Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSN: 0443-5117
ISSN: 2448-5667
revista.medica@imss.gob.mx
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna

Quiroga-Morales, Luis Aarón; Sat-Muñoz, Daniel; Martínez-Herrera, Brenda Eugenia; Alcántara-Cadillo, Rodolfo Renzo; Macías-López, Griselda Guadalupe; García-Cobián, Teresa Arcelia; Bañuelos-Rizo, Mauricio; Balderas-Peña, Luz Ma. Adriana

Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 56, núm. 3, 2018
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174012

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Aportaciones originales

Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna

Obesity and adipocytokines in breast cancer and benign breast disease

Luis Aarón Quiroga-Morales
Universidad de Guadalajara, México

Daniel Sat-Muñoz
Universidad de Guadalajara, México

Brenda Eugenia Martínez-Herrera
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Rodolfo Renzo Alcántara-Cadillo
Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Griselda Guadalupe Macías-López
Universidad de Guadalajara, México

Teresa Arcelia García-Cobián
Universidad de Guadalajara, México

Mauricio Bañuelos-Rizo
Universidad de Guadalajara, México

Luz Ma. Adriana Balderas-Peña
Instituto Mexicano del Seguro Social, México
lmabp@yahoo.com.mx

Redalyc: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457757174012

Recepción: 06 Diciembre 2016
Aprobación: 23 Mayo 2017

Resumen:

Introducción: existe relación entre la obesidad y el desarrollo de cáncer de mama (CaM); entre los mecanismos implicados están las adipocitocinas.
Objetivo: establecer el efecto de la obesidad sobre los valores séricos de leptina, adiponectina, resistina y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) en mujeres con CaM y enfermedad mamaria benigna (EMB).
Métodos: estudio transversal analítico. Se determinaron los niveles séricos de leptina, adiponectina, resistina y TNF-alfa, así como el índice de masa corporal (IMC) de 27 mujeres con CaM incidente y 27 con EMB. Se utilizaron promedios, desviaciones estándar, medianas (Me) y rangos intercuartílicos, así como las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney y Kruskall-Wallis para identificar diferencias entre los grupos.
Resultados: no se encontraron diferencias antropométricas, ni en niveles séricos de TNF-alfa, leptina y resistina entre los grupos (p = NS). Los niveles de leptina de las mujeres con EMB y obesidad fueron significativamente superiores que en las mujeres con CaM no obesas (Me 22.26 frente a 4.34 ng/mL; p = 0.028). Los niveles de adiponectina en mujeres con CaM con IMC sin obesidad fueron mayores que los encontrados en pacientes con EMB con IMC y sin obesidad (Me 7.10 frente a 2.22 ng/mL; p = 0.038).
Conclusión: en esta población con elevada frecuencia de obesidad, se encontraron niveles mayores de leptina en mujeres con EMB con respecto a las mujeres con CaM; asimismo, se encontró un patrón inverso en adiponectina.

Palabras clave: Obesidad, Leptina, Adiponectina, Neoplasias de la Mama.

Abstract:

Background: There is a relationship between obesity and the development of breast cancer; adipocytokines are among the mechanisms related.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Objective: To describe the impact of obesity in leptin, adiponectin, resistin and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) serum levels in women with breast cancer (BC) and benign breast disease (BBD).
Methods: A cross-sectional study was carried out with a sample of 54 individuals divided into two groups: BC (n = 27) and BBD (n = 27). Serum levels of leptin, adiponectin, resistin and TNF-alpha were determined. Body mass index (BMI) was calculated. Statistical analysis included mean, standard deviation, median and interquartile range; the differences between groups were determined by Student´s t test, Mann-Whitney U and Kruskall Wallis test to identify differences between the groups.
Results: We didn't find any significant differences related to anthropometric characteristics between BC and BBD groups, or to leptin, adiponectin, resistin and TNF-alpha serum levels (p = NS). We found higher leptin serum levels in obese women with BBD compared with non-obese women with BC (med 22.26 versus 4.34 ng/mL; p = 0.028). Adiponectin serum levels in non-obese women from the BC group were higher than serum levels found in non-obese women with BBD (med 7.10 versus 2.22 ng/mL; p = 0.038)
Conclusion: We found higher leptin serum levels and lower adiponectin serum levels in BBD women than BC women in this population with high frequency of obesity.
Keywords: Obesity, Leptin, Adiponectin, Breast Neoplasms.

La obesidad, definida como un exceso de grasa corporal, actualmente es considerada una epidemia global. [1] Los estudios epidemiológicos muestran una relación entre la obesidad (diagnosticada por índice de masa corporal [IMC]) y el desarrollo de cáncer de mama (CaM), [1,2,3,4,5,6] lo que con frecuencia muestra un comportamiento agresivo y un pronóstico pobre. [3,7]

En las mujeres posmenopáusicas se ha identificado la obesidad como un factor de riesgo [2,8,9] para el desarrollo de CaM. En un metaanálisis de estudios descriptivos, se encontró que el riesgo de CaM se incrementa por cada aumento de 5 kg/m^2 en el IMC de este grupo de mujeres, mientras que en las mujeres premenopáusicas la relación parece exhibir un comportamiento inverso. [2,10,11]

