



**UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN**
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

**FACULTAD CIENCIAS PARA EL CUIDADO DE LA SALUD
CARRERA DE OBSTETRICIA
SEDE LOS LEONES**

**INFLUENCIA HORMONAL Y FÍSICA DEL EMBARAZO EN EL
DESARROLLO Y PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.**

Tesina para optar al grado de Licenciado(a) en Obstetricia y Matronería.

Profesor tutor: Dr. Hugo González.

Estudiante(s):

Martina Paz Alfaro Carrasco.

Ashlie Constanza Polett Navarrete Navarrete.

Fernanda Del Pilar Morales Moreira.

Emilio José Silva Riquelme.

**© “Martina Paz Alfaro Carrasco, Ashlie Constanza Polett Navarrete Navarrete,
Fernanda Del Pilar Morales Moreira, Emilio José Silva Riquelme.”**

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio, o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Santiago, Chile

2025

HOJA DE CALIFICACIÓN

En Providencia, Santiago de Chile a_____ del 2025, los abajo firmantes dejan

constancia que los estudiantes Martina Paz Alfaro Carrasco, Ashlie Constanza Polett
Navarrete Navarrete, Fernanda Del Pilar Morales Moreira, Emilio José Silva Riquelme

de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al grado de
Licenciatura en

Obstetricia y Matronería con una nota de_____

Académico evaluador

Académico evaluador

Académico evaluador

DEDICATORIA

A mi familia, por ser mi pilar constante, por su amor, paciencia y apoyo incondicional en cada etapa de este camino.

A mi abuela, cuyo ejemplo de fortaleza, ternura y sabiduría ha sido la inspiración que me ha guiado siempre; a ella dedico con todo mi corazón este logro, fruto de su fe y su confianza en mí.

Y a mi querido compañero de noches interminables, mi gatito Max, por su silenciosa compañía, su calidez y por recordarme, incluso en los momentos más difíciles, la importancia de la calma y el afecto.

A todos ustedes, gracias por acompañarme en este viaje que hoy se convierte en una meta cumplida.

Ashlie Constanza Polett Navarrete Navarrete.

Dedico este trabajo con todo mi cariño a mi familia, por ser mi pilar, brindarme amor incondicional y enseñarme con su ejemplo la importancia de la perseverancia y la dedicación.

A mis amigos, por su apoyo constante, sus palabras de ánimo, sus risas compartidas y por recordarme siempre mantener la alegría incluso en los momentos difíciles.

Martina Paz Alfaro Carrasco.

Agradezco profundamente a mis padres por creer en mí, acompañarme en cada uno de mis procesos y por inculcarme valores que me han permitido aprender y enseñar siempre desde el cariño y el respeto.

A mis hermanas, por su guía constante y por estar presentes en cada etapa de mi vida, y a mis profesores, por compartir sus conocimientos con dedicación, paciencia y amor por la enseñanza

De manera especial, a mi docente Matrona Virla Palma, quien con mucho cariño nos enseñó esta materia y nos transmitió la importancia de la pesquisa temprana del cáncer de mama, inspirándonos a continuar aprendiendo y comprometernos con la salud y el bienestar de las personas.

Emilio José Silva Riquelme.

A mi hija, Josefina, cuya luz ha guiado cada uno de mis pasos.

Tu presencia ha llenado de sentido mis días, y tu amor infinito ha sido el impulso que me sostuvo en los momentos de mayor cansancio y exigencia.

Eres mi mayor motivación, mi inspiración constante y la razón por la cual cada esfuerzo ha valido la pena. Este logro también es tuyo.

A mi familia, base y refugio en cada etapa de este camino.

A mis padres, especialmente, por su entrega desinteresada, su apoyo constante y por asumir con tanto amor el cuidado de mi hija cuando las responsabilidades académicas lo demandaban. Gracias por su paciencia, por su compromiso inquebrantable y por estar presentes incluso cuando mis fuerzas flaqueaban. Su generosidad y compañía han sido fundamentales para que pudiera avanzar con seguridad y tranquilidad. Este triunfo no habría sido posible sin ustedes.

A mi pareja, por caminar a mi lado con comprensión, apoyo y fortaleza.

Por creer en mis capacidades aun en los momentos donde yo dudaba, y por ofrecerme un lugar de calma, aliento y estabilidad. Tu presencia ha sido una parte esencial de este proceso.

Y a mí misma, por la voluntad de continuar, por la disciplina que me mantuvo firme en este recorrido y por la resiliencia que me permitió superar cada obstáculo.

Hoy reconozco el valor de mi propio esfuerzo y celebro la mujer en la que me he convertido.

Fernanda Del Pilar Morales Moreira

AGRADECIMIENTOS

A nuestros docentes, por haber sido guías fundamentales en el proceso de formación profesional, por compartir con generosidad sus conocimientos, su vocación y su compromiso con la enseñanza. Cada una de sus lecciones dejó una huella profunda que ha contribuido a construir nuestro camino como futuros profesionales de la salud, comprometidos con el bienestar de las personas y con la búsqueda constante del conocimiento.

De manera muy especial, queremos expresar nuestro sincero agradecimiento al Dr. Hugo González, nuestro tutor, por su apoyo constante, su paciencia y su inagotable disposición para orientar cada etapa de este trabajo. Su compromiso, rigurosidad científica y calidez humana fueron un ejemplo inspirador que fortaleció no solo el desarrollo de esta tesis, sino también nuestra formación como investigadores y profesionales.

A todos quienes formaron parte de esta etapa, gracias por compartir su tiempo, su experiencia y por haber sido parte esencial de este logro académico y personal.

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	1
ÍNDICE DE DIAGRAMAS Y FIGURAS.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
HIPÓTESIS Y OBJETIVO GENERAL.....	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
METODOLOGÍA	30
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIÓN.....	52
BIBLIOGRAFÍA.....	54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los cambios fisiológicos durante el embarazo	13
Tabla 2. Principales hormonas aumentadas que están involucradas en los distintos trimestres del embarazo.....	16
Tabla 3. Adaptaciones inmunológicas durante el embarazo y su impacto en el microambiente tumoral	25
Tabla 4: Cambios globales en el microambiente tumoral durante el embarazo y post parto.....	26
Tabla 5. Rol fisiológico y el impacto de las hormonas en el cáncer de mama	37
Tabla 6. Funciones de las principales hormonas del embarazo y su impacto en cáncer de mama.....	39
Tabla 7. Funciones de las principales hormonas del embarazo y su impacto en cáncer de mama.....	40
Tabla 8. Células del sistema inmune, sus efectos y relación con el embarazo.....	43
Tabla 9. Glosario con conceptos claves.....	63

ÍNDICE DE DIAGRAMAS Y FIGURAS

Diagrama 1. Cambios del sistema cardiovascular durante el embarazo.....	7
Diagrama 2. Cambios del sistema respiratorio durante el embarazo.....	8
Diagrama 3. Cambios del sistema renal durante el embarazo.....	9
Diagrama 4. Cambios endocrinos-metabólicos durante el embarazo.....	10
Diagrama 5. Cambios inmunológicos durante el embarazo.....	12
Diagrama 6. Modelo conceptual del estudio de los cambios de las principales hormonas en el embarazo y su implicancia en la progresión del cáncer de mama.....	17
Diagrama 7. Hormonas del embarazo, sistema inmune, cáncer de mama, y rol de las hormonas en el microambiente tumoral.....	18
Diagrama 8. Cambios del tejido mamario durante el embarazo.....	19
Diagrama 9. Curvas hormonales en el embarazo y su relación con el cáncer de mama.....	24
Diagrama 10. Flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudio.....	32
Figura 1: Tasa observada de mortalidad en cáncer de mama femenino por cada 100.000 mujeres.....	22
Figura 2. Cuantificación del área cubierta () por células AT-3 durante el ensayo de migración a diferentes tiempos.....	45
Figura 3. Imágenes representativas del ensayo de migración (<i>wound healing</i>) en células AT-3.....	46
Grafico 1. Número absoluto de defunciones por cáncer de mama en mujeres entre los años 2002 y 2022	40

RESUMEN

Introducción: El embarazo representa un proceso fisiológico caracterizado por profundos cambios hormonales e inmunológicos que garantizan la tolerancia fetal y la preparación para la lactancia. Sin embargo, estas mismas adaptaciones pueden modificar el microambiente mamario, favoreciendo condiciones que influyen en la aparición y progresión del cáncer de mama.

Objetivo: Analizar la influencia de los cambios hormonales, inmunológicos y físicos inducidos por el embarazo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica y sistemática en las bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect, MDPI y Frontiers, incluyendo artículos publicados entre 2010 y 2025, en inglés y español. Se identificaron 145 artículos, de los cuales 58 cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. Además, se desarrolló un modelo experimental *in vitro* con la línea celular AT3 (adenocarcinoma mamario murino), expuesta a suero de hembras C57BL/6 gestantes, con el fin de evaluar los efectos de los factores séricos del embarazo sobre la proliferación y migración celular.

Resultados: Demostraron que las hormonas del embarazo estrógenos, progesterona, prolactina y hCG inducen vías de señalización que promueven proliferación, angiogénesis y evasión inmunológica, mientras que las adaptaciones inmunológicas maternas, como el aumento de Tregs y la disminución de la actividad de células NK, contribuyen a un microambiente tumoral tolerogénico. En el modelo experimental, la exposición al suero de ratón gestante no incrementó la proliferación celular, observándose incluso una leve disminución en la densidad y migración de las células AT3.

Conclusión: El embarazo genera un entorno hormonal e inmunológico capaz de modular el comportamiento tumoral mamario. Estos hallazgos permiten comprender mejor la biología del cáncer de mama asociado al embarazo y refuerzan la necesidad de investigaciones futuras que evalúen la influencia de los cambios fisiológicos por trimestre gestacional y su relación con mediadores inmunosupresores maternos.

Palabras claves: embarazo, cáncer de mama, hormonas, microambiente tumoral, inmunología, proliferación celular.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy is a complex physiological process involving profound hormonal and immunological adaptations that ensure fetal tolerance and maternal preparation for lactation. However, these same changes may alter the mammary microenvironment, creating conditions that influence the onset and progression of breast cancer.

Objective: This study aimed to analyze the influence of hormonal, immunological, and physical changes induced by pregnancy on the development and progression of breast cancer.

Methodology: A bibliographic and systematic review was conducted using PubMed, Scielo, ScienceDirect, MDPI, and Frontiersdatabases, including articles published between 2010 and 2025 in English and Spanish. A total of 145 articles were identified, and 58 were selected for final analysis. Additionally, an-in vitro experimental model using the AT3 murine mammary adenocarcinoma cell line exposed to serum from pregnant C57BL/6 females was performed to assess the effects of pregnancy-associated serum factors on cell proliferation and migration.

Results: Showed that pregnancy hormones estrogen, progesterone, prolactin, and hCG, activate signaling pathways that promote proliferation, angiogenesis, and immune evasion, while maternal immunological adaptations, such as increased Treg cells and decreased NK activity, contribute to a tolerogenic tumor microenvironment. In the experimental model, exposure to pregnant serum did not enhance AT3 cell proliferation, showing instead a slight reduction in density and migration.

Conclusion: Pregnancy generates a hormonal and immune environment that can modulate mammary tumor behavior. These findings deepen the understanding of pregnancy-associated breast cancer and highlight the need for future research addressing trimester-specific physiological changes and their link to maternal immunosuppressive mediators.

Keywords: pregnancy, breast cancer, hormones, tumor microenvironment, immunology, cell proliferation.

INTRODUCCIÓN

El embarazo constituye un proceso fisiológico complejo que implica una serie de cambios hormonales, inmunológicos y físicos orientados a sostener el crecimiento fetal, preservar la salud materna y preparar el cuerpo para el parto y la lactancia. Sin embargo, estas adaptaciones pueden generar modificaciones en el microambiente mamario, alterando la dinámica celular y la respuesta inmunológica local. En determinados casos, tales cambios podrían favorecer la aparición o progresión del cáncer de mama (CM), una patología de alta relevancia en salud pública por su impacto en la morbilidad y mortalidad femenina (Fornetti et al., 2025; Galas et al., 2025; Schedin, 2006).

Cambios ambientales y hormonales. Dentro de estos últimos, los estrógenos y la progesterona cumplen un papel central al estimular la proliferación y diferenciación del epitelio mamario mediante la activación de los receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP). Aunque este estímulo es fisiológico durante la gestación, una exposición prolongada o una respuesta exacerbada pueden inducir alteraciones en el ADN y en los mecanismos de reparación genética, favoreciendo el desarrollo tumoral (Galas et al., 2025; Botelho & Clark, 1998).

El cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE), definido como aquel diagnosticado durante la gestación o en el primer año posparto, representa una entidad de particular complejidad clínica y biológica. Aunque su incidencia es baja —entre 1 por cada 3.000 a 10.000 embarazos—, se caracteriza por un comportamiento agresivo, diagnóstico tardío y limitaciones terapéuticas derivadas de la coexistencia con el embarazo (Galas et al., 2025; Botelho & Clark, 1998). Comprender los mecanismos que explican esta agresividad resulta fundamental para diseñar estrategias de detección y manejo más seguras y eficaces.

En Chile, el cáncer de mama constituye la principal causa de muerte oncológica por tumores malignos en mujeres. Según la guía epidemiológica de DIPRECE, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres chilenas y constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. (Ministerio de Salud – DIPRECE, 2015). Frente a este escenario, comprender cómo los cambios hormonales e inmunológicos

del embarazo pueden influir en la evolución del cáncer mamario resulta fundamental para, mejorar las estrategias de detección, manejo clínico y educación preventiva.

Pregunta de Investigación: *¿Cómo influyen los cambios hormonales, inmunológicos y físicos inducidos por el embarazo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama?*

La presente investigación busca determinar cómo los cambios hormonales, inmunológicos y físicos propios del embarazo influyen en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. Se plantea la hipótesis de que el aumento de hormonas como estrógenos, progesterona y prolactina, junto con modificaciones inmunológicas como el incremento de células T reguladoras y la disminución de células NK, alteran el microambiente mamario de manera que favorecen la proliferación tumoral, la angiogénesis y la evasión inmune. En este contexto, el objetivo central es analizar de forma integral estas transformaciones fisiológicas inducidas por la gestación para fortalecer la comprensión científica y clínica de su impacto en la biología del cáncer de mama. Los cambios fisiológicos del embarazo pueden transformar la biología del tejido mamario y, en algunos casos, favorecer el cáncer de mama. Comprender esta relación es clave para mejorar la prevención, el diagnóstico y el estudio experimental de esta enfermedad.

MARCO TEÓRICO

Cambios fisiológicos en el embarazo

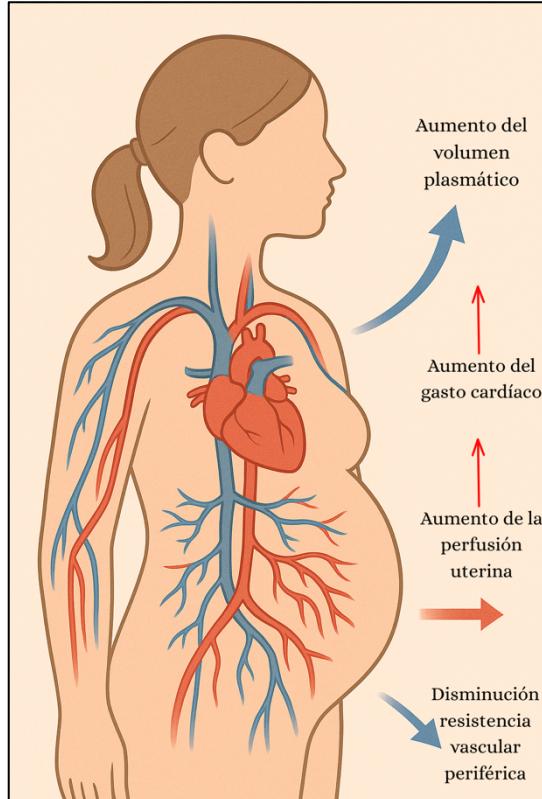
Durante la gestación, el cuerpo de la mujer experimenta profundas adaptaciones sistémicas destinadas a sustentar el crecimiento fetal, el desarrollo placentario y preparar el organismo para el parto y la lactancia. Estas modificaciones se manifiestan en diversos sistemas fisiológicos y evolucionan de forma progresiva según el trimestre de gestación.

Sistema cardiovascular

En el primer trimestre se registra un aumento progresivo del volumen plasmático y del volumen intravascular, mediado por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los estrógenos y la progesterona, lo que conduce a una expansión del volumen extracelular y retención de sodio y agua. Esta expansión contribuye al

aumento del gasto cardíaco, que puede elevarse entre un 20 % y 30 % respecto al estado pregestacional al final del primer trimestre. Durante el segundo trimestre, el gasto cardíaco alcanza su pico con aumentos de hasta un 30-50 % debido principalmente al incremento del volumen latido y del retorno venoso, observándose una disminución de la resistencia vascular periférica por acción de la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO), prostaglandinas y progesterona. En el tercer trimestre se produce una estabilización del gasto cardíaco, e incluso un ligero descenso en el volumen latido; la presión arterial tiende a regresar hacia los valores previos al embarazo, mientras la resistencia vascular sigue reducida. Este patrón asegura una perfusión óptima de la placenta y los tejidos maternos, y prepara al sistema cardiovascular para el aumento súbito del retorno venoso tras el parto (MSD Manual, 2025; National Center for Biotechnology Information [NCBI] Bookshelf, 2023; OpenAnesthesia, 2024).

Diagrama 1: Cambios del sistema cardiovascular durante el embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

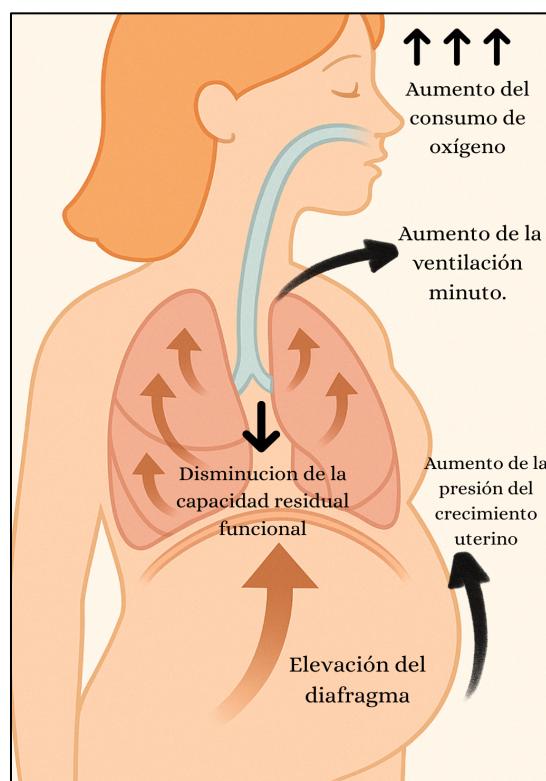


Como se observa en el diagrama 1, estos cambios aseguran una mayor perfusión uterina y un adecuado intercambio de oxígeno y nutrientes con el feto, reflejando la adaptación hemodinámica característica del embarazo.

