



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA**

**TRABAJO TERMINAL**

“Correlación del número de vesículas extracelulares y cáncer de mama en pacientes con BIRADS 4-5”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

**DIANA KAREN LEÓN MUÑOZ**

**M.C. ESP. DIANA PAULINA LEONEL LOZADA**  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

**DRA EN C. MÓNICA SIERRA MARTÍNEZ**  
DOCTORA EN CIENCIAS  
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE 2025



**Dirección de Planeación de Enseñanza e Investigación  
Subdirección de investigación  
Ixtapaluca, Estado de México, a 20 de octubre del 2025  
Oficio No. IB/CHRAEI/DPEI/ 3906/2025  
Asunto: Carta de liberación de proyecto terminal**

**A QUIEN CORRESPONDA  
PRESENTE**

Para efectos administrativos que haya lugar, me permito certificar que a la Dra. Diana Karen León Muñoz, médico residente de 4to año de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia correspondiente al ciclo académico 2022-2026, con aval académico de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH) concluyó satisfactoriamente su Proyecto Terminal para la obtención del Título de Médico Especialista, que lleva por título: "Correlación del número de vesículas extracelulares y cáncer de mama en pacientes con BIRADS 4-5".

Por lo anterior, para efectos que convengan a la interesada se emite la presente carta de liberación e impresión del proyecto final.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.



**IMSS BIENESTAR**  
**HOSPITAL REGIONAL  
ALTA ESPECIALIDAD**  
IXTAPALUCA

**ATENTAMENTE**

Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

22 OCT 2025

**COORDINACIÓN**

**DR. MANUEL FELIPE APORTELA RODRÍGUEZ**  
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DEL  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD  
DE IXTAPALUCA

**DR. RAFAEL GARCÍA RASCÓN**  
DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE  
IXTAPALUCA

**M.C. ESP. Y SUB-ESP. PEDRO JOSÉ CURI**  
**CURI**  
RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE POSGRADO

**M.C. ESP. XÓCHITL RAMÍREZ MAGAÑA**  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**M. C. ESP. DIANA PAULINA LEONEL LOZADA**  
DIRECTORA DE TRABAJO TERMINAL

**DRA. EN C. MONICA SIERRA MARTÍNEZ**  
CODIRECTORA DE TRABAJO TERMINAL

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“Correlación del número de vesículas extracelulares y cáncer de mama en pacientes con BIRADS 4-5”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA QUE SUSTENTA LA MÉDICO CIRUJANO:

**DIANA KAREN LEÓN MUÑOZ**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2025

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**M.C. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ VERA**  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA**  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.

**DR. EN C. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ**  
COORDINADOR DE LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

**POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA**

**DR. MANUEL FELIPE APORTELA RODRÍGUEZ**  
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE IXTAPALUCA

**DR. RAFAEL GARCÍA RASCÓN**  
DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

**M.C. ESP. XÓCHITL RAMÍREZ MAGAÑA**  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**M.C. ESP. DIANA PAULINA LEONEL LOZADA**  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

**DRA EN C. MÓNICA SIERRA MARTÍNEZ**  
DOCTORA EN CIENCIAS  
COORDINADORA DEL TRABAJO TERMINAL



**HOSPITAL REGIONAL  
ALTA ESPECIALIDAD**  
IXTAPALUCA

**COORDINACIÓN**

Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

22 OCT 2025

Dirección de Enseñanza  
e Investigación

Handwritten signatures in blue ink over horizontal lines, corresponding to the names of the individuals mentioned in the text.

## **AGRADECIMIENTOS**

A las personas más importantes de mi vida: Mi familia.

Mamá y Papá: por siempre estar ahí, por preocuparse por mí, por apoyarme, gracias por cuidarme, así sea a la distancia les agradezco todo su amor.

A mis hermanos por hacerme saber que nunca estoy sola.

Por acompañarme en el camino, por los viajes hasta el hospital, no saben lo mucho que les agradezco, su cariño y su tiempo.

A Silvino: Gracias por todo el amor, por decidir acompañarme en este proceso y estar a mi lado.

A todos ustedes: recuerden que los amo mucho.

No menos importante: a mí, por jamás desistir, no importa que tan difícil sea el camino, saber que pude, puedo y podre.

## **I.ÍNDICE GENERAL**

<b>I. ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>5</b>
<b>II. ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>8</b>
<b>III. ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>9</b>
<b>IV. ABREVIATURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>IV.I GLOSARIO DE TÉRMINOS .....</b>	<b>11</b>
<b>V. RESUMEN .....</b>	<b>15</b>
<b>VI. ABSTRAC.....</b>	<b>19</b>
<b>VII. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>22</b>
<b>VII.I INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>VII.II CÁNCER DE MAMA .....</b>	<b>24</b>
<b>VII.III FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANCER DE MAMA .....</b>	<b>22</b>
<b>VII.IV VÉSICULAS EXTRACELULARES.....</b>	<b>25</b>
<b>VII.V ESTUDIO DE IMAGEN EN CÁNCER DE MAMA.....</b>	<b>28</b>
<b>VIII. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>32</b>

<b>X. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>32</b>
<b>XI. HIPÓTESIS.....</b>	<b>32</b>
<b>XII. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPÉCIFICOS .....</b>	<b>33</b>
<b>XIII. METODOLOGÍA .....</b>	<b>33</b>
<b>XIII.I DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>33</b>
<b>XIII.II SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>XIII.III CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>XIII.IV CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>XIII.V CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>XIV. MARCO MUESTRAL .....</b>	<b>34</b>
<b>XV.TAMAÑO DE LA MUESTRA.....</b>	<b>35</b>
<b>XVI. MUESTREO.....</b>	<b>35</b>
<b>XVII. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES .....</b>	<b>37</b>
<b>XVIII. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN .....</b>	<b>39</b>
<b>XIX.ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>40</b>
<b>XX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>40</b>

<b>XXI. RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>XXII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>XXIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>XXIV. REFERENCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>XXV. ANEXOS.....</b>	<b>52</b>

## II. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Número estimado de casos nuevos.....	22
Figura 2: Defunciones registradas por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más del periodo 2015-2024 .....	23
Figura 3: Formación de vesículas extracelulares.....	26
Figura 4: Microscopia electrónica de transmisión de vesículas de paciente sana.....	37
Figura 5: Microscopia electrónica de transmisión de vesículas de paciente con neoplasia .....	37
Figura 6: Distribución por edad de acuerdo con resultado de patología .....	40
Figura 7: Promedio de edad de acuerdo con resultado de patología.....	41
Figura 8: Promedio del peso corporal.....	41
Figura 9: Promedio de IMC en pacientes sanas y pacientes con neoplasia ....	42
Figura 10: Porcentaje de acuerdo con el IMC de pacientes sana .....	43
Figura 11: Relación de pacientes con neoplasia y DM .....	43
Figura 11: Concentración de VE en mujeres sanas y con neoplasia .....	46

### III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Subtipos moleculares del cáncer de mama .....	25
Tabla 2: Clasificación BIRADS, riesgos de malignidad por categoría y conducta recomendada de acuerdo con resultado .....	30
Tabla 3: Posibles resultados de patología .....	31
Tabla 4: Definición operacional de variables .....	37
Tabla 5: Características clínicas y antropométricas de las participantes según la presencia de neoplasia .....	44
Tabla 6: Correlación entre la concentración de vesículas extracelulares y la clasificación BIRADS. ....	47

#### **IV. ABREVIATURAS**

OMS: Organización mundial de la salud.

PAHO: Organización panamericana de la salud.

VE: Vesículas extracelulares

RM: Resonancia magnética

RP: Receptor de progesterona

RE: Receptor de estrógeno

Ki 67: Índice de proliferación celular Ki-67

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

IARC: Agencia internacional para la investigación del cáncer

IMC: índice de masa muscular

NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer

GLOBOCAN: The Global Cancer Observatory (Observatorio Global de Cáncer)

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

CDIS: Carcinoma ductal in situ.

BRCA: Breast CAncer genes

BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System (Sistema de Reporte y Datos en imagen Mamaria del ACR)

ACR: American College of Radiology (Colegio Americano de Radiología)

DM: Diabetes Mellitus

HTA: Hipertensión Arterial

## IV.I. GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACS/American Cancer Society: Organización científica y de salud pública de Estados Unidos enfocada en control del cáncer.

BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System): Sistema del Colegio Americano de Radiología, que estandariza terminología, estructura del informe y categorías desde el 0 hasta el 6 en mastografía, ultrasonido y resonancia magnética, con conducta clínica asociada.

Biopsia guiada por imagen: Obtención de tejido mamario usando el ultrasonido para confirmar el diagnóstico histopatológico.