Estas observaciones han llevado a concluir que en la relación entre obesidad y CaM, el balance hormonal es importante e involucra altos niveles de aromatasa, la liberación de factores de crecimiento y citocinas inflamatorias con acción directa sobre el tejido adiposo, [12,13,14,15] el cual en los últimos años se ha identificado como un órgano endócrino que produce y secreta una gran variedad de moléculas que pueden desempeñar un papel como factores relacionados con la transformación maligna del tejido mamario y de otros tejidos; de estas moléculas, las adipocitocinas son tal vez las más importantes por su relación estrecha con la inflamación crónica de bajo grado presente en la obesidad. [1,7,16,17]

Entre las citocinas producidas por los diferentes depósitos grasos (incluida la grasa subcutánea, visceral y el tejido adiposo mamario), las cuales se han relacionado con el desarrollo y la progresión del CaM, se encuentran la leptina, la adiponectina y la resistina. [7]

La leptina es una hormona polipeptídica pequeña, producto del gen *OB*, producida principalmente por los adipocitos. Esta hormona ha mostrado acciones biológicas que la involucran en la tumorigénesis de los cánceres de mama, colon y próstata. En algunos modelos de CaM, la leptina ha mostrado que induce proliferación, supervivencia y crecimiento independiente de uniones intercelulares; estas actividades están mediadas a través del ObRL (*long/signaling form of the leptin receptor*), que al unirse a la leptina estimula las vías Jak/STAT3, ERK1/2 y PI3-K (*fosfoinositol 3-cinasa*), así como la inducción de la expresión de ciclina D1 y la hiperfosforilación de la proteína de retinoblastoma. [7,16]

La adiponectina es otra hormona peptídica derivada de los adipocitos que guarda relación inversa con el porcentaje de adiposidad y es un fuerte indicador de la sensibilidad a la insulina. [7,18] Los niveles bajos de adiponectina se han asociado a un mayor riesgo de CaM, por lo que podrían existir mecanismos concomitantes mediante los cuales la obesidad modifique el riesgo para cáncer de mama. [7]

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

La resistina también es secretada por los adipocitos y los valores elevados de esta molécula se asocian con aumento del riesgo de CaM, independientemente de la edad, el IMC, el que la mujer sea o no menopáusica, la glucosa sérica y la adiponectina. [7]

Por otro lado, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es considerado como citocina proinflamatoria producida principalmente por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo (condición particularmente evidente en sujetos obesos) y por una variedad de células tumorales, entre ellas las del CaM. Como lo señala su nombre, el TNF-alfa puede inducir apoptosis y necrosis, pero el aumento en sus niveles puede generar un microambiente con condiciones que favorecen la transformación maligna de los tejidos. [19]

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

El propósito de este estudio es describir el comportamiento de los niveles de leptina, adiponectina, resistina y TNF-alfa de mujeres con enfermedad mamaria benigna y de aquellas que cursan con CaM; para esto se toma en cuenta que la patología benigna de la mama representa un factor de riesgo en el desarrollo de CaM, con un aumento del riesgo de dos a cinco veces con respecto a las mujeres que no presentan esta patología. [20,21,22]

Los resultados son analizados en el escenario de una población cuya mayor proporción de mujeres presenta sobrepeso y obesidad, con una mayor cantidad de tejido adiposo, el cual es el sustrato metabólico para la síntesis de esteroides sexuales como el estradiol y la estrona, que también están implicados en la génesis de ambas patologías. Los resultados podrían presentar hallazgos que en este contexto ayuden a discernir el papel de las adipocitocinas, tanto en el CaM como en la enfermedad mamaria benigna.

Material y métodos

Se estudiaron 54 mujeres a partir de un muestreo consecutivo, todas mayores de 18 años, atendidas por primera vez por sospecha de CaM en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y derivadas a la UMAE Hospital de Especialidades del CMNO, con motivo de este estudio, de los años 2011 a 2013. Se excluyeron pacientes con antecedente o tratamiento previo para cualquier tipo de cáncer, enfermedades autoinmunes o crónicas asociadas a insuficiencia orgánica (hepatopatías, nefropatías, etcétera), o con contraindicación para el uso de la bioimpedancia eléctrica (embarazo, lactancia, portadoras de marcapasos o prótesis metálicas, o que hubieran sufrido amputaciones en extremidades, edema severo, o presencia de tumor gigante de la mama). Se solicitó la firma de consentimiento informado. Se citó a la paciente con ayuno de ocho horas de alimentos sólidos y líquidos, para la toma de muestra sanguínea y la medición antropométrica, así como para la recolección de las variables demográficas y clínicas. Las muestras séricas insuficientes o mal procesadas fueron eliminadas. El resultado histopatológico definitivo fue registrado y utilizado para agrupar a las pacientes de acuerdo con el tipo de patología en pacientes con enfermedad mamaria benigna (EMB) y aquellas con CaM. Los grupos fueron subdivididos en mujeres no obesas y obesas (IMC ≥ 30 kg/m^2 en superficie corporal). El proyecto fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, con número 1301, de la UMAE Hospital de Especialidades del CMNO del IMSS. El número de registro fue R-2006-1301-10.