Sistema respiratorio

En el primer trimestre, la progesterona estimula el centro respiratorio, aumentando la ventilación por minuto y el consumo de oxígeno materno, lo que produce una hiperventilación fisiológica leve y una disminución moderada de la pCO₂ plasmática. Esta adaptación mejora el gradiente de difusión de oxígeno hacia el feto. Durante el segundo trimestre, la ventilación por minuto puede incrementarse hasta en un 40 % respecto a los valores pregestacionales, optimizando el intercambio gaseoso materno-fetal. En el tercer trimestre, el crecimiento uterino eleva el diafragma unos 4 cm y reduce la capacidad residual funcional, mientras la expansión costal permite un aumento compensatorio de la capacidad inspiratoria. La mujer puede experimentar disnea leve sin implicar patología respiratoria (Merck Manual Professional Edition, 2025).

Diagrama 2: Cambios del sistema respiratorio durante el embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

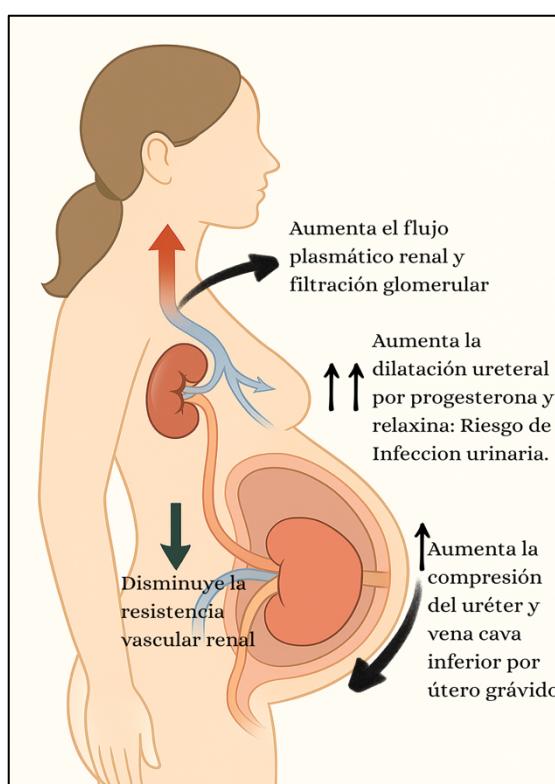


Como de muestra en el diagrama 2, el crecimiento uterino eleva el diafragma y cómo la progesterona incrementa la ventilación por minuto y el consumo de oxígeno. Lo qué conlleva a que todas estas adaptaciones optimizan el intercambio gaseoso materno-fetal.

Sistema renal

Desde el inicio del embarazo, el flujo plasmático renal (FPR) y el filtrado glomerular (FG) aumentan notablemente: ya en el primer trimestre el FG puede incrementarse hasta un 40-50% sobre el valor basal. Durante el segundo trimestre, esta hiperfiltración alcanza su máximo, y la dilatación fisiológica de uréteres y pelvis renal, inducida por la progesterona y la relaxina, favorece la estasis urinaria y eleva el riesgo de infección urinaria. En el tercer trimestre, el FG se mantiene alto, pero puede experimentar un leve descenso relativo, mientras la compresión del uréter y de la vena cava inferior por el útero grávido agrava la estasis urinaria, incrementando el riesgo de pielonefritis o infecciones del tracto urinario (Merck Manual, 2025; National Center for Biotechnology Information [NCBI], 2023).

Diagrama 3: Cambios del sistema renal durante el embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.



Como muestra el diagrama 3 todas estas adaptaciones facilitan la excreción de desechos fetales, pero también predisponen a estasis e infecciones urinarias.

Sistema endocrino y metabólico

Durante el primer trimestre se incrementan los niveles de estrógenos, progesterona y lactógeno placentario humano (hPL), iniciando una resistencia fisiológica a la insulina que garantiza el aporte de glucosa al feto. En el segundo trimestre, esta resistencia insulínica se intensifica, promoviendo la utilización de ácidos grasos como fuente energética materna, mientras aumentan los niveles de triglicéridos y colesterol, esenciales para la síntesis de membranas fetales y hormonas esteroideas. En el tercer trimestre, la resistencia a la insulina y el metabolismo basal se mantienen elevados, y la movilización de lípidos se incrementa, preparando al organismo para la lactancia. Estos cambios, aunque fisiológicos, pueden predisponer al desarrollo de diabetes gestacional en mujeres con factores de riesgo (National Center for Biotechnology Information [NCBI], 2023; (Merck Manual Professional Edition, 2025).

Diagrama 4: Cambios endocrinos metabólicos durante el embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.



Como se observa en el diagrama 4 todas estas modificaciones promueven el aporte de glucosa al feto y preparan al organismo para la lactancia.

Sistema inmunológico durante el embarazo

Durante el embarazo, el sistema inmunológico materno experimenta una serie de modificaciones dinámicas y finamente reguladas cuyo objetivo es permitir la coexistencia entre la madre y el feto, sin comprometer completamente la defensa frente a infecciones. Estos cambios no corresponden a una inmunosupresión global, sino a una inmunomodulación selectiva, que varía a lo largo de los trimestres.

Primer trimestre: Tolerancia inmunológica activa

Durante el primer trimestre se establece un estado de inmunotolerancia materno-fetal altamente regulado, indispensable para la implantación y el desarrollo temprano del embrión. En esta etapa disminuye la actividad citotóxica de las células NK periféricas y aumenta la presencia de células NK uterinas, las cuales, lejos de destruir al trofoblasto, promueven la angiogénesis y la remodelación de las arterias espirales mediante factores como VEGF y PIGF. Paralelamente, se observa una expansión marcada de células T reguladoras (Treg), estimuladas por la progesterona y por moléculas de superficie del trofoblasto como HLA-G, creando un microambiente antiinflamatorio rico en IL-10 y TGF-β. Esta combinación de mecanismos garantiza la tolerancia inmunológica hacia el feto semialógeno, y fallas en esta etapa temprana se asocian a abortos, fallas de implantación o trastornos de la placentación.

Segundo trimestre: Dominio de la inmunidad adaptada de tipo Th2

En el segundo trimestre el sistema inmunológico transita hacia un predominio de la respuesta adaptativa de tipo Th2, lo que favorece la estabilidad del embarazo y el crecimiento fetal. Este cambio implica un aumento de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-5 e IL-13, junto a una disminución funcional de las respuestas Th1 y de la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+. Esto permite proteger al feto de un ataque inmunológico directo y mantener un entorno fisiológicamente antiinflamatorio. Sin embargo, este mismo predominio Th2 reduce la vigilancia inmunológica materna frente a ciertos agentes infecciosos y frente a células tumorales, fenómeno relevante en el contexto de neoplasias asociadas al embarazo, como el cáncer de mama.

Tercer trimestre y post parto inmediato

Hacia el final de la gestación el sistema inmunológico retorna gradualmente a un perfil más proinflamatorio, necesario para desencadenar el trabajo de parto y los procesos de maduración cervical e inicio de las contracciones. En esta etapa aumentan citocinas inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , junto con una mayor actividad de neutrófilos y macrófagos deciduales, y una disminución de la población celular. Tras el nacimiento, la caída brusca de progesterona y estrógenos intensifica este rebote inflamatorio posparto, el cual, si bien es fisiológico para la involución uterina, también puede reactivar procesos inmunes latentes y favorecer la progresión de células tumorales residuales debido al ambiente transitoriamente inflamatorio y rico en factores de crecimiento. (Venetis et al., 2023).

Diagrama 5: Cambios inmunológicos durante el embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

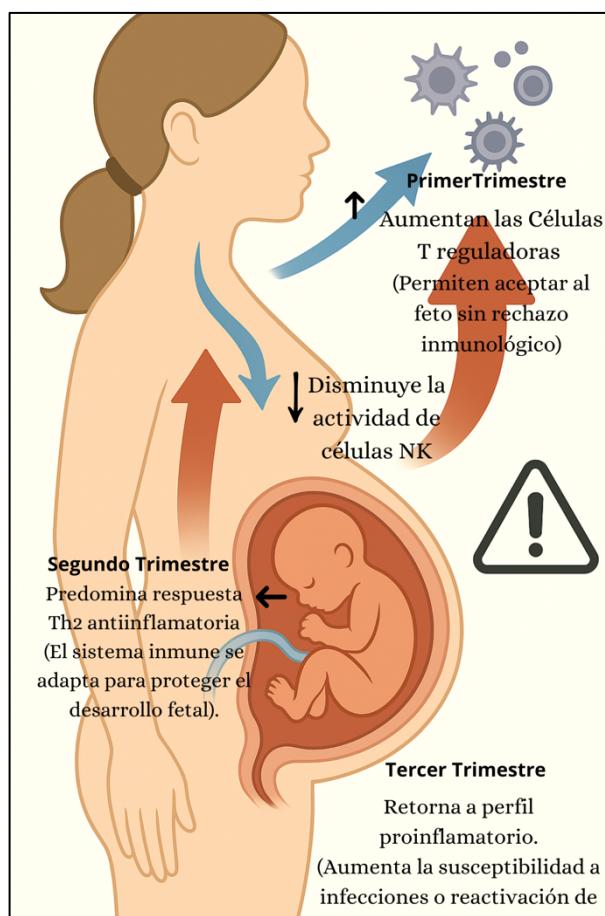


Tabla 1: Resumen de los cambios fisiológicos durante el embarazo Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Sistema	Primer trimestre (0–13 sem)	Segundo trimestre (14–27 sem)	Tercer trimestre (28–40 sem)	Fuentes (APA 7)
Cardiovascular	<p>↑ Volumen plasmático e intravascular (20–30 %).</p> <p>Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.</p> <p>Inicio del aumento del gasto cardíaco.</p>	<p>Gasto cardíaco máximo (↑ 30–50 %).</p> <p>↓ Resistencia vascular periférica por acción de NO, prostaglandinas y progesterona.</p> <p>↓ Presión arterial (mínimo sem 20–24).</p>	<p>Estabilización del gasto cardíaco.</p> <p>↑ Frecuencia cardíaca para compensar ↓ volumen latido.</p> <p>La presión arterial regresa a valores basales.</p> <p>↑ Compresión venosa y riesgo de edemas.</p>	<p>MSD Manual, 2025; NCBI Bookshelf, 2023; OpenAnesthesia, 2024</p>
Respiratorio	<p>Progesterona estimula centro respiratorio → ↑ ventilación por minuto (≈10–15 %).</p> <p>Leve hiperventilación y ↓ pCO₂.</p>	<p>↑ Ventilación minuto (hasta 40 %).</p> <p>Optimiza el intercambio gaseoso materno-fetal.</p>	<p>Elevación del diafragma (~4 cm).</p> <p>↓ Capacidad residual funcional, ↑ capacidad inspiratoria.</p> <p>Disnea fisiológica leve.</p>	<p>MSD Manual, 2025; Merck Manual, 2025</p>

Renal	<p>↑ Flujo plasmático renal y filtrado glomerular (40-50 %).</p> <p>Vasodilatación renal por progesterona.</p>	<p>FG máximo y dilatación ureteral/pélvica.</p> <p>Estasis urinaria leve.</p>	<p>FG elevado pero estable.</p> <p>Mayor compresión ureteral → ↑ riesgo infecciones urinarias y pielonefritis.</p>	<p>MSD 2025; PubMed, 2023; NCBI Bookshelf, 2023</p>
Endocrino-metabólico	<p>↑ Estrógenos, progesterona y lactógeno placentario (hPL).</p> <p>Inicio de resistencia fisiológica a la insulina.</p> <p>Uso de ácidos grasos maternos como energía.</p>	<p>↑ Resistencia a insulina y metabolismo lipídico.</p> <p>↑ Triglicéridos y colesterol (síntesis hormonal membranas fetales).</p>	<p>Resistencia insulínica sostenida.</p> <p>↑ Metabolismo basal y lipólisis.</p> <p>Preparación metabólica para la lactancia.</p> <p>Riesgo de diabetes gestacional.</p>	<p>MSD 2025; NCBI Bookshelf, 2023</p>
Inmunológico	<p>Inicio de inmunotolerancia materno-fetal.</p> <p>↓ Células NK, ↑ Treg.</p> <p>Predominio respuesta Th2</p>	<p>Consolidación del perfil antiinflamatorio (Th2).</p> <p>Favorece crecimiento placentario.</p>	<p>Retorno progresivo a perfil proinflamatorio.</p> <p>Preparación para parto e involución uterina.</p> <p>↓ Vigilancia inmune frente a infecciones.</p>	<p><i>Immune Plasticity in Pregnancy-Associated Breast Cancer, 2023; PubMed, 2023</i></p>

Cambios hormonales en el embarazo

Durante el embarazo, las hormonas estrógeno, progesterona, gonadotropina coriónica, prolactina y oxitocina aumentan de forma significativa. Estas hormonas desempeñan un papel esencial en la preparación del organismo para el parto y la lactancia (Merck Manual Professional Edition, 2025).

Los estrógenos estimulan el crecimiento de los conductos galactóforos en las glándulas mamarias, aumentan la vascularización uterina y promueven la síntesis de receptores de progesterona, contribuyendo al desarrollo del endometrio gestacional (Merck Manual Professional Edition, 2025; Cunningham et al., 2022).

Por su parte, la progesterona producida inicialmente por el cuerpo lúteo y luego por la placenta mantiene el tono uterino, inhibe la contractilidad miometrial y estimula la proliferación de los lóbulos y alvéolos mamarios (Cunningham et al., 2022). Además, actúa sobre el sistema inmunológico promoviendo un perfil antiinflamatorio tipo Th2, lo que facilita la tolerancia inmunológica materno-fetal (Szekeres-Bartho & Balasch, 2015).

La gonadotrofina coriónica humana (hCG) es una hormona que se produce durante el embarazo y desde los primeros días tras la implantación, es esencial para el mantenimiento del cuerpo lúteo en las primeras semanas del embarazo, garantizando la producción de progesterona. También participa en el desarrollo del trofoblasto y en la regulación de la invasión placentaria. Es también la hormona que detectan los test de embarazo. (Cole, 2010; Merck Manual Professional Edition, 2025).

La prolactina (PRL) favorece la diferenciación de las células epiteliales mamarias y la síntesis de componentes lácteos, siendo esencial para la lactogénesis. Durante la gestación, sus niveles aumentan de manera progresiva, aunque la elevada concentración de estrógenos y progesterona inhibe la secreción de leche hasta el posparto, cuando ambas hormonas descienden (Grattan & Kokay, 2020).

La oxitocina desempeña un papel clave al final del embarazo y durante el parto, estimulando las contracciones uterinas. Posteriormente, participa en la eyeción de la leche durante la lactancia mediante la contracción de las células mioepiteliales mamarias (Gimpl & Fahrenholz, 2017).

La interacción de estas hormonas garantiza un entorno fisiológico óptimo para el desarrollo del feto, la maduración de los tejidos maternos y el equilibrio entre crecimiento, diferenciación y regulación inmunológica. Permitiendo así la continuidad del embarazo y la adecuada transición hacia el parto y la lactancia reflejando la compleja coordinación endocrina característica del embarazo.

Tabla 2: Principales hormonas aumentadas que están involucradas en los distintos trimestres del embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Hormona	Primer trimestre	Segundo/Tercer trimestre	Antes del parto
hCG	Aumento brusco entre las 8-12 semanas, luego caída hasta estabilizarse	Los valores bajan y se mantienen moderados	Se mantiene estable hasta el término y luego disminuye tras el parto
Progesterona	Comienza a aumentar desde el cuerpo lúteo y su producción alrededor de la semana 8-10.	Continúan progresivamente durante toda la gestación, manteniendo al útero en reposo y favoreciendo el crecimiento endometrial.	Desciende levemente al final del embarazo, facilitando el inicio del trabajo de parto
Estrógeno	Comienza a aumentar desde el inicio del embarazo, principalmente por el cuerpo lúteo.	La placenta se convierte en su principal fuente; los niveles sanguíneos aumentan de forma sostenida favoreciendo el crecimiento uterino y el flujo sanguíneo.	Alcanzan su máximo sostenido contribuyendo a la maduración cervical y contractibilidad uterina.
Prolactina	Comienza a elevarse hacia el final del primer trimestre y notablemente en el segundo.	Se incrementa de manera sostenida para preparar la glándula mamaria y la lactancia.	Llega a niveles muy altos justo antes del parto y se mantiene elevada en el postparto para la producción de leche.

Oxitocina	Permanece en niveles bajos durante la gestación.	Se mantiene estable, con leve incremento hacia el final del embarazo.	Aumenta de forma significativa antes del parto, estimulando las contracciones uterinas y la eyección de leche.
-----------	--	---	--

Diagrama 6: Modelo conceptual del estudio. Cambios de las principales hormonas en el embarazo y su implicancia en la progresión del cáncer de mama. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada.