Biopsia líquida: Evaluación de biomarcadores en fluidos como puede ser sangre para diagnóstico y/o monitoreo.

Cáncer de mama ductal: Neoplasia originada en el epitelio de los conductos mamarios.

Cáncer de mama lobular: Neoplasia originada en los lóbulos productores de leche.

Carcinoma ductal in situ (CDIS/DCIS): Proliferación neoplásica no invasiva confinada al conducto, sin infiltración del estroma; puede progresar a carcinoma invasor si atraviesa la membrana basal.

Carcinoma ductal invasor (CDI): Neoplasia que infiltra el estroma mamario y puede metastatizar.

Categoría BI-RADS 4 (A/B/C): Hallazgo sospechoso con probabilidad de malignidad >2% y <95%; indica biopsia.

Categoría BI-RADS 5: Hallazgo altamente sugestivo de malignidad ( $\geq 95\%$ ); indica

biopsia y preparación terapéutica.

Concordancia radiopatológica: Coherencia entre el hallazgo de imagen y el resultado histopatológico; si es discordante, se reconsidera el manejo o la necesidad de estudios complementarios.

Costo directo: Gasto sanitario atribuible a diagnóstico, hospitalización, cirugía, fármacos, insumos, honorarios del personal de salud y procedimientos necesarios.

Costo indirecto: Pérdidas de productividad, incapacidades, ausentismo y gastos no médicos como pueden ser transporte y estancia.

RE (Receptor de estrógeno): Biomarcador nuclear que define subtipos y orienta terapéutica hormonal.

GLOBOCAN (The Global Cancer Observatory): Plataforma de la Agencia internacional para la investigación del cáncer, con estimaciones globales de incidencia y mortalidad por cáncer.

HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2): Receptor de membrana; su sobreexpresión/amplificación define subtipos HER2 positivos con terapias dirigidas específicas.

IARC (International Agency for Research on Cancer): Agencia de la Organización mundial de la salud que produce evidencia y perfiles de cáncer.

Ki-67: Índice de proliferación tumoral; contribuye a la clasificación y al pronóstico.

Mastografía: Estudio de rayos X de la mama, que detecta anomalías en el tejido mamario, principalmente los que no son palpables o visibles.

OMS (Organización Mundial de la Salud): Organismo internacional que emite datos globales y recomendaciones sanitarias, ocupándose de temas importantes en salud en todo el mundo.

PAHO (Pan American Health Organization): Oficina regional de la organización mundial de la salud para las Américas que trabaja para controlar enfermedades y fortalecer los sistemas de salud.

RP (Receptor de progesterona): Biomarcador nuclear complementario al receptor de estrógenos que tiene como finalidad, clasificar subtipos y decidir terapias con base en los resultados.

Resonancia magnética: Estudio de imagen que utiliza un campo magnético y ondas de radio produciendo una imagen detallada de los órganos y tejidos, aportando información sobre extensión del tumor, localización del primario y respuesta a neoadyuvancia.

Tamizaje: Considerado como una estrategia de salud para la búsqueda de enfermedad en personas asintomáticas para detectar de manera temprana cáncer y reducir mortalidad.

Ultrasonido: Prueba de imagen no invasiva que utiliza ondas de alta frecuencia, creando imágenes, es considerado el estudio de primera línea en pacientes menores de 30 años con masa palpable, también es usado como complemento diagnóstico y útil en la biopsia guiada.

Vesículas extracelulares: Partículas membranosas liberadas por todas las células (tumorales y no tumorales) con diferentes orígenes y tamaños que transportan

proteínas, lípidos y ácidos nucleicos.

## **V. RESUMEN**

### **ANTECEDENTES**

El cáncer de mama es actualmente el tumor más diagnosticado en mujeres a nivel mundial. Las estimaciones, sugieren un incremento en 2050, impulsado por el envejecimiento poblacional, el mayor uso como tamizaje, y el aumento de los factores de riesgo metabólicos y hormonales en las pacientes (Organización mundial de la salud, [OMS] 2025).

Los estudios de imagen siguen siendo parte fundamental del tamizaje y como estudios de primera línea en caso de presencia de masa palpable, cada uno tiene indicaciones para su uso. La interpretación ya tiene directrices claras y de acuerdo al resultado se determinará la necesidad de toma de biopsia para un diagnóstico definitivo, en base a su histología y subtipo molecular se llevará a cabo el mejor manejo y tratamiento.

En los últimos años, las vesículas extracelulares (VE) han emergido como biomarcadores y mediadores de progresión tumoral, tienen participación en la remodelación del microambiente, angiogénesis, evasión inmune y resistencia terapéutica; (Liu et al., 2024; Li et al., 2025; Muttiah et al., 2024).

La detección de VE en plasma sugiere factibilidad y monitoreo mediante biopsia líquida (Wilhelm et al., 2025). Se está explorando la utilidad de las VE como biomarcadores, donde no haya acceso a estudios de imagen, con su posible uso como medio de tamizaje, sin embargo, aún falta mayor evidencia para la viabilidad de este tipo de pruebas. (Cabeza et al. (2025)

## **OBJETIVOS.**

El presente estudio tuvo como objetivo analizar la posible asociación entre el número de VE en plasma con el diagnóstico histopatológico en mujeres con hallazgos por estudio de imagen de acuerdo con el Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) 4-5, así como plantear la posibilidad de su utilidad como biomarcadores complementarios en el cáncer de mama.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realizó un estudio transversal, prospectivo y analítico en mujeres mayores de 18 años atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, con hallazgos por imagen clasificados como BIRADS 4-5.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, incluyendo a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron consentimiento informado.

De cada participante se obtuvo una muestra de sangre periférica, la cual fue centrifugada en centrifugaciones seriadas, así como una ultracentrifugación a 110,000 g durante 90 minutos a 4 °C para el aislamiento de las VE. Las fracciones obtenidas se suspendieron en 80-100 µL de solución isotónica estéril, posteriormente la cuantificación y caracterización de las VE se efectuó mediante Nanoparticle Tracking Analysis con el equipo NanoSight NS300 (Malvern Instruments Ltd.), utilizando un láser de 488 nm y videos de 60 segundos procesados con el software Nanoparticle Tracking Analysis 3.0, que determina el tamaño y la concentración de las partículas en suspensión.

Adicionalmente, se realizó microscopía electrónica de transmisión para la evaluación morfológica de las VE.

## **RESULTADOS.**

Se analizaron un total de 8 pacientes, de las cuales cinco correspondieron al grupo control de mujeres sanas y tres al grupo con diagnóstico confirmado de cáncer de mama.

La edad promedio fue mayor en el grupo con neoplasia ( $54.7 \pm 4.9$  años) en comparación con el grupo sano ( $30.2 \pm 4.2$  años), sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.566$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas en peso, talla o índice de masa corporal (IMC); las pacientes con cáncer tendieron a presentar mayor frecuencia de comorbilidades, principalmente diabetes mellitus (DM) tipo 2 e hipertensión arterial (HTA)

El análisis mediante Nanoparticle Tracking Analysis mostró valores comparables en el número y tamaño promedio de VE entre los grupos con y sin neoplasia, sin encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de cáncer de mama y la concentración de VE plasmáticas.

En conjunto, los resultados sugieren que, aunque no se evidenció una relación directa entre el diagnóstico de cáncer de mama y el número de VE, factores como la edad, el estado nutricional y las comorbilidades metabólicas podrían influir en los resultados.

## **CONCLUSIONES.**

Aunque no existe una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de cáncer de mama y el número de VE, pueden existir factores asociados, como el estadio tumoral y el tipo histológico.

Se destaca la necesidad de ampliar el tamaño de muestra y considerar variables clínicas adicionales para establecer con mayor precisión el papel potencial de las VE como biomarcadores diagnósticos o pronósticos de la enfermedad.

## VI. ABSTRACT

### BACKGROUND

Breast cancer is currently the most frequently diagnosed malignancy among women worldwide. Global estimates suggest a steady increase by 2050, driven by population aging, the widespread use of screening programs, and the growing prevalence of metabolic and hormonal risk factors (World Health Organization [WHO], 2025).

Imaging studies remain essential tools for screening and first-line evaluation in the presence of a palpable mass, each with specific clinical indications. Interpretation follows standardized guidelines, and depending on the results, a biopsy may be indicated for definitive diagnosis. Based on histology and molecular subtype, the most appropriate treatment and management are determined. In recent years, extracellular vesicles (EVs) have emerged as promising biomarkers and mediators of tumor progression, participating in microenvironment remodeling, angiogenesis, immune evasion, and therapy resistance (Liu et al., 2024; Li et al., 2025; Muttiah et al., 2024). The detection of EVs in plasma supports their feasibility for monitoring through liquid biopsy (Wilhelm et al., 2025). Current research explores their potential diagnostic role, particularly in settings where access to imaging is limited, although further evidence is needed to confirm the viability of such approaches (Cabeza et al., 2025).