Antropometría y análisis de la composición corporal

Las mediciones fueron realizadas por un licenciado en nutrición, capacitado como antropometrista (instructor) nivel 3 por la *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK). Las pacientes tenían ocho horas de ayuno, portaron bata hospitalaria y no llevaban joyas; asimismo, se

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

presentaron con los pies limpios y sin calcetines ni medias. Para la medición de la estatura se utilizó un estadímetro portátil modelo SECA 213; el peso y el porcentaje de grasa total se obtuvieron con el analizador de la composición corporal, modelo BF-601F (TANITA, Japón). El IMC se calculó al dividir el peso (en kilogramos) entre la estatura en metros elevada al cuadrado. Un resultado ≥ 30 kg/m^2 se consideró diagnóstico de obesidad.

Procedimientos de laboratorio

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por un médico general, con equipo Vaccutainer® y fueron centrifugadas a 1000 rmp durante 15 minutos; posteriormente, se separó el suero en alícuotas de 500 μL en condiciones de esterilidad dentro de una campana de flujo laminar. Estas muestras fueron congeladas a −20º C, hasta el momento de su análisis. Los valores séricos de TNF-alfa, resistina, leptina y adiponectina se obtuvieron mediante ELISA, utilizando los inmunoensayos Bio-Plex Pro número M5000005L3 para TNF-alfa, Bio-Plex Pro número 171A7001M para resistina y leptina, y Bio-Plex Pro número 171A7003M para adiponectina (BIO-RAD, USA). Debido a los hallazgos contradictorios encontrados se verificaron los procedimientos y se confirmaron los resultados.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS, versión 21. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la distribución de los datos cuantitativos; aquellas variables cuyo comportamiento adoptó una distribución normal (edad, peso, talla y otras variables antropométricas) fueron reportadas en medias y desviaciones estándar; asimismo, las variables que mostraron una distribución no paramétrica (particularmente los valores de los niveles séricos de leptina, adiponectina, resistina y TNF-alfa) se describieron en medianas (Me) y rangos intercuartílicos (RI). Para la comparación de los grupos se utilizó *t* de Student (mujeres con EMB frente a mujeres con CaM) y ANOVA (mujeres con EMB no obesas y obesas; mujeres con CaM no obesas y obesas) en caso de una distribución paramétrica. Asimismo, se usó *U* de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis o prueba de Dunnett para la distribución no paramétrica. Las variables cualitativas se reportaron en proporciones y porcentajes; se usó la prueba de chi cuadrada para comparar las frecuencias entre los grupos y cuando los valores esperados fueron < 5, se empleó la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Del total de pacientes con patología mamaria, 27 tuvieron diagnóstico histopatológico de enfermedad mamaria benigna y 27 de CaM; la edad fue significativamente diferente entre los grupos, con 46.33 ± 9.67 y 54.07 ± 12.17 años ($p = 0.01$), respectivamente. Los antecedentes patológicos personales en el grupo EMB y el grupo CaM fueron: menopausia en 44.4 frente a 70.4% ($p = 0.049$), diabetes mellitus en 3.7 contra 7.4% (p ≥ 0.05), dislipidemia en 0 frente a 3.7% ($p \geq 0.05$), hipotiroidismo en 0 contra 7.4% ($p \geq 0.05$), respectivamente, e hipertensión arterial en 22.2% de ambas poblaciones. En ambos grupos, el 63% de las mujeres tuvo antecedentes de CaM en al menos un familiar de primer grado ($p \geq 0.05$). El porcentaje de obesidad fue de 65% en el grupo de mujeres con cáncer de mama (35% en EMB; $p = 0.07$), sin que hubiese diferencias significativas entre los grupos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de las siguientes mediciones antropométricas: peso 72.62 (± 16.71) frente a 71.41 (± 16.15), porcentaje de grasa total 38.40% (± 6.25) contra 38.77% (± 7.04), índice cintura-cadera 0.84 (± 0.06) frente a 0.85 (± 0.06) e IMC de 28.45 (± 6.03) contra 29.38 (± 6.91), respectivamente. Se encontró diferencia significativa en la estatura de las mujeres

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

de los dos grupos (159.62 [± 6.18] contra 156.16 [± 6.44] cm; $p = 0.04$), sin que esta tuviera relevancia clínica para los fines de este estudio.

La etapa clínica más frecuente en el grupo CaM fue la EC II con 48.1% y la menos frecuente la EC IV con 3.7% ($p < 0.05$). Respecto a la expresión de receptores, los que se expresaron en una mayor proporción fueron los receptores hormonales (66.7%, $p < 0.05$) de acuerdo con los resultados de inmunohistoquímica (**cuadro I**).

Características	Mujeres con cáncer de mama (*n* = 27)	
Etapa clínica	*n*	%
EC I	6	22.2
EC II	13	48.1
EC III	7	25.9
EC IV	1	3.7
Expresión de receptores por inmunohistoquímica	*n*	%
ER+ o PR+	18	66.7
HER2/neu	2	7.4
Triple positivo	3	11.1
Triple negativo	4	14.8

CUADRO I
Características de los tumores mamarios malignos en las mujeres con cáncer de mama
EC = etapa clínica; ER = receptor de estrógenos; PR = receptor de progesterona

Los valores séricos de TNF-alfa, leptina y resistina fueron similares entre las mujeres con EMB y CaM. Por el contrario, se observó una diferencia significativa en los valores séricos de adiponectina, con un mayor nivel en el grupo CaM: Md 6.68 µg/mL, IIC: 2.13 a 16.56 µg/mL contra Md 2.50 µg/mL, IIC: 0.76 a 3.83 µg/mL; p = 0.006 (*U* de Mann-Whitney) (**cuadro II**).