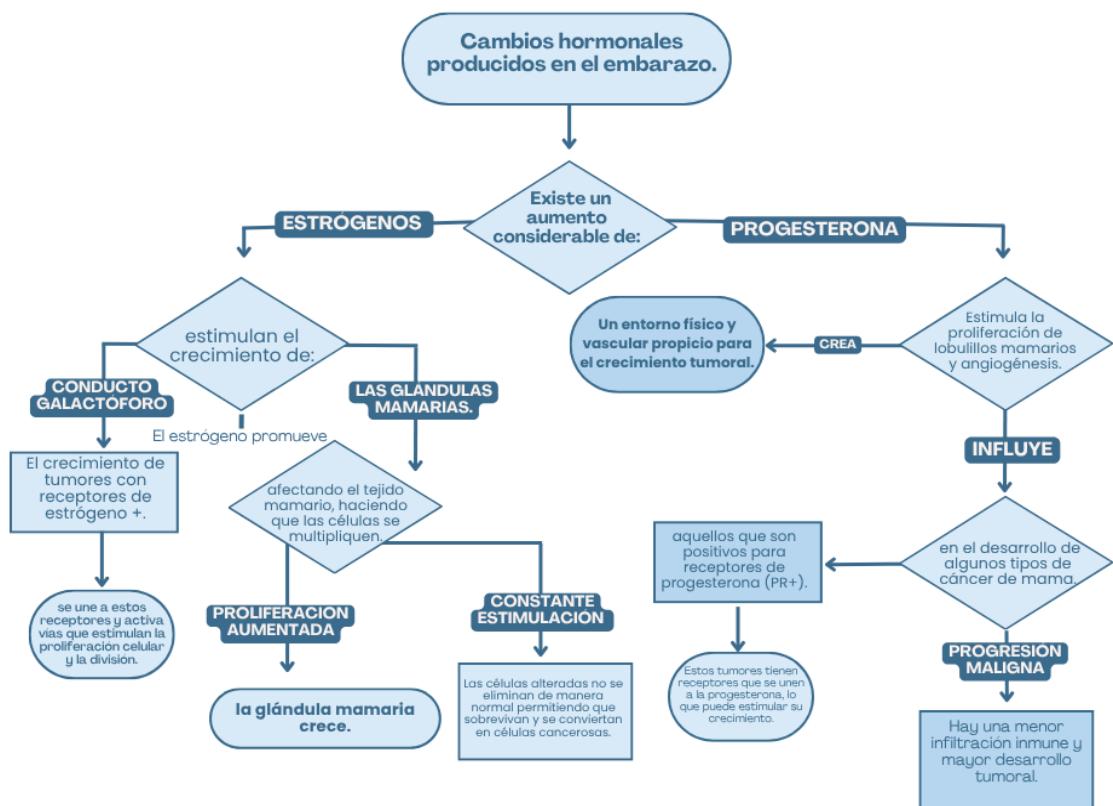
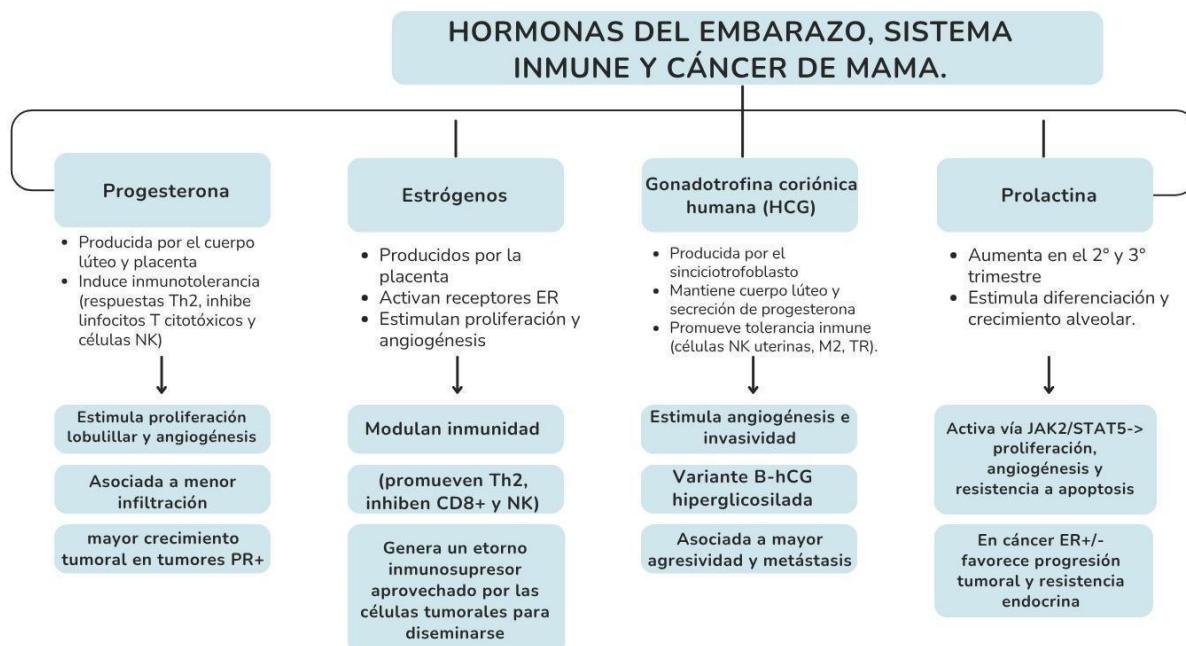


Diagrama 7: Hormonas del embarazo, sistema inmune, cáncer de mama y rol de las hormonas en el microambiente tumoral. Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.



El diagrama muestra cómo las hormonas del embarazo, como la progesterona, los estrógenos, la hCG y la prolactina, influyen en el sistema inmune y el microambiente tumoral en el cáncer de mama. Estas hormonas favorecen la inmunotolerancia (respuestas Th2, inhibición de linfocitos T citotóxicos y NK), estimulan la proliferación, angiogénesis y diferenciación celular, y en conjunto generan un entorno inmunosupresor que puede ser aprovechado por las células tumorales para su crecimiento, diseminación y resistencia terapéutica.

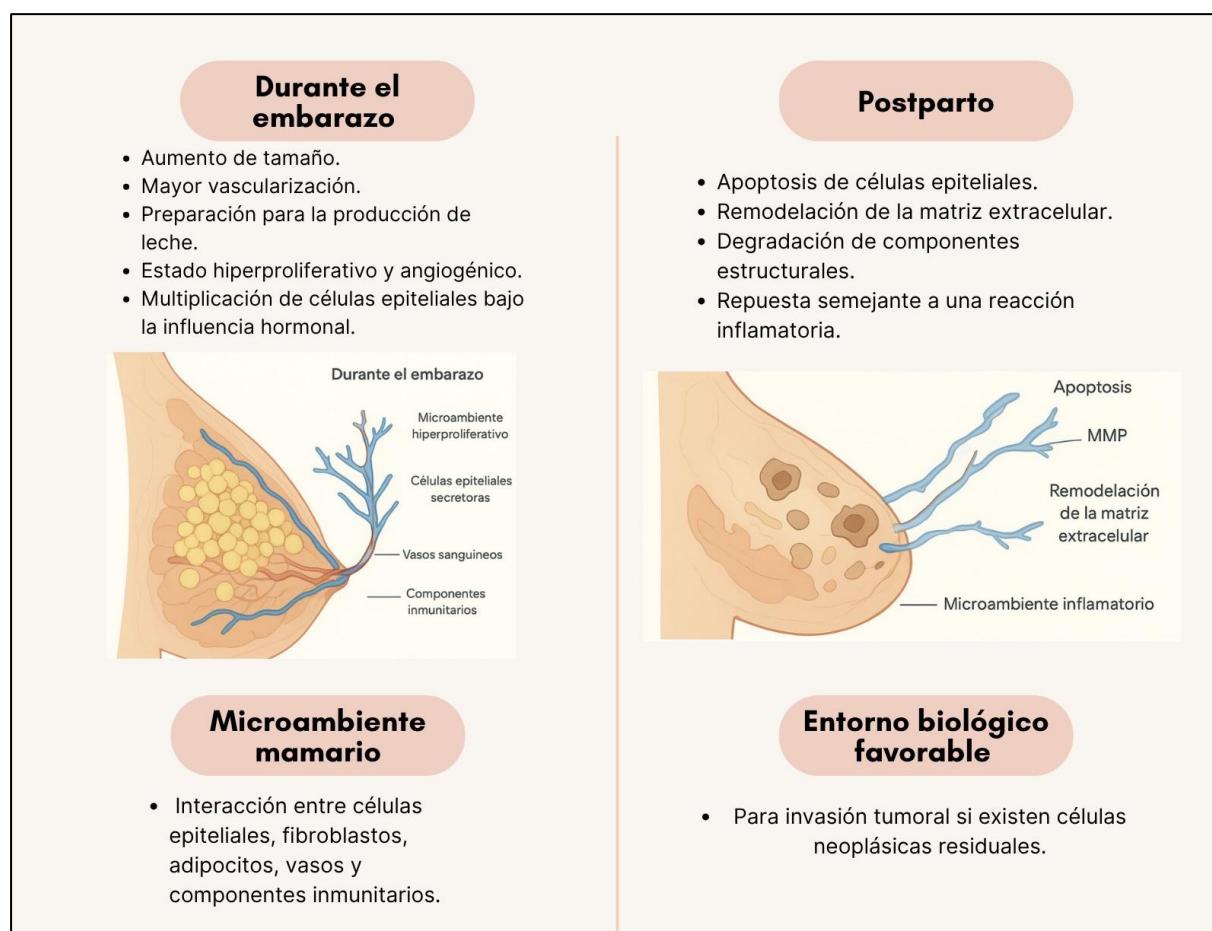
Cambios del tejido mamario durante el embarazo

Además de los cambios hormonales, durante la gestación la glándula mamaria experimenta profundas transformaciones estructurales. Aumenta su tamaño, se vuelve más vascularizada y se prepara para la producción de leche. Estas modificaciones generan un entorno dinámico conocido como microambiente mamario, caracterizado por la interacción entre células epiteliales, fibroblastos, adipocitos, vasos y componentes inmunitarios (Galati et al., 2023)

Durante el embarazo, este microambiente mamario se adapta a un estado hiperproliferativo y angiogénico, en el cual las células epiteliales se multiplican rápidamente bajo la influencia hormonal (de la Haba-Rodríguez et al., 2024). Si existen alteraciones genéticas previas, este entorno podría favorecer la expansión de clones celulares malignos o acelerar la progresión de lesiones incipientes (Margioulia-Siarkou et al., 2023; McCready et al., 2014).

En la etapa posparto, el proceso de involución mamaria implica la apoptosis de las células epiteliales secretoras y la remodelación de la matriz extracelular (MEC). En este proceso participan las metaloproteinasas de matriz (MMP), que degradan componentes estructurales del tejido y liberan factores de crecimiento. Esta respuesta, semejante a una reacción inflamatoria, crea un entorno biológico temporalmente favorable para la invasión tumoral si existen células neoplásicas residuales (McDaniel et al., 2006; Callaway & dos Santos, 2023).

Diagrama 8: Cambios del tejido mamario durante el embarazo. Fuente: elaboración propia a partir de la literatura revisada



Como se observa en el diagrama 8 complementa la información descrita anteriormente. Durante el embarazo la glándula mamaria experimenta un estado hiperproliferativo y angiogénico por el aumento de tamaño de las mamas, la vascularización y la multiplicación de células epiteliales bajo la regulación hormonal. Por otro lado, en el periodo posparto se produce un proceso de involución caracterizado por apoptosis de células epiteliales y remodelación de la MEC mediado por MMP. Esta respuesta es semejante a una reacción inflamatoria, generando un microambiente transitoriamente favorable para la invasión tumoral en presencia de células neoplásicas residuales.

¿Cómo se origina el cáncer de mama?

El cáncer de mama (CM) no surge de manera repentina, sino que resulta de un proceso gradual que involucra alteraciones genéticas, epigenéticas y celulares. El proceso suele comenzar en el epitelio de los conductos galactóforos o lobulillos, donde una célula sufre mutaciones que alteran sus mecanismos de crecimiento, reparación y apoptosis. (Hanahan & Weinberg, 2011; Polyak, 2007; Yersal & Barutca, 2014).

Con el tiempo, las células transformadas adquieren capacidad de autonomía proliferativa, evasión de la apoptosis y angiogénesis, lo que permite la formación de un tumor primario. (Hanahan & Weinberg, 2011; Perou & Borresen-Dale, 2011).

En este contexto, el microambiente tumoral (MT) compuesto por células inmunes, fibroblastos, vasos sanguíneos y mediadores químicos desempeña un papel decisivo. Un MT proinflamatorio, con abundancia de citoquinas inmunosupresoras, células T reguladoras (Treg) y macrófagos asociados al tumor (TAM), puede inhibir la respuesta inmunitaria y facilitar la progresión tumoral (Chen et al., 2025; Galati et al., 2023).

Asimismo, la activación de vías moleculares como la transición epitelio-mesenquimal (EMT) otorga a las células malignas la capacidad de migrar e invadir tejidos adyacentes, dando inicio a la metástasis. (Lamouille, Xu & Deryck, 2014; Nieto et al., 2016; Pastushenko & Blanpain, 2019).

Este proceso puede verse potenciado durante o después del embarazo debido a las condiciones hormonales, inmunológicas y tisulares propias de esta etapa (Margiouda-Siarkou et al., 2023; Galati et al., 2023).

Tendencia e incidencia del cáncer de mama

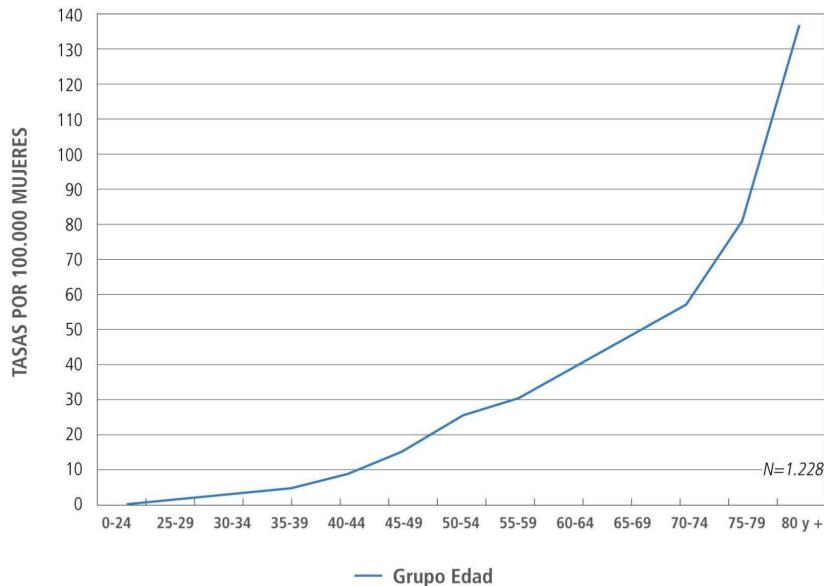
En las últimas décadas, la incidencia del CM ha aumentado progresivamente, especialmente en mujeres jóvenes. Este fenómeno se asocia al retraso de la maternidad, la menor duración de la lactancia y el mayor tiempo de exposición hormonal. (Rosselot Moraga et al., 2019).

Tener hijos antes de los 30 años y amamantar por períodos prolongados se relaciona con un efecto protector, mientras que la maternidad tardía (posterior a los 35 años) incrementa el riesgo de CM y, en consecuencia, de cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) (Margioula-Siarkou et al., 2023; National Cancer Institute, 2025).

En Chile, la mortalidad por cáncer de mama muestra una clara asociación con la edad. Con una incidencia de 38,2 casos por cada 100.000 habitantes, este cáncer se ha convertido en la principal causa de muerte oncológica femenina en el país. En 2023 fallecieron 2.263 mujeres por cáncer de mama, lo que representó un aumento del 12,87 % respecto al año anterior (Universidad de Chile, 2023).

Tal como se observa en la siguiente figura a partir de los 35–39 años se registra un incremento progresivo en las tasas de mortalidad, alcanzando valores cercanos a 10 por cada 100.000 mujeres. Esto evidencia que la edad es un factor determinante en la mortalidad por cáncer de mama y refuerza la importancia del diagnóstico precoz y las estrategias de prevención, especialmente en mujeres mayores (Superintendencia de Salud, 2002; Medwave, 2007-2020)

Figura 1: Tasa observada de mortalidad en cáncer de mama femenino por cada 100.000 mujeres, desglosada por grupos de edad en Chile durante el año 2008. Fuente: elaboración propia con datos del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud de Chile.



Fuente: DEIS-U. de Cáncer, Minsal.

Cáncer de mama asociado al embarazo

El cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) se define como aquel diagnosticado durante la gestación o dentro del primer año posparto. Su pronóstico suele ser menos favorable en comparación con mujeres no embarazadas de la misma edad, principalmente por la mayor frecuencia de metástasis al momento del diagnóstico (Matikas & Bergh, 2023).

Este mal pronóstico no se explica únicamente por el retraso en la detección o la acción directa de las hormonas gestacionales (estrógenos, progesterona, IGF-1). Durante la involución mamaria posparto, el tejido mamario atraviesa un proceso de remodelación similar a la cicatrización, caracterizado por la liberación de MMPs, fragmentos bioactivos de MEC y la infiltración de células inmunes (macrófagos y neutrófilos).

Este entorno proinflamatorio y angiogénico favorece la invasión y diseminación tumoral, lo que explica la agresividad del CMAE (McDaniel et al., 2006; Galati et al., 2023).

Si bien su incidencia es baja (aproximadamente 1 caso por cada 3.000 embarazos), su detección suele ser tardía debido a que los cambios mamarios fisiológicos del

embarazo pueden ocultar o confundir los signos clínicos del cáncer (McCready et al., 2014; Galati et al., 2023).

Cambios hormonales del embarazo y su relación con el cáncer de mama

Durante el embarazo se produce un aumento significativo de estrógenos y progesterona, lo que genera un entorno fisiológico favorable para el crecimiento tumoral.

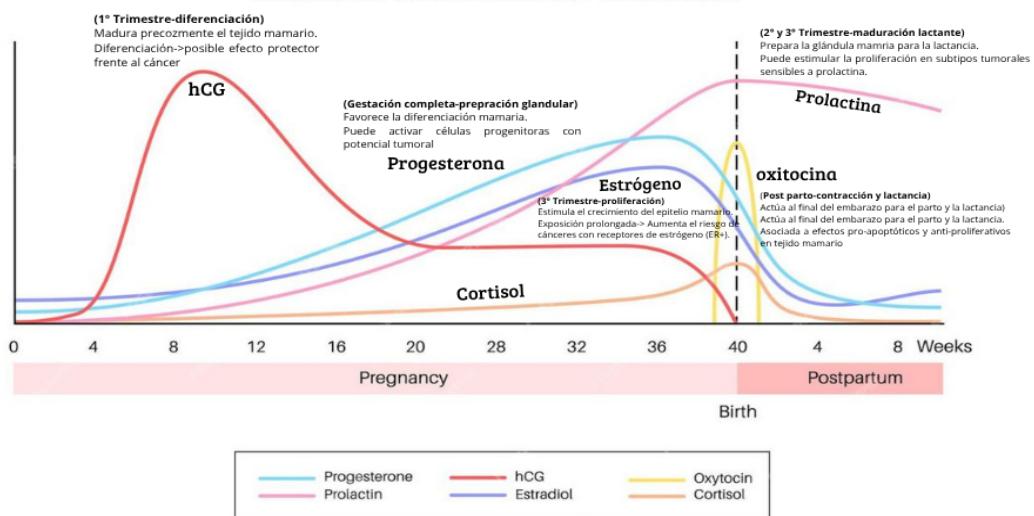
Los estrógenos estimulan la proliferación de las glándulas mamarias y de los conductos galactóforos, promoviendo la multiplicación celular en tumores con receptores hormonales positivos (RE positivos) (K. Galas et al., 2025).

Paralelamente, la progesterona influye en la proliferación de los lóbulos mamarios y en la angiogénesis, lo que puede favorecer el desarrollo y progresión maligna de ciertos tipos de cáncer de mama (Margioulia-Siarkou et al., 2023).

En este contexto, los cambios hormonales asociados a la gestación no solo estimulan la proliferación celular, sino que también reducen la vigilancia inmunológica, aumentando el riesgo de progresión tumoral (Chen et al., 2025; Gestational Breast Cancer, 2023).

Diagrama 9: Curvas hormonales en el embarazo y su relación con el cáncer de mama. Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Tal & Taylor (2021), "Endocrinology of Pregnancy".

Curvas hormonales en el embarazo y su relación con el riesgo de cáncer de mama



El diagrama 9 muestra las variaciones de las principales hormonas durante el embarazo y su relación con el riesgo de cáncer de mama.

