar precozmente, y esta es la principal causa de su elevada mortalidad. [66] Generalmente, las fases iniciales de este tipo de cáncer son asintomáticas, o en su defecto, existen ciertos tipos de síntomas muy leves como molestias abdominales irregulares que suelen ser confundidos con procesos benignos como dispepsias o “gases”. [64] A medida que el tumor crece comienzan a aparecer algunos síntomas como pérdida de peso, sensación de llenura y acumulación de líquido en el abdomen o “ascitis” causando distensión de la cavidad abdominal y en la pleura en torno a los pulmones, desencadenando dificultad para respirar. [65]

Aunque los avances en las modalidades de cirugía y tratamiento han mejorado ligeramente las tasas de supervivencia a cinco años, el pronóstico para la mayoría de las mujeres sigue siendo malo. [70]

3.2.2 CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

El CO cuenta con diversos subtipos histológicos que se encuentran categorizados en alto y bajo grado dependiendo de factores como el crecimiento tumoral, el pronóstico y la respuesta de éste a la terapia. [67] Generalmente los Tipo I son epitelial y conocidos como tumores de bajo grado (LG), representan el 25% de CO e incluyen carcinomas serosos (CS), endometrioides poco comunes como de células claras y mucinosos que derivan de lesiones preneoplásicas como endometriosis, que particularmente suelen mostrar crecimiento lento con una variada resistencia a la quimioterapia convencional. [68] Por el contrario, los Tipo II son de alto grado (AG) y representan más del 70% de todos los CO. En este tipo de cáncer, los CS surgen de forma reiterada de las paredes de los quistes ováricos, de su superficie o de las trompas de Falopio. [64] Estos últimos tumores manifiestan un comportamiento particularmente agresivo ya que se diagnostican en etapa avanzada y se caracterizan por una alta sensibilidad a la quimioterapia. [65] Por otra parte, según algunos estudios, se ha establecido que frecuentemente la mayoría de las pacientes (aproximadamente 60%) son diagnosticadas en la etapa III del CO ya que en este período se manifiestan diversos síntomas uroginecológicos como sangrado vaginal y orina reiterativa en un lapso de tiempo corto; [71] mientras que, la etapa IV se caracteriza por la proliferación de células cancerosas dentro de órganos como el hígado y el bazo, y es común, que se disemine a sitios extra abdominales como los pulmones, los hueso y el cerebro. [67]

- Carcinoma Seroso de Alto Grado (CSHG)

El CSHG es uno de los histotipos más comunes con variantes de secuencia patógena de P53 hasta de un 95,8% y, debido a su conducta agresiva sus variantes moleculares son fuertemente investigadas. Actualmente, según investigaciones realizadas en la Asociación Australiana de Cáncer de Ovario, se han identificado seis nuevos subtipos moleculares (C1-C6) [52] que pueden ser clasificados como tumores de bajo grado entre los que se sitúa el subtipo C3 (potencial maligno bajo seroso – LMP) y C6 (endometrioide de etapa temprana de bajo grado). En cuanto a los tumores de alto grado se encuentran C1 (alta respuesta estromal), C2 (alta firma inmune), C4 (baja respuesta estromal) y C5 (proliferativo) quienes según los análisis de supervivencia uni y multivariante realizados, el subtipo C1 tiene menos posibilidades de supervivencia que los subtipos C5, C2 y C4. [68]

- Carcinoma Seroso de Bajo Grado (CSLG)

A diferencia del CSHG, el CSLG muestra una menor frecuencia de expresión de P53 en presencia de un mayor índice de ER y PR. Estos tipos de tumores son genéticamente estables y se caracterizan por presentarse en una edad joven y con alta tasa de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico (etapa IV). [67]

3.2.3 PAPEL DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (ER) Y PROGESTERONA (PR)

Los ER y PR son indicadores de pronóstico para una variedad de tumores. Según estudios histoquímicos, se ha logrado identificar varios subtipos de cáncer basándose en perfiles de expresión genética [71] que, de forma frecuente han logrado convertir a los receptores hormonales en la principal dirección de investigación para una terapia específica de CO. [74]

A pesar de su gran impacto en la salud pública, los factores que regulan el desarrollo y la progresión de CO aún no se han especificado por completo, [67] sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado que las hormonas esteroides liberadas a través del eje hipotalámico/pituitario/ovárico pueden estimular o suprimir la progresión del CO: las gonadotropinas, los estrógenos y los andrógenos promueven la progresión del CO, mientras que la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la progesterona pueden servir como factores protectores contra éste. [74]

- Receptores de estrógeno (ER):

Este tipo de Receptor está altamente expresado en CO y es un objetivo potencial para la terapia endocrina. Los estudios que utilizan experimentos *in vitro* y modelos animales *in vivo* de CO epitelial respaldan la hipótesis de que los niveles de expresión de ER son un determinante fundamental de la respuesta al tratamiento con moduladores selectivos de ER. Además, los estudios epidemiológicos han demostrado que el uso a largo plazo de la terapia con estrógenos solos, aumenta el riesgo de desarrollar CO en las mujeres, lo que respalda la hipótesis de que la señalización de los estrógenos ayuda a la etiología de la enfermedad. [75]

- Receptores de progesterona (PR)

Los mecanismos moleculares a través de los cuales la progesterona ejerce sus efectos protectores contra el CO aún no se conocen bien, sin embargo, la primera indicación de que esta hormona puede estar involucrada en la regulación del CO se establece a partir del análisis de la incidencia de este tipo de cáncer que aumenta en las mujeres con deficiencia de progesterona, mientras que los niveles elevados de progesterona sérica durante el embarazo se asocia con un menor riesgo de desarrollarlo, así mismo, se ha logrado establecer que el uso de anticonceptivos orales que contienen progestina al parecer previene la aparición del CO en mujeres que lo consumen en un tiempo determinado. [76]

3.3 CAPÍTULO III: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADAS A LOS DOS TIPOS DE CÁNCER

Las células cancerosas adquieren capacidades funcionales que les permiten sobrevivir, proliferar y propagarse. Estas habilidades son adquiridas por diferentes tumores a través de varios mecanismos y en distintos momentos durante el desarrollo del tumor. [77]

Las hormonas ováricas (estrógeno y progesterona) juegan un papel fundamental en la transformación y el desarrollo de procesos carcinogénicos; la mayor parte de mecanismos moleculares de los receptores de estas hormonas derivan de estudios *in vitro* con líneas celulares positivas para receptores de hormonas, [78] de allí, que el desarrollo de la patología depende en gran medida de la expresión de estas hormonas y de la proteína reguladora a la que inducen.

3.3.1. RECEPTORES DE ESTRÓGENO

El estrógeno media sus efectos biológicos en los tejidos diana principalmente mediante la unión a receptores intracelulares específicos. [79] Los receptores de estrógeno (ER), son miembros de la superfamilia de los receptores nucleares y funcionan principalmente como factores de transcripción inducidos por ligandos que se unen a la cromatina en forma de homodímeros en sitios específicos (generalmente hormonas). Estos tipos de receptores están siendo evaluados porque se destacan en el control de la expresión de genes, implicados en procesos celulares importantes tales como, proliferación, apoptosis y diferenciación. [80]

Los ER están clasificados en ER- α y ER- β quienes se expresan ampliamente en muchos tejidos como el útero, ovario, glándula mamaria, próstata, pulmón y cerebro; [79] estos receptores regulan la transcripción a través del reclutamiento de diferentes correguladores transcripcionales (CoR), que juegan un papel esencial en la activación (coactivadores) o represión (correpresores) de los genes, sin embargo, en ambos ER menos del 50% de estos CoR eran comunes, lo que plantea que las diferencias en las interacciones de los dos ER generan distintas funciones en los dos subtipos de receptores. [81] De allí que, varios estudios han señalado que patologías a nivel genético y farmacológico dirigidas contra los ER- α o ER- β muestran que estos dos receptores nucleares de estrógeno ejercen efectos opuestos sobre la proliferación celular y la apoptosis [81]

El funcionamiento de los ER depende en particular de cada subtipo intracelular específico y ocurre en el núcleo de las células [79], sus estructuras poseen un multidominio general (**Ilustración 2**) en el que cada uno dirige las interacciones mecánicas y las funciones necesarias para la respuesta hormonal; las dos funciones clave que poseen son la unión de alta afinidad y alta especificidad a su activador hormonal E2, que se encuentran en el dominio de unión al ligando (LBD) y, el motivo

de ADN del gen diana, el elemento sensible al estrógeno (ERE) que está ubicado en el dominio de unión al ADN (DBD). [57]

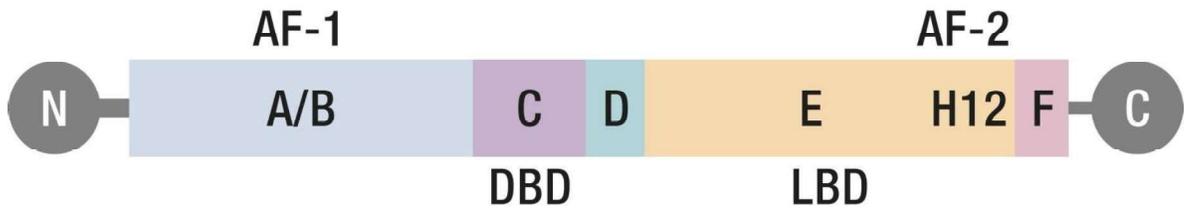


Ilustración 2. Esquema de estructura de multidominio. Se evidencian los seis dominios α del ER (A a F) orientados desde el extremo amino (N) al carboxilo (C). Se indican los dominios en los que se localizan las funciones clave que median la actividad transcripcional (AF-1 y AF-2). DBD interactúa con motivos de ADN ERE y LBD se une a E2. Helix 12 (H12) interactúa con activadores y represores transcripcionales. [61]

De esta manera, se ha logrado establecer que la unión de estrógeno a ERs induce a cambios conformacionales en la estructura de la proteína que permitirá la dimerización del receptor y/o interacción con los coactivadores; [80] esto, da lugar a que la secuencia de reacciones químicas dadas por el receptor de estrógeno se produzca a través de vías de señalización (no genómica y genómica) generadas por mecanismos dependientes e independientes del ligando, respectivamente.

Ilustración 3.