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Citocinas	Enfermedad mamaria benigna (*n* = 27)		Cáncer de mama (*n* = 27)		*p*†
	Me	RI	Me	RI	
Leptina (en ng/mL)	10.34	5.71-20.72	6.24	3.07-15.41	NS
Resistina (en ng/mL)	3.82	2.65-4.98	3.82	2.26-4.87	NS
Adiponectina (en µg/mL)	2.50	0.76-3.83	6.68	2.13-16.56	0.006
TNF-alfa	0.01	0.01-0.01	0.01	0.01-2.67	NS

CUADRO II

Valores séricos de las citocinas de las pacientes con enfermedad mamaria benigna y con cáncer de mama*

*Resultados expresados en medianas y rangos intercuartílicos Se empleó U de Mann Whitney Me = mediana; RI = rango intercuartílico; NS = no significativo; TNF-alfa = factor de necrosis tumoral alfa

Los grupos de mujeres con EMB y CaM se subclasificaron en: no obesas y obesas; los valores de leptina mostraron diferencias significativas entre los grupos de mujeres con EMB con obesidad y el de mujeres con CaM no obesas (22.26 contra 4.34 ng/mL, respectivamente; $p = 0.028$). La adiponectina mostró diferencias entre las mujeres con CaM no obesas y EMB no obesas (7.10 frente a 2.22 µg/mL, respectivamente; p = 0.038) (**cuadro III**).

Citocinas	Enfermedad mamaria benigna				Cáncer de mama				*p*†
	IMC < 30 (*n* = 20)		IMC ≥ 30 (*n* = 7)		IMC < 30 (*n* = 14)		IMC ≥ 30 (*n* = 13)		
	Me	RI	Me	RI	Me	RI	Me	RI	
Leptina (ng/mL)	8.88	5.56-12.59	22.26	7.62-27.63	4.34	2.26-9.90	10.65	4.15-24.98	0.028‡
Resistina (ng/mL)	3.09	2.44-4.54	4.98	3.82-5.30	3.90	2.54-4.90	3.67	1.97-5.07	NS
Adiponectina (µg/mL)	2.22	0.53-3.82	3.62	2.12-3.83	7.10	2.97-45.07	3.78	1.64-12.82	0.038§
TNF-alfa	0.01	0.01-0.01	0.01	0.01-3.17	0.01	0.01-9.27	0.01	0.01-0.01	NS

CUADRO III

Valores séricos de las citocinas de las pacientes con enfermedad mamaria benigna y con cáncer de mama, clasificadas por IMC < 30 e IMC ≥ 30*

*Resultados expresados en medianas y rangos intercuartílicos †Se empleó la prueba de Kruskal-Wallis ‡Enfermedad mamaria benigna (IMC ≥ 30 kg/m^2) frente a cáncer de mama (IMC < 30 kg/m^2) §Enfermedad mamaria benigna (IMC < 30 kg/m^2) frente a cáncer de mama (IMC < 30 kg/m^2) Me = mediana; RI = rango intercuartílico; IMC = índice de masa corporal; NS = no significativo; TNF-alfa = factor de necrosis tumoral alfa

Dentro del grupo CaM, la expresión de receptores hormonales se observó en 12 pacientes obesas (92.3%) y en nueve no obesas (64.3%) ($p = 0.098$). El resto de las pacientes presentaron triple negativo en tres (21.4%) y *HER2/neu* en dos pacientes no obesas (14.3%), y una paciente obesa triple negativo (7.7%). No se observó correlación entre el IMC y el porcentaje de expresión de receptores.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Discusión

La obesidad es un factor de riesgo bien establecido para el CaM en mujeres posmenopáusicas y contribuye al 9% de las muertes por ese cáncer alrededor del mundo y al 13% en países con altos ingresos. En el mundo, el CaM es el cáncer más común en la mujer. El incremento en la adiposidad puede promover el desarrollo y la progresión del CaM en la posmenopausia por medio de algunos mecanismos, incluido el aumento en las concentraciones circulantes de estrógenos o insulina. Las investigaciones emergentes han demostrado que las adipocitocinas, moléculas bioactivas producidas y secretadas por los adipocitos, pueden contribuir al desarrollo neoplásico en el periodo de la posmenopausia [23,24] y que sus acciones biológicas muestran una asociación importante con la presencia del complejo sindromático sobrepeso-obesidad, lo cual contribuye a desencadenar la transformación maligna del tejido mamario.

Por otro lado, en el mundo se lleva a cabo una gran cantidad de biopsias mamarias en mujeres con lesiones palpables o hallazgos mastográficos que obligan a establecer una confirmación histológica. Tan solo en Estados Unidos de uno a dos millones de mujeres son sometidas por año a biopsia de mama con hallazgos benignos y son clasificadas como portadoras de enfermedad mamaria benigna, lo que, de acuerdo con los estudios epidemiológicos, les confiere un mayor riesgo para el desarrollo subsecuente de cáncer de mama. [20,21,22] Dicho riesgo es de dos a cinco veces mayor, con respecto a la población sin EMB.

En el presente estudio se analizaron los hallazgos de aquellas mujeres que de forma consecutiva acudieron con lesión palpable o hallazgos mastográficos que hicieron necesaria la realización de una biopsia mamaria, dado que incluso en el contexto de la EMB, son consideradas población con un riesgo potencial para el desarrollo de cáncer de mama.