La hCG presenta un aumento marcado en el primer trimestre, favoreciendo la maduración y diferenciación del tejido mamario, lo que se asocia a un posible efecto protector frente al cáncer.

Sin embargo, los estrógenos y la progesterona aumentan progresivamente hasta alcanzar su nivel más alto al final de la gestación, generando un microambiente propicio para la proliferación celular y la angiogénesis, con impacto directo en la progresión de tumores hormonodependientes.

La prolactina, elevada en el tercer trimestre y la lactancia, estimula la producción láctea, pero también puede contribuir al crecimiento de subtipos tumorales sensibles a esta hormona. (Cole et al., 2010; Iles et al., 2017).

Finalmente, el cortisol, elevado durante la gestación, modula la respuesta inmune materna y puede influir en la respuesta inflamatoria del microambiente tumoral. (Foley & Baker, 2021; Arck et al., 2018).

Cambios en el microambiente tumoral (TME) durante el embarazo y posparto

Los cambios inmunes durante la gestación y el puerperio, podrían contribuir a la evasión inmunológica y progresión del cáncer de mama al modificar el microambiente tumoral (TME) en cancer de mama (Hanahan et al., 2011; Foley et al., 2021).

Ejemplo de estos cambios destacan:

- Mayor expresión de PD-L1 y HLA-G en células tumorales y estromales, bloqueando la activación de linfocitos T (Hanahan & Weinberg, 2011; Foley et al., 2021).
- Alteración en la composición de los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), con incremento de Tregs y disminución de células CD8 + funcionales (Hanahan & Weinberg, 2011; Foley et al., 2021).
- Predominio de citocinas del perfil Th2 (IL-4, IL-10), que inhiben la inmunidad antitumoral (Hanahan & Weinberg, 2011; Foley et al., 2021).

A continuación, se presenta una síntesis de los principales cambios globales observados a nivel celular y de el TME durante el embarazo y el periodo posparto.

Tabla 3: Adaptaciones celulares inmunológicas durante el embarazo y su posible impacto en el microambiente tumoral. Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Célula	Cambio durante el embarazo	Consecuencias en el tumor (TME)
T reguladoras (Tregs)	Aumentan el número; suprimen linfocitos CD8 +; secretan IL-10 y TGF-β.	Favorecen la inmunosupresión, disminuye la respuesta antitumoral.
NK uterinas (uNK)	Fenotipo menos citotóxico y más pro angiogénico; producen VEGF.	Mayor vascularización y crecimiento tumoral.

Macrófagos M2	Polarización hacia perfil reparador, remodelación tisular, supresión de respuesta adaptativa.	Microambiente tolerogénico y menos control inmune contra células tumorales.
Células dendríticas tolerogénicas	Menor capacidad de activar linfocitos T; favorecen la que facilita la evasión inmune y la diferenciación y expansión de linfocitos T reguladores (Tregs).	Generan un entorno inmunosupresor que facilita la evasión inmune y la progresión del cáncer.

Las células T reguladoras (Tregs) aumentan en número y reducen la respuesta antitumoral. Las células NK uterinas (uNK) contribuyen a la vascularización y crecimiento tumoral. Los macrófagos M2 generan un microambiente tolerogénico y con menor control inmune. Las células dendríticas refuerzan la inmunosupresión.

En conjunto, los mecanismos de inmunotolerancia propios del embarazo pueden favorecer la inmunosupresión, la angiogénesis y el crecimiento tumoral, estableciendo un microambiente propicio para la progresión del cáncer.

Tabla 4: Cambios globales en el microambiente tumoral durante el embarazo y posparto. Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada. PD-L1: Ligando 1 de muerte programada (*Programmed Death-Ligand 1*). HLA-G: antígeno leucocitario humano G (*Human Leukocyte Antigen-G*). TILs: Linfocitos infiltrantes de tumor (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*). CD8 +: Linfocitos T citotóxicos. Th2: Linfocitos T cooperadores tipo 2.

Cambio en el TME	Descripción	Implicancia tumoral
PD-L1 y HLA-G ↑	El tumor expresa moléculas que bloquean el sistema inmune.	Los linfocitos T no lo atacan→el tumor “se esconde”.
TILs	Más Tregs y menos CD8+ que	Menos defensa antitumoral→más

alterados	funcionan bien	crecimiento.
Citocinas Th2↑	Aumentar IL-4 e IL-10, que son inmunosupresoras.	Inhiben la respuesta de ataque contra el tumor.
Post parto temprano	Hay inflamación y remodelación de tejidos.	El tumor aprovecha para invadir hígado y pulmón.

Combinados, estos hallazgos reflejan cómo el entorno inmunológico del embarazo, caracterizado por una marcada inmunotolerancia, puede facilitar la evasión de la respuesta inmune antitumoral y la progresión del cáncer de mama en mujeres gestantes o en el posparto inmediato.

Manejos clínicos del cáncer de mama durante el embarazo

Durante la gestación, el diagnóstico del CM presenta desafíos específicos, ya que los cambios fisiológicos de la mama como el aumento del volumen glandular, la densidad y la sensibilidad pueden ocultar nódulos o dificultar la interpretación mamográfica, lo que favorece diagnósticos en etapas avanzadas (Loibl et al., 2006; Cardonick, 2014). En este contexto, la ecografía mamaria es el examen de elección por su alta sensibilidad y ausencia de radiación, mientras que la mamografía bilateral con protección abdominal puede realizarse en casos necesarios sin riesgo fetal significativo. La biopsia con aguja gruesa (core biopsy) también es segura y esencial para confirmar el diagnóstico histológico (Cardonick, 2014).

El tratamiento del CMAE requiere un enfoque multidisciplinario, que integre oncología médica, cirugía, obstetricia y neonatología. En Chile, el manejo está garantizado por el régimen AUGE–GES, que asegura el diagnóstico, etapificación, tratamiento y seguimiento con cobertura financiera para todas las pacientes (ChileAtiende, s. f.; Fonasa, 2024).

La cirugía es considerada segura durante cualquier trimestre y puede ser conservadora o radical (mastectomía), dependiendo de la edad gestacional y

características del tumor, sin embargo, se recomienda preferir el segundo trimestre para reducir riesgos obstétricos y anestésicos (RCOG, s.f.; NCI, 2023; Revista de Senología y Patología Mamaria, 2023). La reconstrucción mamaria inmediata suele diferir hasta el posparto.

La radioterapia, en cambio, está contraindicada durante el embarazo por el riesgo teratogénico fetal, especialmente en el primer y segundo trimestre, por lo que se pospone hasta después del parto (Macmillan Cancer Support, 2019; NCI, 2023).

La quimioterapia constituye un pilar terapéutico clave y puede administrarse a partir del segundo trimestre, cuando la organogénesis fetal está completa, utilizando esquemas con antraciclinas y ciclofosfamida, evitando agentes como metotrexato o trastuzumab, por su paso placentario (NCI, 2023; Revista de Senología y Patología Mamaria, 2023; Loibl et al., 2006) Se suspende tres semanas antes del parto para reducir riesgos hematológicos y neonatales.

Las terapias hormonales (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa) y las dirigidas (trastuzumab, HER2+) se inician solo después del parto, debido a su riesgo teratogénico comprobado (NCI, 2023; Revista de Senología y Patología Mamaria, 2023). La inmunoterapia y vacunas personalizadas se encuentran aún en fase experimental y no están aprobadas durante la gestación, aunque representan una prometedora proyección futura en oncología de precisión (Cancer.org, s.f.; Revista de Senología y Patología Mamaria, 2023).

El manejo del CMAE plantea un desafío médico, ético y emocional, donde debe equilibrarse la protección materna y fetal. La coordinación interdisciplinaria y el apoyo psicológico integral son fundamentales para una atención segura, empática y centrada en la paciente (Cancer Research UK, s.f.; NCI, 2023).

HIPOTESIS Y OBJETIVO GENERAL

En base a todos los antecedentes descritos, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿De qué manera los cambios hormonales y físicos inducidos por el embarazo influyen en el desarrollo y progresión del cáncer de mama?

Hipótesis: Los cambios hormonales, como el aumento de estrógenos, progesterona y prolactina, e inmunológicos, como el aumento de células T reguladoras y la reducción de células NK, inducidos por el embarazo modifican el microambiente tumoral mamario, favoreciendo la proliferación, angiogénesis y evasión inmune de células tumorales.

Objetivo general: Examinar el impacto de los cambios hormonales y físicos inducidos por el embarazo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama, con el fin de comprender los mecanismos biológicos que podrían favorecer su aparición y avance durante la gestación.

Objetivos específicos:

- Realizar un estudio bibliográfico exhaustivo sobre el impacto de los cambios fisiológicos y hormonales del embarazo sobre las características y comportamiento de las células tumorales en el cáncer de mama.
- Realizar un estudio bibliográfico exhaustivo sobre el impacto de los cambios fisiológicos y hormonales del embarazo sobre las características y comportamiento del microambiente tumoral en el cáncer de mama.
- Diseñar y desarrollar un modelo experimental de cultivo celular *in vitro* que simula los efectos del embarazo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama.

METODOLOGÍA

Objetivo específico 1: Realizar un estudio bibliográfico exhaustivo sobre el impacto de los cambios fisiológicos y hormonales del embarazo sobre las características y comportamiento de las células tumorales en el cáncer de mama.

Plan de trabajo: Se desarrolló una investigación de tipo descriptivo y analítico, basada en una revisión bibliográfica narrativa con elementos de una revisión sistemática. El objetivo fue identificar y analizar la evidencia científica disponible sobre la influencia de los cambios fisiológicos, hormonales e inmunológicos del embarazo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama.

La búsqueda de información se realizó entre agosto y octubre de 2025 utilizando las bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect y MDPI. De manera de facilitar la búsqueda en las bases de datos, se utilizaron los siguientes descriptores en ciencias de la salud (DeCS):

- En inglés: “pregnancy and breast cancer”, “pregnancy-associated breast cancer”, “hormones and tumor microenvironment” y “prolactin, progesterone, estrogen and tumor progression”.
- En español: “Embarazo y cáncer de mama”, “Embarazo asociado a cáncer de mama”, “Hormonas y microambiente tumoral”, “Prolactina, Progesterona, Estrógeno y progresión tumoral”.

Los descriptores en ciencias de salud fueron organizados y relacionados mediante la utilización de operadores booleanos AND, OR, NOT con la finalidad de especificar la búsqueda. De esta manera, se organizaron combinaciones en 2 idiomas, de la siguiente manera:

Combinaciones en inglés:

1. Pregnancy AND breast cancer, pregnancy-associated breast cancer.
2. Hormones AND tumor microenvironment.
3. Prolactin OR progesterone OR estrogen AND tumor progression.

Combinaciones en español:

1. Cáncer de mama AND embarazo, Cáncer de mama asociado al embarazo.
2. Hormonas AND microambiente tumoral.
3. Prolactina OR Progesterona OR Estrógeno AND progresión tumoral.

Se identificaron inicialmente 145 artículos; tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 58 estudios para el análisis final.

Trabajos que analizaron el efecto hormonal, celular o molecular del embarazo sobre el cáncer de mama.

- Ensayos clínicos, estudios experimentales *in vitro* o *in vivo*, revisiones sistemáticas, metaanálisis y tesis universitarias.

Criterios de inclusión:

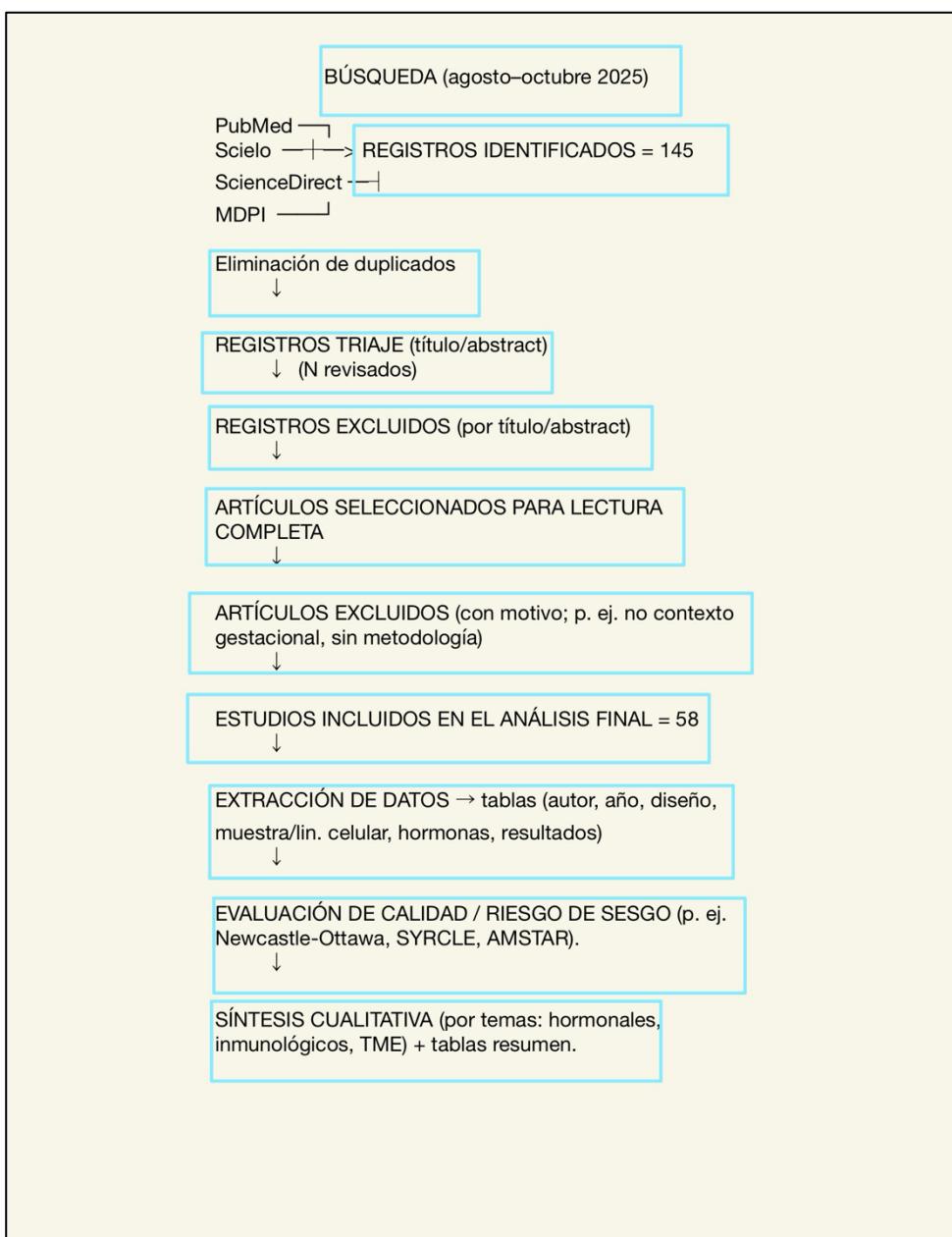
- Artículos científicos publicados entre 2010 y 2025, en inglés o español.
- Estudios que analizaron el efecto hormonal, celular o molecular del embarazo sobre el cáncer de mama.
- Ensayos clínicos, estudios experimentales *in vitro* o *in vivo*, revisiones sistemáticas, metaanálisis y tesis universitarias.

Criterios de exclusión:

Estudios duplicados o con información incompleta.

- Publicaciones sin respaldo metodológico, como cartas al editor, opiniones o comentarios sin datos científicos.
- Investigaciones que trataran tipos de cáncer distintos al mamario o que no incluyeran el contexto gestacional.

Diagrama 10: Flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios (búsqueda realizada Agosto–octubre 2025). Registros identificados = 145; artículos incluidos para análisis final = 58.



El diagrama de flujo resume la metodología usada en la presente revisión bibliográfica.

Objetivo específico 2: Realizar un estudio bibliográfico exhaustivo sobre el impacto de los cambios fisiológicos y hormonales del embarazo sobre las

características y comportamiento del microambiente tumoral en el cáncer de mama.

Plan de trabajo: Se efectuó una revisión bibliográfica narrativa y analítica enfocada en la relación entre los cambios fisiológicos del embarazo y las modificaciones del microambiente tumoral mamario. Posteriormente, se realizó una sistematización teórica de los hallazgos más relevantes, integrando la evidencia actual en torno a los mecanismos hormonales e inmunológicos asociados al microambiente tumoral gestacional.

La búsqueda se realizó en PubMed, Scielo, ScienceDirect, Frontiers y MDPI, Web of Science, considerando artículos entre 2010 y 2025, en inglés y español utilizando palabras claves combinadas y operadores booleanos.

De manera de facilitar la búsqueda en las bases de datos, se utilizaron los siguientes descriptores en ciencias de la salud (DeCS):

- En inglés: “microenvironment, pregnancy AND breast cancer”, “pregnancy hormones AND tumor”, “Immunological adaptations in pregnancy”, “Breast cancer progression in pregnant women”.
- En español: “Microambiente, embarazo y cáncer de mama”, “Adaptaciones inmunológicas en el embarazo, “Progresión del cáncer de mama en mujeres embarazadas”.

Criterios de inclusión:

- Artículos que analizaron la composición del MT (fibroblastos, matriz extracelular, células inmunes, vasos sanguíneos y mediadores solubles) durante el embarazo o posparto.
- Estudios in vitro, in vivo o revisiones con enfoque molecular o inmunológico.
- Publicaciones con texto completo y respaldo metodológico claro.

Criterios de exclusión:

- Estudios sin relación con cáncer de mama o embarazo.

- Reportes clínicos sin análisis molecular o inmunológico.
- Artículos duplicados, incompletos o no validados científicamente.

Objetivo específico 3: Diseñar y desarrollar un modelo experimental de cultivo celular in vitro que simula los efectos del embarazo en el desarrollo y progresión del cáncer de mama.

Plan de trabajo: Este es un objetivo ambicioso dado el scope de una tesis de matronería, nos propusimos como meta diseñar en tiempo record un experimento que se orienta a analizar cómo las hormonas del embarazo influyen sobre el comportamiento de las células tumorales mamarias en un entorno controlado. Este diseño permitirá observar directamente cambios como migración tumoral, característica clave de progresión tumoral y agresividad, así como proliferación y formación de colonias tumorales.

Comentario a este objetivo: *Al momento de redactar esta tesis, se ha realizado una iteración del experimento de migración de células tumorales; sin embargo, debido a las limitaciones de tiempo, no fue posible repetirlos para obtener las réplicas biológicas necesarias para un análisis estadístico robusto. Aún así, este trabajo presenta una descripción detallada del diseño experimental, el flujo de trabajo y las consideraciones logísticas, constituyendo una base sólida para que futuros estudiantes puedan continuar desde este punto, optimizar y resolver aspectos técnicos, y repetir los ensayos con el fin de generar datos estadísticamente sustentados.* Estas actividades se realizaron junto a Madeleine Fatio, bióloga experimenta del laboratorio del Dr. Hugo González ubicado en el Centro Basal Ciencia y Vida.