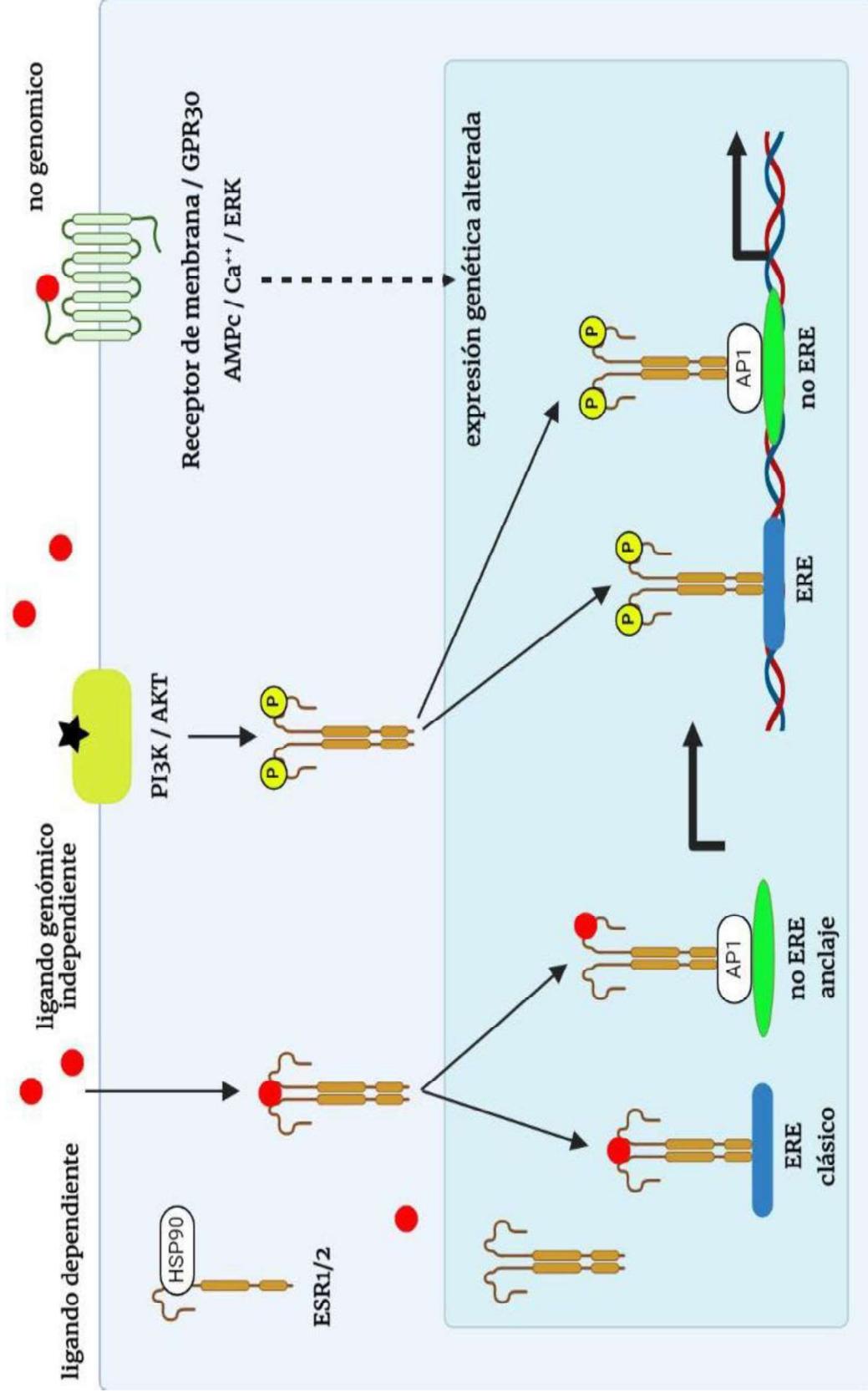


Ilustración 3. Vías de señalización mediada por receptores de estrógeno. Modificado de la referencia [52]

La señalización genómica clásica ocurre cuando se da la unión del estrógeno al receptor de estrógeno (ESR) 1 o 2 que se transloca al núcleo y se une a los elementos de respuesta de estrógeno específicos (EREs) en el promotor de los genes diana [79]; sin embargo, hay que destacar que los ESRs activados por ligando también pueden interactuar con otros complejos de factores de transcripción y unirse a otros factores de transcripción, como AP1 y no con ERE directamente. [81] Por otra parte, existe una vía "no genómica" dependiente de ligando adicional donde el estrógeno interactúa con el receptor de estrógeno unido a la membrana plasmática (receptor de membrana/ GPR30) en consecuencia de la activación de las vías de señalización citoplasmática. En la vía de señalización independiente del ligando, la fosforilación/activación de ESRs se da después de la activación de otras cascadas de señalización en una célula que conduce a la fosforilación de ESR; esta señalización independiente del ligando puede dar lugar a la interacción genómica directa ERE y no dependiente de ERE. [82]

3.3.1.1. Señalización Genómica Directa

Este tipo de señalización (**Ilustración 4**), es también conocida como mecanismo clásico de señalización de estrógenos; en este proceso los receptores nucleares de estrógenos (ER- α y ER- β) actúan como factores de transcripción activados por ligandos. A partir de que se da la unión del estradiol a ER α o ER β en el citoplasma, se producen una serie de cambios conformacionales que inducen a la dimerización del receptor, este complejo luego se transloca al núcleo, donde se une a la cromatina en las secuencias ERE, regiones potenciadoras de los promotores, y/o regiones no traducidas de genes diana. [83]

Así mismo, se ha logrado establecer mediante estudios que es importante reconocer que la composición de secuencia intrínseca de los ERE puede alterar la afinidad del receptor para unirse al ADN. [81] En ese sentido, pueden existir casos en donde los receptores tienen mayor afinidad de unión por una determinada secuencia ubicada en genes específicos; esto de alguna forma permite evidenciar el por qué las diferencias en las secuencias de ERE, como las provenientes de la variabilidad o mutaciones genéticas interindividuales [57] y esto puede afectar la activación de la expresión génica de manera general. Además, las secuencias específicas de ERE pueden causar cambios alostéricos en la estructura del receptor y, de esta forma, modificar la capacidad del complejo para incorporar coactivadores y factores de transcripción que pueden contribuir a la actividad biológica de ER. [84]

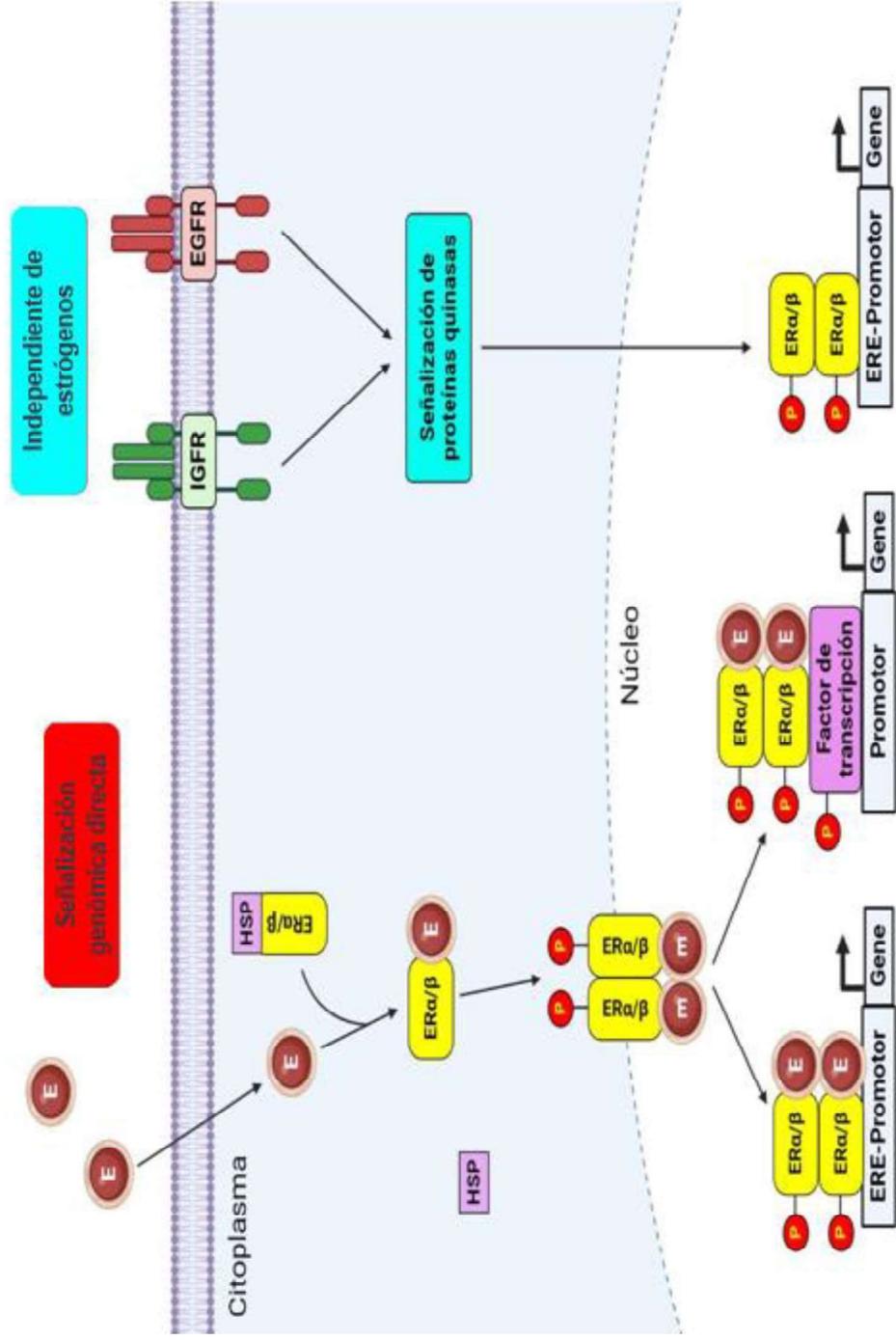


Ilustración 4. Vía de señalización genómica directa. Modificado de la referencia [53,54]

3.3.1.2. Señalización Genómica Indirecta

Este tipo de señalización es también conocida como diafonía transcripcional y por lo general ocurre cuando los complejos de ER actúan a través de interacciones proteína-proteína con otros factores de transcripción/respuesta. [83] Según estudios, se ha establecido que el estradiol puede regular la transcripción de varios genes que no contienen ERE en sus regiones promotoras, sin unión directa de los receptores de estrógeno al ADN (**Ilustración 5**). [81] Los receptores nucleares de estrógeno también inducen la expresión de genes que contienen sitios de la proteína activadora (AP-1) a través de interacciones proteína-proteína, esta proteína es un factor de transcripción que regula procesos celulares claves como, la diferenciación celular, la proliferación y la apoptosis. [83] Sin embargo, se ha demostrado que el ER- α y ER- β emiten señales distintas dependiendo del ligando y los elementos de respuesta presente en estos sitios específicos. [80]

Por otro lado, se ha logrado establecer que no todas las respuestas de los estrógenos se ajustan al modelo genómico clásico de la acción de los esteroides; debido a la observación de rápidas respuestas biológicas inducidas por estrógenos se ha desarrollado la teoría de que estos podrían estar actuando por mecanismos que no involucran la transcripción directa de genes diana y síntesis de proteínas, [84] es decir, por una señalización alterna que involucra una interacción entre el estrógeno y los receptores asociados a la membrana celular, ya sea el propio RE o a través de un receptor acoplado a proteína G quien genera una activación directa de cascadas de señalización (actividad no genómica) que dan lugar a diversas respuestas celulares. [87]