## **OUTCOME.**

This study aimed to analyze the possible association between the number of plasma EVs and histopathological diagnosis in women with imaging findings categorized as Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) 4-5, as well as to assess their potential utility as complementary biomarkers in breast cancer.

## **MATERIAL AND METHODS**

A cross-sectional, prospective, and analytical study was conducted in women over 18 years of age treated at the Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, presenting imaging findings classified as BIRADS 4-5. Sampling was non-probabilistic and convenience-based, including patients who met the inclusion criteria and signed informed consent. Peripheral blood samples were collected and subjected to serial centrifugations and ultracentrifugation at 110,000 g for 90 minutes at 4 °C for EV isolation. The obtained fractions were resuspended in 80-100 µL of sterile isotonic solution. Quantification and characterization of EVs were performed using Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) with a NanoSight NS300 (Malvern Instruments Ltd.), employing a 488 nm laser and 60-second videos analyzed with NTA software version 3.0, which determines particle size and concentration in suspension. Additionally, Transmission Electron Microscopy (TEM) was performed to evaluate EV morphology

## **RESULTS.**

A total of eight participants were analyzed: five healthy controls and three patients with confirmed breast cancer. The mean age was higher in the cancer group ( $54.7 \pm 4.9$  years) compared to the healthy group ( $30.2 \pm 4.2$  years), without statistically significant differences ( $p = 0.566$ ). No significant differences were found in weight, height, or body mass index (BMI). However, patients with cancer tended to have a higher BMI and a greater frequency of comorbidities, mainly type 2 diabetes mellitus (DM2) and hypertension (HTN). NTA analysis showed comparable values in EV number and mean size between groups, with no statistically significant association between breast cancer diagnosis and plasma EV concentration. Overall, the findings suggest that although no direct relationship was observed between breast cancer diagnosis and EV count, factors such as age, nutritional status, and metabolic comorbidities may influence these results.

## **CONCLUSIONS.**

Although no statistically significant association was found between breast cancer diagnosis and EV concentration, tumor stage and histological subtype may play an important role. Future studies with larger sample sizes and the inclusion of additional clinical variables are needed to better define the potential role of EV as diagnostic or prognostic biomarkers in breast cancer.

## VII. MARCO TEÓRICO

### VII.I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es actualmente el cáncer más diagnosticado en mujeres a nivel mundial y causó 670 000 muertes en 2022 (OMS,2025).

Las estimaciones globales de Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) reportan 2.3 millones de casos nuevos en 2020, el cáncer de mama superó al de pulmón en incidencia (Sung et al., 2021).

Proyecciones recientes anticipan un incremento sustancial de la carga para 2050, impulsado por el envejecimiento poblacional, la detección ampliada y los factores de riesgo compartidos (OMS, 2025).

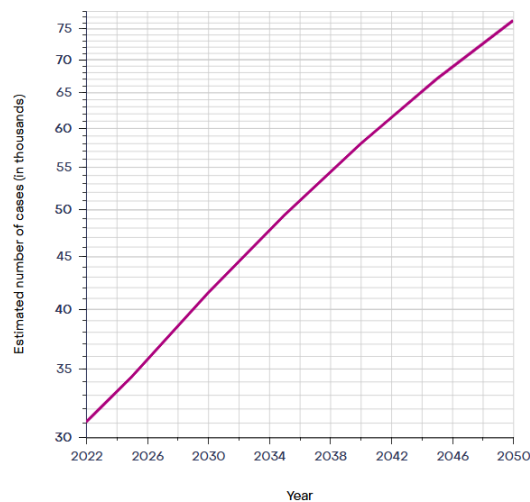


Figura 1. Número estimado de casos nuevos de 2022 a 2050, en mujeres, edad de 0-85, México- Fuente: GLOBOCAN 2025.

En México, el cáncer de mama constituye una de las principales causas de muerte

por cáncer en mujeres; perfiles regionales muestran tasas ajustadas relevantes y una marcada heterogeneidad estatal. (Organización Panamericana de la Salud [PAHO], 2024) (4)

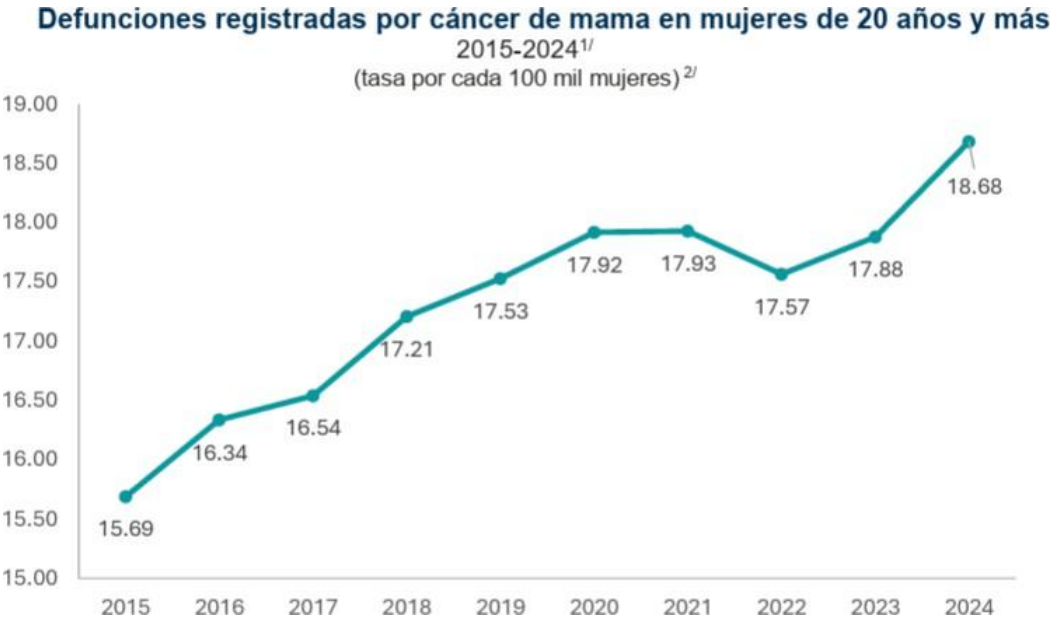


Figura 2. Defunciones registradas por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más del periodo 2015-2024. Fuente: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

Estadísticas de Defunciones Registradas, 2024.

Análisis nacionales han documentado que, si bien la mortalidad por cáncer en conjunto tiende a disminuir, el cáncer de mama se mantiene entre los más frecuentes en mujeres (IARC/GLOBOCAN, 2024).

El cáncer de mama tiene repercusión económica, sobre los sistemas de salud y población afectada por esta patología, los cuales se pueden dividir en gastos

directos que corresponden al diagnóstico, estancia hospitalaria, tratamiento médico y en ocasiones cirugías, e indirectos que impactan en la población como incapacidades, ausentismos, y los gastos propios que realizan los pacientes como transporte, estancia y en múltiples ocasiones costos propios del tratamiento (Organization for Economic Co-operation and Development, 2024).

Estudios nacionales reportan un costo promedio por paciente en un tercer nivel de \$99,280 MXN en estadios tempranos vs \$148,024 MXN en estadios avanzados, lo que corrobora el elevado gasto por caso, y el beneficio económico del diagnóstico temprano (Montiel-Jarquín *et al.*, 2023).

## **VII.II. CÁNCER DE MAMA**

El cáncer es un grupo de enfermedades que presentan una masa de células con crecimiento y replicación sin control y son capaces de invadir otras partes del cuerpo diferentes a las de su origen (Hanahan & Weinberg, 2011).

Según su origen, el cáncer de mama se clasifica en ductal o lobular: es ductal cuando la proliferación celular ocurre en el epitelio de los conductos mamarios, y lobular cuando el crecimiento se localiza en los lóbulos productores de leche.

El carcinoma ductal in situ (CIDS) es una neoplasia no invasiva, ya que no infiltra los tejidos circundantes. Sin embargo, puede progresar a carcinoma ductal invasor si las células atraviesan la membrana basal del conducto e invaden el parénquima adyacente. (Oliveira *et al.*, 2016).

El cáncer de mama también se clasifica de acuerdo con los marcadores moleculares, que son proteínas que se encuentran en el núcleo celular o en la superficie de las células, principalmente el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP) y la proteína HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) que es receptora de factores de crecimiento y se ha asociado a la aparición de cáncer de mama. (Parise & Caggiano, 2014).