Descongelamiento y cultivo de células AT-3: Para hacer los experimentos, usamos la línea celular de carcinoma de mama AT-3 de origen murino, estas células provienen de la línea de ratones C57BL/6 (B6). Asimismo, recolectamos suero de ratonas B6 adultas de 10 semanas en dos condiciones, control y embarazadas de 19 días. Las células AT-3 almacenadas a -80 °C se descongelaron rápidamente en baño maría a 37 °C. El contenido del vial ($\approx 1 \times 10^6$ células) se transfirió a 6 mL de medio completo, se centrifugó a $1200 \times g$ por 5 min y el pellet se resuspendió en 1 mL de medio fresco. La suspensión se sembró en placas P10 con 8 mL de medio para eliminar

crioprotectores residuales. Las células se mantuvieron en incubación estándar hasta alcanzar confluencia (5–7 días).

Tripsinización y recuento celular: Una vez confluyentes, las células se lavaron dos veces con PBS (solución salina), se incubaron 4 min con 1 mL de tripsina a 37 °C y se neutralizó la enzima con 3 mL de medio completo. La suspensión se transfirió a un tubo de 15 mL y se mezclaron 10 µL con 90 µL de azul de tripano para el recuento mediante cámara de Neubauer. Paralelamente, se centrifugó a 1200 × g por 5 min y el pellet se resuspendió en 1 mL de medio. Con la concentración calculada, se determinó el volumen necesario para obtener el número requerido de células.

Ensayo de migración tipo wound healing: La capacidad migratoria de las células AT-3 se evaluó mediante un ensayo de cicatrización (“wound healing assay”). El día previo al experimento, se sembraron $1,5 \times 10^6$ células por pocillo en placas de 24 pocillos (6 pocillos totales, correspondientes a tres condiciones experimentales en duplicado) y se cultivaron con 500 µL de medio completo.

Al día siguiente, se generó una herida lineal en el monolito celular utilizando una punta de pipeta estéril. El medio se retiró y los pocillos se incubaron con una de las siguientes condiciones (duplicados):

1. Control: medio completo (200 µL);
2. SNE: 80% medio completo + 20% suero de ratonas no embarazadas;
3. SE: 80% medio completo + 20% suero de ratonas embarazadas.

Se adquirieron imágenes inmediatamente después de la inducción de la herida (T0) y tras 6 h (T6) y 24 h (T24) de incubación. Por cada pocillo se obtuvieron aproximadamente cinco imágenes, generando ~10 imágenes por condición. El área de la herida se cuantificó utilizando ImageJ, comparando la tasa de cierre entre las tres condiciones experimentales.

Proliferación y formación de colonias: Se intentó evaluar la proliferación celular a 48 h y la capacidad de formación de colonias tumorales en 7 días bajo las condiciones SNE y SE. Sin embargo, estos ensayos no pudieron completarse exitosamente en la primer experimento, ya que las células AT-3 mostraron pérdida de adherencia en los porcentajes de suero utilizados. La optimización de estos ensayos requeriría un periodo más extenso de estandarización y resolución de problemas, por lo que

quedaron fuera del alcance de los objetivos de esta tesis debido a las restricciones de tiempo.

RESULTADOS

Resultados objetivo específico 1: La evidencia científica indica que las variaciones hormonales del embarazo inducen una reprogramación profunda del tejido mamario, promoviendo la diferenciación celular, angiogénesis y proliferación epitelial (Fornetti et al., 2012; Galati et al., 2023).

El estrógeno y la progesterona estimulan la expresión de genes proliferativos y factores de crecimiento, mientras que la hCG ejerce un efecto diferenciador y protector sobre las células mamarias (Cole, 2010; Iles, 2017).

Por otro lado, la prolactina y el cortisol pueden modular la inmunotolerancia y respuesta inflamatoria, generando un entorno que facilita la invasión y progresión tumoral (Foley & Baker, 2021; Arck et al., 2018).

Progesterona y vía RANK–RANKL: La progesterona induce la expresión de RANKL (Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa B) en las células epiteliales mamarias. Este ligando estimula la proliferación de células progenitoras luminales, esenciales para el desarrollo alveolar. En un contexto tumoral, este mecanismo puede incrementar la proliferación celular y favorecer fenómenos de transición epitelio-mesénquima (EMT), asociados a invasión y metástasis (Schramek et al., 2010; RANKL expression in young breast cancer patients and during pregnancy, 2015).

Estrógenos: Los niveles de estrógeno aumentan considerablemente en el embarazo, estimulando la proliferación celular y la angiogénesis mediante la inducción de factores como la anfiregulina (AREG). En tumores con receptores hormonales positivos de estrógeno (ER+), este aumento hormonal puede potenciar la actividad proliferativa y la resistencia a terapias endocrinas (Tanios et al., 2013).

Prolactina y señalización JAK2/STAT5: La prolactina, clave en la diferenciación alveolar, activa la vía JAK2/STAT5 (Janus Quinasa 2 / Transductor de Señal y Activador de la Transcripción, que además de regular la lactogénesis, promueve la supervivencia celular y puede aumentar la resistencia a tratamientos en ciertos subtipos de cáncer de mama (Hathaway et al., 2023).

hCG y su forma hiperglicosilada: La gonadotropina coriónica humana (hCG) en su forma convencional puede tener un rol dual: en algunos contextos estimula la diferenciación celular, mientras que su forma hiperglicosilada se asocia a factores pro angiogénicos y de invasión tumoral (Cole et al., 2011; Cole et al., 2010).

En la siguiente tabla se resume el rol fisiológico de las principales hormonas del embarazo y su impacto descrito en el cáncer de mama, según la literatura revisada.

Tabla 5: Rol fisiológico y el impacto de las hormonas en el cáncer de mama. Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Hormona	Rol fisiológico durante el embarazo	Impacto en el cáncer de mama
Progesterona (Vía RANK-RANKL)	Estimula la proliferación de células progenitoras luminales y la formación de lóbulos alveolares, preparando la glándula para la lactancia.	En un contexto tumoral, este mismo estímulo proliferativo puede favorecer la transición epitelio-mesénquima (EMT), lo que aumenta la capacidad de invasión y metástasis.
Estrógenos	Incrementan progresivamente, promoviendo proliferación celular y angiogénesis mediante factores como la anfiregulina (AREG).	En tumores con receptores hormonales positivos (ER +), potencian el crecimiento tumoral y pueden generar resistencia a terapias endocrinas.
Prolactina (Vía JAK2/STAT5)	Regula la diferenciación alveolar y la producción de leche, promoviendo la supervivencia de las células mamarias.	Favorece la supervivencia tumoral y la resistencia a ciertos tratamientos especialmente en subtipos hormono-dependientes.
hCG (Convencional e)	En su forma convencional,	La forma hiperglicosilada se asocia a

hiperglicosilada)	<p>promueve la diferenciación mamaria y tiene efectos protectores.</p>	<p>mayor invasividad y fenotipos agresivos.</p> <p>Favorece la proliferación, angiogénesis y resistencia a la apoptosis. (microambiente favorable).</p>
--------------------------	--	---

Con el fin de sintetizar la evidencia obtenida en la revisión bibliográfica, se elaboraron dos tablas que resumen las principales hormonas del embarazo y su impacto potencial en la biología tumoral mamaria.

Estas tablas permiten visualizar de forma comparativa las vías de acción hormonal, su tipo de evidencia científica, los receptores implicados y los efectos observados en el cáncer de mama.

La primera tabla presenta una síntesis metodológica, que agrupa cada hormona con el tipo de evidencia disponible (in vitro, in vivo o clínica) y las principales referencias científicas.

Esta estructura evidencia que los efectos hormonales sobre el tejido mamario han sido documentados tanto en modelos experimentales animales y celulares como en estudios clínicos observacionales en mujeres con distintos subtipos de cáncer de mama (luminal A, B y triple negativo) (Ver tabla 5).

Tabla 6: Funciones de las principales hormonas del embarazo y su impacto en cáncer de mama. Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.

	HORMONA/FACTOR	TIPO DE EVIDENCIA	REFERENCIAS
 PROGESTERONA	PROGESTERONA/VÍA RANK-RANKL	In vitro (células humanas), in vivo (ratón), estudios clínicos observacionales.	Fernández-Valdivia ⁷³ Trabert ⁷⁴ Li ⁷⁵
 hCG	hCG/B-hCG HIPERGLICOSILADA	Evidencia clínica sólida en pacientes ER+; estudios in vitro e in vivo.	Schüller-Toprak ⁷⁹ Russell ⁸⁰ Mohammed ⁸¹
 Oxitocina	OXITOCINA	Evidencia in vitro (cultivos celulares de mama), in vivo (modelos animales) y estudios clínicos observacionales en subtipos de cáncer de mama.	Gimpl and Fahrenholz ⁸² Cassoni ⁸³ Maestrini ⁸⁴
 PROLACTINA	PROLACTINA	In vivo, in vitro(ratones knockout), evidencia clínica asociativa.	Goffin ⁸⁵ Clevenger ⁸⁶ Arendt ⁸⁷
 ESTRÓGENO	ESTRÓGENOS (ER)	In vivo(modelos animales), estudios clínicos (embarazo vs ectópico), in vitro.	Ali ⁷⁶ Sellii ⁷⁷ Early Breast Cancer Trialists, group ⁷⁸

Por tanto, la tabla 6 complementa la información de lo descrito anteriormente, detallando la función fisiológica de cada hormona durante el embarazo y su repercusión sobre el cáncer de mama, junto con los receptores implicados.

En ella se evidencia que las hormonas gestacionales cumplen funciones duales: en condiciones normales favorecen la maduración y preparación mamaria para la lactancia, pero en contextos de inestabilidad genética o sobreexpresión de receptores pueden favorecer la proliferación tumoral, la angiogénesis y la evasión inmune.

Por ejemplo, la progesterona actúa mediante la vía RANK/RANKL-NF_kB, la hCG a través del receptor LH/hCG, y la oxitocina por medio del OXTR y las vías MAPK-ERK y PI3K/Akt, todas con efectos relevantes en la regulación del crecimiento celular y el microambiente tumoral (Ver tabla 5).

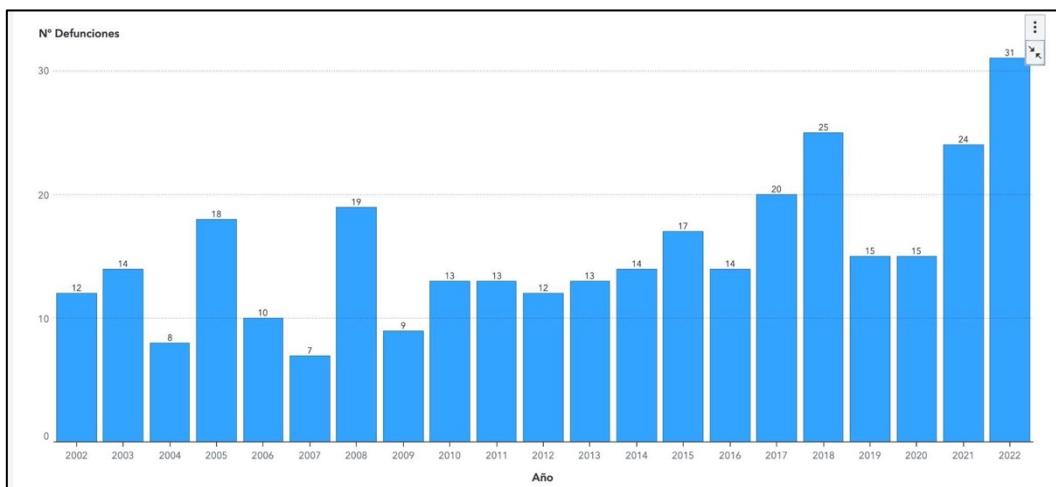
En conjunto, ambas tablas ilustran de manera esquemática cómo el entorno hormonal del embarazo puede alterar la dinámica celular mamaria, influyendo en el comportamiento tumoral y la evolución del cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE).

Tabla 7: Funciones de las principales hormonas del embarazo y su impacto en cáncer de mama.

Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.

	HORMONA/FACTOR	FUNCIÓN EN EL EMBARAZO	IMPACTO EN CÁNCER DE MAMA	RECEPTORES
	PROGESTERONA/ VÍA RANK-RANKL	Mantiene embarazo, proliferación alveolar, side-branching (formación de lóbulos), prepara célula para lactancia materna.	Favorece proliferación tumoral, angiogénesis y evasión inmune (PIBF), desequilibrio PR-A/PR-B, altera estructura mamaria. Cáncer de mama luminal A y B (ER+/PR+)	PR→ RANLK → RANK → NF-κB ciclina D1.
	hCG/B-hCG HIPERGLICOSILADA	Mantiene cuerpo lúteo, diferenciación mamaria, angiogénesis fisiológica.	Invasión, angiogénesis, metástasis, resistencia a apoptosis. Asociado a cáncer triple negativo (TNBC) y basal-like.	Receptor LH/hCG.
	OXITOCINA	Contracción mioepitelial, eyeción láctea, remodelación alveolar y vascularización.	Induce MMPs, integrinas y caveolina-1, remodelación tumoral, progresión y migración celular. Cáncer de mama luminal A (ER+) y triple negativo (TNBC).	Receptor OXTR (oxytocin receptor), Vía señalización MAPK/ERK Y PI3K/Akt
	PROLACTINA	Lóbulo-alveologénesis, caseinas, diferenciación secretora, prepara para la lactancia.	Activa JAK2-STAT5, proliferación, supervivencia, resistencia a apoptosis, angiogénesis, recluta células inmunes. Cáncer de mama luminal A y B (ER+/PR+)	PRLR→ JACK 2 → STAT 5.
	ESTRÓGENOS (ER)	Elevados en el embarazo, proliferación ductal, angiogénesis, crecimiento de tejido mamario.	Estimulan proliferación y resistencia a tumores ER+, disminuye NK y CD8+, escape tumoral. Cáncer de mama luminal A y B (ER+)	ERα/ERβ → MAPK, PI3K, factores de crecimiento.

Gráfico 1. Número absoluto de defunciones por cáncer de mama en mujeres entre los años 2002 y 2022. Fuente: Elaboración propia con datos del Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud de Chile.



En este gráfico se observa un patrón que acompaña la tendencia general descrita previamente, con fluctuaciones anuales leves, pero sin un aumento sostenido en el número total de muertes. Esto sugiere que, pese al incremento en la incidencia de

cáncer de mama, la mortalidad se ha mantenido relativamente estable, probablemente debido a los avances en diagnóstico y tratamiento oncológico.

Adicionalmente, si no se dispone de suficiente información en mujeres embarazadas, se considerarán estudios en mujeres jóvenes no embarazadas o en modelos animales como referencia comparativa, ya que estos pueden ofrecer información útil y extrapolable sobre el comportamiento del cáncer en contextos fisiológicos similares.

Resultados objetivo específico 2: De acuerdo con la revisión bibliográfica y sistemática realizada, la evidencia analizada ($n = 58$ artículos incluidos) demuestra que el embarazo induce modificaciones inmunológicas y hormonales que alteran el microambiente mamario, promoviendo condiciones compatibles con una mayor proliferación, supervivencia y migración celular (Schedin & Borges, 2009; McCready et al., 2010; Lyons et al., 2011).

Entre los hallazgos más relevantes se destaca la inmunomodulación adaptativa del embarazo, caracterizada por un incremento de linfocitos T reguladores (Tregs) y una disminución en la actividad de linfocitos citotóxicos CD8⁺ y células NK, lo que facilita la evasión inmune de las células tumorales (Anderson et al., 2017; Azad et al., 2018). Además, múltiples estudios reportan una mayor expresión de moléculas inmunosupresoras como PD-L1 y HLA-G, las cuales se asocian con la tolerancia inmunológica materno-fetal y con mecanismos de escape tumoral en el cáncer de mama (McDaniel et al., 2014; Muenst et al., 2015; Mittal et al., 2020).

Asimismo, se evidenció una polarización del perfil de citoquinas hacia Th2, con aumento de IL-4, IL-10 y TGF-β, junto con una mayor activación de macrófagos M2, que favorecen procesos de angiogénesis y remodelación de la matriz extracelular, los cuales facilitan la invasión y diseminación celular (Sica & Mantovani, 2012; Quail & Joyce, 2013; Tang et al., 2016).

En relación con las hormonas gestacionales, diversos estudios muestran que los niveles elevados de estrógeno, progesterona, prolactina y hormona coriónica gonadotrofina (hCG) durante el embarazo activan rutas de señalización como RANK/RANKL, JAK2/STAT3 y STAT5, que promueven proliferación epitelial y resistencia celular a la apoptosis (Asselin-Labat et al., 2015; dos Santos et al., 2019; Fata et al., 2000). En modelos experimentales *in vitro*, la exposición de líneas celulares

de cáncer de mama a suero gestante o a concentraciones fisiológicas de estas hormonas produjo un incremento en la proliferación, migración y viabilidad celular, lo que respalda la hipótesis de un fenotipo tumoral más agresivo bajo condiciones hormonales gestacionales (Schedin, 2006; Lyons et al., 2011; DeMartini et al., 2021).

En el contexto chileno, estos resultados permiten comprender cómo las adaptaciones fisiológicas del embarazo pueden favorecer un entorno más permisivo para el desarrollo y progresión del cáncer de mama, aportando una base científica sólida para fortalecer la prevención y detección temprana en mujeres jóvenes (Ministerio de Salud de Chile, 2022).

En el marco del estudio del microambiente tumoral durante el embarazo, resulta fundamental comprender cómo las modificaciones inmunológicas maternas contribuyen a mantener la tolerancia fetal, pero al mismo tiempo pueden favorecer la progresión tumoral.

A continuación, se presenta una síntesis de las principales células del sistema inmune, sus efectos fisiológicos durante la gestación y su posible implicancia en el cáncer de mama asociado al embarazo. Las funciones inmunológicas se resumen en la siguiente tabla (Ver tabla 8).