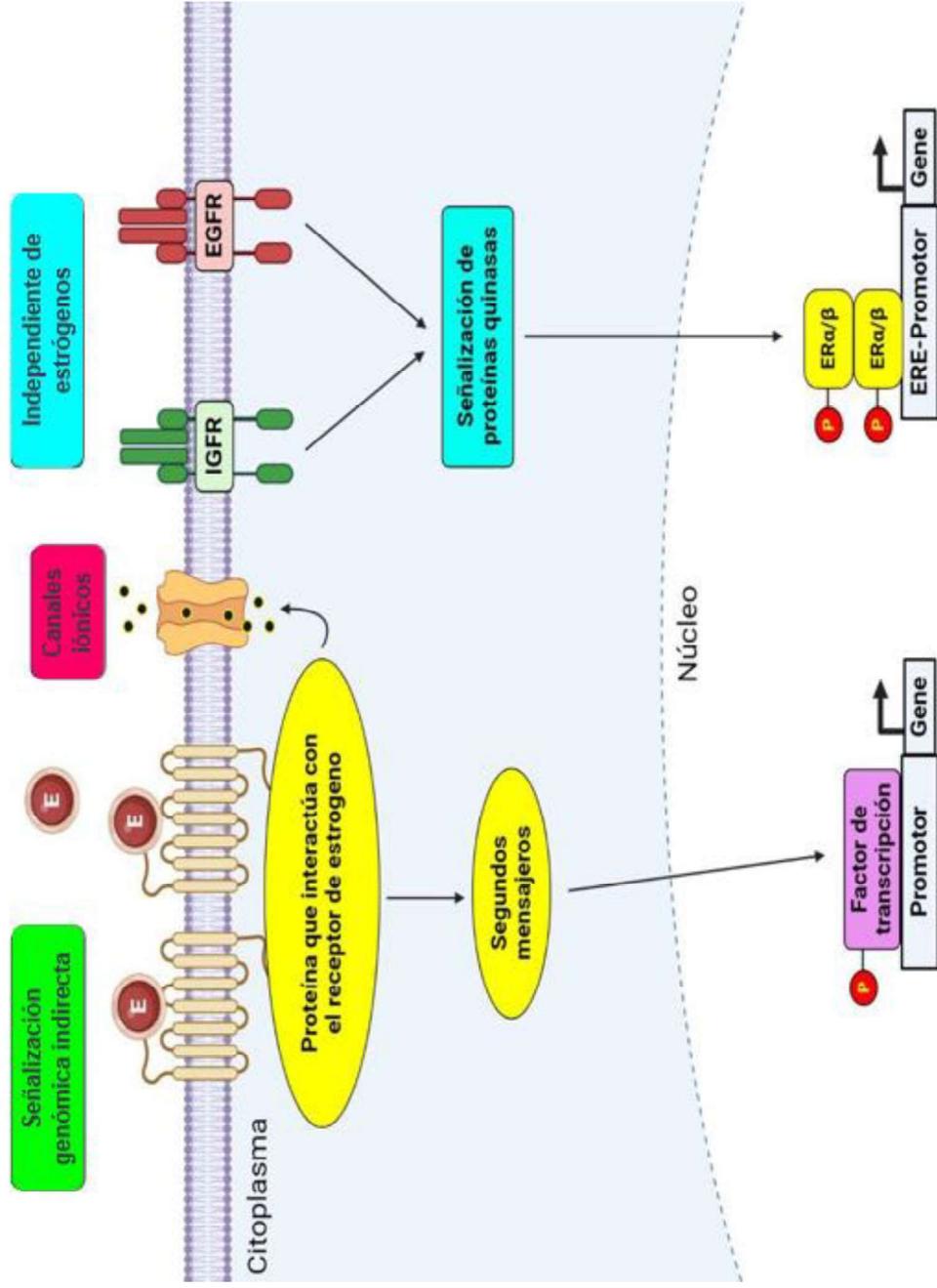


Ilustración 5. Vía de señalización genómica indirecta. Modificado de la referencia [53,54]

3.3.1.3. Señalización no genómica

Esta denominación es debido a que inicia procesos intracelulares que conducen a cascadas de señales rápidas en el citoplasma y, por lo tanto, la respuesta no implica interacción con las características genómicas (*Ilustración 6*). [84] Se ha evidenciado que los efectos no genómicos de los estrógenos dependen de varios receptores como ER α , ER β y un receptor acoplado a proteína G (GPER) sin embargo, la importancia in vivo de GPER en la activación de estrógenos no ha sido completamente demostrada a través de estudios. [85] Las acciones no genómicas de los estrógenos suelen implicar la activación de mecanismos de transducción de señales seguido de la producción de segundos mensajeros intracelulares, la regulación de AMPc y la activación de proteínas producto de cambios indirectos en vías importantes tales como la vía de la fosfolipasa C (PLC)/proteína quinasa C (PKCs), la cascada Ras/Raf/MAPK, la cascada fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K)/Akt quinasa y la vía de señalización cAMP/protein kinase A (PKA). [82] Se ha demostrado ampliamente que una serie limitada de ER α se encuentra fuera del núcleo, en la membrana plasmática de las células tumorales o cerca de ellas, este complejo activará dos vías principales que regulan la proliferación y supervivencia celular, estas son las vías Src/MAPK y PI3K/Akt. [83] En el caso de ER β , su papel como oncosupresor o como oncogén aún es tema de interés en varios tipos de cáncer. Este tipo de receptor actúa en vías como la JNK, cAMP, Akt, MAPK y está asociado con un aumento de la fosforilación de ERK1/2 por MEK que promueve la proliferación celular, la migración, la invasividad y la resistencia a la apoptosis. [85]

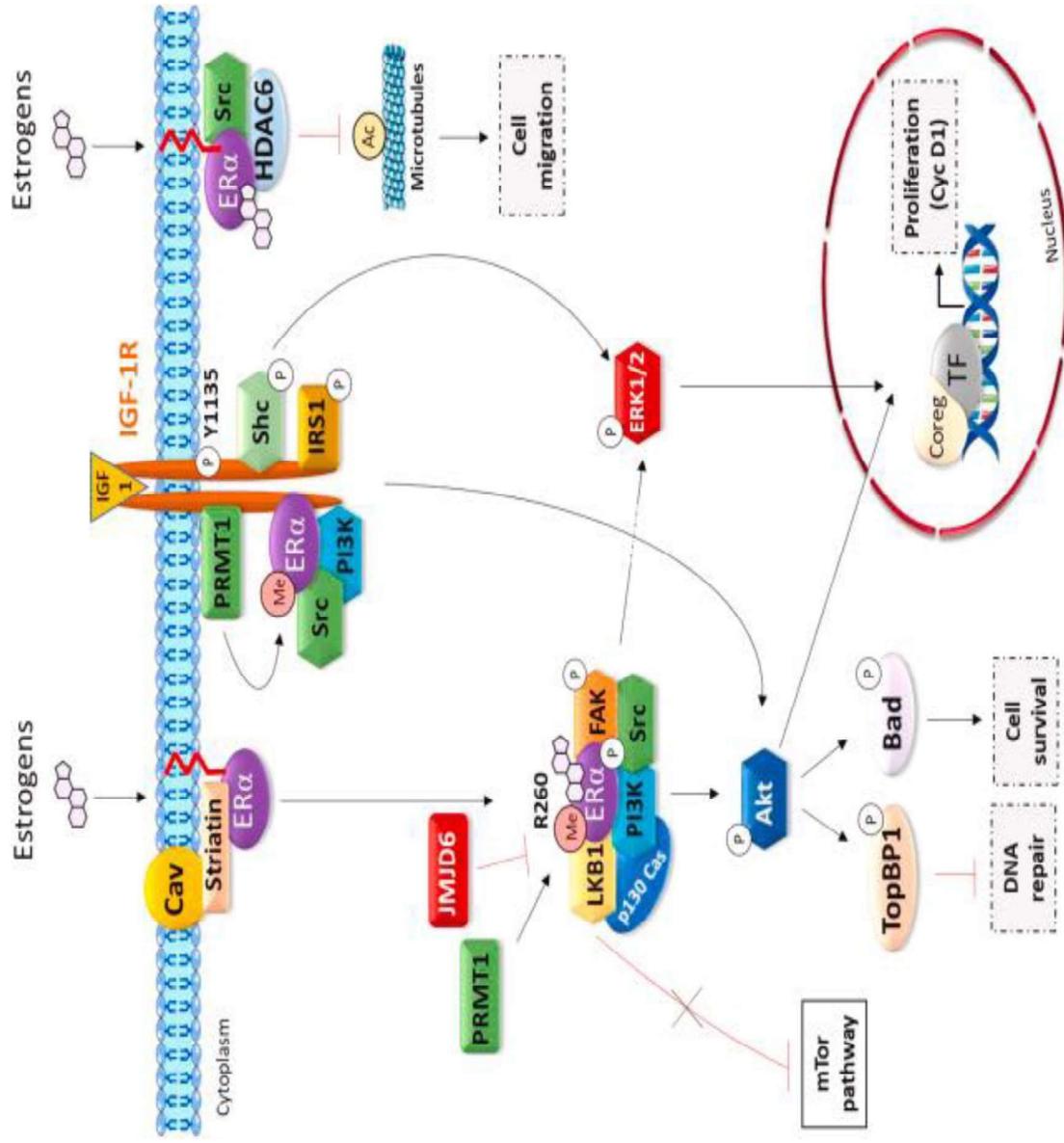


Ilustración 6. Vía de señalización no genómica. Modificado de la referencia [53,54]

3.3.2. RECEPTORES DE PROGESTERONA

Los receptores de progesterona (PR) son fundamentales para el desarrollo y la regulación periódica de tejidos que responden a las hormonas, incluidos los senos y la parte reproductiva; [86] estos receptores en respuesta a la vinculación de su hormona esteroide (progesterona) regulan la expresión de genes para controlar el desarrollo, la diferenciación y la proliferación de los tejidos diana, así como, características y mecanismos comunes para todos los receptores de hormonas esteroideas. [87] Al igual que otros receptores de hormonas esteroideas, PR es una proteína modular compuesta por un amino-terminal (NTD) y por interacciones alostéricas entre dominios [dominio de unión a ligando (LBD) y dominio de unión a ADN (DBD)]. [88] Las acciones dependientes de la progesterona y la biología asociada en diversos tejidos y tumores después de unirse al receptor de progesterona nuclear están mediadas por dos isoformas de PR, estas son PR-A y PR-B. [86] Así mismo, los niveles de tejido reproductivo de PR-A y PR-B y su proporción varían según la etapa de desarrollo y el estado hormonal del tejido. Cuando PR-A y PR-B son equivalentes en las células, los receptores pueden dimerizar y unirse al ADN como: A:A, B:B y A:B (heterodímero) [82] La PR ocupada por ligando se une al ADN y recluta proteínas prorreguladoras (coactivadores) que interactúan con el aparato de transcripción para modular la expresión génica. [87]

De esta manera, y en respuesta a la unión del ligando de progesterona, PR se transloca al núcleo y se une a elementos sensibles a la progesterona (PRE) específicos en promotores de genes sensibles y, junto con otros cofactores, regula la expresión de redes de genes que controlan el desarrollo, la diferenciación y la proliferación. [86]

3.3.2.1. Mecanismo de acción de la progesterona

Después de ingresar al citoplasma de la célula diana, la progesterona se une al receptor de progesterona (PR), lo que genera un cambio conformacional en el PR y da como resultado la descomposición de las proteínas, la dimerización del PR y la unión del complejo progesterona-proteína PR a elementos de respuesta de progesterona en los promotores de genes diana. [89] Esto permite, que el complejo progesterona-proteína PR interactúe con coactivadores, lo que facilita la comunicación con el aparato de transcripción basal y conduce a la transcripción del gen objetivo; los PR, también son receptores de hormonas esteroideas que pueden activar vías de señalización no genómicas en caso de ausencia de las hormonas que necesita para desarrollar su mecanismo de señalización clásico (**Ilustración 7**). [90]