Este recomendado al conocer la positividad a neoplasia, determinar los RE, PR, Ki-67 y el receptor HER2, así como los genes BReast CAncer (BRCA) en el cáncer de mama HER2-negativo, para clasificar el subtipo molecular que exprese el tumor e iniciar el tratamiento con diferentes terapias. (Colomer, R., et al. (2024).

<b>Subtipo</b>	<b>ER</b>	<b>PR</b>	<b>HER2</b>	<b>Ki-67 (orientativo)</b>	<b>Rasgos clínicos</b>
Luminal A	+	+	–	Bajo	Mejor pronóstico
Luminal B	+	±	-/+	Alto	Mayor proliferación
HER2+	–	–	+	Variable	Candidata anti-HER2
Triple negativo	–	–	–	Alto	Agresivo

Tabla 1. Subtipos moleculares del cáncer de mama

### VII.III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CANCER DE MAMA

Existen múltiples factores de riesgo ya ampliamente documentados asociados al cáncer de mama como pueden ser la edad, aproximadamente entre los 50 y 59 años hay un aumento de casos, exposición prolongada a hormonas esteroideas

como pueden ser pacientes nuligestas, con inicio de menstruación antes de los 12 años y cese después de los 55 años, no exposición a lactancia materna postparto, uso o ingesta de anticonceptivos o terapia sustitutiva hormonal, antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, aumento en la densidad mamaria, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, sobrepeso u obesidad y presencia de mutaciones en genes (Pérez Zumano et al., 2009).

#### VII.IV. VÉSICULAS EXTRACELULARES.

Las VE son partículas membranosas liberadas por células (tumoraes y no tumorales) que transportan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos; incluyen exosomas, microvesículas y otras subpoblaciones. (Théry et al., 2018).

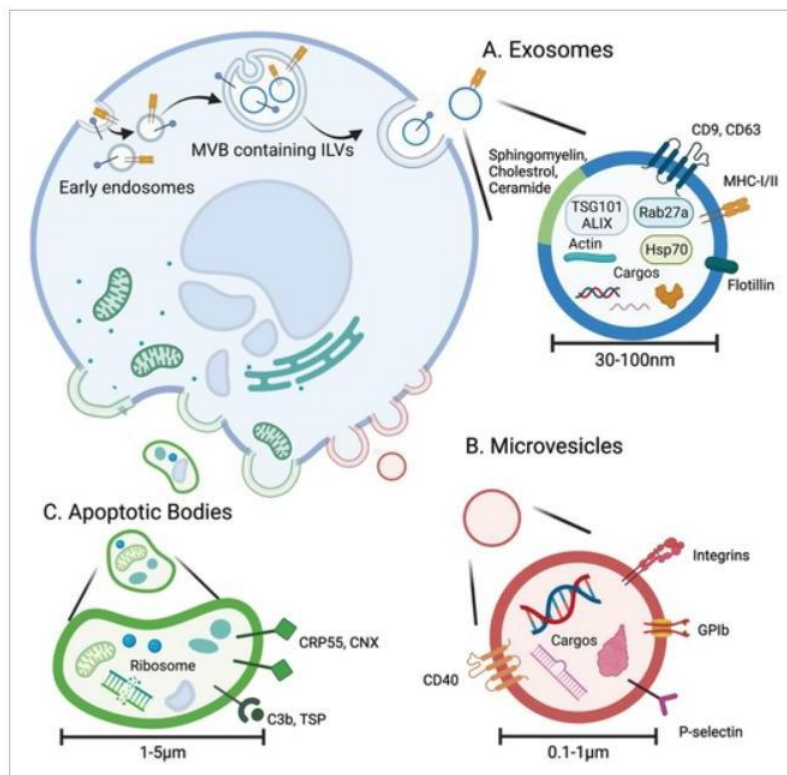


Figura 3. Formación de vesículas extracelulares, Fuente: Exosome Processing and

Characterization Approaches for Research and Technology Development (2022).

Las VE tumorales participan en remodelación del microambiente, evasión inmune, angiogénesis, metástasis y resistencia a fármacos; transfieren receptores y señales que activan vías pro-tumorales en células diana (Liu et al., 2024; Li et al., 2025; Muttiah et al., 2024).

Revisiones sistemáticas y estudios traslacionales señalan que niveles circulantes de VE y su carga tienen potencial diagnóstico, pronóstico y de monitoreo (Shi et al., 2024; Asleh et al., 2023; Maqsood et al., 2024; Linares-Rodríguez et al., 2025).

Las VE circulantes son candidatas para diagnóstico, pronóstico y monitoreo por su accesibilidad en sangre y su capacidad para reflejar el estado molecular del tumor. Avances metodológicos han mostrado la detección de EV HER2+ en plasma (Wilhelm et al., 2025).

Por lo tanto, existe la posibilidad de que la concentración de VE en sangre pueda usarse como biomarcadores y como otro método de tamizaje en lugares donde no se cuenten con mastógrafo o ultrasonido, que también son métodos diagnósticos dependientes de disponibilidad y personal capacitado para su uso e interpretación.

## **VII.V. ESTUDIOS DE IMAGEN PARA CÁNCER DE MAMA.**

### **Ultrasonido**

El ultrasonido es el método de primera línea para el diagnóstico de cáncer de mama, es principalmente usado en pacientes menores de 30 años con masas palpables, de acuerdo con el resultado se puede continuar con otro método o realizar biopsia de mama, también es usado como complemento de la mastografía cuando el resultado es incompleto. (ACR, 2023)

Algunas de sus ventajas son el no uso de radiación, posibilidad de seguimiento de patología mamaria, mayor disponibilidad que el mastógrafo, uso para toma de biopsias guiadas, mientras que sus limitaciones son principalmente dependencia de operador, e interpretación de resultados.

### **Mastografía**

Un tamizaje consiste en realizar diversos estudios a pacientes asintomáticas con la finalidad de detectar enfermedad tempranamente, reducir mortalidad, mejorar el pronóstico al dar tratamiento oportuno y consecuentemente disminuir costos totales.

La mastografía es un método de imágenes de rayos X, utilizado para examinar la mama, es base de tamizaje en la población con riesgo promedio o con masa palpable, que permite el diagnóstico temprano, está recomendada a partir de los 40-74 años (U.S. Preventive Services Task Force, 2024)

Es el único método que ha demostrado una disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 al 30% en la población tamizada (Navarro et al., 2021).

Algunas limitantes pueden ser la densidad mamaria, el número de equipos

disponibles en el país, que presenten fallas o averíos o que existan mastógrafos que no se empleen a su máxima capacidad, otra limitante es el personal disponible y capacitado para su manejo y el personal que interpreta los resultados. (Sollozo-Dupont et al., 2022).

Otros son la radiación de baja dosis y compresión (molestia), aunque el riesgo radiológico es muy bajo comparado con el beneficio (U.S. Preventive Services Task Force, 2024).

### **Resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) es el estudio de imagen con mayor sensibilidad para detectar cáncer de mama, solo es usado en pocos pacientes para valorar extensión tumoral, respuesta de neoadyuvancia, y localizar ocultos primarios. (ESMO Guidelines Committee, 2024).

Su mayor desventaja y por lo cual no es utilizada como método diagnóstico inicial es el costo, tiempo y menor disponibilidad de equipos.

### Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)

¿Qué es BIRADS y para qué sirve?

De acuerdo con el American College of Radiology (ACR), el (BIRADS® es un sistema estandarizado que unifica la terminología, la estructura del informe, el esquema de evaluación final y las recomendaciones de manejo en mamografía, ultrasonido y RM. Su objetivo es mejorar la comunicación entre radiólogos y clínicos, facilitar la auditoría de calidad y vincular cada categoría con una conducta clínica específica. (ACR, s. f.)

El sistema permite estructurar un informe que organiza los hallazgos, de acuerdo con la forma, orientación, patrones ecogénicos, calcificaciones y concluye con una categoría, la cual determina el manejo de las lesiones.