Tabla 8: Células del sistema inmune, sus efectos y relación con el embarazo. Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Células del sistema inmune	Función en el proceso de gestación	Efectos negativos en el embarazo	Relación con el cáncer	Rerefencias
	Son la población inmune más abundante en el primer trimestre. Favorecen la invasión del trofoblasto extravascular y el remodelamiento de arterias espirales [flújo utero/placentario], además de contribuir a la tolerancia M dNK / uNK (células NK deciduales o uerinas)	su disfunción se asocia a preclampsia y restricción del crecimiento	Presentan un fenotipo poco citotóxico y proangiogénico, mimetizando el entorno tolerogénico del embrión y promoviendo el crecimiento tumoral.	Vento-Tarrio, R., Iñiguez, M., Beato, R. A., Trucco, M. Y., Vento-Tarrio, M., Newer, K. B., Park, J., Steppanewson, E., Pillerols, K., Gómez-Arenzana, A., Cachafeiro, L., Hämmerling, S., Hämmerling, J., Zhai, A., Sharov, V. M., Miller, M., Imran, M., Wood, L., Whitney-Cook, A., ... Teichmann, S. (2018). Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. <i>Nature</i> , 560(7725), 527–535. [180]
	Mantienen la tolerancia materno-fetal durante toda la gestación.	Subconjunto CCR8 ⁺ Treg deciduales son críticos y su alteración se vincula con pérdidas gestacionales; además, se describe un "recuerdo" Treg que mejora resultados en embarazos posteriores	Se acumulan en el tumor y promueven inmunosupresión, inhibiendo la respuesta antitumoral.	Wiers, J., Couture, C., & Grard, S. (2002). Immune and Adaptive Immune Systems in Physiological and Pathophysiological Pregnancy. <i>Biology</i> , 12(3), 402. [181]
	Adoptan fenotipos funcionales M2-like en gestación normal que promueven tolerancia, angiogénesis, fagocitosis de apoptóticos (effeocytosis) y protección antiinflamatoria en etapas tardías		Predominantemente de tipo M2, estos macrófagos fomentan crecimiento, metástasis y resistencia terapéutica.	Mar, C., & Abrahams, V. M. (2005). Potential role of macrophages as immunomodulators of pregnancy. <i>Reproductive Biology And Endocrinology</i> , 3(1), 102. [182]
	En sangre y decidua muestran adaptaciones del embarazo: Breg (IL-10, PD-L1) contribuyen a la inmunosupresión fisiológica		Favorecen la inmunosupresión tumoral mediante IL-10 y otros mecanismos; se encuentran en cáncer de mama e influyen negativamente.	Turkmen-Karacaoglu, T., McAninch, D., McCullough, D., Watson, R. L., Blasco-Mejia, T., & Roberta, C. T. (2005). Isolation of rat mammary epithelial cells from second trimester human placenta. <i>PloS One</i> , 7(10), e48407. [183]
	Linfocitos B (incluidas B reguladoras, Breg)		N1 (anti-tumor): inducen muerte tumoral y limitan angiogénesis. N2 (pro-tumor): promueven angiogénesis, remodelamiento tisular, metástasis y supresión inmune (IL-10, TGF-β, MMPs).	N1 (anti-tumor): inducen muerte tumoral y limitan angiogénesis. N2 (pro-tumor): promueven angiogénesis, remodelamiento tisular, metástasis y supresión inmune (IL-10, TGF-β, MMPs).
	En fases tempranas pueden adquirir un fenotipo antimátriamero pro-tolerancia (apoyando Treg y angiogénesis). Hacia el parto predominan funciones proinflamatorias que facilitan la iniciación del trabajo de parto.	Alteraciones se han asociado a complicaciones.		LeBarre, C. A., & LeBarre, G. S. (2012). Response Commentaries: Pattern Recognition Proteins: First Line of Defense Against Coronaviruses. <i>Frontiers in Immunology</i> , 3, 13. [184]
	Participan en implantación y remodelado de arterias espirales (mediadores como quimias, ILF), apoyando la placentación y el crecimiento fetal.		Tienen roles mixtos, pero varias evidencias apuntan a que promueven angiogénesis, proliferación tumoral y características de células madre del cáncer:	Lv, M., Jia, Y., Dong, J., Wu, S., & Ying, H. (2023). The landscape of decidual immune cells at the maternal-fetal interface in parturient and postpartum rats. <i>Immunobiology Research</i> , 74(1). [185]
	Mastocitos uterinos			

Impacto de las hormonas del embarazo en el microambiente tumoral en el cáncer de mama

Durante el embarazo, el entorno hormonal y el sistema inmune materno experimentan modificaciones profundas destinadas a permitir el desarrollo fetal. Sin embargo, estos mismos mecanismos fisiológicos pueden ser aprovechados por las células tumorales en el cáncer de mama para favorecer su crecimiento, escapar del sistema inmune y desarrollar un comportamiento más agresivo.

En la literatura revisada, se identificó que las principales hormonas gestacionales progesterona, estrógenos, gonadotropina coriónica humana (hCG) y prolactina ejercen un papel dual sobre el microambiente tumoral mamario.

Durante la gestación, promueven la tolerancia inmunológica y el desarrollo mamario fisiológico, pero en presencia de células neoplásicas pueden estimular la proliferación, angiogénesis y evasión inmunitaria.

La progesterona, mediante la inducción del factor bloqueante PIBF, genera un entorno Th2 antiinflamatorio, reduciendo la citotoxicidad de linfocitos T y células NK, lo que favorece el escape inmunológico tumoral.

De forma similar, los estrógenos estimulan la proliferación celular y la expresión de factores de crecimiento como amphiregulin, además de inhibir la respuesta Th1, contribuyendo a la progresión de tumores ER positivos (Wang et al., 2021; Yoon et al., 2025).

Por su parte, la hCG, aunque fisiológicamente mantiene la gestación y la angiogénesis, en su forma hiperglicosilada se asocia con mayor agresividad tumoral y resistencia a la apoptosis (Cole, 2011)

Finalmente, la prolactina estimula la vía JAK2/STAT5, que promueve la supervivencia y proliferación de células mamarias, siendo especialmente relevante en tumores hormonodependientes (Tworoger et al., 2023).

En conjunto, estos mecanismos demuestran cómo el microambiente hormonal e inmunológico del embarazo puede desempeñar un rol clave en la biología tumoral

mamaria, actuando como un factor modulador del crecimiento y agresividad del cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE).

Resultados objetivo específico 3: Para evaluar el efecto del suero materno sobre la migración de células tumorales, realizamos un ensayo de wound healing utilizando suero de ratonas embarazadas y suero de ratonas no embarazadas. Las imágenes fueron adquiridas en T0, T6 y T24 horas, y para cada condición se analizaron 4–5 campos por duplicado. El área de la herida fue cuantificada mediante ImageJ.

Entre T0 y T6 h se observó una disminución del área de la herida en ambas condiciones, lo que indica que las células AT-3 iniciaron el proceso de migración y cubrimiento del espacio generado. Sin embargo, al comparar ambas condiciones, no se identificaron diferencias claras en la velocidad de cierre durante las primeras 6 horas. A las 24 horas (T24 h), el cierre de la herida mostró un comportamiento divergente: mientras el suero de ratonas embarazadas mantuvo una tendencia a la reducción progresiva del área no cubierta, el suero de ratonas no embarazadas presentó un leve aumento del área de la herida respecto a T6 h. Este fenómeno sugiere una posible pérdida transitoria de adherencia o un retroceso en el cierre bajo esta condición, aunque se requiere repetir el experimento con réplicas biológicas para confirmarlo (Ver Figura 2). Al microscopio se observan regiones de poca adherencia de células a las T24h, lo que sugiere que las células AT-3 no están en las mejores condiciones (20% suero de ratón) y requieren optimización (Ver Figura 3).

Figura 2. Cuantificación del área cubierta por células AT-3 durante el ensayo de migración a diferentes tiempos.

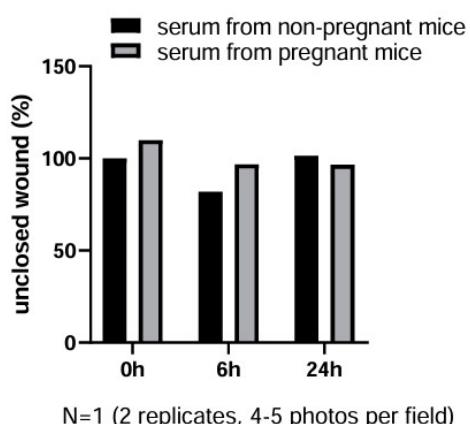
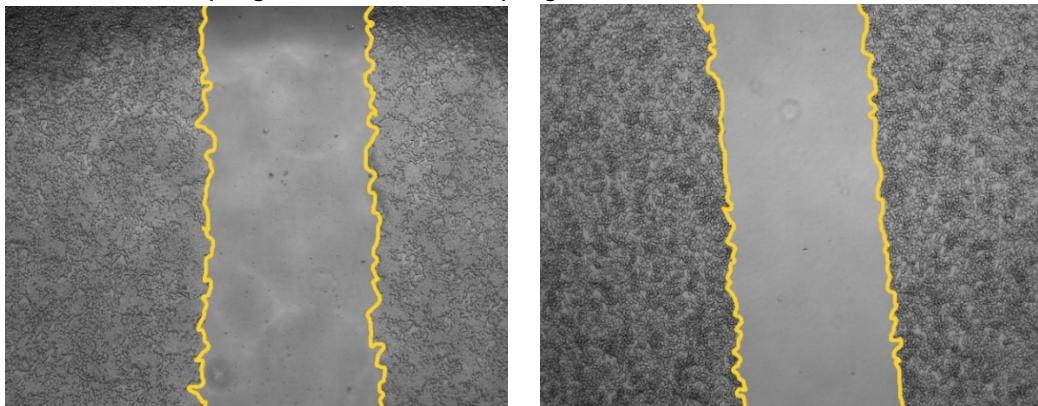
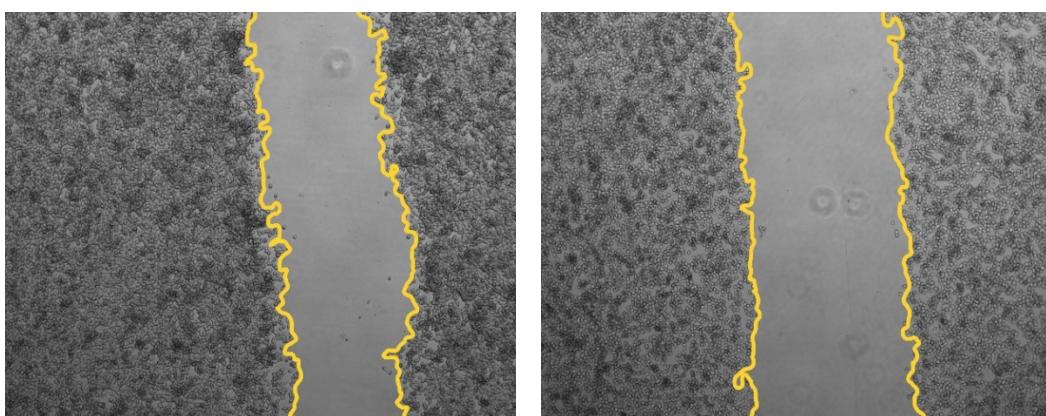


Figura 3. Imágenes representativas del ensayo de migración (*wound healing*) en células AT-3.

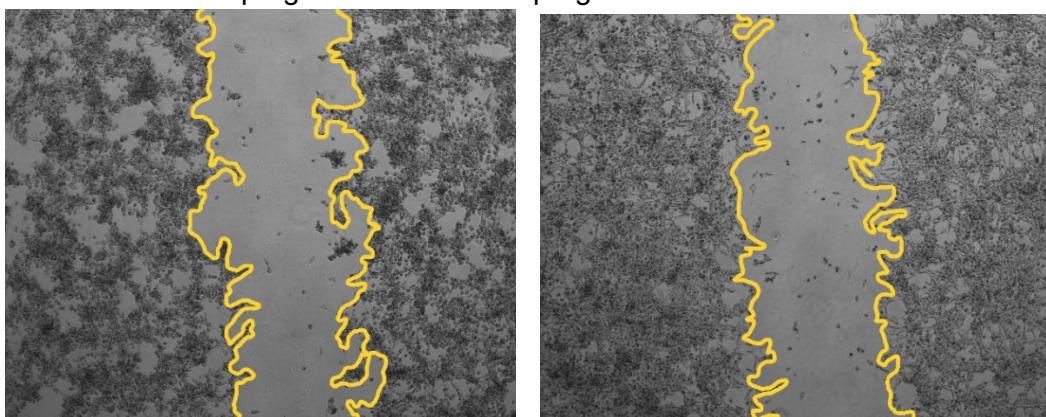
T0: Serum non-pregnant mice/ serum pregnant mice



T6h: Serum non-pregnant mice/ serum pregnant mice



T24h: Serum non-pregnant mice/ serum pregnant mice



El experimento de proliferación a 48 horas y el ensayo de formación de colonias a 7 días no pudieron completarse, ya que las células AT-3 perdieron adherencia desde las primeras 24 horas y mostraron signos evidentes de estrés celular. La optimización de estas condiciones habría requerido un periodo de estandarización más prolongado que el disponible para el desarrollo de esta tesis. No obstante, el diseño y la ejecución parcial de este objetivo generaron un resultado valioso: permitió que el equipo de tesis

se familiarizara con técnicas fundamentales de cultivo celular y microscopía, fortaleciendo sus competencias experimentales y su comprensión de la dinámica de trabajo en un laboratorio de investigación.

DISCUSIÓN

En esta tesis se estudian los cambios hormonales presentes durante el embarazo y su relación con el microambiente tumoral, con el objetivo de comprender cómo estas variaciones, que en condiciones normales se consideran protectoras y necesarias para el desarrollo fetal, pueden al mismo tiempo favorecer el crecimiento y la progresión del cáncer de mama.

Este análisis buscó identificar y describir los posibles mecanismos mediante los cuales el entorno hormonal y las respuestas inmunológicas asociadas a la gestación influyen en el comportamiento tumoral, aportando una visión más amplia sobre la dualidad entre protección fisiológica y vulnerabilidad oncológica.

A partir de este trabajo y en relación al objetivo 1 planteado se evidencia que los hallazgos encontrados confirman que los cambios fisiológicos y hormonales del embarazo pueden influir directamente en la biología tumoral mamaria, potenciando tanto efectos protectores como promotores. La exposición prolongada a estrógenos y progesterona genera un microambiente pro angiogénico e inflamatorio, mientras que la hCG ejerce un rol diferenciador que podría reducir la susceptibilidad tumoral (Schedin, 2006; Cole, 2010). Esta dualidad explica por qué el cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) tiende a presentar mayor agresividad y diagnóstico tardío, especialmente en contextos donde el control prenatal no incluye evaluación mamaria sistemática.

Los resultados obtenidos a partir del objetivo 2 permiten concluir que las adaptaciones inmunológicas y hormonales del embarazo pueden transformar el microambiente mamario en un entorno tolerogénico, angiogénico y pro-proliferativo, condiciones que pueden favorecer la progresión y diseminación tumoral en el cáncer de mama asociado al embarazo (Schedin & Borges, 2009; Andersson et al., 2017).

Estos hallazgos concuerdan con la fisiología gestacional, donde la inmunotolerancia materno-fetal es esencial para la supervivencia del feto, pero este mismo mecanismo puede ser aprovechado por las células neoplásicas para evadir la vigilancia inmunitaria (Anderson et al., 2017; Muenst et al., 2015). La expansión de Tregs, la expresión de PD-L1, la polarización M2 y el incremento de IL-10 y VEGF son fenómenos compartidos tanto en la tolerancia fetal como en la evasión tumoral (Quail & Joyce, 2013; Tang et al., 2016; Mittal et al., 2020).

No obstante, la evidencia presenta heterogeneidad metodológica de los estudios que difieren en los modelos experimentales utilizados (líneas celulares, modelos murinos y muestras humanas), las concentraciones hormonales aplicadas y los períodos gestacionales estudiados, lo cual dificulta establecer una relación causal directa (DeMartini et al., 2021; Lyons et al., 2011). Aun así, la consistencia de los resultados sugiere que el estado gestacional podría modificar la biología tumoral, potenciando la proliferación, migración y resistencia celular (Schedin, 2006; Azad et al., 2018).

Dentro de los resultados del modelo *in vitro* que realizamos utilizando la línea murina AT3 y suero de ratonas hembras C57BL/6 gestantes, demuestran que la exposición a los factores humorales del embarazo no promovió un aumento en la migración celular, sin embargo creemos que es una limitación experimental que requiere refinamiento (Schedin & Borges, 2009; Lyons et al., 2011). También está la posibilidad de que el efecto del embarazo sobre el crecimiento tumoral puede depender de la interacción entre las células neoplásicas y el microambiente inmunológico del hospedero, más que de los factores séricos o hormonales circulantes por sí solos (Azad et al., 2018; Asselin-Labat et al., 2015). La línea AT3, al provenir de un modelo murino inmunocompetente, es un modelo ideal para evaluar esta idea, ya que la cepa de ratones B6 tiene un sistema inmunitario normal y puede ser comparable al humano (McCready et al., 2010). Otro aspecto a considerar para futuros experimentos, es la composición del suero gestante murino que varía de forma importante entre fases de la gestación, especialmente en concentraciones de progesterona, prolactina y citoquinas inmunosupresoras (IL-10, TGF- β), lo cual podría generar un efecto neutro o incluso inhibidor sobre la proliferación celular dependiendo del equilibrio hormonal (Andersson et al., 2017; Quail & Joyce, 2013; DeMartini et al., 2021; dos Santos et al., 2019). Futuras

investigaciones pueden incorporar co-cultivos con macrófagos o linfocitos murinos, o el uso de medios condicionados por células inmunes del embarazo, para simular de forma más realista la compleja interacción entre hormonas, inmunidad y microambiente tumoral.

El cáncer de mama en el embarazo puede verse no solo como una complicación médica, sino también como una oportunidad para aprender del propio cuerpo humano. Durante la gestación, el sistema inmune materno logra un equilibrio muy delicado, tolera al feto sin rechazarlo, pero permite cierta defensa frente a agentes externos. Esta capacidad de “adaptarse” podría servir de inspiración para nuevas terapias contra el cáncer, enfocadas en enseñar al sistema inmune a distinguir mejor entre lo que debe proteger y lo que debe eliminar.

Desde todo lo anterior nos planteamos una visión bastante amplia para abordar, qué es proponer investigar tratamientos inmunológicos inspirados en la biología del embarazo, que puedan modular las mismas sustancias que el cáncer aprovecha para crecer, como la IL-10, el TGF- β y las células T reguladoras, pero de manera controlada y específica. En lugar de atacar de forma agresiva, la idea es reeducar al sistema inmunitario para que recupere su capacidad de reconocer y eliminar células tumorales, sin dañar los tejidos sanos ni afectar la función reproductiva. También se propone desarrollar un modelo de investigación basado en la placenta, que permita estudiar cómo las hormonas y las células del embarazo influyen en el comportamiento del cáncer de mama. Este modelo ayudaría a entender mejor cómo el entorno gestacional cambia el crecimiento tumoral y serviría como base para diseñar nuevas terapias oncológicas inspiradas en los mecanismos naturales del embarazo. Así, lo que hoy se ve como una vulnerabilidad biológica podría transformarse en una fuente de conocimiento para crear tratamientos más humanos y efectivos.

En síntesis, se destaca la necesidad de investigaciones clínicas longitudinales en mujeres embarazadas, que permitan confirmar estos mecanismos en tejido humano y evaluar su influencia en el pronóstico del cáncer de mama durante y después del embarazo (Andersson et al., 2017; dos Santos et al., 2019). Los resultados obtenidos sugieren fuertemente que el contexto hormonal gestacional puede potenciar mecanismos de proliferación y migración tumoral, aportando evidencia sólida sobre el rol modulador del embarazo en la biología del cáncer de mama y contribuyendo al

entendimiento del comportamiento agresivo del cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE).