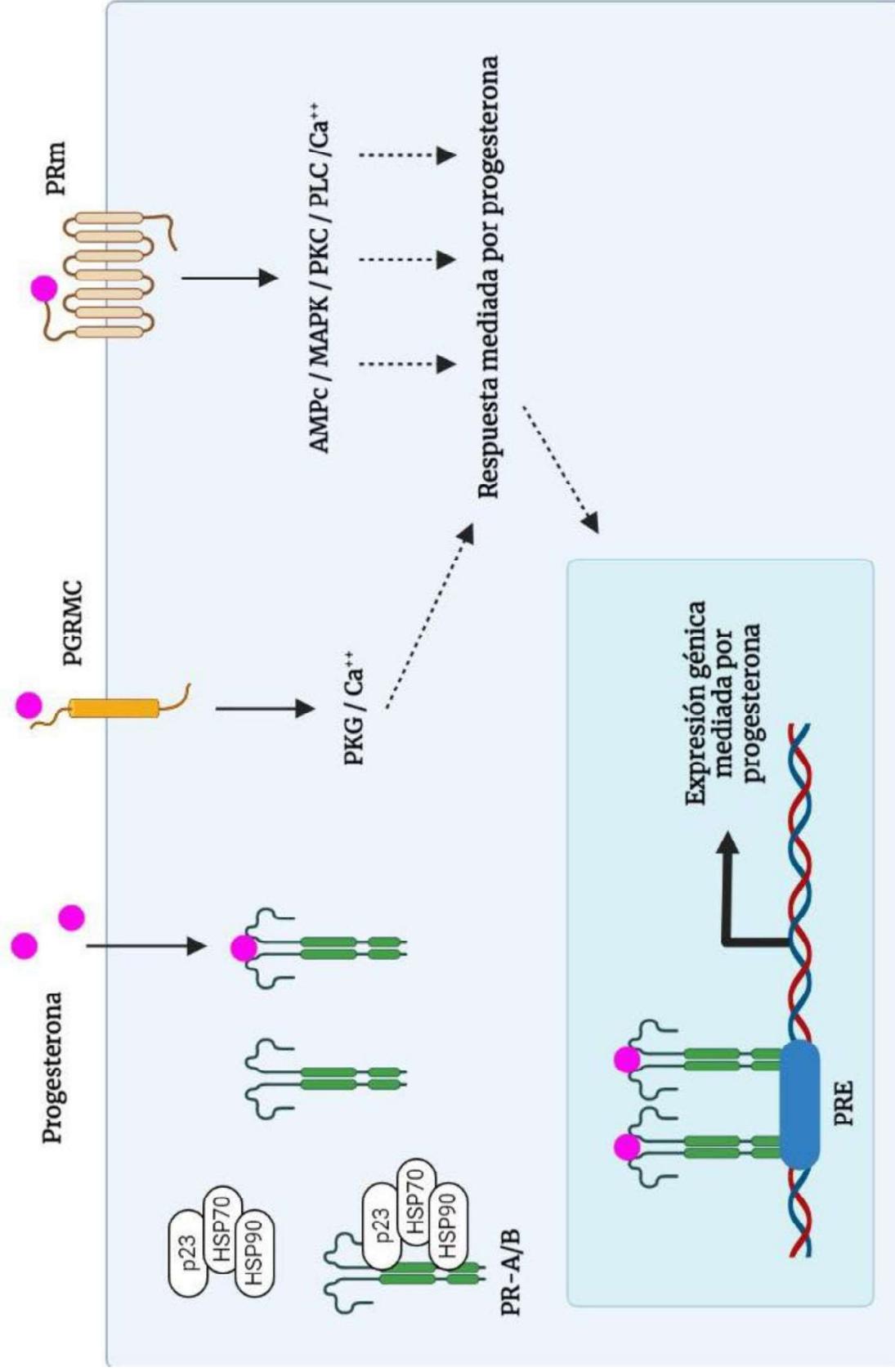


Ilustración 7. Mecanismo de acción de la hormona progesterona. Modificado de la referencia [55,57].

3.3.2.2. Señalización no genómica

Estas acciones no nucleares de las progestinas están mediadas en parte por los receptores de progesterona de membrana (mPR) quienes actúan como receptores no canónicos acoplados a proteína G (GPCR) mediante la activación de proteínas G inhibitoras y vías de señalización subyacentes. Sin embargo, los efectos no genómicos de PR que hasta el momento se encuentran descritos en la literatura están relacionados principalmente con la isoforma PR-B que por lo general presenta una ubicación subcelular citoplasmática más alta que la isoforma PR-A fragmentada en el extremo N. [85]

Siendo así, se ha podido establecer que la progesterona puede activar el componente de membrana del receptor de progesterona (PGRMC), lo que provoca la activación de la proteína quinasa G (PKG) y la disminución de los niveles de Ca^{2+} intracelular. [82] Además de esto, la progesterona también puede unirse a los receptores de progesterona de membrana (mPR) que da lugar a la activación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) a través del AMP cíclico (cAMP) y la estimulación de la vía de la fosfolipasa C (PLC)/proteína quinasa C (PKC) que estimula un aumento en la movilización de Ca^{2+} en la célula, [85] generando la estimulación de segundos mensajeros que inducen una respuesta rápida, pero que también pueden cruzarse con la vía genómica, lo que conlleva finalmente a la activación del gen diana (**Ilustración 8**). [86]

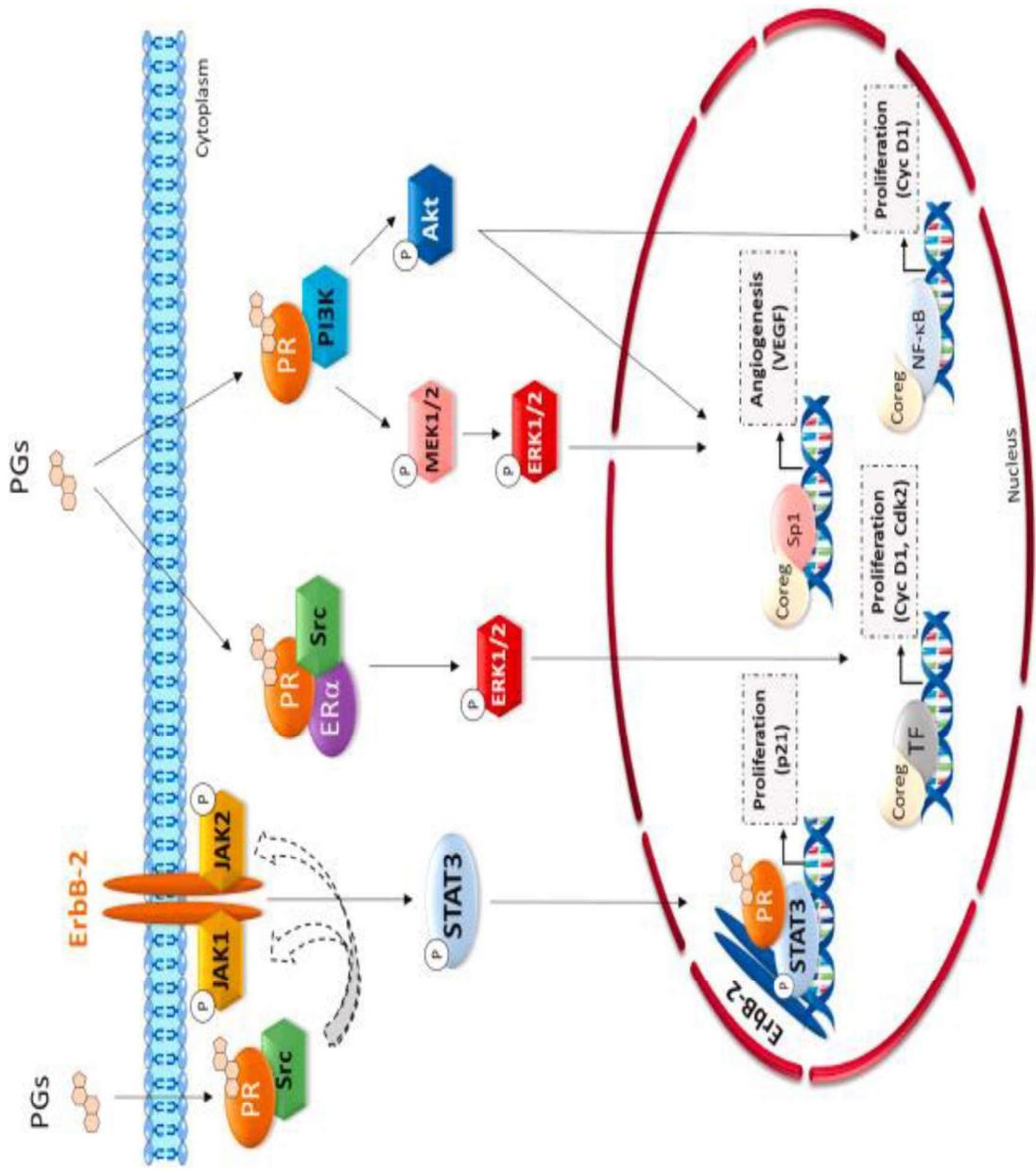


Ilustración 8. Señalización no genómica. Modificado de la referencia [55,57].

3.3.3. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES ER Y PR EN CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE OVARIO

Los receptores de hormonas esteroides regulan muchas funciones fisiológicas, pero así mismo, pueden estar involucrados en varias patologías especialmente el cáncer. Las respuestas celulares altamente controladas a los esteroides implican la regulación transcripcional (actividad genómica) combinada con la activación directa de cascadas de señalización (actividad no genómica). [85]

3.3.3.1. Cáncer de Mama

ER y PR muestran un alto nivel de conservación de secuencias y comparten una organización estructural que es común a todos los miembros de la familia de receptores nucleares; tanto en el ER como en el PR, existe una región que se caracteriza por una parte hidrofóbica que posee una alta afinidad por las proteínas coactivadoras mediando así la regulación transcripcional dependiente del ligando. [90] Sin embargo, las dos isoformas de los PR se encuentran diferenciadas por ciertos factores intrínsecos como los 165 aminoácidos que se presentan en PR-B y se encuentran ausentes en el extremo amino de PR-A esto, da lugar a que PR-B sea un activador transcripcional más fuerte que PR-A en la mayoría de los entornos *in vitro*. Por el contrario, PR-A presenta también un dominio inhibidor amino terminal que está activo en esta isoforma, pero se encuentra oculto en PR-B, por lo que PR-A puede actuar como un inhibidor de la actividad de PR-B y además, de ER. [91]

Así mismo, los ER específicamente ER- α se expresan en no más del 10% del epitelio mamario normal, pero aproximadamente en el 50-80% de tumores de mama. El papel de este tipo de receptor en el desarrollo de la glándula mamaria se ha demostrado en ratones y se ha establecido que éste promueve la tumorigénesis y la progresión del cáncer de mama [81]. Por el contrario, estudios *in vitro* han demostrado que la reexpresión de ER- β en líneas celulares de cáncer de mama inhibe la proliferación celular, promoviendo la apoptosis y aumentando la eficacia de los agentes quimioterapéuticos. [92]

3.3.3.2. Cáncer de Ovario

Los factores de riesgo para el cáncer de ovario aún no están bien establecidos. Sin embargo, los investigadores han descubierto los efectos de varios factores hormonales específicos, incluyendo las hormonas esteroideas (**Ilustración 9**). Esto, se ha sustentado fuertemente en estudios que demuestran cierta tendencia de que el aumento de estrógeno y la disminución del nivel de progesterona se muestra en la patogénesis del cáncer de ovario [93]

En el caso de los estrógenos, se ha evidenciado que este aumenta el riesgo de cáncer de ovario por una serie de evidencias clínicas, pues según estudios, las mujeres que utilizan terapia de reemplazo hormonal (TRH) tienen un mayor riesgo

de cáncer de ovario incidente y fatal [94]; estudios *in vitro* en diferentes líneas celulares de cáncer de ovario ER-positivas se demostró que, los estrógenos estimulan la proliferación de células ováricas a través de la activación de la vía PI3K/AKT. [93]

Por el contrario, varios informes sugieren que la progesterona podría tener un efecto protector, por tanto induce al aumento de los niveles de expresión del ARNm de p53, conocido supresor de tumores; así mismo, la progesterona puede inducir la reducción de la carcinogénesis, el desarrollo, la invasión y efecto contra el desarrollo de tumores de ovario. [95] Por otra parte, se ha demostrado que la progesterona puede inhibir la proliferación de células epiteliales de cáncer de ovario en una relación dosis-respuesta, y su efecto anticancerígeno parece ser debido a la inducción de la apoptosis como resultado de la baja regulación de una proteína antiapoptótica, encargada de controlar los mecanismos de muerte celular con actividad anti-muerte celular. [96]

De esta manera, se puede establecer que existen estudios que confirman la trascendencia que tienen las hormonas esteroideas en el desarrollo y/o inhibición de ambos tipos de cáncer y, la regulación farmacológica generada a partir de factores exógenos que afecten o direccionen el mecanismo de esta clase de hormonas en el organismo, como es el caso de los medicamentos Anticoncepcionales quienes por su efecto terapéutico, son determinantes en el desarrollo de procesos tumorales en las mamas y los ovarios.