En términos biológicos y de transformación maligna, el desarrollo de neoplasias mamarias involucra la participación de esteroides sexuales como estrógenos y progesterona, [25] los cuales regulan la proliferación celular y la apoptosis del tejido mamario. La capacidad de respuesta del órgano blanco a estas hormonas se encuentra parcialmente regulada por la expresión de receptores a estas moléculas en el tejido mamario. La síntesis de receptores depende, en última instancia, de los niveles de estas hormonas en el microambiente.

Las biopsias de tejido mamario se llevan a cabo para hacer el diagnóstico de cáncer [26] y después del estudio histopatológico revelan, en su mayoría, una lesión mamaria benigna, como lo demuestra el hecho de que en Estados Unidos aproximadamente durante un año el 80% de las biopsias mamarias realizadas tuvieron un diagnóstico de EMB y en su inmensa mayoría no progresaron a cáncer; sin embargo, el riesgo continúa latente en este grupo de mujeres y las hace sujetos de un seguimiento más estrecho. [26]

En el mismo orden de ideas, desde hace aproximadamente 10 años se ha descrito que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas, dado que los porcentajes alcanzan una elevación que va del 30 al 50%.27 En estos mecanismos se asume la actividad de diferentes factores biológicamente activos que son secretados por el tejido adiposo, entre los que se encuentran, en conjunto con los esteroides sexuales, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina (*insuline-like growth factor-I* (IGF-I) y leptina. La función de estos factores en la tumorigénesis mamaria ha sido extensamente estudiada.

En una población en la que la frecuencia combinada de sobrepeso y obesidad alcanza porcentajes del 75%, es importante señalar que los estudios epidemiológicos muestran una relación clara entre la obesidad y el desarrollo de cáncer, que, en conjunto con otras enfermedades relacionadas, como diabetes mellitus 2 (DM2) o enfermedades cardiovasculares, ha mostrado un incremento dramático en los últimos 10 años. [1] Por su parte, es importante señalar que en nuestro estudio el porcentaje de obesidad en las mujeres con EMB fue del 35% y de 65% en el grupo de mujeres con CaM ($p = 0.079$), datos que de acuerdo con los grupos de edad de ambas patologías corresponden al comportamiento epidemiológico del sobrepeso y la obesidad en México,

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

y que, aunque no muestran una diferencia significativa, sí delimitan claramente la tendencia en la relación entre obesidad y cáncer en la población de pacientes estudiadas.

Estas condiciones parecen relacionadas con la producción anormal de citocinas y la activación de vías de señalización inflamatorias con inflamación crónica de bajo grado y activación del sistema inmune. Sobresale la función del tejido adiposo como parte activa de la homeostasis energética y las funciones fisiológicas, como la inmunidad y la inflamación y su efecto en la progresión de las enfermedades crónicas y sus secuelas,16 situación que se refleja en los resultados presentados, los cuales muestran una clara diferencia en las edades de las mujeres con CaM y aquellas con EMB (54.07 ± 12.27 frente a 46.33 ±9.67, respectivamente p = 0.01). Esta situación también se refleja en la proporción de mujeres posmenopáusicas (70.4% contra 44.4%, respectivamente; $p \leq 0.05$) y en el porcentaje de mujeres con DM2 (7.4% frente a 3.7%, respectivamente; $p = 0.000$), lo que coincide con las observaciones de la literatura, en la que se señala que la posmenopausia (asociada a una mayor edad) y la presencia de diabetes, sobrepeso y obesidad (el promedio del IMC [p = NS] en ambos grupos se ubica en rangos de sobrepeso) son factores asociados a un aumento en el riesgo de CaM, como se refiere en la cohorte poblacional publicada por Bhaskaran *et al.* en 2014, [9] en la que se señala que por cada 5 kg/m^2 de incremento en el IMC el riesgo de cáncer de mama en la mujer posmenopáusica se eleva (razón de momios [RM] 1.05; intervalo de confianza al 95% [IC95%] 1.03-1.07; p < 0.0001).

Por otro lado, la leptina actúa como neurohormona que regula el balance energético y el consumo de alimentos a nivel hipotalámico; además, influencia procesos metabólicos en órganos periféricos. En la mama, la leptina es necesaria para el desarrollo de la glándula normal y para la lactancia por su impacto en la proliferación del epitelio mamario, por lo que podría también contribuir a la tumorigénesis de dicho tejido. Estos datos son sustentados por los hallazgos *in vitro* de la manera como diversas líneas celulares de cáncer de mama pueden expresar múltiples isoformas del receptor de leptina (ObR), incluyendo su forma larga (*long signaling form ObRI*). En estas líneas celulares la leptina estimula la síntesis de DNA y el crecimiento celular a través de múltiples cascadas de señalización, como las vías JAK1/2, PI3K y Akt/GSK3, previamente mencionadas. La leptina induce progresión del ciclo celular, acompañada de sobrerregulación dependiente de ciclinas, así como de hiperfosforilación e inactivación del inhibidor del ciclo celular pRB y en las líneas celulares la leptina estimula no solo el crecimiento celular, sino también la transformación celular. La relación de la leptina con la carcinogénesis mamaria podría estar potenciada por la señalización de la vía de los estrógenos, pues, en específico en la línea celular MCF-7, la leptina induce a la expresión del gen de aromatasa, elevando los niveles de aromatasa en el tejido adiposo e incrementando la síntesis de estrógenos en el tejido graso subcutáneo.