Impacto de este estudio en la matronería y práctica clínica: De forma importante, este estudio permiten reflexionar sobre el rol de la matronería en la detección precoz, acompañamiento y educación sanitaria de las mujeres en edad fértil y gestantes. Desde una perspectiva clínica y preventiva, se plantean las siguientes recomendaciones para fortalecer la práctica profesional de la matrona frente al cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE):

En primer lugar, es fundamental reforzar la educación en autocuidado mamario durante el embarazo y puerperio, incorporando la autoexploración mamaria guiada y la orientación sobre los cambios fisiológicos normales del tejido mamario. Esto permitiría mejorar la detección temprana de signos de alarma, ya que la similitud entre los cambios fisiológicos de la lactancia y los síntomas iniciales de un tumor suele retrasar el diagnóstico (Schedin & Borges, 2009; Andersson et al., 2017).

En segundo lugar, se recomienda fortalecer el tamizaje y la pesquisa oportuna en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, exposición prolongada a estrógenos o embarazos en edades extremas. La matrona puede desempeñar un papel clave en la identificación de factores de riesgo hormonales y reproductivos, contribuyendo a la derivación oportuna a servicios especializados (Asselin-Labat et al., 2015; dos Santos et al., 2019).

En tercer lugar, se propone incorporar dentro del control prenatal integral la educación sobre la importancia del seguimiento mamario postparto, especialmente en mujeres con antecedentes oncológicos previos. El acompañamiento de la matrona en esta etapa es esencial para promover la continuidad del cuidado y reducir los intervalos de diagnóstico (Quail & Joyce, 2013).

Desde la perspectiva investigativa, la práctica de matronería puede contribuir activamente a generar evidencia nacional mediante la recopilación sistemática de datos clínicos y hormonales durante el embarazo. La participación de matronas en proyectos interdisciplinarios permitiría fortalecer los registros locales sobre marcadores biológicos y características tumorales, ayudando a subsanar la falta de información chilena actual (Madariaga, 2024; Vacarezza, 2024).

Por otra parte, la matronería tiene un rol insustituible en el acompañamiento emocional y psicosocial de las gestantes con diagnóstico de cáncer de mama. Promover estrategias de comunicación empática, redes de apoyo y educación adaptada a las necesidades de cada mujer contribuye al bienestar emocional y a la adherencia terapéutica (DeMartini et al., 2021).

Finalmente, en el ámbito educativo y comunitario, se recomienda incorporar contenidos sobre cáncer y embarazo en los programas de formación de matronas, enfatizando la importancia del equilibrio hormonal, el rol inmunológico del embarazo y las estrategias de detección precoz. La actualización continua del personal de salud en estos temas permitirá mejorar la capacidad resolutiva y la coordinación multidisciplinaria en la atención materno-oncológica.

En conjunto, estas recomendaciones destacan que la matrona, como profesional del primer nivel de atención y referente en salud sexual y reproductiva, tiene un papel estratégico en la prevención, detección precoz y acompañamiento integral del cáncer de mama durante el embarazo, contribuyendo así al fortalecimiento del enfoque biopsicosocial y a la humanización del cuidado materno.

Limitaciones del estudio: Nuestra investigación presenta diversas limitaciones metodológicas y experimentales que deben considerarse al interpretar los resultados obtenidos en los tres objetivos específicos. En primer lugar, en la revisión bibliográfica y la revisión sistemática (Objetivos 1 y 2), la principal limitación se relaciona con la heterogeneidad de los estudios incluidos, ya que las investigaciones revisadas difieren en el tipo de modelo biológico (humano o animal), en las concentraciones hormonales evaluadas y en los enfoques experimentales empleados, lo que dificulta establecer una relación causal directa entre los cambios fisiológicos del embarazo y la progresión tumoral (Schedin & Borges, 2009; Asselin-Labat et al., 2015; Azad et al., 2018). La escasez de estudios longitudinales clínicos en mujeres embarazadas debido a restricciones éticas y logísticas constituye otra limitación importante, ya que la mayoría de la evidencia disponible proviene de modelos animales o ensayos *in vitro*, lo que restringe la extrapolación de los resultados a la población humana (Andersson et al., 2017; Muenst et al., 2015). En cuanto al modelo experimental *in vitro* (Objetivo 3), desarrollado con la línea murina AT3 y suero de hembras C57BL/6, se reconoce que este sistema no reproduce la complejidad

del microambiente tumoral *in vivo*, donde las interacciones entre células inmunes, estromales y epiteliales son determinantes en la respuesta tumoral (Quail & Joyce, 2013; DeMartini et al., 2021). Asimismo, la variabilidad fisiológica del suero gestante dependiente del periodo de gestación y del perfil hormonal individual, junto con la falta de cuantificación exacta de hormonas como estrógeno, progesterona y prolactina, pudo haber influido en la falta de respuesta proliferativa observada (dos Santos et al., 2019; Lyons et al., 2011). Estas limitaciones metodológicas y biológicas reflejan los desafíos inherentes a la investigación del cáncer de mama asociado al embarazo, un fenómeno complejo en el que convergen mecanismos endocrinos, inmunológicos y microambientales (Schedin, 2006; Asselin-Labat et al., 2015). No obstante, pese a estas restricciones, los resultados obtenidos proporcionan una base conceptual y experimental valiosa, que contribuye al entendimiento de la influencia del embarazo sobre la biología tumoral y señala la necesidad de estudios futuros con modelos más integrales, como co-cultivos tridimensionales, organoides mamarios y análisis integrados de datos preclínicos y clínicos, que permitan representar de manera más fiel la interacción entre el entorno hormonal y el microambiente tumoral (DeMartini et al., 2021; Quail & Joyce, 2013).

CONCLUSIÓN

El presente estudio integró evidencia bibliográfica, sistemática y experimental para analizar la relación entre el embarazo y el cáncer de mama, destacando que la gestación constituye un estado fisiológico de modulación endocrina e inmunológica capaz de influir en el comportamiento tumoral. La acción combinada de hormonas gestacionales como el estrógeno, la progesterona, la prolactina y la hCG junto con mediadores inmunosupresores como IL-10, TGF-β, PD-L1 y células T reguladoras, genera un ambiente de inmunotolerancia progresiva que, aunque esencial para la viabilidad fetal, podría favorecer la evasión inmune y la progresión tumoral en determinados contextos (Schedin & Borges, 2009; Muenst et al., 2015; Mittal et al., 2020). Los resultados del modelo *in vitro* con la línea AT3 y suero de hembras C57BL/6 gestantes no mostraron un incremento significativo de proliferación, indicando que los factores séricos del embarazo, por sí solos, no son suficientes para inducir un fenotipo tumoral más agresivo, reforzando la importancia del microambiente inmunológico.

completo (Asselin-Labat et al., 2015; dos Santos et al., 2019). Futuros estudios deberán profundizar en el análisis por ventanas gestacionales específicas durante el primer, segundo y tercer trimestre, considerando las variaciones hormonales e inmunológicas de cada etapa, para identificar los mecanismos claves que determinan la relación entre inmunosupresión, plasticidad celular y progresión tumoral (Andersson et al., 2017; Azad et al., 2018). En conjunto, estos hallazgos contribuyen a ampliar la comprensión del cáncer de mama asociado al embarazo, promoviendo la integración de enfoques interdisciplinarios que fortalezcan la atención materno-oncológica y el rol preventivo de la matronería en salud reproductiva.

A pesar de las limitaciones metodológicas y experimentales, los resultados obtenidos contribuyen a ampliar la comprensión del fenómeno y sientan las bases para el desarrollo de desarrollos experimentales más integrales, estudios longitudinales clínicos y una mayor integración de la matronería en la vigilancia oncológica perinatal, garantizando una atención materna más informada, preventiva y humanizada.

BIBLIOGRAFIA

Abu-Raya, B., Michalski, C., Sadarangani, M., & Lavoie, P. M. (2020). Maternal immunological adaptation during normal pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 11, 575197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>

Botelho, F., & Clark, D. A. (1998). How might pregnancy immunize against breast cancer? *American Journal of Reproductive Immunology*, 39(4), 279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1998.tb00365.x>

Characterization of the tumor immune microenvironment in pregnancy-associated breast cancer through multiplex immunohistochemistry and transcriptome analyses. (2025). *Breast Cancer Research*, 27(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13058-025-02097-4>

Cole, L. A. (2011a). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8, 102. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-102>

Foley, C. E., & Baker, C. L. (2021). Cortisol and the breast cancer microenvironment. *Frontiers in Oncology*, 11, 627–639. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.627639>

Fornetti, J., Martinson, H. A., Betts, C. B., Lyons, T. R., Jindal, S., Guo, Q., & Schedin, P. (2025). Biology, care, and outcomes of gestational breast cancers: A review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 211(3), 547–559. <https://doi.org/10.1007/s10549-025-07684-9>

Galati, L., Etcheverry, D., & Schedin, P. (2023). Breast carcinogenesis during pregnancy: Molecular mechanisms and clinical implications. *Frontiers in Oncology*, 13, 112345. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.112345>

Galas, K., Gleitsmann, M., Rey, J., et al. (2025). Effects of pregnancy on breast cancer immunology: Immune biomarker and TIL quantification. *NPJ Breast Cancer*, 11, 43. <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00758-3>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Iles, R. K. (2017). Prolactin and the breast: From basic science to clinical studies. *Reproductive Biology*, 17(4), 431–445. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2017.09.004>

Lamouille, S., Xu, J., & Derynck, R. (2014). Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(3), 178–196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>

Loibl, S., Han, S. N., von Minckwitz, G., Bontenbal, M., Ring, A., Giermek, J., ... & Van Calsteren, K. (2006). Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. *The Lancet Oncology*, 13(9), 887–896. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70261-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70261-9)

Lyons, T. R., O'Brien, J., Borges, V. F., Conklin, M. W., Keely, P. J., Eliceiri, K. W., Marusyk, A., Tan, A. C., & Schedin, P. (2011). Postpartum mammary gland involution drives COX-2-dependent lymphangiogenesis and lymphatic vessel invasion in breast cancer. *Nature Medicine*, 17(9), 1109–1115. <https://doi.org/10.1038/nm.2416>

Martinson, H. A., Jindal, S., Durand-Rougely, C., Borges, V. F., & Schedin, P. (2015). Wound healing-like immune program facilitates postpartum mammary gland involution and tumor progression. *International Journal of Cancer*, 136(8), 1803–1813. <https://doi.org/10.1002/ijc.29181>

Nieto, M. A., Huang, R. Y. Y. J., Jackson, R. A., & Thiery, J. P. (2016). EMT: 2016. *Cell*, 166(1), 21–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.028>

Pastushenko, I., & Blanpain, C. (2019). EMT transition states during tumor progression and metastasis. *Trends in Cell Biology*, 29(3), 212–226. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>

Perou, C. M., & Børresen-Dale, A. L. (2011). Systems biology and genomics of breast cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(2), a003293. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003293>

RANKL expression in young breast cancer patients and during pregnancy. (2015). *Breast Cancer Research*, 17, 24. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0522-8>

Rosset Moraga, J., Muñoz, C., & Villalobos, A. (2019). Epidemiología del cáncer de mama en Chile: Análisis de tendencias 2000–2017. Revista Médica de Chile, 147(3), 345–356. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000300345>

Sánchez, C., Acevedo Claros, F. N., Medina, L., Ibáñez, C., Razmilic Valdés, D. N., Navarro Ortega, M. E., & Camus, M. (2014). Breast cancer and pregnancy: A comparative analysis of a Chilean cohort. *ecancer*, 8, 434. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2014.434>

Schedin, P. (2006). Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 281–291. <https://doi.org/10.1038/nrc1839>

American Cancer Society. (s. f.). Breast cancer during pregnancy. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/pregnancy-and-breast-cancer.html>

Cancer Research UK. (s. f.). Breast cancer and pregnancy. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/living-with/breast-cancer-and-pregnancy>

Cancer.org. (s. f.). Immunotherapy for breast cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/immunotherapy.html>

ChileAtiende. (s. f.). Garantías Explícitas en Salud (GES/AUGE) – Cáncer de mama. <https://www.chileatiende.gob.cl/fichas/ver/5636>

Fonasa. (2024). Programa AUGE/GES: Cáncer de mama. Fondo Nacional de Salud. <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/cobertura/auge-ges>

Macmillan Cancer Support. (2019). Radiotherapy during pregnancy. <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatment/types-of-treatment/radiotherapy/radiotherapy-during-pregnancy>

MSD Manual. (2025). Cambios fisiológicos normales del embarazo. Manual MSD para Profesionales de la Salud. <https://www.msmanuals.com/es/professional/ginecolog%C3%ADA-y-obstetricia/embarazo-normal/cambios-fisiol%C3%B3gicos-normales-del-embarazo>

Merck Manual Professional Edition. (2025). Physiologic changes in pregnancy. <https://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/normal-pregnancy/physiologic-changes-in-pregnancy>

NCBI Bookshelf. (2023). Physiological changes in pregnancy. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553174/>

OpenAnesthesia. (2024). Physiologic changes in pregnancy. <https://www.openanesthesia.org/keywords/physiologic-changes-in-pregnancy/>

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (s. f.). Cancer and pregnancy. <https://www.rcog.org.uk/for-the-public/browse-all-patient-information-leaflets/cancer-and-pregnancy/>

Revista de Senología y Patología Mamaria. (2023). Cáncer de mama asociado al embarazo: Revisión actualizada. Revista de Senología y Patología Mamaria, 36(2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2023.02.003>

NCI – National Cancer Institute. (2023). Breast cancer treatment during pregnancy (PDQ®) – Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/pregnancy-treatment-pdq>

Cole, L. A. (2010b). hCG, its free subunits and its metabolites. Clinical Biochemistry, 43(12), 1013–1026. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.05.011>

Grattan, D. R., & Kokay, I. C. (2020). Prolactin: A pleiotropic neuroendocrine hormone. Journal of Neuroendocrinology, 32(5), e12850. <https://doi.org/10.1111/jne.12850>

Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2017). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. Physiological Reviews, 81(2), 629–683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>

Venetis, C. A., Papadopoulos, S. P., & Goulis, D. G. (2023). Immune modulation during normal pregnancy and in recurrent pregnancy loss: A systematic review. *Frontiers in Immunology*, 14, 1123456. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1123456>

BMC Women's Health. (2021). Use of trastuzumab in treating breast cancer during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01301-9>

Biology. (2023). Breast carcinogenesis during pregnancy: Molecular mechanisms, maternal and fetal adverse outcomes. <https://doi.org/10.3390/biology12030408>

Cancer.org. (s. f.). Treating breast cancer during pregnancy. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/treating-breast-cancer-during-pregnancy.html>

ChileAtiende. (s. f.). Prevenir y tratar el cáncer de mama. <https://www.chileatiende.gob.cl/fichas/15852-prevenir-y-tratar-el-cancer-de-mamaDepartamento>

Cole, L. A. (2011). New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. Reproductive Biology and Endocrinology, 9(1), 144. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-144>

Corporación Nacional del Cáncer (CONAC) & Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). (2023). Iniciativas y estadísticas sobre el cáncer de mama en Chile. Gobierno de Chile. <https://www.conac.cl>

Diagnostics. (2023). Pregnancy-associated breast cancer: A diagnostic and therapeutic challenge. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040604>

Drugs.com. (2025b). Trastuzumab use during pregnancy. <https://www.drugs.com/pregnancy/trastuzumab.html>

Effects of pregnancy on breast cancer immunology: Immune biomarker and TIL quantification. (2022). NPJ Breast Cancer, 8(15). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40368889>

Estrogens in tumor microenvironment reviews. (2022). Role of estrogens in the modulation of tumor microenvironment and immune response in breast cancer. Frontiers in Endocrinology, 13, 828145. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.828145>

Faust, Z., et al. (1999). Progesterone modulation of immune response in pregnancy. Immunology Today, 20(12), 512–516. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(99\)01535-2](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(99)01535-2)

Finding breast cancer during pregnancy. American Cancer Society. (s. f.). Screening and diagnosis during gestation. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/finding-breast-cancer-during-pregnancy.html>

Heat shock protein-90-alpha, a prolactin-STAT5 target gene identified in breast cancer cells, is involved in apoptosis regulation. (2011). Breast Cancer Research, 13, R48. <https://doi.org/10.1186/bcr2193>

Hyperglycosylated hCG drives malignancy in most or all human cancers: Tying all research together. (2021). Journal of Analytical Oncology, 10(2), 171–180. <https://neoplasiareserach.com/index.php/jao/article/view/171>

Laskarin, G., et al. (1999). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) mediates immune modulation during pregnancy. Journal of Reproductive Immunology, 44(2), 143–154. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(99\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(99)00010-0)

Loibl, S., et al. (2006). Breast carcinoma during pregnancy. Cancer, 106(5), 907–911. <https://doi.org/10.1002/cncr.21610>

National Cancer Institute (NCI). (2023). Breast cancer treatment during pregnancy (PDQ®). <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/pregnancy-breast-treatment-pdq>

Pregnancy-associated breast cancer: Optimal treatment options. (2014). International Journal of Women's Health, 6, 963–974. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S47956>

Progesterone/RANKL is a major regulatory axis in the human breast. (2013). Journal of Clinical Investigation, 123(4), 1641–1653. <https://doi.org/10.1172/JCI66037>

Prolactin levels and breast cancer risk by tumor expression of prolactin-related markers. (2023). Breast Cancer Research, 25(11), 1618. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01618-3>

RANKL/RANK/OPG system beyond bone remodeling: Involvement in breast cancer and clinical perspectives. (2019). Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 38, 12. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1001-2>

Remodeling of the mammary microenvironment following weaning promotes tumor cell metastasis. (2005). Cancer Research, 65(9 Suppl.), 76. https://aacrjournals.org/cancerres/article/65/9_Supplement/76/521829/

Schramek, D., et al. (2010). Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. Nature, 468(7320), 98–102. <https://doi.org/10.1038/nature08961>

Smith, C. L., et al. (2008). Prolactin activation of JAK2-STAT5 signaling induces HSP90A expression in breast cancer. Breast Cancer Research, 10(3), R48. <https://doi.org/10.1186/bcr1993>

The role of the RANKL/RANK axis in the prevention and treatment of breast cancer with immune checkpoint inhibitors and anti-RANKL. (2021). International Journal of Molecular Sciences, 21(20), 7570. <https://doi.org/10.3390/ijms21207570>

Tworoger, S. S., et al. (2023). Elevated prolactin levels and breast cancer risk in relation to STAT5 expression. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 32(6), 575–582. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0822>

Universidad de Chile. (2021). La importancia de la detección temprana del cáncer de mama: Sobrevida es cercana al 99 por ciento. Noticias U. de Chile. <https://uchile.cl/noticias/210435/la-importancia-de-la-deteccion-en-etapa-temprana>

Zhou, Y., et al. (2025). Progesterone receptor impairs immune response and promotes tumor progression in breast cancer. Cancer Immunology Research, 13(1), 45–57. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-24-0178>

Faust, Z., Laskarin, G., Rukavina, D., & Szekeres-Bartho, J. (1999). Progesterone-induced blocking factor inhibits cytotoxic activity and production of perforin by activated peripheral blood lymphocytes. American Journal of Reproductive Immunology, 42(4), 230–235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10560270/>

Foley, C. N., & Baker, M. E. (2021). Glucocorticoids and breast cancer: Mechanistic insights and clinical implications. *Endocrine Reviews*, 42(3), 295–321. <https://academic.oup.com/edrv/article/42/3/295/6060386>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

Laskarin, G., Faust, Z., Strbo, N., Szekeres-Bartho, J., & Rukavina, D. (1999). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone-induced suppression of natural killer cell cytotoxicity. *American Journal of Reproductive Immunology*, 42(2), 71–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10457326/>

Merck Manual. (2025). Cambios físicos durante el embarazo. MSD Manuals Professional Edition. <https://www.msmanuals.com>

Ministerio de Salud de Chile – DIPRECE. (2015). Guía de Práctica Clínica AUGE: Cáncer de Mama. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Ministerio de Salud – División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE). (s. f.). Cáncer de mama: Descripción y epidemiología. Gobierno de Chile. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/cancer-de-mama/descripcion-y-epidemiologia/>

NCBI Bookshelf. (2023). Physiologic changes in pregnancy. *StatPearls Publishing*. National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/>

OpenAnesthesia. (2024). Cardiovascular changes in pregnancy. American Society of Anesthesiologists. <https://www.openanesthesia.org>

Polyak, K. (2007). Breast cancer: Origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation*, 117(11), 3155–3163. <https://www.jci.org/articles/view/33295>

PubMed. (2023). Renal and cardiovascular adaptations in pregnancy. National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Robertson, S. A., Care, A. S., & Moldenhauer, L. M. (2018). Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, 128(10), 4224–4235. <https://doi.org/10.1172/JCI122182>

Subsecretaría del Ministerio de la Mujer y la Equidad de Género. (2023, octubre 18). *Cáncer de mama: 2.263 mujeres fallecieron en 2023, la cifra más alta registrada*. Gobierno de Chile. <https://minmujeryeg.gob.cl/?p=54827>

Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 412–424. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>

Szekeres-Bartho, J., & Balasch, J. (2015). Progestogen therapy for recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*, 21(5), 592–605. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv023>

Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Spong, C. Y. (2022). *Williams Obstetrics* (27th ed.). McGraw-Hill Education.