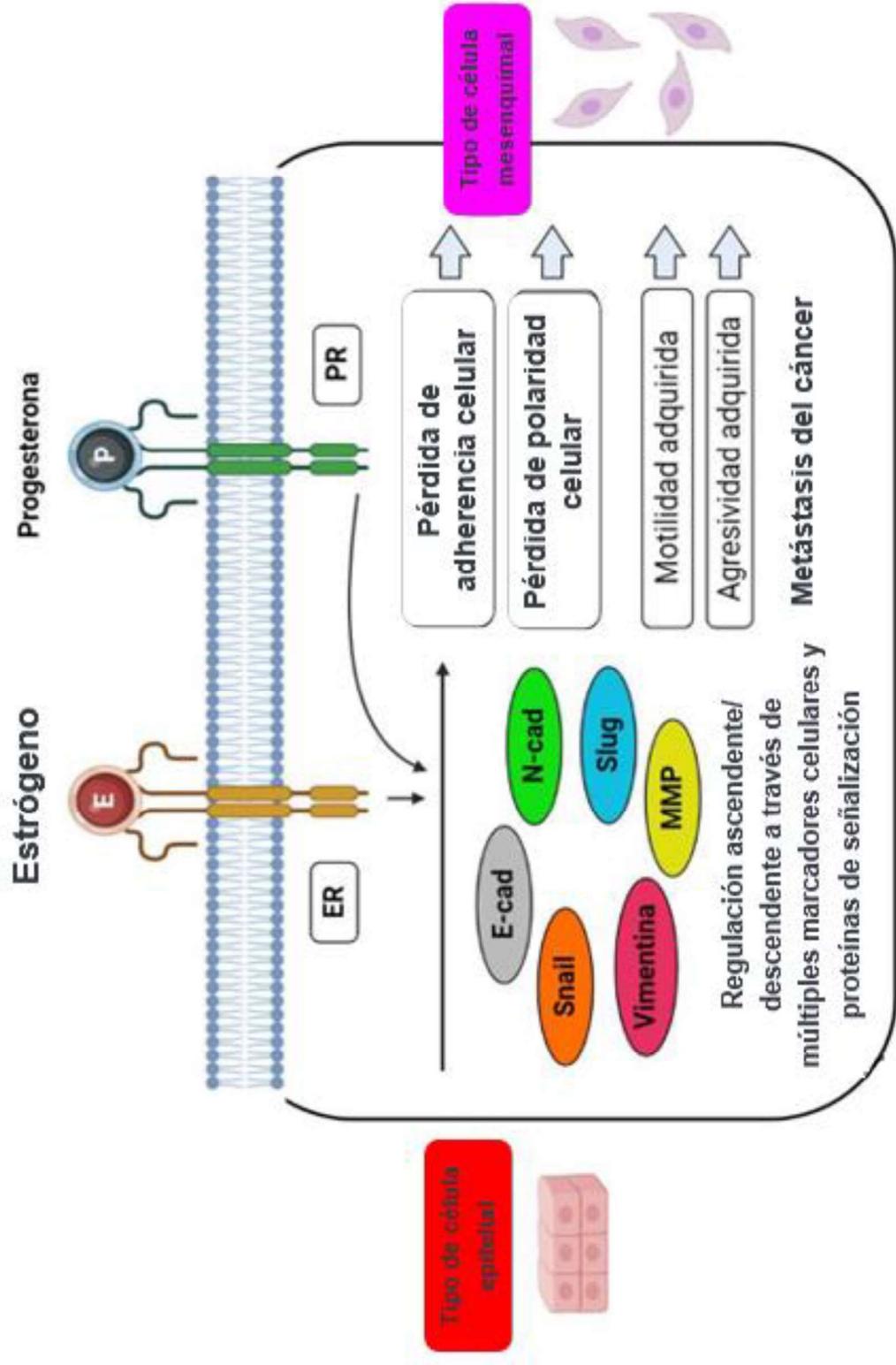


Ilustración 9. Cáncer de ovario y hormonas esteroideas. Modificado de la referencia [55].

3.4. CAPÍTULO IV: RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES

En los últimos tiempos, la frecuencia del consumo de AO en mujeres ha aumentado considerablemente, así mismo, se ha informado que estos fármacos podrían influir en el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama y de ovario. Por lo anterior, es necesario estudiar las características biológicas de las células epiteliales de estos tejidos, así como, los diferentes mecanismos moleculares que son reguladas por los receptores esteroideos (PR y ER), pero sobretodo evaluar la evidencia científica sobre la relación entre el consumo de anticonceptivos orales en ambos tipos de cáncer.

3.4.1. GENERALIDADES DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Los anticonceptivos orales (AO) son una clase de medicamentos sintéticos que combinan estrógeno y progesterona para suprimir la ovulación; estos son indicados principalmente para prevenir el embarazo y mitigar otro tipo de problemas de salud como, el acné, tumores benignos de ovario, sangrado uterino anormal, quistes ováricos, entre otros. [97] Los AO combinados utilizados de manera periódica se encuentran entre las terapias más efectivas de anticoncepción, sin embargo, los efectos relacionados con la acción que estos medicamentos ejercen pueden ser diferentes de un grupo de mujeres a otro e incluso, para la misma mujer en diferentes etapas del ciclo reproductivo. [98] Adicionalmente, se ha logrado establecer que la incidencia de reacciones adversas más comunes en los AO varía según la población y el medicamento, pues se ha evidenciado que en algunos casos estos efectos se presentan durante los primeros meses de tratamiento y desaparecen por completo a medida que se continúa el uso, aun cuando las reacciones manifestadas son muy individuales y, los síntomas generados pueden superarse cambiando a una formulación con mayor o menor contenido de sustancias activas. [99] Aunque los síntomas mayormente referenciados son sangrado intermenstrual, náuseas o vómitos, sensibilidad en los senos y dolores de cabeza, [97] existen otro tipo de sintomatologías que, según estudios previos, se relacionan directamente con patologías carcinogénicas. Así pues, según el seguimiento médico, farmacológico y científico que se ha establecido en los últimos tiempos para este tipo de medicamentos, es imprescindible destacar cuáles son los indicativos que ayudan a establecer las características proliferativas de las células epiteliales y de esta forma determinar, su diferenciación a células tumorales en las mamas y los ovarios.

3.4.1. ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CÁNCER DE MAMA.

Las características endocrinas del cáncer de mama ha sido un tema particular, en el caso de las mujeres jóvenes (quienes constituyen la mayor parte de la población que consumen anticonceptivos), estudios observacionales han sido la principal fuente de evidencia que se ha limitado esencialmente a las preparaciones combinadas de estrógeno y progestágeno, de esta manera, se ha logrado establecer, el aumento de riesgo que podría conllevar el uso de anticonceptivos hormonales. [100]

A través del tiempo, el número de casos de este problema de salud ha generado la oportunidad de que se desarrollen diferentes tipos de investigaciones que respalden la relación existente entre los anticonceptivos orales y el cáncer de mama. En estudios realizados en los años 80 y 90 por ejemplo, se demostró un aumento mínimo en el riesgo de padecer cáncer de mama (alrededor del 20%) porque la prevalencia de la enfermedad era relativamente pequeña en mujeres premenopáusicas. Además, el riesgo pareció desaparecer lentamente después de 5 a 10 años de uso. [101] Sin embargo, los análisis más complejos proporcionados por las nuevas tecnologías, junto con los importantes registros centrales de algunos países, han confirmado un aumento del riesgo de tamaño similar. [102]

Un estudio publicado en 2006 [103] consideró que las prescripciones de este tipo de medicamentos generaron un ligero aumento de cáncer de mama, especialmente en aquellas mujeres que los usan antes del primer embarazo a término. Más tarde, en 2010, un estudio analizó el riesgo de muerte por todas las causas en más de 46.000 mujeres que consumían AO en comparación con aquellas que no lo hacían y que tuvieron un seguimiento de 39 años; este estudio, no encontró diferencia en el riesgo de muerte por cáncer de mama en estas mujeres [102]. De igual forma, en 2014, [105] otro estudio analizó el riesgo de muerte tras 36 años de seguimiento en 121.000 consumidoras de anticonceptivos frente a las que no lo hacían, logrando encontrar diferencias poco significativas en relación a este tipo de análisis. Asimismo, un estudio japonés que incluyó a más de 12.000 mujeres entre 20 y 69 años que se sometieron a tamizaje mamario entre 2007 y 2013, describió que luego de ajustar los datos para paridad, antecedentes familiares de cáncer de mama y lactancia, las mujeres premenopáusicas que usaban anticonceptivos orales combinados (AOC) en ese momento tenían menos riesgos que las no usuarias. [106]

Sin embargo, en el año 2017 fue publicado un estudio observacional que abordó la relación entre el riesgo de cáncer de mama y hormonal combinado con las formulaciones anticonceptivas. Este estudio, describió un aumento habitual de aproximadamente un 20% en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama al usar anticonceptivos hormonales de cualquier tipo y afirmó, además, que este riesgo

se incrementa hasta en un 38% cuando el uso se prolonga por 10 años o más. [107] Adicionalmente, expone que el riesgo se mantiene a lo largo del tiempo de uso. En los países de bajos y medianos ingresos, la proporción de cánceres de mama atribuibles a estos factores de riesgo se estima en un 18%. Sin embargo, muchas mujeres no desarrollaron cáncer de mama hasta la fecha del estudio, en ese sentido, se realizaron investigaciones en estadios tempranos susceptibles de tratamiento curativo, teniendo en cuenta que cumplieran con las estrategias de prevención de cada país. [102] Así pues, no es la primera vez que la asociación del uso de anticonceptivos hormonales se estudia el cáncer de mama. Varios estudios han abordado la cuestión y los resultados han sido desproporcionados. [100] Otros estudios, han mostrado un riesgo levemente mayor de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 para el cáncer de mama hereditario cuando comenzaron a usar las píldoras anticonceptivas antes de los 25 años. [108]

Es así como, los criterios de elección para el uso de anticonceptivos de la OMS siguen clasificando el uso de anticonceptivos hormonales en esta población como riesgo en categoría 1, [100] ya que la evidencia, no sugiere que exista un mayor riesgo de cáncer de mama entre las mujeres con antecedentes familiares y mayor susceptibilidad de genes, sino que son modificados por el uso de AO. Además, se ha logrado establecer según estudios, que los resultados generados dependen en gran medida del tiempo de exposición, lo que conlleva a que en las mujeres que tienen mayor tiempo consumiendo este tipo de medicamentos, la actividad proliferativa aumenta con respecto a las que tienen menos años tomándolo. [101] En ese sentido, son muchas las dudas sobre si el riesgo es almacenado en alguna de sus formas histológicas específicas, o si las mujeres con mayor riesgo padecen de un patrón selectivo de respuesta a los anticonceptivos orales. [102]

Por otra parte, en otro estudio realizado, las mujeres que usaron formulaciones de estrógeno en dosis altas durante 12 años o más, tuvieron un aumento de riesgo no significativo en comparación con las que no consumían AO. Asimismo, se logró concluir que mujeres menores de 35 años a la hora de ser diagnosticadas, tienen casi el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama, si habían usado AO durante 1 año o más, antes de los 18 años, en comparación con las que nunca los usaron. [102] En contraste, las mujeres mayores de 35 años tenían un riesgo mayor, si habían usado AO durante 3 años o más durante los últimos 5 años, en comparación con las que nunca lo usaron. [103]

Por su parte, Chilvers, C., Smith, S. & y miembros del Grupo Nacional de Estudio de Casos y Controles del Reino Unido establecieron en una publicación el efecto de la duración y la señal de uso de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes (menores de 36 años); en este estudio las consumidoras de AO se dividieron en tres grupos: continuas (grupo 1), interrumpido sólo por

embarazo (grupo 2) e intermitentes (grupo 3). En este estudio se determinó que hubo una evidente tendencia con la duración del uso en los tres grupos de usuarias ($P < 0,001$ para cada categoría de uso) y los riesgos relativos por año de uso fueron similares (1,07; 1,07 y 1,05 en usuarias continuas, interrumpidas e intermitentes respectivamente). Los riesgos relativos para las usuarias intermitentes y para las mujeres que habían usado anticonceptivos orales excepto cuando estaban embarazadas, fueron muy similares, pero el riesgo relativo para las usuarias durante más de 8 años fue mayor para las usuarias continuas. [101]

De igual forma, otros estudios sugieren que el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas puede variar según el subtipo molecular. Esta conclusión promueve la propuesta de que las mujeres jóvenes que usan anticonceptivos orales deberían ser evaluadas con mayor profundidad en los exámenes de detección de cáncer de mama en la población. Evidentemente, todavía es necesario un amplio trabajo científico para descifrar el impacto del uso de anticonceptivos orales en el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. [100]

Así pues, tras analizar las publicaciones y otros datos disponibles bibliográficamente, es evidente la relación que existe entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de cáncer de mama, principalmente dado el incremento del riesgo. Así mismo, es muy importante evaluar el impacto clínico caso por caso para determinar cuáles son los factores que permiten generar un riesgo alto o bajo de padecer cáncer, teniendo en cuenta los múltiples efectos contraproducentes que tienen los anticonceptivos hormonales en este y otros tipos de cáncer.