La leptina es capaz de aumentar la expresión del receptor de estrógenos alfa (ER-alfa) en un mecanismo dependiente de transcripción, desencadenado por la ubiquitinización y degradación del receptor. Asimismo, la leptina ha mostrado que transactiva la vía ER-alfa a través de la vía de señalización extracelular regulada por cinasas 1/2. Estudios en biopsias de tejido mamario con y sin cáncer indican que la leptina y el ObR están presentes en el tejido mamario humano, lo que sugiere que la glándula mamaria puede ser influenciada por la leptina no solo por medio de mecanismos parácrinos y endócrinos, sino también a través de vías autócrinas; el sustento de estas afirmaciones se basa en la sobreexpresión de leptina y de ObR en el tejido mamario maligno del tumor primario en tumores ductales, así como en las metástasis, cuando el tejido se compara con el tejido mamario no neoplásico.

El mecanismo que regula la sobreexpresión es desconocido; sin embargo, la síntesis de leptina en otros sistemas celulares se encuentra influenciada por diferentes factores endócrinos, como la insulina, el IGF-I y los estrógenos.

Adicionalmente la expresión de leptina puede ser sobrerregulada por hipoxia tisular a través de la transcripción mediada por el factor 1 de inducción de la hipoxia. La regulación de ObR es mucho menos comprendida, pero existe evidencia que sugiere que la sobreexpresión puede ser estimulada por el estradiol.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

En referencia a los niveles de adipocitocinas en la población estudiada, los resultados de nuestro estudio muestran valores de leptina (Md: 10.34 frente a 6.34 ng/mL; p = NS) y adiponectina (Md: 2.5 contra 6.68 ng/mL; p = 0.006) significativamente más elevados en el grupo de mujeres con cáncer de mama que en aquellas con enfermedad mamaria benigna. Estos valores se confirman al encontrar diferencias significativas entre los valores de leptina en las mujeres con EMB + obesidad (22.26 ng/mL); en los de aquellas con EMB respecto a aquellas con CaM, de si son obesas o no (IMC < 30: 4.34 ng/mL; IMC < 30: 10.65 ng/mL; p = 0.028) y en los niveles de adiponectina en las mujeres con CaM no obesas (7.10 ng/mL) al compararse con las mujeres portadoras de EMB no obesas (2.22 ng/mL). En este punto llama la atención la paradoja de encontrar valores inferiores en las mujeres con CaM + obesidad (3.78 ng/mL); sin embargo, a la luz de esos hallazgos y considerando las aportaciones de otros autores, se torna evidente la alteración en los mecanismos que regulan la dinámica de leptina y adiponectina en los grupos estudiados y esta alteración encuentra sustento en el hecho de que tanto los estrógenos, como la insulina y el IGF-I son abundantes en sujetos obesos y la obesidad se encuentra asociada a hipoxia tisular, lo que se ha sugerido como un asa de retroalimentración leptina/ObR en las mujeres con cáncer de mama. Esta observación, sumada al riesgo epidemiológico de desarrollar CaM en las mujeres con EMB y la presencia de sobrepeso y obesidad en este grupo de mujeres, mostraría las alteraciones metabólicas que pudieran preceder al desarrollo de transformación maligna del tejido mamario en estas pacientes.

En cuanto a los valores de adiponectina, esta hormona peptídica guarda una relación inversa con el IMC, es decir, disminuye conforme el IMC se incrementa, por lo que no es sorprendente su disminución en los subgrupos de mujeres obesas, tanto en el grupo de aquellas con EMB, como en el de CaM; no obstante, y dado que tiene un efecto contrarregulador con respecto a la leptina en las células de cáncer de mama (que inhibe su crecimiento y favorece mecanismos de apoptosis), resulta relativamente paradójico encontrarla elevada en el subgrupo de mujeres no obesas con cáncer de mama. La adiponectina en cultivos celulares induce la expresión de los receptores AdipoR1 y AdipoR2, así como la reducción de leptina y sus receptores en células neoplásicas, por lo que podría postularse que en las mujeres no obsesas portadoras de cáncer de mama, aún se encuentran activos los mecanismos de contrarregulación mediados por la adiponectina, por lo que será interesante en el mediano plazo hacer seguimiento de ambos subgrupos de pacientes con cáncer (obesas y no obesas) y evaluar a la luz de indicadores como la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el contexto de su relación con los valores iniciales de adipocitocinas en condiciones basales (antes del inicio de tratamiento antineoplásico). [28]

Como resultado de la Encuesta Nacional de Nutrición en 1999, en México se identificó una epidemia de obesidad en mujeres adultas; durante 2006, se observó un incremento de la misma en todas las edades y en 2012 en mujeres de 40 a 49 años y de 50 a 59 años se observaron porcentajes de sobrepeso de 37.6% y 36.8%, respectivamente, y de obesidad de 46.1% y 47.8%, [29] lo que convierte a este grupo de mujeres en una población de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, al tener una mayor posibilidad teórica de presentar producción elevada de adipocitocinas derivadas de un mayor porcentaje de tejido adiposo y un mayor sustrato metabólico para la síntesis de estrógenos a través de la aromatización en tejidos periféricos y la posibilidad de encontrar mayores niveles de insulina, [23] además de la activación de mecanismos relacionados con la activación del receptor de insulina y de la vía de señalización PI3K, el aumento de la inflamación y las alteraciones en los perfiles de adipocitocinas. [30]