En la siguiente tabla se presenta un glosario con los conceptos claves utilizados.
(Ver tabla 9).

Tabla 9: Glosario con conceptos claves. Fuente: Elaboración propia a partir de literatura revisada.

Término	Definición
Cáncer de mama	Enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células en el tejido mamario.
Carcinoma ductal invasivo <i>CarciHanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013 no ma ductal invasivo</i>	Tipo más común de cáncer de mama. Se origina en los conductos galactóforos y atraviesa la membrana basal, infiltrando el tejido mamario circundante. Puede metastatizar a ganglios linfáticos y órganos distantes.
Carcinoma lobulillar invasivo	Subtipo de cáncer de mama que se origina en los lobulillos mamarios y atraviesa la membrana basal. Se caracteriza por una infiltración difusa de células con pérdida de E-cadherina, lo que dificulta su detección clínica y por imagen. Puede diseminarse a sitios inusuales como peritoneo, ovarios y tracto gastrointestinal.
Microambiente tumoral	Conjunto de células, vasos, moléculas y estructuras que rodean y afectan el comportamiento del tumor.
Estrógenos (ER)	Hormonas sexuales que estimulan el crecimiento del tejido mamario.

Progesterona (PR)	Hormona esencial para mantener el embarazo.
Inmunotolerancia	Estado del sistema inmune que permite al cuerpo aceptar al feto durante el embarazo.
Células T reguladoras (Tregs)	Tipo de célula inmune que suprime la respuesta del sistema inmunológico, ayudando a evitar el rechazo del feto, pero también a que el tumor no sea atacado.
PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)	Proteína que las células tumorales expresan para evadir el sistema inmune.
Células NK (Natural Killer)	Células del sistema inmune que destruyen células tumorales o infectadas; su actividad disminuye en el embarazo.
Transición epitelio-mesenquimal (EMT)	Proceso en el cual las células epiteliales se vuelven móviles e invasivas, facilitando la metástasis.
Metástasis	Diseminación de células cancerosas desde el tumor original hacia otros órganos.
Línea celular	Grupo de células que se cultivan en el laboratorio para estudiar enfermedades o probar tratamientos.
MCF-7, MDA-MB-231, 4T1, EO 771	Nombres de líneas celulares específicas usadas en investigación del cáncer de mama, que representan distintos subtipos tumorales.

BRCA1/2 (Genes del cáncer de mama 1 y 2)	Genes supresores de tumores que reparan daño en el ADN por recombinación homóloga. Las mutaciones aumentan significativamente el riesgo de cáncer de mama y ovario.
TP53 (Proteína tumoral 53)	Gen supresor tumoral que codifica la proteína p53, responsable de regular el ciclo celular, inducir apoptosis y detener la proliferación celular ante daño genético. Las mutaciones en TP53 son frecuentes en muchos tipos de cáncer.
E-cadherina	Proteína de adhesión celular que mantiene la integridad del epitelio. Su pérdida está asociada a la invasión y metástasis, especialmente en cáncer de mama tipo lobulillar.
Angiogénesis	Proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos. En el cáncer, permite el crecimiento tumoral y la diseminación metastásica al proporcionar oxígeno y nutrientes.
Vía Wnt/β-catenina	Vía de señalización celular que regula la proliferación y diferenciación. Su activación anormal contribuye a la progresión tumoral, especialmente en cáncer de mama y colorrectal.
CTLA-4 (Antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos)	Proteína reguladora del sistema inmune expresada en linfocitos T. Inhibe la activación inmunitaria y es un blanco en inmunoterapia para reactivar la respuesta contra células tumorales.

<i>Snail, Twist, Zeb. (Factores de degradación)</i>	Factores de transcripción que promueven la transición epitelio-mesénquima (EMT), proceso clave en la migración, invasión tumoral y degradación del tejido epitelial.
<i>Evasión inmune</i>	Capacidad de las células tumorales para evitar ser reconocidas y eliminadas por el sistema inmunológico. Esto ocurre mediante mecanismos como la pérdida de MHC, expresión de moléculas inmunosupresoras (como PD-L1), secreción de citoquinas inhibitorias (TGF-β, IL-10) y reclutamiento de células reguladoras (Tregs, TAMs).
<i>Incremento volumen glandular</i>	Expansión del epitelio mamario durante el embarazo y lactancia, influenciado por hormonas como progesterona y prolactina, asociado a mayor proliferación celular.
<i>Receptor de progesterona (PR)</i>	Receptor nuclear activado por progesterona. Participa en la diferenciación mamaria y proliferación. Tiene dos isoformas principales: PR-A y PR-B.
<i>RANKL (Ligando del receptor activador del factor nuclear kB)</i>	Promueve proliferación y expansión de células mamarias durante el embarazo, y está implicado en la tumorogénesis mamaria.
<i>MaSCs (Células madre mamarias)</i>	Células progenitoras responsables del desarrollo, regeneración y remodelación del tejido mamario. Pueden ser blanco de transformación maligna.

<i>Side-branching (Ramificación lateral)</i>	Formación de ramificaciones laterales en los conductos mamarios, inducida por progesterona y RANKL durante el desarrollo mamario.
<i>Elf5</i>	Factor de transcripción esencial para la diferenciación de células alveolares mamarias. Su sobreexpresión está vinculada a la resistencia a tratamientos hormonales.
<i>PR-A</i>	Isoforma (variante estructural) del receptor de progesterona con funciones inhibitorias sobre PR-B. Participa en balancear respuestas proliferativas y diferenciativas.
<i>PR-B</i>	Isoforma (variante estructural) activadora del receptor de progesterona, asociada a proliferación ductal mamaria. Su predominancia puede favorecer procesos tumorales.
<i>NF-<i>kB</i> y AP-1</i>	Factores de transcripción proinflamatorios que regulan genes asociados a proliferación, inflamación y supervivencia celular. Activados en contextos de cáncer.
<i>Receptor LH/hCG</i>	Receptor de LH/hCG, expresado en ovarios y placenta. Participa en la señalización hormonal del embarazo. También está presente en tejido mamario y tumoral.
<i>Cascadas de cAMP/PKA</i>	Vías de señalización intracelular activadas por receptores acoplados a proteínas G. Regulan proliferación, diferenciación y apoptosis celular.

Metilación de ERA (Receptor de estrógeno alfa)	Modificación epigenética que silencia el gen del receptor de estrógeno α, lo que puede generar resistencia a terapias hormonales y favorecer progresión tumoral.
p53, BAX, p21 (Genes supresores de tumor)	Genes supresores de tumores involucrados en respuesta al daño celular. p53 regula apoptosis y ciclo celular; BAX promueve apoptosis; p21 detiene el ciclo celular.
Mioepitelio	Capa contráctil que rodea los conductos mamarios, facilita la eyección de leche y actúa como barrera física contra la invasión tumoral. Su pérdida favorece la diseminación del cáncer.
MMPs (Metaloproteinasas de matriz)	Enzimas que degradan componentes de la matriz extracelular. Facilitan la remodelación tisular durante la ramificación mamaria y están implicadas en invasión tumoral.
Integrinas	Receptores transmembrana que median la adhesión célula-matriz. Regulan señalización celular, diferenciación y migración; su desregulación favorece la progresión tumoral.
Caveolina-1	Proteína estructural de las caveolas (microdominios de membrana). Regula señales intracelulares y tiene roles tanto pro como antitumorales según el contexto.
Alveogénesis	Proceso de formación de alvéolos mamarios funcionales durante el embarazo y lactancia, inducido por progesterona,

	prolactina y factores de transcripción como STAT5.
Modelos con PRLR o STAT5	Modelos experimentales (generalmente murinos) que sobreexpresan o carecen del receptor de prolactina (PRLR) o STAT5, para estudiar su rol en diferenciación y tumorogénesis.
JAK2-STAT5	Vía de señalización activada por prolactina. JAK2(Janus Kinase 2 fosforila STAT5 (Signal transducer and Activator of Transcription), que luego se transloca al núcleo para activar genes clave en diferenciación y producción láctea.
Caseínas	Principales proteínas de la leche. Su expresión es un marcador de diferenciación alveolar, regulada por STAT5 en respuesta a prolactina.
Lactoglobulina	Proteína de la leche (ausente en humanos, presente en bovinos) usada como marcador experimental de diferenciación en estudios de glándula mamaria.
Quimioquinas (CCL2, CXCL1)	Moléculas señalizadoras que reclutan células inmunes al microambiente tumoral. CCL2 atrae monocitos/macrófagos y CXCL1 neutrófilos, promoviendo inflamación, angiogénesis y metástasis.
Macrófagos asociados al tumor (TAM)	Subtipo de macrófagos reclutados al entorno tumoral. Suelen adoptar un fenotipo pro-tumoral (M2), favoreciendo la

	angiogénesis, supresión inmune y diseminación del cáncer.
Vigilancia inmunológica	Mecanismo mediante el cual el sistema inmune detecta y elimina células anormales o transformadas antes de que formen tumores. Su falla permite el escape tumoral y progresión del cáncer.
Inmunomoduladores	Sustancias que alteran la actividad del sistema inmune, potenciando o suprimiendo respuestas inmunitarias. En cáncer, se usan para reactivar la inmunidad contra células tumorales.
Respuesta inmunitaria tipo Th2	Subtipo de respuesta mediada por linfocitos T helper 2, asociada a producción de anticuerpos, citoquinas (IL-4, IL-5, IL-13) y activación de eosinófilos. En el cáncer, puede favorecer la evasión inmune y progresión tumoral.
Vigilancia inmune	Proceso mediante el cual el sistema inmunológico reconoce y elimina células anómalas o tumorales en etapas tempranas. Su falla permite el crecimiento y escape del cáncer.
Receptores estrogénicos (ER)	Receptores nucleares activados por estrógenos, especialmente ERα y ERβ. Regulan la expresión génica relacionada con proliferación y diferenciación celular. En cáncer de mama, su positividad guía el tratamiento hormonal.

Linfocitos T CD8+	Células del sistema inmune con capacidad citotóxica. Reconocen y destruyen células infectadas o tumorales al inducir apoptosis. Son clave en la respuesta antitumoral y vigilancia inmune.
Entorno inmunosupresor	Microambiente tumoral caracterizado por la presencia de células y moléculas que inhiben la respuesta inmune, como linfocitos T reguladores, TAMs tipo M2, citoquinas inmunosupresoras (TGF-β, IL-10) y expresión de puntos de control inmunitario (PD-L1, CTLA-4). Favorece el escape tumoral y la progresión del cáncer.
Acción inmunitaria antitumoral	Conjunto de respuestas del sistema inmune que identifican y destruyen células tumorales mediante mecanismos citotóxicos, fagocitosis y producción de citoquinas. Involucra células como linfocitos T CD8 +, NK, y macrófagos activados.
Células NK uterinas	Subtipo especializado de células natural killer presente en el endometrio durante el embarazo. Regulan la placentación y vascularización, pero en contextos tumorales pueden tener funciones inmunosupresoras o antitumorales según el microambiente.
Macrófagos M2	Subtipo de macrófagos con fenotipo antiinflamatorio e inmunosupresor. Promueven angiogénesis, remodelación tisular y escape tumoral. Son predominantes en tumores como macrófagos asociados al tumor (TAMs).

Células dendríticas tolerogénicas	Células presentadoras de antígeno que inducen tolerancia en lugar de activar una respuesta inmune. En el cáncer, contribuyen a la evasión inmune promoviendo anergia o expansión de linfocitos T reguladores.
Linfocitos T reguladores	Subpoblación de linfocitos CD4 + que expresan FOXP3. Mantienen la tolerancia inmunológica y previenen respuestas autoinmunes. En cáncer, su acumulación en el microambiente tumoral favorece la evasión inmune al suprimir la acción de linfocitos T efectores.
β-hCG hiperglicosilada (Subunidad beta de la hormona gonadotropina coriónica humana)	Variante de la hormona gonadotropina coriónica humana con mayor cantidad de residuos de carbohidratos. Se asocia a procesos invasivos y proliferativos, y está implicada en la progresión de ciertos tumores, incluyendo cánceres ginecológicos y de mama.
Expresión de MhC (Complejo mayor de histocompatibilidad)	Moléculas presentes en la superficie de las células que presentan antígenos al sistema inmune. El MHC clase I presenta antígenos a linfocitos T CD8 +, y el MHC clase II a T CD4 +. Su disminución o pérdida en células tumorales permite evadir la vigilancia inmunológica.
Moléculas de coestimulación	Proteínas que se expresan en la superficie de células presentadoras de antígeno y que son necesarias para activar completamente a los linfocitos T.

Escape inmune tumoral	Conjunto de mecanismos por los cuales las células cancerosas evaden la detección y destrucción por el sistema inmune. Incluye pérdida de MHC, secreción de citoquinas inmunosupresoras, expresión de puntos de control inmunitarios (como PD-L1) y reclutamiento de células inmunorreguladoras.
Linfocitos citotóxicos CD8+	Subpoblación de células T que reconocen antígenos presentados por MHC clase I en células tumorales o infectadas. Inducen apoptosis mediante liberación de perforinas y granzimas, siendo fundamentales en la respuesta inmunitaria antitumoral.
Macrófagos M1	Subtipo de macrófago con perfil proinflamatorio y antitumoral. Se activan en respuesta a IFN-γ y secretan citoquinas como IL-12 y TNF-α, favoreciendo la eliminación de células tumorales y la activación de linfocitos T.
Proliferación celular	Proceso mediante el cual las células se dividen para generar nuevas células. En el cáncer, este proceso está desregulado, lo que permite un crecimiento tumoral excesivo.
Migración celular	Movimiento de células desde un lugar a otro, fundamental en procesos como desarrollo embrionario, reparación tisular y metástasis tumoral. En cáncer, facilita la invasión a tejidos adyacentes.

Muerte celular	Proceso fisiológico por el cual las células dejan de funcionar y son eliminadas. Incluye apoptosis (programada), necrosis y autofagia. La resistencia a la apoptosis es una característica del cáncer.
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Moléculas que estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos. El VEGF es clave en tumores para asegurar oxígeno y nutrientes al tejido canceroso.
Marcadores de evasión inmune (PD-L1)	Es una proteína expresada en la superficie de células tumorales y algunas células inmunes. Al unirse a su receptor PD-1 en linfocitos T, inhibe su activación y proliferación, lo que permite al tumor evadir la respuesta inmune. Es un blanco terapéutico en inmunoterapia con inhibidores de puntos de control.
Amphiregulin	Es una proteína señalizadora que se une al receptor EGFR para activar la proliferación celular. En el cáncer de mama, especialmente ER+, su sobreexpresión favorece el crecimiento del tumor y puede participar en la resistencia a terapias hormonales.
Intravasarse	Acción por la cual las células, especialmente células tumorales, atraviesan la membrana basal y penetran en el interior de vasos sanguíneos o linfáticos, permitiendo su diseminación hacia otras partes del cuerpo.

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS DE TITULACIÓN

1. Identificación del autor.

Nombre (s): Martina Paz Alfaro Carrasco (M.A.), Fernanda Del Pilar Morales Moreira (F.M.), Ashlie Constanza Polett Navarrete (A.N), Emilio José Silva Riquelme (E.S.).
Dirección: Lota 2465, 7510602 Providencia, Región Metropolitana
Teléfono: 946627955 (M.A.); +56935309800 (F.M.); 940302415 (A.N.); Email:
malfaroc2@correo.uss.cl (M.A.), fmoralesm6@correo.uss.cl (F.M.);
anavarreten2@correo.uss.cl (A.N); esilvar2@correo.uss.cl (E.S.).

2. Identificación del Trabajo de Titulación.

Título: INFLUENCIA HORMONAL Y FÍSICA DEL EMBARAZO EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA
Facultad: Ciencias Para el Cuidado de la Salud
Carrera: Obstetricia
Título o grado al que opta : Licenciado en Obstetricia
Profesor guía: Dr. Hugo González
Fecha de entrega: 12 de Noviembre 2025

3. A través del presente formulario se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Autorizo su publicación (marcar con una X según corresponda).

<input checked="" type="checkbox"/>	Inmediata.
	Desde esta fecha: _____ (mes/año).
	NO autorizo su publicación completa, solo resumen y metadatos.

Nombre, firma y Rut autor (es).

Martina Paz Alfaro Carrasco		21.223.808-2
Fernanda Del Pilar Morales Moreira		19.742.200-9
Ashlie Constanza Polett Navarrete		20.922.576-K
Emilio José Silva Riquelme		20.777.237-2