3.4.2. ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CÁNCER DE OVARIO.

El cáncer de ovario (CO) se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama y la evidencia científica es mucho más limitada con respecto a este; de igual modo, los resultados de las investigaciones realizadas hasta la fecha ponen en manifiesto que, tanto las usuarias como la parte médica, puedan obtener suficiente información para tomar decisiones más informadas al considerar el uso de anticonceptivos orales.

Las evidencias epidemiológicas de un metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con terapia hormonal de estrógenos solos o en combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. [109]

Huber D et al (2020)., indagaron sobre los modificadores del riesgo de cáncer en mujeres portadoras de BRCA 1 y 2. En cuanto al CO en portadores de mutación BRCA, se incluyeron cuatro estudios de casos-controles y un estudio de cohorte retrospectivo. Según los resultados obtenidos para las portadoras de la mutación BRCA1, cuatro de los estudios incluidos informaron una reducción del riesgo de cáncer de ovario asociado con el uso de anticonceptivos orales. Con respecto a la duración de uso, todos los estudios incluidos que examinaron el uso de anticonceptivos orales durante más de 1 año mostraron una reducción del riesgo estadísticamente significativa del 33 al 80 %. [110]

Así mismo, *Perry et al (2015).*, [111] también realizaron un estudio sobre el riesgo que podrían tener las portadoras de la mutación BRCA que se someten a un tratamiento de fertilidad. Para eso, en su estudio fueron partícipes mujeres judías israelíes con edad media de 53,6 años para los casos, y de 49,1 para los controles con antecedentes personales o familiares de cánceres asociados con la mutación BRCA. Así pues, el análisis multivariado mostró un riesgo reducido para BRCA1 y BRCA2 (portadores de mutaciones) asociados al uso de anticonceptivos orales. Además, según el estudio, hubo una mayor reducción del riesgo con la duración del uso: el OR para 1 año de uso de anticonceptivos orales fue 0,36 (95 % IC 0,16–0,84) y para más de 5 años 0,10 (95 % IC 0,06–0,17). Sin embargo, las mujeres que se habían sometido a una ovariectomía para reducir el riesgo no fueron excluidas del estudio, además de que no hubo información sobre la edad de inicio de uso o el tipo de AO que consumían las usuarias.[111]

Ahora bien, en un estudio observacional realizado entre 2006 y 2010, la UKB (“UK Biobank”: gran cohorte transversal, con un diseño de estudio tanto prospectivo, como retrospectivo, que se estableció para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades), [112] reclutó a 273.404 mujeres, nacidas entre 1939 y 1970, en 22 centros de evaluación en todo el Reino

Unido, en este estudio, un total de 187.057 usuarias informaron una fecha de inicio y finalización del uso de anticonceptivos orales. Entre estos, la duración del uso fue en promedio de 10,7 años (mediana: 9 años y rango de 1 a 48 años). Estos datos permitieron estimar que el uso de anticonceptivos orales a largo plazo se asoció con probabilidades sustancialmente más bajas de cáncer de ovario y de endometrio en mujeres que habían recibido uso de anticonceptivos orales durante al menos 20 años. Una tendencia significativa ($P < 0,001$) con duración de uso, tanto para cáncer de ovario, como de endometrio. La duración se estimó como el número de años entre el primer y el último uso de anticonceptivos orales. [113]

De este modo, se ha sugerido que la disminución del riesgo de cáncer de ovario y de endometrio probablemente se deba a la prevención de la ovulación en las usuarias de anticonceptivos orales. Este efecto se lograría mediante fármacos anticonceptivos que inhiben la secreción de gonadotropinas (como hormona estimulante del folículo), tanto a nivel de la hipófisis, como del hipotálamo [114]. limitando el desarrollo de los folículos. De igual forma, el componente de progestina de las píldoras anticonceptivas orales previene el aumento de la hormona luteinizante, otra gonadotropina, que normalmente desencadena la ovulación [113]. Lo anterior se debe, esencialmente, a que los niveles hormonales femeninos aumentan dramáticamente durante la ovulación, incluidos los niveles de estrógeno y progesterona [113].

Es por ello, que existe una alta probabilidad de que el aumento de las hormonas durante la ovulación podría desencadenar el desarrollo del cáncer, dada su capacidad de regular el crecimiento y la diferenciación de muchos tejidos. Sin embargo, un efecto protector, como resultado de menos ovulaciones, no descarta efectos modificadores adicionales por parte de las hormonas exógenas de las píldoras. Es posible que las hormonas endógenas también influyan directamente en el desarrollo tumoral [114]. Por lo tanto, el efecto protector de menos ovulaciones causado por los anticonceptivos orales podría verse debilitado por su contenido hormonal. [113]

Lo anteriormente expuesto permite establecer que el consumo de AO está correlacionado con el padecer o prevenir características proliferativas de las células epiteliales y/o tumorales en las mamas y ovarios dejando en evidencia la diferenciación existente entre los mecanismos moleculares que permitirán poner en manifiesto la manera en que este tipo de medicamentos afecta directa o indirectamente a estos órganos diana. La mayoría de los estudios analizados concluyen que las consumidoras de AO tienen un riesgo superior de padecer cáncer de mama durante su uso e incluso tiempo después de haber sido suspendidos. Sin embargo, estudios han manifestado que esta característica también puede ser atribuida en parte, a la frecuencia de los diferentes tipos de AO (solos o combinados) pues, dependiendo de la actividad de su(s) componente(s) en el organismo

comenzarán a desarrollarse una serie de cascadas de señalización que regula la activación de los distintos tipos de receptores moleculares con consecuencias a nivel farmacológico, en ese sentido, es importante destacar la existencia de diversos tipos de receptores que interfieren en el desarrollo de la glándula mamaria, por ejemplo, estudios *in vitro* han demostrado que la reexpresión del receptor de estrógenos beta (ER- β) en líneas celulares de cáncer de mama inhibe la proliferación celular, promoviendo la apoptosis y aumento de la eficacia de los agentes quimioterapéuticos, [92] por el contrario, se ha establecido que el receptor de estrógenos alfa (ER- α) promueve la tumorigénesis y la progresión del cáncer de mama. [81] A pesar de esto, es necesario conceptuar la relevancia farmacológica que generan los AO frente al CO ya que estudios han demostrado que existe una disminución significativa del riesgo de desarrollar este tipo de cáncer, en virtud a la importante participación de la progesterona, quién sería la responsable de aumentar los niveles de expresión de ciertos tipos de proteínas supresoras de tumores y permitiendo la reducción de la carcinogénesis, lo que generaría un efecto protector.

En definitiva, a través del tiempo el tema de AO y cáncer se ha convertido en un área de interés en el ámbito médico-científico y requiere de suficiente evidencia de investigación que permita la gestión de los problemas clínicos en los pacientes y generar una mejor toma de decisiones a la hora del uso de estos medicamentos. Así pues, este trabajo sobre la relación existente entre el consumo de anticonceptivos orales con el cáncer de mama y ovario en mujeres podrá ser una referencia para el desarrollo de nuevas investigaciones relacionadas con el tema y así, poder evaluar de una mejor manera los riesgos-beneficios de la terapia hormonal que permitirán establecer la mejor alternativa según la condición de cada mujer.

CONCLUSIONES

Mediante la síntesis de la información recopilada se logró determinar de manera precisa los conocimientos que cada uno de los autores pretendía manifestar por medio de su estudio. En ese sentido y de acuerdo con los resultados obtenidos en las investigaciones analizadas, en este trabajo se establece que:

- Existe una relación causal entre el consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de experimentar cáncer de mama y/o ovario en mujeres, además, el tiempo de uso determina un factor importante en el desarrollo de estas patologías.
- Por otra parte, los receptores hormonales (ER y PR) juegan un papel fundamental en la generación de características proliferativas de células epiteliales y así mismo permiten establecer su diferenciación a células tumorales en las mamas y los ovarios.
- Con base a los artículos consultados se puede destacar la importancia de los mecanismos de señalización molecular de los receptores hormonales para evaluar la incidencia del riesgo-beneficio que presenta la terapia farmacológica con anticonceptivos orales frente a patologías de cáncer de mama y de ovario.
- A través de estudios clínico-científicos se ha determinado que el uso de anticonceptivos orales intensifica el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que consumen este tipo de medicación y su exposición aumenta con el tiempo de uso.
- Por medio de la evidencia científica evaluada se comprueba que el uso de anticonceptivos orales reduce notablemente el riesgo de padecer cáncer de ovario en mujeres que consumen este tipo de medicación.

En consecuencia, se puede establecer que en la actualidad existen evidencias que demuestran un interés clínico-científico en el papel que poseen los anticonceptivos orales con el cáncer de mama y ovario en mujeres. Estos aspectos deben tenerse en cuenta para evaluar la gestión de los problemas clínicos en las pacientes y para tener una mejor toma de decisiones a la hora del uso de estos medicamentos.

TEMAS DE INVESTIGACIÓN PROPUESTOS PARA FUTUROS PROYECTOS

- Debido a que este tema se ha convertido en un área de interés en el mundo médico se necesita suficiente evidencia de investigación científica de los distintos tipos de mecanismos y vías de señalización existentes para las hormonas ováricas y sus receptores en patologías de cáncer de mama y ovario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calderón A. Oral Contraception. *Rev Med Sin.* 2017; .2:(3): 216-218.
2. Redondo A., Castelo B., Gómez C., Cruz P. Ovarian cáncer. *Medic.* 2013; 11(27), 1641–1648. doi:10.1016/s0304-5412(13)70518-3.
3. Angulo M., Arroyo M., Villalobos M., Álvarez M. Breast cáncer. *Medic.* 2013; 11(27), 1629–1640. doi:10.1016/s0304-5412(13)70517-1.
4. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *SAGE J.* 2014; 5 (5): 201–213. doi: 10.1177/2042098614548857.
5. Pickar J. Progesterone. *Clim.* 2018; 21 (4). doi: 10.1080/13697137.2018.1462910.
6. Patel S. Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it. *Biomed and ph.* 2018; 102. 403-411. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.078.
7. Babcock G., Techo A., Rajendra T. Mouse models for the analysis of gonadotropin secretion and action. *INV CLINIC.* 2018; 32 (3): 219-239. doi: 10.1016 / j.beem.2018.03.006
8. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(4):199-215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
9. Delamater L., Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(3):419-432. doi: 10.1097/GRF.0000000000000389.
10. Legendre G., Catala L., Morinière C., Lacoeyille C. et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when?. *Fertil Steril.* 2014; 101(3):608-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.021.
11. Klein C. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nat Rev Cancer.* 2020; 20(11):681-694. doi: 10.1038/s41568-020-00300-6.
12. Corella D., Ordovás J. Biomarkers: background, classification and guidelines for applications in nutritional epidemiology. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2015; 21 (1):176-187. doi: 10.14642/RENC.2015.21.sup1.5064
13. Florez J. Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor. En: Armijo J., Mediavilla Á. (eds). *Farmacología humana.* 3a. ed. Barcelona, España: Masson, S.A., 1997: 7-17.
14. Chen T., You Y., Jiang H., Wang Z. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol.* 2017; 232(12):3261-3272. doi: 10.1002/jcp.25797.

15. Adan A., Kiraz Y., Baran Y. Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays. *B. Science*. 2016;17(14):1213-1221. doi: 10.2174/1389201017666160808160513.
16. Peters J., Gonzalez F. The Evolution of Carcinogenesis. *O. Academic*. 2018. 165 (2):272–276. doi: 10.1093 / toxsci / kfy184.
17. Hong B., Heuvel A., Prabhu V., Zhang S., et al. Targeting Tumor Suppressor p53 for Cancer Therapy: Strategies, Challenges and Opportunities. *B. Science*. 2014; 15(1): 80-9. doi: 10.2174 / 1389450114666140106101412.
18. Hernández M., Villegas C., Celis C. Hormonals contraceptives in dysfunctional uterine bleeding patients. *GOM*. 2020; 88(1) S163-S177. doi: 10.24245 / gom.v88i-Sup11.3855.
19. Irvin S., Weiderpass E., Stanczyk F., Brinton L. et al. Association of Anti-Mullerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Inhibin B with Risk of Ovarian Cancer in the Janus Serum Bank. *AACR*. 2020; 29(3):636-642. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0675.
20. Bahamondes L., Villaroel C., Frías N., Oizerovich S. The use of long-acting reversible contraceptives in Latin America and the Caribbean: current landscape and recommendations. *Human Reproduction Open*. 2018; 2018(1): 1-10. doi: 10.1093/hropen/hox030.
21. Kim J., Kurita T., Bulun S. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocr*. 2013; 34 (1): 130-62. doi: 10.1210 / er.2012-1043.
22. Cheslack K., Keyes K., Lowe S., Koenen K. Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of wome. *AWMH*. 2015; 18(1):103-11. doi: 10.1007/s00737-014-0453-4.
23. Kossaï M., Leary A., Scoazec J., Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *J Pathology*. 2018; 85(1-2):41-49. doi: 10.1159/000479006.
24. Mørch L., Skovlund C., Hannaford P., Iversen L., et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *NEJM*. 2017; 377:2228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
25. Niño M. English and its importance in scientific research: some reflections. *Rev. Col cienc. anim*. 2013; 5 (1). doi: 10.24188/recia.v5.n1.2013.487.
26. UAM. Journal Citation Reports (JCR): Factor de impacto (FI). [Internet]. Universidad Autónoma de Madrid (UAM); 2014 [modificado Mar 2021; consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: https://biblioguias.uam.es/tutoriales/JCR/Factor_Impacto.
27. Egghe L. Dynamic h-index: The Hirsch index in function of time: Brief Communication. *J Ame Soc Infor Sci and Tech*. 2007; 58 (3): 452-454. doi: 10.1002/asi.20473.

28. Hirsch J. An index to quantify an individual's scientific research output. Arxiv: physics/0508025. <http://arxiv.org/abs/physics/0508025>.
29. HIRSCH, J. E. (2005): An index to quantify an individual's scientific output. En Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol.102, pp. 16569- 16572.
30. Velázquez N. Cancer and contraception. GOM. 2020;88(Supl1):S156-S162. <https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3851>
31. Freddie Bray, Ahmedin Jemal. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. A Cancer Journal for Clinicians. 2020; 71 (3), 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
32. Daniel Murphy, Navkiran K Shokar. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017; 151: 1-32. doi: 10.1016 / bs.pmbts.2017.07.002.
33. Mollie E Barnard, Caroline E Boeke. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. Biochim Biophys Acta. 2015; 1856 (1): 73-85. doi: 10.1016 / j.bbcan.2015.06.002.
34. Sibylle Loibl, Philip Poortmans. Breast cancer. THE LANCET. 2021; 397 (10286): 1750-1769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3.
35. Muhammad Akram, Mehwish Iqba. Awareness and current knowledge of breast cancer. Biol Research. 2017; 50:33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.
36. Minjung Monica Koo. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiology. 2017; 48, 140-147. doi: 10.1016/j.canep.2017.04.010.
37. Manuel Scimeca, Donata Trivigno. Breast cancer metastasis to bone: From epithelial to mesenchymal transition to breast osteoblast-like cells. Seminars in Cancer Biology. 2021. doi: 10.1016/j.semancer.2020.01.004.
38. Catherine Sánchez N. Knowing and understanding the cancer cell: Physiopathology of cancer. Rev. Med. Clin. Conde. 2013; 24 (4), 553-553. doi: 10.1016/S0716-8640(13)70659-X.
39. Naoko Takebe, Ronald Q Warren. Breast cancer growth and metastasis: interplay between cancer stem cells, embryonic signaling pathways and epithelial-to-mesenchymal transition. BMC Medicine. 2011; 13 (3): 211. doi: 10.1186 / bcr2876.
40. Deli Hong, Andrew J. Fritz, Sayyed K. Zaidi. Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells contribute to breast cancer heterogeneity. Journal of Cellular Physiology. 2018; 233; 12, 9136-9144. doi: 10.1002/jcp.26847.

41. Zhijie Chen, Bingxiong Liu. Sphk1 participates in malignant progression of breast cancer by regulating epithelial-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Tissue and Cell*. 2020; 65, 101380. doi: 10.1016/j.tice.2020.101380.
42. Eunhye Oh, Ji Young Kim, Young Kwang Chow. Overexpression of angiotensin II type 1 receptor in breast cancer cells induces epithelial–mesenchymal transition and promotes tumor growth and angiogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2016; 1863 (6), 1071-1081. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.010.
43. Hatem A Azim Jr, Ann H Partridge. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*. 2014; 16:427. doi: 10.1186 / s13058-014-0427-5.
44. Jennifer K Litton, Harold J. Burstein. *Molecular Testing in Breast Cancer*. ASCO Educ Libro. 2019; 39. doi: 10.1200 / EDBK_237715.
45. Tanja Zeller, Stefan Blankenberg. Blood-Based Gene Expression Tests. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013; 6, 139-140. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000149.
46. Kristin Rojas, Ashley Stuckey. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016; 59 (4), 651–672. doi: 10.1097 / GRF.0000000000000239.
47. Laura M. Spring, Geoffrey Fell, Andrea Arfe. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clinical Cancer Research*. 2020; 26 (12): 2838-2848. doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-19-3492.
48. Tal Leibovich-Rivkin, Yulia Liubomirski. Inflammatory Factors of the Tumor Microenvironment Induce Plasticity in Nontransformed Breast Epithelial Cells: EMT, Invasion, and Collapse of Normally Organized Breast Textures. *Neoplasia*. 2013; 15 (12), 1330–1346. doi: 10.1593/neo.131688.
49. Carol A Parise, Vincent Caggiano. Differences in clinicopathologic characteristics and risk of mortality between the triple positive and ER+/PR+/HER2– breast cancer subtypes. *Cancer Causes Control*. 2019; 30, 417–424. doi: 10.1007/s10552-019-01152-8.
50. Poornima Bhat-Nakshatri, Hongyu Gao. A single-cell atlas of the healthy breast tissues reveals clinically relevant clusters of breast epithelial cells. *Cell Reports Medicine*. 2021; 2, 3. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100219.
51. Vijayashree Murthy*, Ronald S.Chamberlain. Recommendation to Revise the AJCC/UICC Breast Cancer Staging System for Inclusion of Proven Prognostic Factors: ER/PR Receptor Status and HER2 neu. *Clinical Breast Cancer*. 2011; 11 (5), 346-7. doi: 10.1016/j.clbc.2011.05.003.

52. Yu-Ting Lee, Yu-Ming Chuang, Michael W. Y. Chan. Combinatorial Epigenetic and Immunotherapy in Breast Cancer Management: A Literature Review. *Epigenomes*. 2020; 4 (4), 10.3390 / epigenomes4040027.
53. Tan A. Ince, Andrea L.Richardson, George W.Bell. Transformation of Different Human Breast Epithelial Cell Types Leads to Distinct Tumor Phenotypes. 2012; 12 (2), 160-170. doi: 10.1016/j.ccr.2007.06.013.
54. Caroline un cordero, Silvia I Vanzulli, Claudia Lanari. Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicine (Buenos aires)*. 2019; 79, 6-1.
55. Joëlle A C Desreux. Breast cancer screening in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 230: 208-211. doi: 10.1016 / j.ejogrb.2018.05.018..
56. H S Rugo, R S Finn, V Diéras, J Ettl. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 174, 719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
57. Sylvia C Hewitt, Kenneth S Korach. Estrogen Receptors: New Directions in the New Millennium. *Endocrine reviews*. 2018; 39 (5), 664–675. doi: 10.1210/er.2018-00087.
58. Alma Carracedo, Marta Salido, Josep M Corominas. Are ER+PR+ and ER+PR- breast tumors genetically different? A CGH array study. *Cancer Causes Control*. 2019; 205 (4): 138-46. doi: 10.1016 / j.cancerген. 2012.01.001.
59. Michał Kunc, Wojciech Biernat. Estrogen receptor-negative progesterone receptor-positive breast cancer – “Nobody's land“ or just an artifact?. *Cancer Treatment Reviews*. 2018; 67, 78-87. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.05.005.
60. Jie Cui, Yong Shen, Rena Li. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*. 2013; 19, 3, 197-209. doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007.
61. Sylvia C Hewitt, Wipawee Winuthayanon. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2016; 56, 2, R55 – R71. doi: 10.1530/JME-15-0254.
62. Britton Trabert, Mark E Sherman. Progesterone and Breast Cancer. *Endocrine reviews*. 2019; 41 (2), 320–344. doi: 10.1210/endrev/bnz001.
63. Todd P.Knutson, Carol A.Lange. Tracking progesterone receptor-mediated actions in breast cancer. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.010.

64. Robert C. Bast Jr, Zhen Lu, Chae Young Han. Biomarkers and Strategies for Early Detection of Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020. doi: 10.1158 / 1055-9965.EPI-20-1057.
65. Redondo, A., Guerra, E., Manso, L. et al. Guía clínica SEOM en cáncer de ovario (2020). *Clin Transl Oncol* 23 , 961–968 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02545-x>.
66. Llorca, G., Chirivella, I., Morales, R. et al. Guía clínica de la SEOM en cáncer hereditario de mama y ovario. *Clin Transl Oncol* 17 , 956–961 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1435-3>.
67. Peng-Hui Wang, Wen-Yuann Shyong. et al. BRCA1 Mutations in Taiwanese with Epithelial Ovarian Carcinoma and Sporadic Primary Serous Peritoneal Carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 30, Issue 8 (2000). <https://doi.org/10.1093/jjco/hyd092>.
68. Palmirotta R, Silvestris E, D'Oronzio S, Cardascia A, Silvestris F. Ovarian cancer: Novel molecular aspects for clinical assessment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Sep;117:12-29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.007. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28807232.
69. Cheng-Har Yip & Anthony Rhodes. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future oncology* Vol. 10, 2014. <https://doi.org/10.2217/fon.14.110>.
70. Chao KC, Wang PH, Yen MS, Chang CC, Chi CW. Role of estrogen and progesterone in the survival of ovarian tumors--a study of the human ovarian adenocarcinoma cell line OC-117-VGH. *J Chin Med Assoc*. 2005 Aug;68(8):360-7. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70176-5. PMID: 16138714.
71. Sunil R. Lakhani, Sanjiv Manek, Frederique Penault-Llorca. et al. Pathology of Ovarian Cancers in BRCA1 and BRCA2 Carriers. *Clin Cancer Res* 1 April 2004; 10 (7): 2473–2481. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-1029-3>.
72. Richard W. Tothill, Anna V. Tinker, Joshy George. et al. Novel Molecular Subtypes of Serous and Endometrioid Ovarian Cancer Linked to Clinical Outcome. *Clin Cancer Res* 15 August 2008; 14 (16): 5198–5208. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0196>.
73. Zhao D, Zhang F, Zhang W, et al Prognostic Role of Hormone Receptors in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *International Journal of Gynecologic Cancer* 2013;23:25-33.
74. Li H, Liu Y, Wang Y, Zhao X and Qi X: Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications (Review). *Oncol Rep* 46: 223, 2021.
75. Kyriakidis I, Papaioannidou P. Estrogen receptor beta and ovarian cancer: a key to pathogenesis and response to therapy. *Arch Gynecol Obstet*.

2016 Jun;293(6):1161-8. doi: 10.1007/s00404-016-4027-8. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26861465.

76. Luo H., Li S., Zhao M., Sheng B., Zhu H., Zhu X. Prognostic value of progesterone receptor expression in ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 36845-36856. <https://www.oncotarget.com/article/15982/text/>.
77. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38(6):698-707. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.11.005. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178455.
78. Shupnik, M.A. Estrogen receptor- β : why may it influence clinical outcome in estrogen receptor- α positive breast cancer?. *Breast Cancer Res* 9, 107 (2007). <https://doi.org/10.1186/bcr1735>.
79. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:225-40. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183708. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23043248.
80. Pakdel F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 31;19(9):2591. doi: 10.3390/ijms19092591. PMID: 30200344; PMCID: PMC6164862.
81. Otabek Imamov, Gil-Jin Shim, Margaret Warner, Jan-Åke Gustafsson, Estrogen Receptor beta in Health and Disease, *Biology of Reproduction*, volumen 73, número 5, 1 de noviembre de 2005, páginas 866–871, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.043497>
82. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. 2013 Mar;19(3):197-209. doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23348042; PMCID: PMC3595330.
83. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019;116:135-170. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.01.001. Epub 2019 Feb 4. PMID: 31036290; PMCID: PMC6533072.
84. Yaşar P, Ayaz G, User SD, Güpür G, Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016 Dec 5;16(1):4-20. doi: 10.1002/rmb2.12006. PMID: 29259445; PMCID: PMC5715874.
85. Wilkenfeld SR, Lin C, Frigo DE. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018 May;133:2-7. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.005. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29155216; PMCID: PMC5864526.
86. Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP, Lange CA. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol*. 2015

Apr;54(2):R31-53. doi: 10.1530/JME-14-0252. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25587053; PMCID: PMC4336822.

87. Grimm SL, Hartig SM, Edwards DP. Progesterone Receptor Signaling Mechanisms. *J Mol Biol.* 2016 Sep 25;428(19):3831-49. doi: 10.1016/j.jmb.2016.06.020. Epub 2016 Jul 2. PMID: 27380738.
88. Hill KK, Roemer SC, Churchill ME, Edwards DP. Structural and functional analysis of domains of the progesterone receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jan 30;348(2):418-29. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.017. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21803119; PMCID: PMC4437577.
89. Leonhardt SA, Edwards DP. Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002 Dec;227(11):969-80. doi: 10.1177/153537020222701104. PMID: 12486206.
90. Bouchard P, Chabbert-Buffet N, Fauser BC. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril.* 2011 Nov;96(5):1175-89. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.021. Epub 2011 Sep 23. PMID: 21944187.
91. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol.* 2018 May 5;466:2-14. doi: 10.1016/j.mce.2017.08.011. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28851667.
92. Treeck O, Juhasz-Boess I, Lattrich C, Horn F, Goerse R, Ortmann O. Effects of exon-deleted estrogen receptor beta transcript variants on growth, apoptosis and gene expression of human breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Aug;110(3):507-20. doi: 10.1007/s10549-007-9749-7. Epub 2007 Sep 18. PMID: 17876701.
93. Shapiro CL. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 23;12(11):3094. doi: 10.3390/cancers12113094. PMID: 33114141; PMCID: PMC7690788.
94. Jane Green, Gillian K Reeves, Sarah Floud, Isobel Barnes, Benjamin J Cairns, Toral Gathani, Kirstin Pirie, Siân Sweetland, TienYu Owen Yang, Valerie Beral, Cohort Profile: the Million Women Study, *International Journal of Epidemiology*, Volume 48, Issue 1, February 2019, Pages 28–29e, <https://doi.org/10.1093/ije/dyy065>
95. Wang R, Li T, Li G, Lin SX. An unprecedented endocrine target for ovarian cancer: inhibiting 17 β -HSD7 supresses cancer cell proliferation and arrests G2/M cycle. *Am J Cancer Res.* 2021 Nov 15;11(11):5358-5373. PMID: 34873465; PMCID: PMC8640825.
96. Saddick SY. In vivo and in vitro studies on apoptosis in OSE cells and inclusion cysts of pregnant heifers. *Saudi J Biol Sci.* 2013 Jul;20(3):281-9. doi: 10.1016/j.sjbs.2013.02.009. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23961245; PMCID: PMC3730905.

97. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol.* 2014 Nov;10(14):2293-301. doi: 10.2217/fon.14.110. PMID: 25471040.
98. Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1263-9. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70120-1. PMID: 10561657.
99. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Píldoras anticonceptivas orales. [Actualizado el 24 de noviembre de 2022]. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Publicación de StatPearls; 2022 ene-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
100. Zolfaroli I, Tarín JJ, Cano A. Hormonal contraceptives and breast cancer: Clinical data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Nov;230:212-216. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.058. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29631794.
101. Barańska A. Oral Contraceptive Use and Assessment of Breast Cancer Risk among Premenopausal Women via Molecular Characteristics: Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 21;19(22):15363. doi: 10.3390/ijerph192215363. PMID: 36430082; PMCID: PMC9691184.
102. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol.* 2015 Mar;25(3):193-200. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.11.004. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25534509; PMCID: PMC4389282.
103. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006 Oct;81(10):1290-302. doi: 10.4065/81.10.1290. PMID: 17036554.
104. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ.* 2010 Mar 11;340:c927. doi: 10.1136/bmj.c927. PMID: 20223876; PMCID: PMC2837145.
105. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, Speizer FE, Michels KB. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ.* 2014 Oct 31;349:g6356. doi: 10.1136/bmj.g6356. PMID: 25361731; PMCID: PMC4216099.
106. Ichida M, Kataoka A, Tsushima R, Taguchi T. No increase in breast cancer risk in Japanese women taking oral contraceptives: a case-control study investigating reproductive, menstrual and familial risk factors for breast

- cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(9):3685-90. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.9.3685. PMID: 25987022.
107. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 9;2015(12):CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 21;12:CD007245. PMID: 26649916; PMCID: PMC6823262.
 108. Altshuler AL, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Dec;27(6):451-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000212. PMID: 26390246; PMCID: PMC5703409.
 109. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health.* 2019 Apr 30;11:287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604. PMID: 31118829; PMCID: PMC6500433.
 110. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Apr;301(4):875-884. doi: 10.1007/s00404-020-05458-w. Epub 2020 Mar 5. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Jun;305(6):1627. PMID: 32140806; PMCID: PMC8494665.
 111. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, Oberman B, Meirow D, Ben-Baruch G, Friedman E, Korach J. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril.* 2015 May;103(5):1305-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.011. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25792249.
 112. Caleyachetty R, Littlejohns T, Lacey B, Bešević J, Conroy M, Collins R, Allen N. United Kingdom Biobank (UK Biobank): JACC Focus Seminar 6/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jul 6;78(1):56-65. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.342. PMID: 34210415.
 113. Karlsson T, Johansson T, Höglund J, Ek WE, Johansson Å. Time-Dependent Effects of Oral Contraceptive Use on Breast, Ovarian, and Endometrial Cancers. *Cancer Res.* 2021 Feb 15;81(4):1153-1162. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2476. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33334812.
 114. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis revisited. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013;5(4):292-7. PMID: 24753957; PMCID: PMC3987381.

3.3	CAPÍTULO III: VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ASOCIADAS A LOS DOS TIPOS DE CÁNCER	37
3.3.1	Receptores de estrógeno	37
3.3.1.1	Señalización genómica directa	40
3.3.1.2	Señalización genómica indirecta	42
3.3.1.3	Señalización no genómica	44
3.3.2	Receptores de progesterona	46
3.3.2.1	Mecanismo de acción de la progesterona	46
3.3.2.2	Señalización no genómica	47
3.3.3	Vías de señalización de los receptores ER y PR en cáncer de mama y cáncer de ovario	50
3.3.3.1	Cáncer de mama	50
3.3.3.2	Cáncer de ovario	50
3.4	CAPÍTULO IV: RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES CON CÁNCER DE MAMA Y OVARIO EN MUJERES	53
3.4.1	Generalidades de los anticonceptivos	53
3.4.2	Anticonceptivos orales y cáncer de mama	54
3.4.3	Anticonceptivos orales y cáncer de ovario	57
	CONCLUSIONES	60
	TEMAS DE INVESTIGACIÓN PROPUESTOS PARA FUTUROS PROYECTOS	61
	BIBLIOGRAFIA	62

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estrategias para la búsqueda de información.	19
Tabla 2. Análisis y selección de artículos científicos.	21

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Número de artículos científicos según la base de datos consultada	23
Gráfica 2. Número de artículos científicos de acuerdo con la ventana de observación según la base datos consultada	24
Gráfica 3. Número de referencias bibliográficas utilizadas con base a su clasificación de búsqueda.	24
Gráfica 4. Número de referencias bibliográficas utilizadas según el idioma seleccionado.	25
Gráfica 5. Número de revistas consultadas utilizadas en el trabajo de investigación, con base al cuartil asociado a su factor de impacto.	26
Gráfica 6. Cinco revistas mejores posicionadas con respecto a su factor de impacto	26
Gráfica 7. Índice H asociado a los 10 autores más significativos de los artículos científicos consultados en la monografía	27

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Aplicación de los criterios de selección	22

LISTA DE ILUSTRACIONES

Pág.

Ilustración 1. Mecanismo de receptores nucleares	32
Ilustración 2. Esquema de estructura multidominio	38
Ilustración 3. Vías de señalización mediada por receptores de estrógeno	39
Ilustración 4. Vía de señalización genómica directa	41
Ilustración 5. Vía de señalización genómica indirecta	43
Ilustración 6. Vía de señalización no genómica	45
Ilustración 7. Mecanismo de acción de la hormona progesterona	47
Ilustración 8. Señalización no genómica	49
Ilustración 9. Cáncer de ovario y hormonas esteroideas	52

LISTA DE ECUACIONES

	Pág.
Ecuación 1. Factor de Impacto (FI)	21

GLOSARIO

ANTICONCEPTIVOS: tipo de medicamento con hormonas que no permite que el proceso de ovulación se efectúe inhibiendo la secreción de gonadotropinas y previniendo de esta forma un embarazo en mujeres sexualmente activas, estos métodos combinados contienen estrógeno y progestágeno. Pueden ser administradas como píldoras. [1]

CÁNCER DE OVARIO: proliferación de células cancerígenas que generan tumores originados en la superficie del epitelio del ovario, esta patología puede ser desarrollada por una lesión precursora (adenoma o hiperplasia) o por otro tipo de causas. [2]

CÁNCER DE MAMA: neoplasias mamarias originadas en el interior de los conductos como consecuencia de la transformación clonal de una célula epitelial con infiltración posterior y extensión local a través de los vasos linfáticos, y por vía sanguínea. [3]

ANTICONCEPTIVOS ORALES MONOFÁSICOS: es la forma combinada de anticonceptivos que se caracteriza por la asociación existente de la misma cantidad de estrógenos y progestinas en todas las píldoras activas [4]

PROGESTERONA: es una hormona esteroide con participación en la ovulación, implantación, embarazo y regulación de la función uterina durante el ciclo menstrual y de otros órganos, como la glándula mamaria. Por su mecanismo de acción, la progesterona está indicada en distintos padecimientos ginecológicos y obstétricos. [5]

ESTRÓGENOS: son hormonas que influyen el crecimiento, diferenciación y función de los órganos del sistema reproductor como la mama, útero y ovarios. [6]

GONADOTROPINAS: son hormonas hipofisarias reguladas por los factores hipotalámicos correspondientes, regulan la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de las hormonas sexuales. [7]

MENOPAUSIA: es un cese permanente de la menstruación como consecuencia de la pérdida de la actividad folicular del ovario o por depleción folicular (WHO 1990). [8]

PERIMENOPAUSIA: transición alrededor de la menopausia de unos pocos años antes y hasta un año después del cese permanente de la menstruación. Declinación progresiva de la función ovárica, causando trastornos en la ciclicidad y/o cantidad del sangrado uterino, así como manifestaciones de deficiencia estrogénica y elevación de las gonadotropinas. [9]

QUISTE: tumor anormal, generalmente no canceroso, lleno de líquido o una sustancia semisólida, que a veces causa dolor. [10]

NEOPLASIA: son masas anormales de tejido que crecen de forma incontrolada, excesiva, autónoma e irreversible, superando a los tejidos normales en velocidad