Por su parte en 2015 Assiri *et al.* analizaron la correlación de resistina, visfatina, adiponectina y leptina y el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre- y posmenopáusicas y su relación con otros parámetros metabólicos, antropométricos y las características clínico-patológicas del CaM. Este grupo de investigadores reportó dentro de los parámetros de interés la edad (52.25 ± 16.62 frente a 53.68 ± 13.98 años; p = 0.567), el IMC (24.84 ± 1.35 contra 24.59 ± 1.48 kg/m^2; p = 0.062) y la circunferencia de cintura (76.34 ± 3.05 frente a 77.52 ± 3.34; p = 0.026) dentro de los parámetros antropométricos de interés y los niveles de leptina (19.62

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

± 2.03 contra 24.59 ± 5.57 ng/mL; $p = 0.000$), adiponectina (10.96 ± 1.6 frente a 8.44 ± 2.12 mg/L; $p = 0.000$), resistina (22.69 ± 2.58 contra 26.24 ± 1.59 µg/L; $p = 0.000$) y visfatina (15.57 ± 2.41 frente a 18.36 ± 3.92 ng/mL; $p = 0.000$), con diferencias estadísticamente significativas entre las controles sanas y las mujeres con cáncer de mama, respectivamente, a excepción de la edad y el índice de masa corporal, lo que refleja ya sea la selección homogénea de las pacientes sin que se eligiesen mujeres con sobrepeso u obesas, o bien la baja prevalencia de sobrepeso u obesidad en la población Saudí, con y sin cáncer de mama, a diferencia de la población mexicana, en la que predominan el sobrepeso y la obesidad (y alcanza una frecuencia combinada de casi el 75%) en mujeres con las edades similares a las citadas en el trabajo de Assiri *et al.* [7] Estos resultados no coincidieron con nuestros hallazgos.

Los datos referidos en la literatura sugieren que la distribución de la grasa puede definir diferentes subfenotipos de obesidad con la expresión de marcadores metabólicos específicos que afectan el riesgo de cáncer y estos se relacionan directamente con el tipo de tumor. Por ejemplo, los tumores de mama en las mujeres premenopáusicas con IMC elevado se asocian a la presencia de CaM positivo a receptores de progesterona cuando se comparan con mujeres cuyo IMC es < 25 kg/m^2, [31,32] como sucede en nuestro estudio, en el que el 66.7% de las mujeres con CaM es positivo a receptores hormonales y el 11.1% es positivo tanto a estos como a *HER2/neu* (77.8% expresan receptores hormonales). Estos son datos coincidentes con la proporción de mujeres con sobrepeso u obesidad encontradas en nuestro grupo de estudio, muy probablemente en relación con la inducción de receptores hormonales mediada por la presencia de estradiol, otros compuestos estrogénicos o bien otros esteroides sexuales endógenos biodisponibles, particularmente en las mujeres posmenopáusicas. [33]

Conclusión

En la obesidad, el incremento del IMC a expensas del tejido adiposo se ha visto implicado en el aumento del riesgo de padecer cáncer desde inicios del siglo y los resultados obtenidos a partir de estudios epidemiológicos con grandes grupos poblacionales apoyan estas observaciones.En este estudio describimos el comportamiento de los niveles de leptina, adiponectina, resistina y TNF-alfa tanto en mujeres con EMB, como en mujeres con CaM, y consideramos que la patología benigna de la mama representa un factor de riesgo en el desarrollo de CaM. Asimismo, pudimos identificar en las mujeres con EMB + obesidad el aumento de los niveles séricos de leptina, lo que apoya los hallazgos de los estudios *in vitro* y de las revisiones clínicas, en las que la obesidad se relaciona con un aumento en los niveles de esta molécula y en las que ambas, la leptina y la EMB, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de CaM, situación que es congruente con el hallazgo del patrón de obesidad y del fenotipo tumoral positivo a la expresión de receptores hormonales en más del 75% de las mujeres con CaM. También observamos la manera como la leptina se encuentra elevada en las mujeres con CaM no obesas, como indicador de que en estas mujeres en específico la adiponectina pudiese estar desempeñando un papel compensatorio de los mecanismos metabólicos involucrados en el CaM. En la población de mujeres con EMB con una frecuencia elevada de sobrepeso y obesidad, la elevación de la leptina nos pone ante una elevada probabilidad de que la EMB forme parte de un curso de acontecimientos secuenciales que en un microambiente de sobreestimulación hormonal y humoral desencadenen, a mediano o largo plazo, la transformación maligna del epitelio mamario.