<b>BI-RADS</b>	<b>Descripción</b>	<b>Riesgo de malignidad (%)</b>	<b>Conducta recomendada</b>
<b>0</b>	<b>Estudio incompleto: se requieren proyecciones adicionales o comparación con estudios previos.</b>	<b>No aplica</b>	<b>Repetir imágenes, ultrasonido, RM o recuperar estudios previos.</b>
<b>1</b>	<b>Negativo</b>	<b>0%</b>	<b>Continuar tamizaje rutinario según edad y riesgo.</b>
<b>2</b>	<b>Hallazgos benignos</b>	<b>0%</b>	<b>Continuar tamizaje habitual.</b>
<b>3</b>	<b>Probablemente benigno</b>	<b>&lt; 2%</b>	<b>Seguimiento a corto plazo (6 meses) con imagen.</b>
<b>4A</b>	<b>Sospecha baja de malignidad</b>	<b>&gt;2% – ≤10%</b>	<b>Biopsia recomendada.</b>
<b>4B</b>	<b>Sospecha intermedia</b>	<b>&gt;10% – ≤50%</b>	<b>Biopsia recomendada.</b>
<b>4C</b>	<b>Sospecha moderada-alta</b>	<b>&gt;50% – &lt;95%</b>	<b>Biopsia recomendada por alta probabilidad.</b>
<b>5</b>	<b>Altamente sugestivo de malignidad</b>	<b>≥95%</b>	<b>Biopsia y preparación para tratamiento oncológico.</b>
<b>6</b>	<b>Malignidad confirmada histológicamente</b>	<b>100% (confirmada)</b>	<b>Manejo terapéutico oncológico según protocolo.</b>

Tabla 2. Clasificación BIRADS, riesgos de malignidad por categoría y conducta recomendada de acuerdo con resultado.

## Biopsia guiada en BIRADS 4-5

Esta recomendada la toma de biopsia percutánea cuando se cuente con una categoría BIRADS 4-5, por la probabilidad de malignidad (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2025).

El éxito diagnóstico depende de la toma adecuada (aguja, número de cilindros, orientación) y de la concordancia con la imagen, obteniendo un resultado más preciso si es una biopsia guiada por ultrasonido. (Cetin Tunçez et al., 2024) (26)

Grupo	Entidad	Manejo general	Observaciones
<b>Benignos</b>	Fibroadenoma, quistes, necrosis grasa	Conservador/seguimiento	Concordancia imagen-patología
<b>Alto riesgo</b>	ADH, FEA, papiloma, cicatriz radial	Escisión/seguimiento selectivo	-
<b>Malignos</b>	CDI, CDIS	Manejo oncológico	Reportar ER/PR/HER2/Ki-67

Tabla 3. Posibles resultados de patología.

## VIII. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres y una causa mayor de mortalidad y gasto en el sistema de salud. Aunque los estudios de imagen, son la primera línea de tamizaje poblacional y optimizan el diagnóstico en caso de masa palpable o modificaciones en la mama que requieran estudio, su rendimiento se ve limitado por la disponibilidad de equipos, la ubicación de los mismos, el personal operativo y quienes interpretan los resultados, este estudio busca evidenciar si entre

mayor concentración de VE existe asociación con la presencia de cáncer de mama, y si puede aportar utilidad clínica adicional a los métodos de tamizaje convencionales, especialmente en localidades con barreras para el acceso de los mismos.

## **IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad el cáncer de mama es el tumor más diagnosticado en mujeres a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres en México, aunado a los altos costos sanitarios, se requiere de métodos de tamizaje que puedan ser accesibles a toda la población. Surgiendo la necesidad de un método de tamizaje en entornos con recursos limitados o inexistentes.

Se desconoce si la mayor concentración de VE está asociada a la presencia de cáncer.

## **X. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El número de VE circulantes en plasma se asocia con la presencia de cáncer de mama?

## **XI. HIPOTESIS**

El número de VE será mayor en pacientes con cáncer de mama, que el numero en pacientes sanas.

## **XII. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la asociación entre el número de VE circulantes en plasma, y el diagnóstico por patología, en mujeres con BIRADS 4-5.

### **Objetivos específicos**

Cuantificar el número de VE circulantes en plasma en pacientes con BIRADS 4-5

Asociar el número de vesículas con el grupo con reporte de patología con resultado negativo a cáncer de mama.

Asociar el número de vesículas con el grupo con reporte de patología positivo a cáncer de mama

Explorar la relación entre el número de VE y la categoría BIRADS.

## **XIII. METODOLOGÍA**

### **XIII.I. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal, prospectivo y analítico.

### **XIII.II. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

Se tomarán muestras de sangre periférica de mujeres mayores de 18 años, que acudan al Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, donde se corrobore mediante mastografía o ultrasonido categoría por imagen correspondiente a BIRADS 4-5.

El tipo de muestreo será a conveniencia.

### **XIII.III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes mayores de 18 años, que firmen carta de consentimiento informado, con resultado por imagen de BIRADS 4-5 con muestra de sangre periférica obtenida antes de cualquier procedimiento invasivo y antes de iniciar cualquier tratamiento oncológico.

### **XIII.IV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con categoría de BIRADS distinto a 4-5, pacientes con antecedente de cáncer de alguna otra índole, en tratamiento previo oncológico, o con otro tipo de cáncer establecido al momento de la toma de la muestra, con tratamiento que modifique el metabolismo de lípidos. Pacientes que no firmen carta de consentimiento informado.

### **XIII.V. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Muestra procesada fuera de la ventana preanalítica.

Retiro de consentimiento

## **XIV. MARCO MUESTRAL**

El marco muestral está determinado por todas las pacientes atendidas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en el periodo comprendido y que

cumplieron con los criterios de inclusión.

## **XV. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño de la muestra no se determino de manera probabilística, se utilizaron a las pacientes que se captaron en consultas subsecuentes de ginecología, teniendo como limitantes en el periodo de muestra, averíos en el mastógrafo, en 3 ocasiones en el tiempo total para la recolección de datos, falta de agujas trucut para toma de biopsia y falta de insumos en el servicio de patología para el procesamiento de las muestras. Se espera que la muestra sea representativa, para obtener resultados en la población total de 8 pacientes.

## **XVI. MUESTREO**

Se utilizo en muestreo no probabilístico por conveniencia, se incluyeron todas las pacientes en el periodo cumpliendo con los criterios de inclusión, se limito el numero de pacientes a estudiar por las limitantes ya comentada en el periodo comprendido.

### **Aislamiento de VE**

Una vez obtenidas las muestras se centrifugan a 1500 revoluciones por minuto por 15 min a 4° para la recuperación del plasma, posteriormente se realizan centrifugaciones seriadas incrementando las g, seguidas de una ultracentrifugación a 110,000 g por 90 min a 4°, se recupera el sobrenadante y se suspenderá en 80 µL -100 µL de solución isotónica, estéril, hasta este momento la muestra se

almacenará a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su posterior uso y análisis.

### **Análisis de rastreo por Nanopartículas.**

Con las VE obtenidas se realiza una dilución en 100  $\mu\text{L}$  de solución isotónica filtrada y se analizara mediante el equipo NanoSight NS 300 (Malvern Instruments Ltd.) con un laser de 488nm, en un video de 60 segundos, para cada muestra y serán analizados por el Software Nanoparticle Tracking Analysis 3.0, que cuantifica y determina el tamaño de VE en suspensión mediante el seguimiento individual de su movimiento.

### **Microscopia electrónica de transmisión**

Los 80  $\mu\text{L}$  de VE se suspenderán en 100  $\mu\text{L}$  de solución isotónica filtrada, se tomará una alícuota de 30  $\mu\text{L}$  y se colocará en rejillas de cobre cubiertas de carbono al 0.3% por 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se teñirán durante 30 segundos con acetato de uranilo al 2% a temperatura ambiente. Los excesos se retiraron con papel de filtro.

Se analizarán utilizando un microscopio electrónico de transmisión con contraste negativo JEM-1400 (JEOL, Japón) a 80kV acoplado a una cámara digital Veleta (Olympus SIS, Alemania).

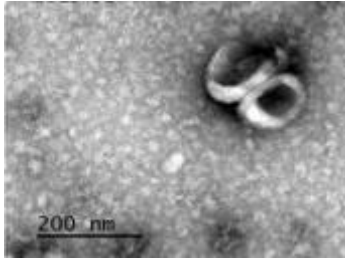


Figura 4. Microscopia electrónica de transmisión de vesículas de paciente sana.

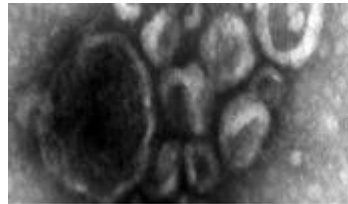


Figura 5. Microscopia electrónica de transmisión de vesículas de paciente con neoplasia.

## XVII. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable.	Escala de medición
Edad.	Independiente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta un momento determinado.	Número de años completos transcurridos desde el nacimiento de un individuo hasta el día de medición.	Cuantitativa continua	Años (años cumplidos).
Peso	Independiente	Medida de la masa total del cuerpo humano, resultado del conjunto de tejidos que lo componen	Se mide en kilogramos y se obtiene utilizando una báscula digital o mecánica calibrada	Cuantitativa continua	Kilogramos

Talla	Independiente	Longitud corporal total desde la planta de los pies hasta el vértice del cráneo	se mide en metros mediante un estadiómetro	Cuantitativa continua	Metros
HTA	Independiente	Trastorno por el cual los vasos sanguíneos tienen persistentemente una tensión elevada. (Definición OMS)	Toma de la presión arterial por medio del esfigmomanómetro definida como una presión sistólica $\geq 140$ mm Hg y presión diastólica $\geq 90$ mm Hg	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
DM	Independiente	Enfermedad crónica que ocurre cuando el cuerpo no produce suficiente insulina o no ejerce su acción, resultando en un aumento en la glucemia	Glucosa en ayunas $\geq 126$ mg/dl; hemoglobina glicada $\geq 6.5\%$ glucosa al azar $\geq 200$ mg/dl con sintomatología (poliuria, polidipsia, pérdida de peso)	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Estado nutricional	Independiente	Condición fisiológica de una persona derivada del equilibrio entre la ingesta y el gasto energético, así como de la adecuada utilización de los nutrientes en el organismo	Se determina mediante el cálculo del IMC. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros. El IMC se analizará como variable continua y como variable categórica para clasificación del estado nutricional	Cualitativa ordinal	(kg/m <sup>2</sup> ) 18.5 - 24.9 normal 25.0-29.9 sobrepeso: 30.0-34.9 obesidad grado I 35.0-39.9 Obesidad grado II >40 Obesidad grado III
BIRADS	Independiente	Sistema estandarizado del ACR que clasifica los hallazgos mamográficos en categorías según su grado de sospecha de malignidad	Asignación de una categoría numérica de acuerdo con los criterios del ACR. Para análisis, se agruparán en sanas y con neoplasia.	Cualitativa ordinal	0- Evaluación incompleta 1-Negativo 2-Hallazgos benignos 3- Probablemente benigno 4- Sospechoso de malignidad 5- Altamente sugestivo de malignidad

					6-Malignidad confirmada por biopsia
Diagnóstico de neoplasia	Dependiente	Identificación de una proliferación celular anormal en el tejido mamario, caracterizada por la pérdida del control del crecimiento celular, la alteración de la arquitectura	Confirmación histopatológica mediante biopsia	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Concentración sérica de VE	Dependiente	Estructuras membranosas esféricas liberadas por células que transportan proteínas y ácidos nucleicos, reflejando el estado fisiológico o patológico celular	Partículas submicrométricas aisladas del suero mediante centrifugación diferencial y cuantificadas por NTA, expresadas en partículas/mL.	Cuantitativa continua	Partículas /mL

Tabla 4. Definición operacional de variables.

### **XVIII. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN**

Se recolectaron 8 muestras de sangre periférica por punción venosa, de pacientes que acuden a consulta externa en el Hospital de Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, mayores de 18 años, que hayan firmado el consentimiento informado y que ya cuenten con resultado por estudio de imagen de categoría BIRADS 4-5, dichas muestras se colocaron en tubos de citrato de sodio como anticoagulante.

El periodo de recolección fue de junio 2023 a diciembre 2023.

El tipo de muestreo se llevó a cabo por conveniencia.

## **XIX. ASPECTOS ÉTICOS**

Este protocolo se revisó por el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, en consideración con los principios éticos exigidos para las investigaciones médicas en seres humanos expuestos de la declaración de Helsinki, de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el riesgo de este proyecto corresponde a un estudio sin riesgo.

Se contó con un consentimiento específico para la investigación, en el cual se especifican los riesgos al participar en el estudio, los datos fueron recolectados de manera confidencial, sin exponer la identidad de las pacientes teniendo presente que solo los investigadores tendrán acceso a la información obtenida.

## **XX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se analizaron un total de ocho participantes, de las cuales cinco correspondieron al grupo de mujeres sanas y tres al grupo con diagnóstico confirmado de neoplasia mamaria. La edad promedio del grupo con neoplasia fue de  $54.7 \pm 4.9$  años, mientras que en el grupo sano fue de  $30.2 \pm 4.2$  años, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.566$ ).

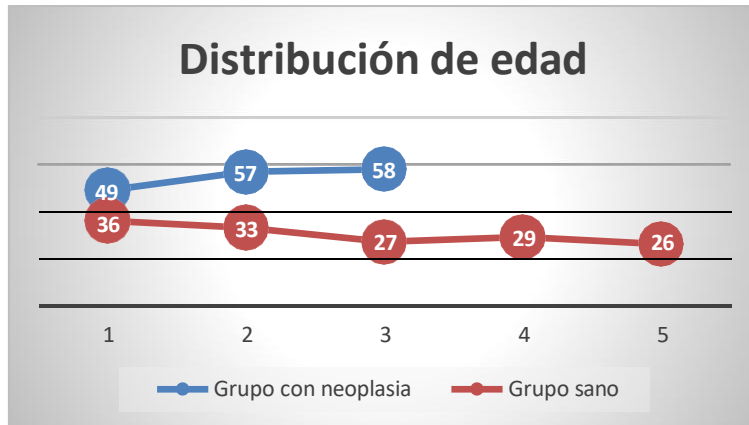


Figura 6 Distribución por edad, de acuerdo con resultado de patología.

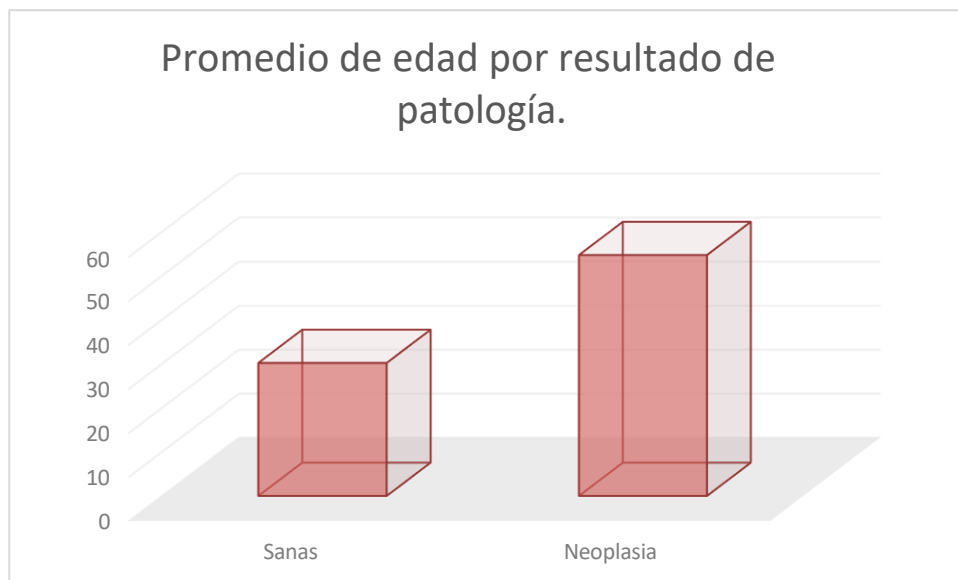


Figura 7. Promedio de edad de acuerdo con resultado de patología.

El peso corporal promedio fue similar entre ambos grupos ( $72.4 \pm 7.2$  kg en neoplasia vs.  $72.0 \pm 9.8$  kg en sanas;  $p = 0.069$ ), al igual que la talla ( $1.55 \pm 0.06$  m vs.  $1.61 \pm 0.04$  m, respectivamente;  $p = 0.942$ ).

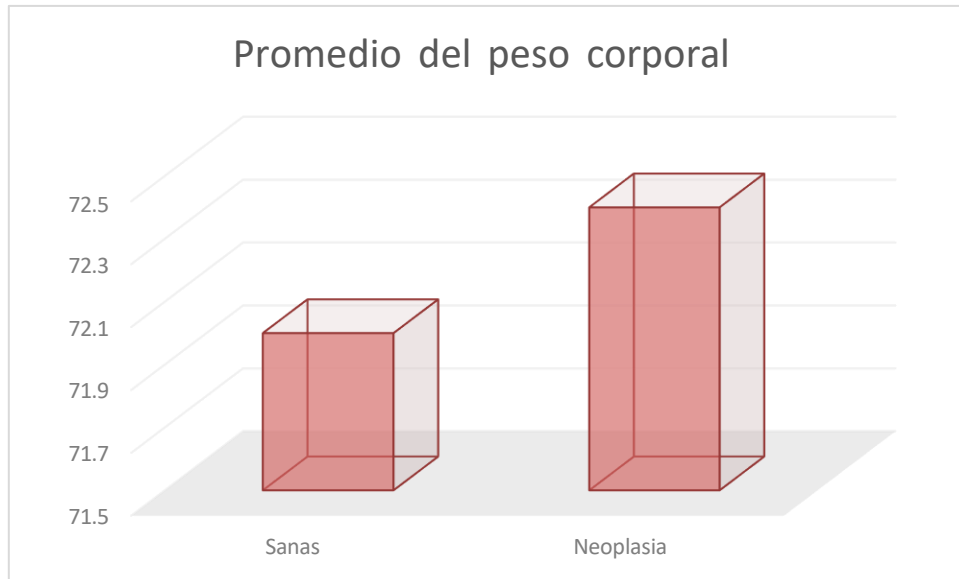


Figura 8. Promedio del peso corporal.

En cuanto al IMC, las pacientes con neoplasia presentaron un valor promedio de  $30.3 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ , superior al del grupo sano ( $27.9 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ ), sin alcanzar significancia estadística ( $p = 0.261$ ).

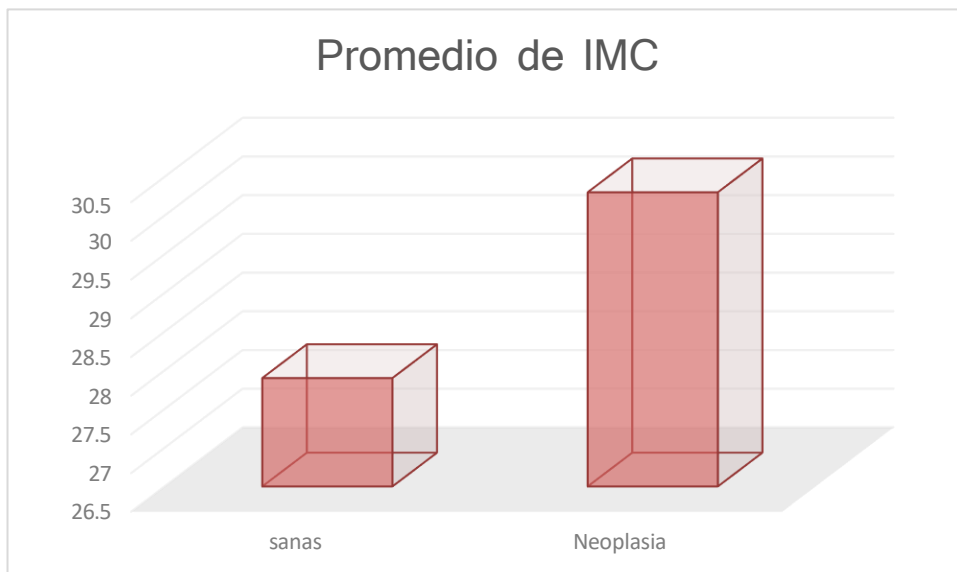


Figura 9 Promedio de IMC en pacientes sanas y pacientes con neoplasia.

Respecto al estado nutricional, predominó el sobrepeso en ambos grupos. En el grupo sano, el 60.0 % de las participantes presentaron sobrepeso, 20.0 % peso normal y 20.0 % obesidad. En el grupo con neoplasia, el 66.7 % presentó obesidad y el 33.3 % sobrepeso ( $p = 0.376$ ).

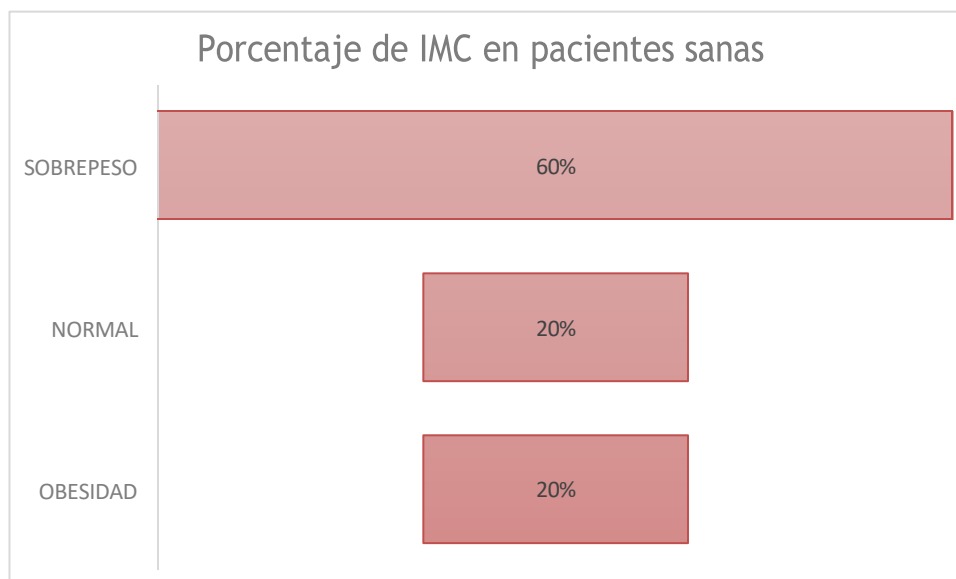


Figura 10. Porcentaje de acuerdo con el IMC de pacientes sanas.

En relación con comorbilidades metabólicas, dos de las tres pacientes con neoplasia (66.7 %) tenían diagnóstico de DM, mientras que ninguna participante sana presentó esta condición ( $p = 0.107$ ). Por otro lado, una paciente con neoplasia (33.3 %) reportó HTA, en contraste con ninguna en el grupo sano ( $p = 0.375$ ).

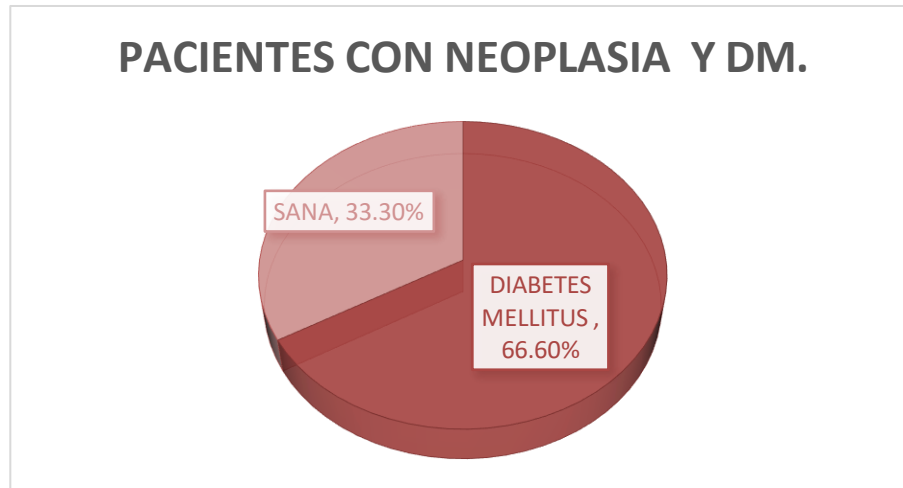


Figura 11. Relación de pacientes con neoplasia y DM.

En conjunto, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas debido al tamaño muestral reducido, las pacientes con neoplasia tendieron a ser de mayor edad y a presentar valores más altos de IMC, así como mayor frecuencia de comorbilidades metabólicas como DM e HTA.

	Sanas (n = 5)	Con neoplasia (n = 3)	Valor p
Edad (años)	30.2 ± 4.2	54.7 ± 4.9	0.566
Peso (kg)	72.0 ± 9.8	72.4 ± 7.2	0.069
Talla (m)	1.61 ± 0.04	1.55 ± 0.06	0.942
IMC	27.9 ± 4.6	30.3 ± 2.7	0.261
Estado nutricional			
Normopeso	1 (20.0 %)	0 (0.0 %)	0.376
Sobrepeso	3 (60.0 %)	1 (33.3 %)	
Obesidad	1 (20.0 %)	2 (66.7 %)	
DM2			
Si	0 (0.0 %)	2 (66.7 %)	0.107
No	5 (100.0 %)	1 (33.3 %)	
Hipertensión			
Si	0 (0.0 %)	1 (33.3 %)	0.375
No	5 (100.0 %)	2 (66.6 %)	

Tabla 5. *Características clínicas y antropométricas de las participantes según la presencia de neoplasia*

## XXI. RESULTADOS

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (%) para variables cualitativas y como media ± desviación estándar para variables cuantitativas. Se comparó entre grupos con la prueba t de Student para muestras independientes. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas se realizó la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y la prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Posteriormente, se comparó la concentración de VE (Figura 11). La concentración promedio de VE no fue estadísticamente diferente entre grupos ( $p = 0.311$ ); las pacientes con neoplasia presentaron una concentración media de aproximadamente  $11.4 \times 10^7 / \text{mL}$ , mientras que las mujeres sanas mostraron una media de  $6.5 \times 10^7 / \text{mL}$ .

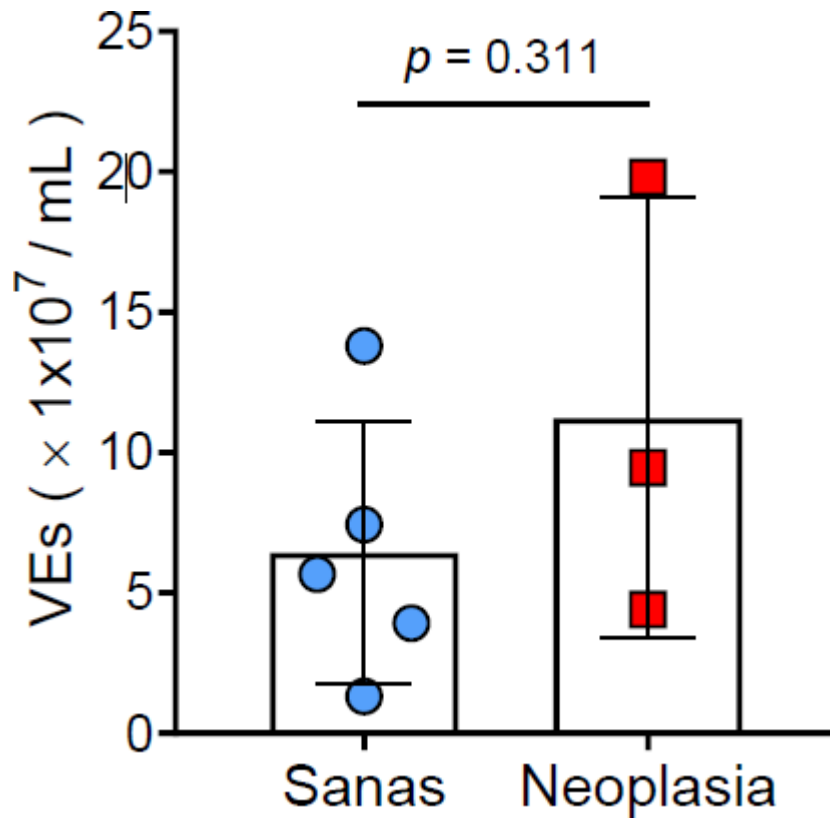


Figura 12. Concentración de VE en mujeres sanas y con neoplasia.

Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones se

realizaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Finalmente, se analizó la relación entre la concentración de VE y la clasificación BI-RADS (Tabla 7). Se observó una correlación positiva moderada ( $\rho = 0.642$ ,  $p = 0.086$ ), indicando que a mayor categoría BI-RADS, es decir, a mayor sospecha de malignidad, la concentración de VE tendió a ser más alta.

Aunque la asociación no alcanzó significancia estadística ( $p > 0.05$ ), la tendencia sugiere una posible relación entre el incremento en la liberación de VE y la progresión del proceso neoplásico mamario.

Variable	$\rho$ de Spearman	Valor $p$
Concentración de VEs ( $\times 10^7/\text{mL}$ ) vs. BI-RADS	0.642	0.086

Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la relación entre la concentración de vesículas extracelulares y la categoría BI-RADS.  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 7. Correlación entre la concentración de VE y la clasificación BIRADS.

## XXII. DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que si bien existe una relación del número de VE en plasma en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, no tiene una asociación significativa.

La relación con otras patologías refuerza la asociación de factores de riesgo, principalmente el sobrepeso y la obesidad.

El tamaño muestral limitado tiene una clara influencia en los resultados de este estudio.

Al no tener suficientes muestras obtenidas y analizadas se restringió la posibilidad de comparar los distintos estadios y subtipos moleculares del cáncer de mama con el número de VE. Aun así, este hallazgo plantea la necesidad de estudios posteriores que evalúen si existe una asociación entre el perfil de VE y el grado de agresividad tumoral.

### **XXIII. CONCLUSIONES**

Los resultados de este estudio indican que no existen una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de cáncer de mama y el número de VE, este resultado puede estar influenciado en el tamaño muestral limitado y que pueden existir otros factores asociados así como factores clínicos no controlados, como el estadio tumoral el tipo histológico, pueden estar asociados, los cuales no están incluidos en los datos de este estudio, hay asociación de comorbilidades como enfermedades crónico degenerativas que bien no afectan de manera directa el número de vesículas, pueden tener cierta asociación la cual podría ser mejor estudiada.

Un factor de riesgo que está presente en casi todas las pacientes es el sobrepeso u obesidad, que es un factor ya claramente asociado, aunque no se cuentan con pacientes con peso normal o peso bajo para descartar dicha asociación.

Finalmente, los resultados obtenidos contribuyen a fortalecer la evidencia sobre el papel de las VE en procesos oncológicos y surge la posibilidad de que en algún futuro podrían ser utilizadas como biomarcadores no invasivos, aunque claramente aun falta mucho campo de estudio.

#### **XXIV. REFERENCIAS**

1. WHO. (2025, agosto 14). Breast cancer - Fact sheet
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
3. PAHO. (2024). Mexico - Country profile. Health in the Americas.
4. ARC/Globocan. (2024). World and Mexico fact sheets. International Agency for Research on Cancer
5. Xie, F., et al. (2022). Breast cancer cell-derived EVs promote TGF- $\beta$  signaling. *Nature Communications*, 13, 3292
6. OECD. (2024). Tackling the Impact of Cancer on Health, the Economy and Society (informe).
7. Montiel-Jarquín, Á. J., et al. (2023). Análisis del coste directo de la atención médica y quirúrgica del cáncer de mama. Estudio comparativo entre etapas temprana y tardía en tercer nivel de atención.

8. Hanahan D, Weinberg RA. Características distintivas del cáncer: la próxima generación. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
9. Oliveira NCS, Gomig THB, Milioli HH, Cordeiro F, Costa GG, Urban CA, et al. Análisis proteómico comparativo del carcinoma mamario invasivo ductal y lobulillar. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):1-10.
10. Parise CA, Caggiano V. Supervivencia del cáncer de mama definida por los subtipos ER/PR/HER2 y una clasificación sustitutiva según el grado tumoral y biomarcadores inmunohistoquímicos. *J Cancer Epidemiol*. 2014;2014:469251
11. Colomer, R., González-Farré, B., Ballesteros, A. I., Peg, V., Bermejo, B., Pérez-Mies, B., ... Palacios, J. (2024). Biomarkers in breast cancer 2024: An updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clinical & Translational Oncology*.
12. Pérez Zumano SE, Sandoval Alonso L, Tapia Martínez H. Factores de riesgo para cáncer de mama. Revisión de la literatura: Rol potencial de Enfermería. *Enfermería Universitaria*. 2009
13. Kulturoglu, M. O., et al. (2025). The impact of changes in breast density over time on breast cancer risk: Meta-analysis. *Scientific Reports*, 15, 23900.
14. Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., ... Zuba-Surma, E. K. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): A position statement of the ISEV and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles*, 7(1), 1535750.

15. Liu, L., et al. (2024). Research progress of exosomes in drug resistance of breast cancer. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 121464
16. Li, J., et al. (2025). Tumor-derived extracellular vesicles: Key drivers of immunomodulation in breast cancer. *Frontiers in Immunology*, 16, 1548535
17. Wilhelm, A., Flynn, C., Hammer, E., Roessler, J., Haller, B., ... Busch, R. (2025). Two-dimensional analysis of plasma-derived extracellular vesicles to detect HER2 expression in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 27, 56.
- Sollozo-Dupont, I., et al. (2022). Impacto de la pandemia de Covid-19 en el tamizaje de cáncer de mama en México. *Salud Pública de México*, 64(3), 333-342
18. U.S. Preventive Services Task Force. (2024, April 30). Screening for breast cancer: USPSTF recommendation statement. *JAMA*, 331(22), 1918-1930.
19. ESMO Guidelines Committee. (2024). Early breast cancer: Screening, diagnosis, pathology and molecular biology, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159-189
20. American College of Radiology. (2013). *ACR BI-RADS® Atlas: Breast Imaging Reporting and Data System* (5th ed.).
21. National Comprehensive Cancer Network. (2025). *Breast Cancer Screening and Diagnosis (Patient Guidelines)*. "Para BI-RADS 4-5 se recomienda biopsia; decisiones posteriores según patología y concordancia
22. Cetin Tunçez, H., Özdemir, T. D., Adibelli, Z. H., & Kocatepe Cavdar, D. (2024). Are benign core needle biopsy results really benign in BIRADS 4 and 5 breast lesions? *I J Radiol*, 21(4), e157651

## **XXVII. ANEXOS**