Agradecimientos

Proyecto financiado por el Fondo de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, número de registro FIS/IMSS/PROT/G14/1342.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Referencias

1. Szabová M, Jahnová E, Horváthová M, Ilavská S, Pružincová V, Nemessányi T, et al. Changes in immunologic parameters of humoral immunity and adipocytokines in obese persons are gender dependent. Hum Immunol. 2012 May;73(5):486-92. doi: 10.1016/j.humimm.2012.02.006.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (AICR). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
3. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008 Feb 16;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
4. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obes Rev. 2003 Aug;4(3):157-73.
5. Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Veugelers PJ. Effect of obesity on presentation of breast cancer. Ann Surg Oncol. 2006 Mar;13(3):327-32.
6. Newman SC, Lees AW, Jenkins HJ. The effect of body mass index and oestrogen receptor level on survival of breast cancer patients. Int J Epidemiol. 1997 Jun;26(3):484-90.
7. Assiri AM, Kamel HF, Hassanien MF. Resistin, visfatin, adiponectin, and leptin: risk of breast cancer in pre- and postmenopausal saudi females and their possible diagnostic and predictive implications as novel biomarkers. Dis Markers. 2015;2015:253519. doi: 10.1155/2015/253519.
8. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ. 2007 Dec 1;335(7630):1134.
9. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. Lancet. 2014 Aug 30;384(9945):755-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.
10. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCredie MR, Giles GG, Hopper JL, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Jul;14(7):1686-91.
11. Vainio H, Bianchini F, editores. Weight Control and Physical Activity, Vol. 6. IARC Handbook of Cancer Prevention. Lyon, France: IARC Press; 2002. pp. 1-315.
12. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. Eur J Endocrinol. 2004 Feb;150(2):161-71
13. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. Obes Rev. 2007 Sep;8(5):395-408.
14. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. Endocr Relat Cancer. 2007 Jun;14(2):189-206.
15. Rose DP, Vona-Davis L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic inflammation, and breast cancer. Biofactors. 2014 Jan-Feb;40(1):1-12. doi: 10.1002/biof.1109.
16. Simone V, D'Avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, et al. Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. Oncologist. 2016 Apr;21(4):404-17. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0351.
17. Ilavská S, Horváthová M, Szabová M, Nemessányi T, Jahnová E, Tulinská J, et al. Association between the human immune response and body mass index. Hum Immunol. 2012 May;73(5):480-5. doi: 10.1016/j.humimm.2012.02.023.
18. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005 May;115(5):911-9; quiz 920.

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

19. Montaruli, A, Patrini, P, Roveda, Caradente F. Physical activity and breast cancer. Sport Sci Health 2012;8:1-13. doi:10.1007/s11332-012-0125-6

20. Huang NS, Quan CL, Mo M, Chen JJ, Yang BL, Huang XY, et al. A prospective study of breast anthropomorphic measurements, volume and ptosis in 605 Asian patients with breast cancer or benign breast disease. PLoS One. 2017;12(2):e0172122. doi: 10.1371/journal.pone.0172122. eCollection 2017.

21. Visscher DW, Frank RD, Carter JM, Vierkant RA, Winham SJ, Heinzen EP, et al. Breast Cancer Risk and Progressive Histology in Serial Benign Biopsies. J Natl Cancer Inst. 2017 Oct 1;109(10). doi: 10.1093/jnci/djx035.

22. Schnitt SJ, Morrow M, Tung NM. Refining Risk Assessment in Women With Benign Breast Disease: An Ongoing Dilemma. J Natl Cancer Inst. 2017 Oct 1;109(10). doi: 10.1093/jnci/djx036.

23. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M. The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: potential effects of exercise. Obes Rev. 2015 Jun;16(6):473-87. doi: 10.1111/obr.12281.

24. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006 Oct;6(10):772-83.

25. Oh H, Eliassen AH, Wang M, Smith-Warner SA, Beck AH, Schnitt SJ, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki67 in normal breast tissue in relation to subsequent risk of breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2016;2. pii: 16032. doi: 10.1038/npjbcancer.2016.32.

26. Vierkant RA, Degnim AC, Radisky DC, Visscher DW, Heinzen EP, Frank RD, et al. Mammographic breast density and risk of breast cancer in women with atypical hyperplasia: an observational cohort study from the Mayo Clinic Benign Breast Disease (BBD) cohort. BMC Cancer. 2017;17(1):84. doi: 10.1186/s12885-017-3082-2.

27. Garofalo C, Koda M, Cascio S, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Golaszewska J, et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. Clin Cancer Res. 2006 Mar 1;12(5):1447-53.

28. Santillán-Benítez JG, Mendieta-Zerón H, Gómez-Oliván LM, Torres-Juárez JJ, González-Bañales JM, Hernández-Peña LV, et al. The tetrad BMI, leptin, leptin/adiponectin (L/A) ratio and CA 15-3 are reliable biomarkers of breast cancer. J Clin Lab Anal. 2013;27(1):12-20. doi: 10.1002/jcla.21555.

29. Guitérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales [Internet]. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012. Disponible en http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf [Consultado el 11 de julio de 2016].

30. Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul;134(2):769-81. doi: 10.1007/s10549-012-2073-x.

31. Chaje#s V, Romieu I. Nutrition and breast cancer. Maturitas, 2014; 77(1): 7-1. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.10.004

32. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. Steroids. 2015 Jul;99(Pt A):49-55. doi: 10.1016/j.steroids.2014.09.001.

33. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2003 Aug 20;95(16):1218-26.

Información adicional

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cómo citar este artículo: Quiroga-Morales LA, Sat-Muñoz D, Martínez-Herrera BE, Alcántara-Cadillo RR, Macías-López GG, García-Cobián TA et al. Obesidad y adipocitocinas en cáncer de mama y enfermedad mamaria benigna. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(3):246-54.

Pubmed: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376276

Enlace alternativo

http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1023/2989 (pdf)
http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1023/2990 (html)

PDF generado a partir de XML-JATS4R por Redalyc
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto