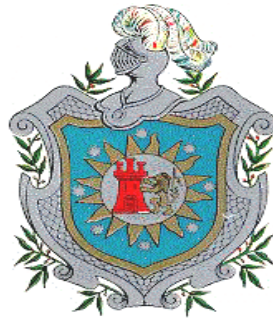


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN – LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

ESCUELA DE FARMACIA



*Monografía para optar al título de Licenciatura en Química y Farmacia*

*“VALORACIÓN DE ÉXITOS Y FRACASOS DE LA TERAPIA  
ANTINEOPLÁSICA UTILIZADA EN CONSULTA EXTERNA  
APLICADA A PACIENTES EGRESADAS DEL H.E.O.D.R.A. CON  
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, 2004-2005”*

*Autoras:*

*Br. Isaura Graciela Alvarado Torres*

*Br. Ana Carolina Cortez Ramírez*

*Br. Lissette Carolina Ocampo Loáisiga*

*Tutor y asesor metodológico:*

*Dr. Byron Josué Muñoz Antón*

*Prof. De Farmacología Clínica*

*Facultad de Ciencias Médicas*

*UNAN-León*

*León, Abril 2006*

## **AGRADECIMIENTO**

Nuestro agradecimiento a **DIOS** ante todo por ser quien nos ha mantenido firmes en nuestro caminar y nos ha regalado su sabiduría, paciencia y fortaleza para poder triunfar.

A nuestros **PADRES** que de manera abnegable con su trabajo nos han regalado el privilegio de estudiar y nos han dado sus consejos, cuidados y apoyo incondicional.

A cada uno de los **PROFESORES**, porque día a día nos transmitieron sus conocimientos a fin de que pudiéramos ser unas grandes profesionales.

A nuestro **GRUPO DE AMIGOS**, que con sus sonrisas, apoyo y verdadera amistad hicieron especiales cada día compartido.

Al Doctor **BYRON MUÑOZ**, nuestro tutor, por cada momento dedicado a nuestra investigación y por brindarnos sus conocimientos.

A cada una de las personas que hicieron posible la realización de este trabajo, en especial a las **PACIENTES**, quienes en medio de su dolor fueron capaces de proporcionarnos la información deseada.

## DEDICATORIA

A **DIOS**, porque me ha prestado el suspiro de la vida para realizar cada uno de mis sueños, por sostenerme de su mano cuando débil me encuentro, porque día a día me da la sabiduría, entendimiento y fuerza para luchar, por darme todo cuanto merezco y privarme de todo cuanto me daña.

Con todo mi amor, respeto, admiración a mis viejitos **MERCEDES ALVARADO** y **RAFAEL SANTANA**, por su amor incondicional y la virtud de sus cuidados. No les debo la vida, pero si lo que hoy soy.

A mi madre **NIDIA TÓRRES**, por permitirme crecer en su vientre y dejarme vivir.

A mi padre **ARNOLDO ALVARADO**, por cada uno de sus cuidados para que pudiera forjarme un futuro profesional.

A Doña **LUCY SAAVEDRA** y Don **RENAN MORALES**, por cuidarme y darme su amor desinteresadamente y hacerme parte de su vida.

A mis **AMIGOS**, que día a día han estado a mi lado dándome ánimos para continuar, limpiando mis lágrimas con un pañuelo de sonrisa y sinceridad.

A todos mis **MAESTROS** porque sin sus conocimientos no hubiera logrado formarme como profesional.

*Isaura Graciela Alvarado Torres*

## DEDICATORIA

A quienes hicieron posible que esta Licenciatura fuera una realidad:

En primer lugar a **DIOS** porque me iluminó en todo mi camino para hacer realidad mi sueño.

A mis queridos **PADRES** por su gran apoyo incondicional que me brindaron durante la realización de este laborioso trabajo.

A mis queridos **HERMANOS** por su apoyo incalculable, brindándome siempre su ayuda y apoyo en los momentos más importantes de mi vida.

A mis **AMIGOS** con los que recorrí todo el camino de estos largos años de estudio, apoyándome en todo momento.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma me ayudaron a que se hiciera realidad este proyecto.

*Ana Carolina Cortez Ramírez*

## DEDICATORIA

A **DIOS**, por haberme dado el don de la vida y la sabiduría para llevar a cabo la realización de este trabajo.

A mis **PADRES**, por los valores transmitidos, por su esfuerzo y por su apoyo incondicional en todo momento de mi vida.

A mis **PROFESORES** y **AMIGOS**, por los conocimientos compartidos y las experiencias vividas a lo largo de nuestros estudios.

A mi **TUTOR**, por su apoyo y dedicación en la realización de este trabajo.

*Lisette Carolina Ocampo Loáisiga*

## INDICE

|       |                                 |    |
|-------|---------------------------------|----|
| I.    | INTRODUCCIÓN.....               | 1  |
| II.   | ANTECEDENTES .....              | 2  |
| III.  | JUSTIFICACIÓN .....             | 4  |
| IV.   | OBJETIVOS .....                 | 5  |
| V.    | MARCO TEÓRICO .....             | 6  |
| VI.   | DISEÑO METODOLÓGICO .....       | 27 |
| VII.  | RESULTADOS .....                | 31 |
| VIII. | DISCUSIÓN .....                 | 41 |
| IX.   | CONCLUSIÓN .....                | 44 |
| X.    | RECOMENDACIONES .....           | 45 |
| XI.   | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 46 |
| XII.  | ANEXOS .....                    | 48 |

## **I. INTRODUCCIÓN**

A nivel mundial, el cáncer de mama, es una de las neoplasias con mayores tasas de morbilidad y mortalidad registradas anualmente entre la población femenina (1). Dicha patología se caracteriza por el crecimiento anormal de células malignas que invaden el tejido mamario evolucionando a metástasis o extensión hacia puntos distantes del organismo como pulmones, tejido óseo, hígado y cerebro (2).

A pesar de los avances sustanciales en la prevención y tratamiento, la incidencia del cáncer mamario aumenta año tras año, constituyendo un problema de Salud Pública de creciente dimensión entre las mujeres en los países en desarrollo (1,2). El impacto de esta patología involucra en mayor proporción a las mujeres alrededor de la cuarta década de vida (2).

En dependencia de la gravedad de la enfermedad, es necesario realizar en muchas ocasiones la cirugía radical de una o ambas mamas, provocando en la mujer deterioro en su apariencia física, trastornos psicológicos y emocionales, afectando la calidad de vida de la paciente, su entorno familiar y social (3).

En Nicaragua el cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte entre las mujeres con un tasa de letalidad aproximadamente del 23% de los casos ingresados a los hospitales, durante el 2002 (2).

Para el tratamiento de esta enfermedad es ineludible el uso de antineoplásicos, que constituyen un método terapéutico muy útil que coadyuva, junto con la cirugía y la radioterapia a mejorar el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento de un tumor canceroso en pocas ocasiones responde satisfactoriamente a un único agente antineoplásico, por lo que es necesario la utilización conjunta de varios medicamentos de este tipo, ya sea de manera simultánea o bien sucesiva, atendiendo las modificaciones bioquímicas y cinéticas que sufren las células tumorales (4). Las opciones del tratamiento y el pronóstico dependen de la naturaleza de las células malignas, del estado o etapa evolutiva del cáncer, de la localización del mismo (uni o bilateral), de las características propias de cada paciente y del antineoplásico en particular, las reacciones adversas y toxicidad del mismo (5).

Una vez que la mujer es sometida a tratamiento, es necesario que se le realice un monitoreo más estricto durante los cinco primeros años para valorar su estado de salud, los efectos colaterales tras la administración de la terapia y la efectividad del mismo (6).

En conclusión, el cáncer de mama tiene un gran impacto entre la población nicaragüense principalmente en las mujeres que lo padecen, ya que afecta no sólo la esfera biopsicosocial, sino también el aspecto económico, entendiéndose éste por el costo del tratamiento, hospitalizaciones y limitaciones laborales. Por tal razón, el éxito o fracaso terapéutico en estos casos depende de muchos factores que deben ser evaluados cuidadosamente en cada caso en particular. La realización de estudios que aporten datos respecto al tipo de respuesta terapéutica, éxito o fracaso puede ser de utilidad para la toma de decisiones con juicio crítico en este tipo de patología, aportando información en beneficio de la población nicaragüense.

## **II. ANTECEDENTES**

El cáncer de mama descrito desde la época de griegos y romanos, a través de Hipócrates, ha sido una preocupación mundial hasta la fecha (7).

La incidencia y mortalidad por ésta causa han sido evaluadas en muchas ocasiones respecto a su creciente frecuencia en las mujeres de todo el mundo y a la edad en que aparece, afectando principalmente a las mujeres entre la tercera y cuarta década de vida, donde se reporta el mayor número de defunciones. En países como Canadá, Estados Unidos y Barbados, los índices de frecuencia son muy elevados en relación a algunos países de Latinoamérica, en donde algunos autores mencionan la posibilidad de que el subregistro influya en los datos oficiales de cada país: Uruguay (25.3%), Argentina (20.4%) (8,9).

Otro aspecto relevante es la alta mortalidad reportada en muchos países, en promedio se calcula que fallece una mujer cada 15 minutos en Estados Unidos (8).

En Nicaragua, a partir del año 1966 como estrategia para reducir el impacto de esta patología en la población, se establece el servicio de Oncología, adscrito al Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital General de Managua, siendo el único centro en esa época que contaba con los servicios de radioterapia y cobaltoterapia (11,12,13).

A partir de la fecha antes señalada, en el país se inician estudios epidemiológicos del cáncer de mama, destacándose los efectuados en los años 72 al 82 en el H.E.O.D.R.A. de la ciudad de León los cuales reportaron el tipo de neoplasia más frecuente y las edades promedio de las pacientes afectadas; neoplasia epitelial de mama ocupaba el segundo lugar después del cáncer de cérvix, así como los tumores benignos resultaron más frecuentes en pacientes menores de 30 años y malignos en mayores de 40 años (Cáncer canalicular infiltrante) (14,15,16).

En el año 2000 en el H.E.O.D.R.A., se reportó que en el 94% de las pacientes el tipo de cáncer predominante fue el Ductal infiltrante, de éstas el 64% fueron grado I en escala Bloom-Richardson y lo más significativo fueron 16 casos de resistencia a quimioterapia (17).

Del año 2000 al primer semestre del 2003 murieron 289 mujeres en Nicaragua, según registros del MINSA. El grupo de edad más afectado fue de 50 años a más. Se considera que falleció un promedio de seis mujeres por mes a causa de esta enfermedad (11).

Entre las opciones de tratamiento que existen para el cáncer de mama están; la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Son raras las ocasiones en las que se utiliza un único tratamiento para el control de esta enfermedad. Comúnmente, después de realizada la cirugía, ésta se ve acompañada, ya sea por radioterapia o quimioterapia.

El cáncer de mama responde a varios agentes quimioterápicos, tales como las antraciclinas, los agentes alquilantes, los taxanos y los antimetabolitos. Actualmente se han encontrado múltiples combinaciones de éstos agentes que mejoran, hasta cierto



punto, las tasas de respuesta, pero han ejercido un escaso impacto sobre la duración de la respuesta o la supervivencia (21).

La elección entre las combinaciones de poliquimioterapia depende con frecuencia de si se administró quimioterapia complementaria y, en caso afirmativo, de qué tipo. Aunque las pacientes tratadas con los protocolos complementarios con Ciclofosfamida, Methotrexate y 5-Fluorouracilo (CMF) pueden responder posteriormente a la misma combinación en un contexto de enfermedad metastásica. Una vez que las pacientes progresan después de un tratamiento con poliquimioterapia, lo más frecuente es continuar tratándolas con monoterapia. Dada la importante toxicidad de la mayoría de los fármacos, el uso de un único agente minimiza este efecto y evita a la paciente la exposición a fármacos que tendrían escaso valor (21).

La mayoría de los oncolólogos utilizan una antraciclina o Paclitaxel tras el fracaso de pauta inicial. Sin embargo, la elección debe equilibrarse con la necesidades individuales (21).

El índice de curación del cáncer de mama es alrededor del 60% y la mediana de la supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica hasta la muerte es aproximadamente 2 años (21).

En resumen, muchos estudios refieren que la supervivencia de las pacientes dependerá de la etapa del cáncer al momento del diagnóstico, por lo que en la actualidad existen campañas en todo el mundo con el fin de prevenir y diagnosticar precozmente ésta enfermedad. Los estudios de la farmacoterapia (quimioterapia), evalúan aisladamente los efectos de toxicidad de éstos medicamentos y en pocas ocasiones, la calidad de vida de las pacientes derivada de la implementación del tratamiento quirúrgico y antineoplásico (18).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer de mama representa una de las principales causas de muerte tanto a nivel nacional como internacional que afecta la esfera psicológica, social, y económica, tanto de las mujeres que lo padecen como de su entorno, además, afecta la esfera estética de la mujer, principalmente en los casos en los que es necesario la mastectomía.

En dependencia de la gravedad del caso se hace necesario la aplicación de esquemas terapéuticos con antineoplásicos, que no solamente involucra la selección de estrategias eficaces y seguras, sino la implementación de un plan de seguimiento terapéutico de acuerdo al tipo de respuesta clínica obtenida en la paciente.

Por las razones anteriormente expuestas y debido a que no existen estudios publicados a nivel local acerca del seguimiento que se les brinda a las pacientes que han sido sometidas a quimioterapia, es necesario realizar estudios que proporcionen datos acerca de los éxitos o fracasos obtenidos con los tratamientos utilizados, valorados en términos de sobrevivencia y calidad de vida, brindando de esta forma información que permita una mejor selección del tratamiento en base a su conveniencia y seguridad.

Con este estudio se pretende valorar los éxitos y fracasos obtenidos con la terapia antineoplásica aplicada a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, aportando datos de utilidad que sirvan de base en futuros estudios en beneficio de la población nicaragüense.

## **IV. OBJETIVOS**

### **❖ GENERAL**

Valorar la terapia antineoplásica aplicada en consulta externa del Servicio de Cirugía, H.E.O.D.R.A., a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en relación a éxitos y fracasos terapéuticos, 2004-2005.

### **❖ ESPECÍFICOS**

1. Categorizar a las pacientes con cáncer de mama, según su edad, diagnóstico clínico, estadio patológico y enfermedades concomitantes.
2. Determinar los esquemas terapéuticos con antineoplásicos utilizados en las pacientes en estudio.
3. Definir la frecuencia de éxitos y fracasos terapéuticos en las pacientes y los principales factores que repercutieron en éstos.
4. Determinar la calidad de vida de las pacientes en estudio.

## **V. MARCO TEÓRICO**

### **5.1. Definición**

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que reviste los conductos o lobulillos de la mama.

La mayoría de los tumores que se producen en la mama son benignos, no cancerosos, y son debidos a formaciones fibroquísticas.

El quiste se define como una bolsa llena de líquido y la fibrosis como un desarrollo anormal del tejido conjuntivo. La fibrosis no aumenta el riesgo de desarrollar un tumor y no requiere de un tratamiento especial. Los quistes, si son grandes, pueden resultar dolorosos. La eliminación del líquido con una punción suele hacer desaparecer el dolor. La presencia de uno o más quistes no favorece la aparición de tumores malignos.

Los tumores benignos están relacionados en su mayoría con factores genéticos. Los síntomas que producen son dolor e inflamación pero ni se diseminan al resto del organismo ni son peligrosos.

Dentro de los tumores malignos, existen varios tipos en función del lugar de la mama donde se produzca el crecimiento anormal de las células y según su estadio.

Los tumores pueden ser localizados o haberse extendido, a través de los vasos sanguíneos o mediante los vasos linfáticos, y haber dado lugar a metástasis, es decir, a un cáncer en un órgano distante al originario.

De todos los casos de cáncer de mama, sólo el 7-10% de ellos presenta metástasis de inicio.

### **5.2. Los tipos de cáncer de mama se clasifican en (6):**

**El carcinoma ductal in situ** se origina en las células de las paredes de los conductos mamarios. Es un cáncer muy localizado, que no se ha extendido a otras zonas ni ha producido metástasis. Por este motivo esta enfermedad 'pre maligna' puede extirparse fácilmente. La tasa de curación ronda el 100%. Este tipo de tumor se puede detectar a través de una mamografía.

**El carcinoma ductal infiltrante** (o invasivo) es el que se inicia en el conducto mamario pero logra atravesarlo y pasa al tejido adiposo de la mama y luego puede extenderse a otras partes del cuerpo. Es el más frecuente de los carcinomas de mama, se da en el 80% de los casos.

**El carcinoma lobular in situ** se origina en las glándulas mamarias (o lóbulos) y, aunque no es un verdadero cáncer, aumenta el riesgo de que la mujer pueda desarrollar un tumor en el futuro. Se suele dar antes de la menopausia. Una vez que es detectado, es importante que la mujer se realice una mamografía de control al año y varios exámenes clínicos para vigilar el posible desarrollo de cáncer.

**El carcinoma lobular infiltrante** (o invasivo) comienza en las glándulas mamarias pero se puede extender y destruir otros tejidos del cuerpo. Entre el 10% y el 15% de los tumores de mama son de este tipo. Este carcinoma es más difícil de detectar a través de una mamografía.

**El carcinoma inflamatorio** es un cáncer poco común, tan sólo representa un 1% del total de los tumores cancerosos de la mama. Es agresivo y de rápido crecimiento. Hace enrojecer la piel del seno y aumentar su temperatura. La apariencia de la piel se vuelve gruesa y ahuecada, como la de una naranja, y pueden aparecer arrugas y protuberancias. Estos síntomas se deben al bloqueo que producen las células cancerosas sobre los vasos linfáticos.

### **5.3. Estadíos del cáncer**

El diagnóstico de extensión, pretende la agrupación de las pacientes por la extensión de su enfermedad. Es útil para la elección del tratamiento para cada paciente individual, para calcular su pronóstico y para comparar los resultados de los diferentes programas de tratamiento. La clasificación por estadíos del cáncer de mamas se realiza en principio sobre una base clínica, es decir, basándose en exploración física y elaboración de laboratorio, así como radiológica.

El sistema clínico de clasificación por estadíos más ampliamente utilizado es el adoptado tanto por **UICC (International Union Against Cancer)** como por la **AJC (American Joint Commission in Cancer Staging and End Results Reporting)**. Está basado en el sistema TNM (T: Tumor; N: Ganglios; M: Metástasis) y es como sigue:

- T Tumores primarios
- T<sub>1</sub> Tumor de dos centímetros o menos, o en su mayor dimensión.
  - a. No hay fijación a la fascia pectoral subyacente o al músculo
  - b. Fijación a la fascia pectoral subyacente o al músculo
- T<sub>2</sub> Tumor de más de dos centímetros, pero no mayor de cinco centímetros en su mayor dimensión.
- T<sub>3</sub> Tumor de más de cinco centímetros de dimensión máxima.
  - a. No hay fijación a la fascia pectoral subyacente o al músculo
  - b. Fijación a la fascia pectoral subyacente o al músculo
- T<sub>4</sub> Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o a la piel.

**Nota:** La pared del tórax incluye las costillas, los músculos intercostales y el músculo serrato anterior, pero no el músculo pectoral.

- a. Fijación a la pared del tórax.
- b. Edema (incluyendo la "piel de naranja"), ulceración de la piel de la mama o nódulo satélite de la piel confinado a la misma mama.
- c. Ambos.
- d. Carcinoma inflamatorio.

Pueden darse en los T1, T2 ó T3 depresiones de la piel, retracción del pezón o cualquier otro cambio en la piel, excepto los del T4b sin afectar la clasificación.

N Ganglios regionales

N<sub>0</sub> Sin ganglios homolaterales palpables.

N<sub>1</sub> Ganglios homolaterales móviles.

a. Ganglios que se cree no contienen tumor.

b. Ganglios considerados portadores de tumor.

N<sub>2</sub> Ganglios axilares homolaterales portadores de tumor y fijados unos con otros a otras estructuras.

N<sub>3</sub> Ganglios homolaterales supra o infraclaviculares portadores de tumor o edema de brazo.

M Metástasis a distancia

M<sub>0</sub> Sin evidencia de metástasis.

M<sub>1</sub> Presencia de metástasis, incluyendo la afectación de la piel más allá del área de la mama.

### **Agrupación por estadio clínico.**

|             |                                   |  |                |
|-------------|-----------------------------------|--|----------------|
| Estadio I   | T <sub>1a</sub>                   | N <sub>0</sub> ó N <sub>1a</sub>                   |                |
|             | T <sub>1b</sub>                   | N <sub>0</sub> ó N <sub>1a</sub>                   | M <sub>0</sub> |
| Estadio II  | T <sub>0</sub>                    | N <sub>1b</sub>                                    |                |
|             | T <sub>1a</sub>                   | N <sub>1b</sub>                                    |                |
|             | T <sub>1b</sub>                   | N <sub>1b</sub>                                    | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>2a</sub> ó T <sub>2b</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>1a</sub> ó N <sub>1b</sub> |                |
| Estadio III | T <sub>1a</sub> ó T <sub>1b</sub> | N <sub>2</sub>                                     | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>2a</sub> ó T <sub>2b</sub> | N <sub>2</sub>                                     | M <sub>0</sub> |
|             | T <sub>3a</sub> ó T <sub>3b</sub> | N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> ó N <sub>2</sub>   | M <sub>0</sub> |
| Estadio IV  | T <sub>4</sub>                    | Cualquier N  | Cualquier M    |
|             | Cualquier T                       | N <sub>3</sub>                                     | Cualquier M    |
|             | Cualquier T                       | Cualquier N  | M <sub>1</sub> |

### **5.4. Factores de riesgo**

La causa del cáncer de mama no se conoce pero sí se sabe algunos factores de riesgo. Se considera factor de riesgo aquella situación que aumente las probabilidades de padecer la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que aquellas mujeres que tengan mayores probabilidades de padecer cáncer de mama (por tener más factores de riesgo) pueden **tomar medidas preventivas** que reduzcan esa probabilidad como revisiones periódicas o cambios en su estilo de vida.

**\*\* Sexo** El cáncer de mama se da principalmente en la mujer aunque también puede afectar a los hombres pero la probabilidad es mucho menor.

**\*\* Edad** Una mayor edad conlleva un aumento del número de cánceres. El 60% de los tumores de mama ocurren en mujeres de más de 60 años. Este porcentaje aumenta mucho más después de los 75 años, siendo menos frecuente en menores de 25 años (1%).

**\*\* Genes** Existen dos genes identificados que, cuando se produce algún cambio en ellos (mutación), se relacionan con una mayor probabilidad de desarrollar el cáncer de mama. Estos genes se denominan BRCA1 y BRCA2 y según algunos estudios parece que entre el 50% y el 60% de mujeres que han heredado estos genes mutados pueden desarrollar el cáncer antes de los 70 años.

**\*\* Antecedentes familiares** Cuando un pariente de primer grado (madre, hermana, hija) ha tenido cáncer de mama se duplica el riesgo de padecerlo. Si se trata de un pariente más lejano (abuela, tía, prima) sólo aumenta el riesgo ligeramente.

**\*\* Antecedentes personales** Una enfermedad mamaria benigna previa parece aumentar el riesgo en aquellas mujeres que tienen un gran número de conductos mamaros. Aún así, este riesgo es moderado. Algunos resultados anormales de biopsia de mama pueden estar relacionados con un riesgo ligeramente elevado de padecer cáncer de mama. El riesgo de desarrollar cáncer en el otro seno en aquellas mujeres que han tenido un cáncer de mama es distinto de la recurrencia o reaparición del primer cáncer.

**\*\* Raza** Las mujeres blancas son más propensas a padecer esta enfermedad que las de raza negra, aunque la mortalidad en éstas últimas es mayor, probablemente porque a ellas se les detecta en estadíos más avanzados. Las que tienen menor riesgo de padecerlo son las mujeres asiáticas e hispanas.

**\*\* Períodos menstruales** Cuanto antes se comienza con la menstruación (antes de los 12 años), mayor es el riesgo (de dos a cuatro veces mayor) de padecer esta enfermedad si se compara con aquellas que comenzaron más tarde (después de los 14 años). Lo mismo ocurre con la menopausia: las mujeres con una menopausia tardía (después de los 55 años) tienen mayor riesgo. El embarazo después de los 30 años también aumenta el riesgo. Estos factores, aunque muy frecuentes, suelen tener poca incidencia sobre el riesgo de padecer cáncer.

**\*\* Dieta** probablemente el exceso de alcohol y la ingesta de grasas aumente el riesgo.

**\*\* Ausencia de lactancia materna.**

#### **5.4.1. Factores relacionados con el estilo de vida**

**\*\* Uso prolongado de anticonceptivos** Los últimos estudios han demostrado que el uso prolongado de anticonceptivos no está relacionado con el cáncer de mama.

**\*\* Terapia hormonal sustitutiva** Esta terapia, que se utiliza para aliviar los síntomas de la menopausia, parece aumentar a largo plazo (más de 10 años) el riesgo de sufrir cáncer de mama, aunque los estudios al respecto no son del todo concluyentes.

**\*\* Alcohol** El consumo de alcohol durante años está claramente vinculados al riesgo elevado de cáncer de mama.

**\*\* Exceso de peso** El exceso de peso parece estar relacionado con un riesgo más alto de tener esta enfermedad, aunque no existe ninguna evidencia que un tipo determinado de dieta (dieta rica en grasas) aumente ese riesgo.

Hay que tener presentes estos factores de riesgo, y evitar aquellos que se puedan. También se debe conocer que, en la actualidad, entre el 70% y el 80% de todos los cánceres mamarios aparecen en mujeres sin factores de riesgo aplicables y que sólo del 5% al 10% tiene un origen genético por poseer los genes mutados **BRCA1 y BRCA2**. En la actualidad existen unos criterios muy precisos que aconsejan la realización de estas pruebas. No basta, por ejemplo, con tener un familiar con cáncer de mama (madre o hermana) para indicar su realización.

## **5.5. Síntomas**

En los estadíos iniciales del cáncer de mama la mujer no suele presentar síntomas. El dolor de mama no es un signo de cáncer aunque el 10% de estas pacientes lo suelen presentar sin que se palpe ninguna masa.

El primer signo suele ser un “**bulto**” o “**masa**” que, al tacto, se nota diferente del tejido mamario que lo rodea. Se suele notar con bordes irregulares, duro, que no duele al tocarlo. En ocasiones aparecen cambios de color y tirantez en la piel de la zona afectada.

No todos los tumores malignos presentan estas características pues algunos tienen bordes regulares y son suaves al tacto. Por este motivo, cuando se detecte **cualquier anomalía** se debe consultar con el médico.

En las primeras fases, el bulto bajo la piel se puede desplazar con los dedos. En fases más avanzadas, el tumor suele estar adherido a la pared torácica o a la piel que lo recubre y no se desplaza. El nódulo suele ser claramente palpable, a veces doloroso, que dificulta el movimiento del brazo. Incluso los ganglios de las axilas pueden aumentar de tamaño. Los síntomas de estas etapas son muy variados y dependen del tamaño y la extensión del tumor. Al cabo de varios meses, la mama se ulcera, se forma un agrandamiento adenopático axilar y frecuentemente aparecen signos demostrativos de metástasis a distancia, como tos y disnea por afectación broncopulmonar, o bien dolores óseos de preferencia en la columna vertebral.

Otros signos que pueden aparecer son:

- **Dolor** o retracción del pezón.
- **Irritación** o hendiduras de la piel.
- **Inflamación** de una parte del seno.



- **Enrojecimiento** o descamación de la piel o del pezón.
- **Secreción** por el pezón, que no sea leche materna.

## **5.6. Diagnóstico**

En la actualidad la mejor lucha contra el cáncer de mama es una detección temprana del tumor pues aumentarán las posibilidades de éxito del tratamiento.

### **5.6.1. Autoexploración (6)**

La **autoexploración** sistemática permite detectar tumores más pequeños que los que pueda detectar el médico o la enfermera pues la mujer estará familiarizada con sus senos y podrá detectar cualquier pequeño cambio.

En las revisiones ginecológicas, el médico comprueba que no exista ninguna irregularidad en las mamas, también que no haya ninguna inflamación de los ganglios linfáticos axilares.

La autoexploración debe realizarse después de la menstruación, las mujeres menopáusicas deberán asociarla a un día del mes, pues conviene que se realice siempre en estados similares.

La mujer debe estar tranquila y realizarla en el lugar que crea más adecuado. A algunas mujeres les parecerá más cómodo realizarla en el momento de la ducha, sin embargo, a otras, pueden preferir hacerla al acostarse.

La manera más adecuada, para observar los cambios en las mamas, es situarse delante de un espejo, con los brazos caídos a ambos lados del cuerpo. Tendrá que observar la simetría de las mamas, el aspecto de la piel, el perfil, etc.

Hay que buscar zonas enrojecidas, bultos u hoyuelos. El aspecto no debe recordar la piel de naranja. Los pezones y areolas no deben estar retraídos o hundidos.

Una vez hecho lo anterior, tiene que repetir la operación pero con los brazos elevados sobre el cuello. Los senos deberán elevarse de la misma manera y, en esa posición, comprobar que no hay ningún bulto u hoyuelo.

La palpación puede realizarse una vez enjabonada, en la ducha, o tumbada en la cama con una almohada debajo del hombro correspondiente al seno que se vaya a examinar. Conviene repetirla en distintas posturas: tumbada y de pie.

Se debe utilizar la mano contraria a la mama que va a palpase. La presión será la suficiente como para reconocer bien el seno.

Se pueden realizar **varios movimientos** para la exploración:

1) Con la yema de tres dedos hay que ir realizando movimientos circulares desde la parte más externa de la mama hacia el pezón, a modo de espiral.

2) Otro movimiento que se puede realizar con los dedos es en forma de eses, ir recorriendo el seno de un lado al otro.

3) El tercer movimiento es radial, comenzando desde el pezón hacia fuera.

Conviene ser muy cuidadosa en la zona del cuadrante superior externo, pues están cercanos los ganglios axilares, y es ahí donde se detectan el mayor número de tumores.

Hay que comprimir un poco el pezón y comprobar si se produce alguna secreción (avisar al médico si esto es así, identificar el color de la secreción).

Una vez explorada la mama, hay que realizar la exploración de la axila para intentar descubrir la existencia de bultos en esta zona.

El examen se deberá realizar en las dos mamas y axilas.

### **5.6.2. Mamografía**

Las mujeres con factores de riesgo deben realizarse una mamografía y un examen clínico anual a partir de los 40 años.

Las mujeres que no tienen factores de riesgo conocidos recientes deben realizarse una mamografía cada dos años, a partir de los 40 años, y anualmente, a partir de los 50 años. No obstante, este asunto ha sido objeto de controversias recientes y algunos estudios sugieren la necesidad de hacerse una mamografía al año entre los 40 y los 49.

La mamografía es una exploración que utiliza los rayos X de baja potencia para localizar zonas anormales en la mama. Esta técnica consiste en colocar la mama entre dos placas y presionarla durante unos segundos mientras se realizan las radiografías.

No hay ningún peligro por las radiaciones de esta técnica, ya que son de baja potencia.

Es una de las mejores técnicas para detectar el cáncer de mama en sus primeras fases.

La mamografía realizada a intervalos de 1 a 2 años, reduce las muertes por esta enfermedad de un 25% a un 35% en las mujeres de 50 años o más que no presentan síntomas (6).

Para confirmar el diagnóstico, en los casos positivos, hay que realizar una biopsia tras la mamografía.

**5.6.3. Ecografía** Es una técnica secundaria en el diagnóstico de cáncer de mama. Se emplean ultrasonidos que son convertidos en imágenes.

Su utilidad se encuentra en que con ella se pueden diferenciar los tumores formados por líquido (quistes) de las masas sólidas. La importancia de detectar esa diferencia es mucha pues los quistes no suelen necesitar un tratamiento si no hay otros síntomas, mientras que las masas sólidas precisan de una biopsia.

Además, en mujeres jóvenes con mamas densas es posible que el radiólogo prefiera hacer una ecografía en lugar de una mamografía ya que esta prueba presenta más sensibilidad en estos casos.

**5.6.4. Resonancia magnética nuclear (RMN)** Esta técnica emplea los campos magnéticos y los espectros emitidos por el fósforo en los tejidos corporales y los convierte en imagen. Con ella se puede observar la vascularización del tumor.

**5.6.5. Tomografía axial computadorizada (TAC)** Consiste en una técnica de rayos X, utiliza un haz giratorio, con la que se visualiza distintas áreas del cuerpo desde diferentes ángulos. Sirve para el diagnóstico de las metástasis, no del cáncer de mama propiamente dicho.

**5.6.6. Tomografía por emisión de positrones (PET)** Consiste en inyectar un radiofármaco combinado con glucosa que será captado por las células cancerosas, de existir un cáncer, pues éstas consumen más glucosa. El radiofármaco hará que se localicen las zonas donde se encuentre el tumor.

**5.6.7. Termografía** Es una técnica que registra las diferencias de temperatura. No se suele utilizar con mucha frecuencia.

De todas las técnicas anteriores, las más empleadas son la mamografía y la ecografía. Si existe alguna duda, que no se solucione con estas dos, se emplea las otras. Ninguna es mejor que la otra sino que con cada una se ve la zona corporal de una manera diferente.

**5.6.8. Biopsia** Una vez detectado el tumor mediante una o varias de las técnicas mencionadas, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico. Hay varios tipos de biopsias según la técnica que se emplee:

➤ **Biopsia aspirativa con aguja fina (PAAF):** consiste en introducir una aguja hasta la zona del tumor, mientras el médico palpa la masa. Si la masa no puede palparse, se puede realizar esta técnica con ayuda de la ecografía para situar la aguja en el sitio exacto donde se encuentre la masa. Después se extraerá el líquido con la aguja.

Si el líquido es claro, lo más probable es que sea un quiste benigno, aunque también puede ser que el líquido sea turbio o con sangre y que el tumor sea benigno. Si la masa es sólida, se extraen pequeños fragmentos del tejido.

El análisis microscópico de esta muestra (tanto del líquido como del tejido) es el que determinará si es benigno o canceroso.

En ocasiones, el resultado puede no ser satisfactorio para el médico, por lo que se solicita otro tipo de biopsia o se realiza un seguimiento de la paciente.

Biopsia quirúrgica: en ocasiones se empleará la cirugía para extirpar parte o la totalidad de la masa en el quirófano para su posterior examen microscópico.

Cuando se extirpa una parte del tejido, se denomina biopsia por incisión. Ésta suele realizarse en tumores muy grandes.

- La **biopsia excisional** es aquella en la que se extirpa todo el tumor o área sospechosa, el margen circundante al tumor aunque tenga apariencia normal.

Biopsia radio quirúrgica o biopsia por localización mamográfica: se utiliza cuando la masa no puede palparse y se visualiza a través de la mamografía. La técnica consiste en localizar el tumor a través de varias mamografías e introducir una aguja en la zona exacta donde se encuentra la masa en la mama. Puede dejarse una marca mediante la aguja con carbón activado o bien se deja un fino alambre que servirá posteriormente de guía al cirujano.

Se habla de **biopsias en uno o dos tiempos**, dependiendo si se realiza el tratamiento quirúrgico en el mismo momento de la biopsia o si se espera el resultado completo del análisis microscópico, y unos días después de la biopsia, se realiza la extirpación tumoral y la resección mamaria.

La ventaja de la biopsia en un tiempo es que sólo se realizará una intervención quirúrgica pero, la desventaja, es que la mujer, en el momento de entrar al quirófano, no sabe si tiene cáncer y si va a salir con una mastectomía, por lo que la tensión nerviosa es muy fuerte.

Con la biopsia en dos tiempos, la paciente tiene más tiempo para asumir su situación, ir más tranquila a realizarse la biopsia y poder consultar a su médico todas las dudas que tenga antes de realizarle la intervención.

Una vez extraído el tejido mediante la biopsia, el patólogo examinará la muestra y determinará el estadio del tumor, así como su capacidad para extenderse con rapidez.

El tiempo de espera para el resultado de la biopsia varía en función de si se realiza en un tiempo o en dos. Si es en un tiempo, el tejido extraído se congela, se lamina y se observa al microscopio. El resultado tardará unos 15-20 minutos. Si se hace en dos tiempos, el resultado tardará de siete a 10 días. Los cánceres constituidos por células más primitivas (no diferenciadas) o aquellos que presentan un gran número de células dividiéndose suelen ser más graves. Habrá que realizar también una exploración completa para determinar si cualquier otra parte del cuerpo está afectada. Las pruebas que se harán son:

**5.6.9. Radiografías del tórax** para descartar una afectación pulmonar; ecografía abdominal para valorar la situación hepática, gammagrafía ósea y análisis de sangre para evaluar la correcta función medular, hepática y renal.

Además, en el servicio de Anatomía Patológica, el patólogo analizará una serie de factores moleculares en el tumor:

\* **Receptores de estrógenos y progesterona:** a través de la biopsia del tejido tumoral, se analizará si las células del tumor presentan estos receptores, que son moléculas que reconocen a las hormonas (estrógenos y progesterona). Tanto las células sanas como

las del tumor pueden tener estos receptores. Aquellos tumores que contienen estos receptores se denominan ER-positivos y PR-positivos y tienen mejor pronóstico que los negativos, así como mayores probabilidades de responder a la terapia hormonal.

\* **Prueba de HER2/neu:** otra sustancia que hay que examinar, durante la biopsia, es la cantidad de la proteína HER/2nu, una proteína promotora del crecimiento celular, y los genes responsables de la producción de más o menos cantidad de esa proteína. La presencia elevada de la proteína o de los genes, indica un peor pronóstico del cáncer pues tienden a crecer y a propagarse más rápidamente. Este oncogen se da en el 20%-25% de todos los casos. Una vez conocida la presencia de éstas proteínas, y sólo en determinadas situaciones, puede administrarse un medicamento llamado Herceptina que evita que la proteína HER/2nu estimule el crecimiento de las células cancerosas.

\* **Otras pruebas:** otra posibilidad para conocer el riesgo de reincidencia del cáncer es la determinación de la proteína BAG1 que, cuando está elevada, indica que esa paciente tiene más probabilidades de supervivencia libre de la enfermedad.

Aunque existen más pruebas para detectar otro tipo de marcadores, semejantes al HER2/neu o al PR y ER, las más frecuentes son las mencionadas anteriormente porque son las más útiles ya que orientan sobre el tipo de tratamiento más adecuado y porque existe un tratamiento para ello.

## **5.7. Tratamiento**

El tratamiento vendrá determinado por el tamaño del tumor y si ha habido extensión a los ganglios u otras zonas del cuerpo. Por lo general, cuando el tumor es menor de 1 centímetro de diámetro, la **cirugía** es suficiente para terminar con el cáncer y no se precisa de quimioterapia. No obstante, hay pocos casos en los que no se requiera un tratamiento complementario a la cirugía, bien con quimioterapia o con hormonoterapia. Actualmente el factor pronóstico más importante sigue siendo la afectación ganglionar: el número de ganglios afectados ayuda al oncólogo a seleccionar el tratamiento posterior.

La intervención quirúrgica, siempre realizada por un cirujano / ginecólogo experto en cáncer de mama, permite el **control local** de la enfermedad y llevar a cabo un diagnóstico riguroso gracias a que se pueden determinar las características del tumor y el número de ganglios afectados por células malignas.

**5.7.1. Radioterapia** consiste en el empleo de rayos de alta energía, como rayos X, para destruir o disminuir el número de células cancerosas. Es un tratamiento local que se administra después de la cirugía conservadora (cuando se emplea después de la mastectomía es porque se considera que existe riesgo de que el tumor se reproduzca). Se desarrolla a lo largo de unos 20-30 días (los que el oncólogo y el radiólogo hayan creído convenientes), y la paciente va de forma ambulatoria a la clínica o sala donde se realice la radioterapia; no tiene que estar ingresada para ello.

En sí, el tratamiento dura unos minutos. No es doloroso sino que es algo parecido a una radiografía sólo que la radiación es mayor y está concentrada en la zona afectada. Lo que se consigue con la radioterapia es disminuir el tamaño del tumor, para luego

retirarlo quirúrgicamente o, una vez realizada la intervención, limpiar la zona de células malignas.

Los **efectos secundarios** de este tratamiento son cansancio o fatiga, inflamación y pesadez en la mama, enrojecimiento y sequedad en la piel (como después de una quemadura solar), que suelen desaparecer tras seis o 12 meses. La acción de los aparatos suele estar muy focalizada de manera que sus efectos suelen ser breves y, generalmente, bien tolerados por las pacientes. Una buena combinación de descanso, actividad física y prendas delicadas puede atenuar estas molestias.

**5.7.2. Quimioterapia** consiste en la administración de medicamentos que destruyen las células cancerosas y evitan la aparición del tumor en otras partes del cuerpo. Existen varias vías de administración, pero las más frecuentes son la vía oral y la vía intravenosa.

No es necesaria la hospitalización para recibir este tratamiento, se puede hacer de forma ambulatoria. Esto dependerá del estado de la paciente y del tiempo de duración del tratamiento, uno completo puede prolongarse entre cuatro y ocho meses. El tratamiento quimioterápico puede realizarse a modo adyuvante, es decir, sumado a la cirugía o como tratamiento único, para los casos de recidivas y que la cirugía no sea una solución.

➤ **Quimioterapia neoadyuvante** es aquella que se realiza antes de la cirugía y sólo en algunos casos. Su objetivo es reducir el tamaño del tumor y poder realizar una operación que permita conservar la mama en mujeres para las que la primera opción era la mastectomía.

La mujer con un diagnóstico reciente debe saber que existe una alternativa a la mastectomía (cirugía radical) de inicio y debe conversar con su médico sobre la posibilidad de recibir la quimioterapia en primer lugar.

➤ **Quimioterapia adyuvante** se realiza después de la cirugía para eliminar las posibles células cancerosas que hayan quedado en cantidades microscópicas e impedir su crecimiento.

Sólo hay un 10% de todas las pacientes que no reciben tratamiento postoperatorio y que son aquellas que no tienen afectados los ganglios y que el tumor es menor de 1cm., y/o los receptores hormonales son positivos (6).

Estos medicamentos se administran a modo de ciclos, con un período de recuperación entre cada uno.

La duración total del tratamiento varía en función de la quimioterapia que precise la paciente pero oscila entre tres y seis meses.

- **Efectos secundarios de la quimioterapia:** Debido a que son medicamentos muy tóxicos, presentan unos efectos secundarios que, en algunos casos, resultan muy molestos. Hay que decir que se administran, junto con ellos, otros fármacos que disminuyen algunos de esos efectos. Los más frecuentes son:

- ✓ Náuseas y vómitos
- ✓ Pérdida de apetito.
- ✓ Pérdida del cabello.
- ✓ Llagas en la boca.
- ✓ Cansancio.
- ✓ Riesgo elevado de infecciones por la disminución de los glóbulos blancos.
- ✓ Cambios en el ciclo menstrual.
- ✓ Hematomas.

La quimioterapia como tratamiento para las recaídas (cuando vuelve a aparecer el cáncer en la otra mama o en otro órgano) se administra de la forma que hemos descrito anteriormente, sólo que la dosis tendrá que ser la apropiada al estadio del cáncer.

Junto a la quimioterapia, se administrará tratamiento hormonal, siempre que el tumor presente receptores hormonales.

**5.7.3. Terapia hormonal** consiste en la administración de fármacos que bloquean la acción de las hormonas que estimulan el crecimiento de las células cancerosas.

Se les da a aquellas pacientes que tienen receptores hormonales positivos, esto viene a ser el 60-70% del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

Hace años se realizaba la extirpación ovárica para impedir la acción de las hormonas pero, en la actualidad, esta técnica no se emplea y en su lugar se utiliza la **terapia hormonal**.

Últimamente se están empleando nuevos fármacos para esta terapia, que son los siguientes:

Fármacos antiestrógenos o moduladores del receptor estrogénico.

Agonistas de la hormona luteinizante, a nivel de la hipófisis, que se encarga de la producción de estrógenos en mujeres premenopáusicas.

Fármacos de la aromatasa, enzima que produce estrógenos en mujeres cuyos ovarios ya no los producen, es decir, en mujeres menopáusicas.

Fármacos de tipo de la progesterona.

- **Efectos secundarios** de estos fármacos son parecidos a los síntomas que se dan en la menopausia, es decir, sofocos, nerviosismo, etc. En algunas mujeres posmenopáusicas se ha visto otros riesgos como un aumento de la tromboflebitis, etc.

Estos medicamentos tienen varias vías de administración que se elegirán en función de lo que decida el médico y la paciente. Estas vías son la oral, la subcutánea y la intramuscular (a través de una inyección).

**5.7.4. Cirugía**, se realizará una vez obtenido el resultado de la biopsia. Con ella, se pretende conseguir la extirpación total del tumor. Dependiendo de éste, la cirugía será más o menos complicada.

La cirugía **conservadora de la mama** consiste en extirpar el tumor intentando conservar la mayor cantidad de tejido mamario intacto. En función del tamaño del tumor tenemos los siguientes tipos de cirugía:

- **Lumpectomía:** extirpación del tumor junto con un borde de tejido normal.
- **Mastectomía parcial o escisión amplia:** extirpación del tumor junto con una cantidad mayor de tejido normal.
- **Cuadrantectomía:** extirpación de un cuarto o cuadrante de la mama. Estos tipos de cirugía se realizarán en aquellos casos en los que el tumor sea pequeño, alrededor del 15% de los casos, la cantidad de tejido que se extrae es tan pequeña que no se nota mucha diferencia entre la mama operada y la que no lo ha sido. Los índices de supervivencia entre las mujeres que ha sido intervenidas con cirugía conservadora y las que se han extirpado la totalidad de la mama a una son idénticos. Éstas son las opciones de la **cirugía radical:**
- **Mastectomía simple:** se extirpa la totalidad del tejido mamario, pero se deja el músculo subyacente intacto y suficiente piel como para cubrir la herida. La mama se reconstruye con más facilidad si los músculos pectorales y otros tejidos que se encuentran debajo de la misma quedan intactos. Esta técnica se emplea cuando el cáncer es invasivo y se ha extendido dentro de los conductos mamaros.
- **Mastectomía radical modificada:** se extirpa toda la mama, algunos ganglios axilares del mismo brazo de la mama y una pequeña sección del músculo pectoral.
- **Mastectomía radical:** se extirpan el tumor y la mama, los músculos pectorales subyacentes y los ganglios axilares.
- **Reconstrucción mamaria:** por lo general, para realizar una reconstrucción de la mama, la mujer tiene que pasar dos veces por quirófano, una para la mastectomía y otra para la implantación de la prótesis. Generalmente no se suele realizar a un tiempo porque se precisaría estar mucho tiempo bajo anestesia y se prefiere hacerlo en dos intervenciones distintas. No existe ningún inconveniente para que la paciente se intervenga cuando ella lo crea conveniente. El implante suele ser de silicona o de suero salino. No todas las mujeres, que han sido sometidas a una mastectomía radical, quieren realizarse un implante de prótesis. El hecho de pasar nuevamente por un quirófano y someterse a una anestesia y cirugía con la posterior recuperación, hace que algunas opten por las prótesis artificiales.

## **5.8. Seguimiento**

Después de que la mujer se haya sometido al tratamiento para la eliminación del cáncer de mama, tiene que realizar unos controles más estrictos durante los cinco primeros años. Pasados éstos deberá seguir controlándose como cualquier mujer sana.



### **Los controles son los siguientes:**

Durante los dos primeros años, tendrá que realizarse exploraciones físicas cada tres meses y una mamografía anual.

Durante los siguientes tres años, las exploraciones físicas las realizará cada seis meses y la mamografía también será anual.

Estos controles no precisarán de ninguna otra prueba siempre que la mujer se encuentre asintomática y su médico así lo crea conveniente.

Otras pruebas que no son infrecuentes son un análisis de sangre, una radiografía de tórax y una radiografía ósea seriada. Se puede realizar alguna otra prueba relacionada con cualquier sintomatología que presente la paciente.

### **5.9. Fármacos antineoplásicos**

La terapia anticancerosa tiene como objetivo la eliminación completa de las células malignas y vendrá determinado por el tamaño del tumor y si ha habido extensión a los ganglios u otras zonas del cuerpo.

La acción de los actuales fármacos antineoplásicos se dirige en su totalidad a frenar la proliferación y/o el crecimiento celular. Para ello actúa sobre la maquinaria reproductiva, sea sobre el ADN, el ARN o la división microtótica; sólo excepcionalmente, el objetivo primordial es la síntesis de proteínas. No siempre la acción es única o por un mecanismo único sino que puede expresarse a varios niveles en razón de la concentración a la que el fármaco se encuentra, o puede actuar por varios mecanismos.

Para el uso inocuo y eficaz en seres humanos, resulta esencial conocer en gran detalle las características e interacciones farmacológicas de éstos fármacos, así como su farmacocinética clínica.

Los fármacos usados en el tratamiento del cáncer de mama se agrupan en cuatro categorías amplias según cómo funcionan en la destrucción de las células cancerosas. Específicamente, éstos se ubican en diferentes categorías según la parte del ciclo celular que interrumpen. Entre ellos tenemos:

- Antimetabolitos (Methotrexate y 5-Fluorouracilo)
- Agentes alquilantes (Ciclofosfamida)
- Antibióticos antineoplásicos (Adriamicina y Epirubicina)
- Antiestrogénicos (Tamoxifeno)
- Fármacos que se fijan a la tubulina (Paclitaxel)

#### **5.9.1. ANTIMETABOLITOS**

- Antagonistas del folato (Methotrexate)
- Antagonistas de las pirimidinas (5-Fluorouracilo)

Son fármacos antineoplásicos que, por su estructura similar a determinadas sustancias del metabolismo de intercambio fisiológico, son utilizados como sustrato en reacciones biológicas vitales, interfiriendo de este modo con el metabolismo celular y, de forma particular, con la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción fundamentalmente en la fase S del ciclo celular; por eso, son eficaces frente a tumores con una gran fracción de crecimiento.

✓ **METHOTREXATE** (Amenopterina, MTX Sódico, Folex, Nexate, Trixilem)

**Nombre químico:** 4-amino, 10-metiltetrahidrofolato.

Actividad antitumoral: Tiene un amplio espectro contra enfermedades tales como leucemia aguda, tanto linfoblástica como mieloblástica (incluido su uso intratecal), tumores trofoblásticos, linfomas no Hodgkin (a dosis altas), micosis fungoide, sarcoma osteogénico (a dosis altas), carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple, artritis reumatoide avanzada, etc.

**Mecanismo de acción:** Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Es específico en la fase S, es decir, en la síntesis de ADN en las células cancerosas.

La resistencia tumoral al Methotrexate se ha tratado de explicar por dos mecanismos:

1. Aumento de la concentración de la dihidrofolato reductasa por amplificación del gen codificador. Al ser éste un fenómeno genético es heredable y permanente dentro de la descendencia de la célula afectada.
2. Defecto del transporte del Methotrexate al interior de las células malignas.

**Interacciones:** El Methotrexate interacciona con varios fármacos, sobre todo por la competitividad en la unión a proteínas. Los medicamentos frecuentemente involucrados son salicilatos, sulfonamidas, fenitoína, ácido paraaminobenzoico (PABA), antibióticos, etanol y anticoagulantes orales.

**Farmacocinética:** Puede ser administrado por vía IV y oral. En dosis menores de 25mg/m<sup>2</sup> se absorbe fácilmente en las vías gastrointestinales, pero en cantidades mayores se absorbe de manera incompleta, por lo que se prefiere administrarse por vía intravenosa. La distribución del Methotrexate en espacios corporales como la cavidad pleural o peritoneal se realizan con lentitud; alrededor del 50% del fármaco se liga a proteínas plasmáticas.

El metabolismo del fármaco en seres humanos debe ser mínimo; sin embargo, después de dosis altas, los metabolitos se acumulan e incluyen el 7-hidroxi-methotrexate que puede ser nefrotóxico, y a dosis habituales se elimina por la orina tras filtrado glomerular y secreción tubular activa.

**Reacciones adversas:**

Hematológicas: Es máxima entre los 5 y 14 días siguientes a su administración. También puede producir hipogammaglobulinemia.

Digestivas: Náuseas, gingivitis, glositis, estomatitis, faringitis, úlcera sangrante de la mucosa oral o gastrointestinal.

Hepática: A dosis altas se produce aumento sérico de bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina y GGT.

Dermatológica: Rash eritematoso, prurito, urticaria, foliculitis, vasculitis, fotosensibilidad, alteraciones de la pigmentación y, sobre todo, alopecia.

SNC: Vértigo, mareo, visión borrosa, encefalopatía.

Renal: Insuficiencia renal crónica.

Otros: Fiebre, osteoporosis, fibrosis pulmonar y anafilaxia.

**Dosis:** Las dosis utilizadas son muy variables de acuerdo con los diferentes esquemas terapéuticos y las dosis estándares son de 40-50 mg/m<sup>2</sup>, lo cual estará en dependencia del peso y talla de las pacientes.

✓ **5-FLUORURACILO** (5-FU, Adrucil)

Es una pirimidina fluorada diferente del sustrato natural del ADN que es el uracilo. Se diferencia de éste por la presencia de un carbono fluorado en la posición 5.

Actividad antitumoral: Se ha utilizado en una amplia variedad de tumores sólidos, demostrando ser activo en cáncer de mama avanzado y como tratamiento coadyuvante, cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, vejiga, cuello uterino, cáncer de hígado, páncreas, lesiones cutáneas premalignas (tópicas).

**Mecanismo de acción:** Es básicamente una falsa pirimidina que actúa por inhibición de la síntesis de la base específica del ADN, la timidina. Compite con éxito por la enzima timidilato sintetasa desplazando al sustrato natural que es el ácido uridílico. Es un fármaco específico de la fase S del ciclo celular. El metabolismo trifosfato es el que compite con la enzima, además actúa de sustrato para la ARNpolimerasa por lo que se incorpora a la molécula de ARN y altera su función.

**Interacciones:** Diazepam y todas las sustancias ácidas (aminoácidos, penicilinas, insulinas y tetraciclinas).

**Farmacocinética:** El 5-FU, se administra por vía parenteral, porque después de ser ingerido, su absorción es impredecible e incompleta. Se distribuye por todo el organismo por difusión simple, a dosis altas puede penetrar el SNC. El fármaco penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo. La degradación metabólica se realiza en muchos tejidos, en particular el hígado. La vida media plasmática es de 10 a 20 minutos. La excreción por orina, después de una dosis única intravenosa de 5-FU se da de 5 a 10% en 24 horas.

**Terapia por combinación:** Se ha observado tasas mayores de respuestas cuando se combina 5-FU con otros agentes como Ciclofosfamida y Methotrexate. El empleo de

esta combinación ha mejorado la supervivencia en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama.

**Reacciones adversas:** Náuseas, vómitos, diarrea, reacciones de hipersensibilidad, glositis y gastrointestinales, depresión de la médula ósea, alteraciones neurológicas (cefalea, ataxia), alopecia, caída parcial de las uñas, hiperpigmentación de lechos ungueales, rash maculopapular y fotosensibilidad.

**Dosis:** En cuanto a la dosis hay múltiples esquemas tanto para la cantidad como para la periodicidad. La dosis estándar es de 500 mg/m<sup>2</sup> y se recomienda no superar la dosis diaria de 800 mg/m<sup>2</sup> por ser excesivamente toxica.

### **5.9.2. AGENTE ALQUILANTE (Ciclofosfamida, Endosan, Ledoxina)**

Los agentes de alquilación de uso en quimioterapia tienen en común la propiedad de tornarse en electrófilos potentes, por la formación de intermediarios del ion carbonio o de complejos transicionales con las moléculas blancas en las que actúan. Tales reacciones motivan la formación de enlaces covalentes, por alquilación de diversas fracciones nucleofílicas como los grupos fosfatos, aminos, sulfhidrilos, hidroxilos, carboxilos e imidazol. Los efectos quimioterápicos y citotóxicos guardan relación directa con la alquilación del ácido desoxirribonucleico.

**Actividad antitumoral:** Leucemias linfocíticas aguda y crónicas, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastomas, cáncer de glándulas mamarias, ovarios, pulmones, cuello uterino, testículos y sarcomas de tejido blandos.

**Mecanismo de acción:** Los efectos farmacológicos más importantes de la Ciclofosfamida es la alteración de los mecanismos fundamentales que intervienen en la proliferación celular en particular la síntesis del ADN y la división molecular.

**Farmacocinética:** La Ciclofosfamida suele administrarse por vía oral e intravenosa. Absorbiéndose adecuadamente por vía oral. Es activada por el sistema citocromo P450 del hígado. La Ciclofosfamida como tal es inactiva, se biotransforma en 4-hidroxiciclofosfamida, la cual es la que posee los efectos antitumorales. Su vida media es de 2 a 7 horas. Se elimina por vía renal.

**Reacciones adversas:** Náuseas, vómitos, alopecia, cistitis hemorrágica, úlceras en la mucosa, mareos breves, surcos transversales en las uñas, hiperpigmentación cutánea y con menor frecuencia fibrosis pulmonar intersticial.

**Terapia por combinación:** A menudo se utiliza en combinación con el Methotrexate, 5-Fluorouracilo y Doxorubicina (Adriamicina) como terapia coadyuvante después de la cirugía.

**Dosis:** Para combatir carcinomas y linfomas a menudo se utilizan dosis mayores de 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa. El número de leucocitos suele contribuir una guía para hacer ajustes en la dosis en caso de regímenes prolongados.

### 5.9.3. ANTIBIÓTICOS ANTINEOPLÁSICOS

- Doxorubicina (Adriamicina).
- Epirubicina.

La estructura común de estas sustancias es un núcleo plano de antraquinonas unido a aminoglucósido pudiendo desarrollar una gran variedad de acciones biológicas tanto antitumorales como antimicrobianas. Tienen como base común un núcleo plano formado por un anillo tetracíclico (anillo A, B, C, D) con grupos quinona e hidroquinona.

**Actividad antitumoral:** Leucemias agudas, linfomas malignos, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, carcinomas de cuello uterino, mama, endometrio, próstata y carcinoma metastásico de la tiroides.

**Mecanismo de acción:** Estos fármacos actúan mediante los siguientes mecanismos de acción:

- ❖ Intercalación.
- ❖ Reacciones de oxidorreducción.
- ❖ Acción directa sobre las membranas.

Estos diferentes mecanismos de acción, actúan específicamente en la fase S del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN y ARN.

**Farmacocinética:** Ambos fármacos se administran por vía intravenosa. La curva de desaparición del plasma es multifásica. Sufren una rápida metabolización hepática siendo activos algunos de los metabolitos. Estos fármacos no cruzan la barrera hematoencefálica. La eliminación de las antraciclina es renal en una pequeña proporción aunque principalmente es hepática por vía biliar.

**Reacciones adversas:** Las manifestaciones tóxicas de los antibióticos antineoplásicos incluyen: Anorexia, depresión de la médula ósea, estomatitis, alopecia, trastornos gastrointestinales y manifestaciones dermatológicas. Un efecto adverso peculiar de estos agentes es su toxicidad en el corazón, caracterizándose por taquicardias, arritmias, disnea, hipotensión, derrame pericárdico e insuficiencia congestiva.

**Dosis:** En el clorhidrato de Doxorubicina (Adriamicina), las dosis recomendadas es de 60 – 75 mg/m<sup>2</sup>, en goteo intravenoso rápido en una sola sesión, se repite después de 21 días. Para uso de adriamicina debe efectuarse una ventriculografía previa con valoración de la fracción de eyección cardíaca. La dosis de Epirubicina es de 75 mg/m<sup>2</sup>, cada 21 días, por lo general se usa en combinación con 5- Fluorouracilo y Ciclofosfamida.

### 5.9.4. ANTIESTRÓGENOS (TAMOXIFENO O NOLVADEX)

La introducción de antiestrógenos eficaces y atóxicos que bloquean los efectos de los estrógenos es un hecho relativamente reciente. No obstante, los antiestrógenos se han convertido en fármacos de primera línea para el tratamiento hormonal del cáncer

mamario, como coadyuvante de este y como agentes principales contra la enfermedad metastásica.

**Actividad antitumoral:** El tamoxifeno es el producto endocrino más indicado en mujeres posmenopáusicas con cáncer mamario metastásico o en gran peligro de demostrar de nuevo la enfermedad (recurrencia).

**Mecanismo de acción:** El tamoxifeno es un inhibidor competitivo de la unión de estradiol a los receptores de estrógenos. Este al ligarse a los receptores estrogénicos induce cambios en la forma tridimensional del receptor al unirse al elemento reactivo del estrógeno en el ADN.

**Farmacocinética:** El tamoxifeno se absorbe por vía oral, después de cuatro a seis horas surgen concentraciones plasmáticas máximas y en cuatro a seis semanas se alcanzan niveles de equilibrio dinámico. Es metabolizado predominantemente en N-desmetiltamoxifeno, el fármaco original tiene una vida terminal de siete días, en tanto que la vida media de N-desmetiltamoxifeno es el doble de la cifra anterior. Después de la circulación enterohepática se excreta por las heces en forma de glucurónido y otros metabolitos, la excreción por la orina es mínima.

**Reacciones adversas:** Las reacciones adversas al tamoxifeno son: sofocos, náuseas, vómito, prurito vulvar, hemorragia vaginal, hipercalcemia, exantema, aumento del dolor óseo y tumoral, trombocitopenia, edema periférico, depresión, sensación vertiginosa.

**Dosis:** La dosis recomendada del tamoxifeno es de 20 mg al día por cinco años.

### **5.9.5. FÁRMACOS QUE SE FIJAN A LA TUBULINA**

✓ **PACLITAXEL** (Taxol, Praxel)

**Actividad antitumoral:** Está indicado en el tratamiento de carcinoma de mama y ovárico avanzados, recurrentes o refractarios al tratamiento convencional.

**Mecanismo de acción:** El paclitaxel promueve la unión de los dímeros de tubulina de los microtúbulos. Estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización, resultando en la inhibición de la reorganización normal dinámica de la red de microtúbulos, esencial para las funciones celulares. El paclitaxel también produce formaciones o "fascículos" anormales de microtúbulos a lo largo del ciclo celular y múltiples ésteres de microtúbulos durante la mitosis.

**Farmacocinética:** En pacientes tratados con dosis de 135 y 175 mg/m<sup>2</sup> dadas en infusiones de 3 a 24 horas, el promedio de la vida media terminal ha variado de 3.0 a 52.7 horas, y la eliminación total del cuerpo ha variado de 11.6 a 24.0 l/h/m<sup>2</sup>, indicando una distribución extravascular extensa y/o unión a los tejidos. Después de 3 horas de infusión de 175 mg/m<sup>2</sup>, el promedio de la vida media terminal se calculó en 9.9 horas, la media de la eliminación total del cuerpo fue de 12.4 l/h/m<sup>2</sup>. El proceso de saturación en la distribución y eliminación / metabolismo podría explicarse con estos hallazgos.

En promedio, 89% del medicamento va unido a las proteínas séricas, la presencia de cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina no afecta la unión de paclitaxel a la proteína. La eliminación del paclitaxel en los humanos no ha sido aclarada en su totalidad.

No se ha investigado el efecto de una disfunción renal o hepática en la eliminación de paclitaxel. Se ha investigado el efecto de la premedicación con cimetidina en el metabolismo de paclitaxel, la depuración de paclitaxel no se vio afectada con el pretratamiento con cimetidina. Datos preliminares de experimentación animal y *ex vivo* indican que el metabolismo del paclitaxel puede ser inhibido por el ketoconazol. Asimismo, reportes preliminares sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden incrementarse cuando paclitaxel y doxorubicina son usados en combinación.

**Advertencias:** Los pacientes deberán ser pretratados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H<sub>2</sub> como dexametasona, difenhidramina y cimetidina o ranitidina antes de recibir paclitaxel.

**Restricciones de uso en el embarazo y la lactancia:** El paclitaxel puede causar daño fetal cuando es administrado en la mujer embarazada.

El paclitaxel mostró ser embriotóxico y fetotóxico en conejos y disminuyó la fertilidad en ratas.

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Las mujeres con potencial para procrear deberán ser informadas para evitar el embarazo durante el tratamiento con paclitaxel.

Si el paclitaxel es utilizado durante el embarazo o si la enferma se embaraza durante el tratamiento, se le deberá avisar del riesgo potencial. Aún se desconoce si el paclitaxel se excreta en la leche materna, por lo que se deberá discontinuar la alimentación al seno materno durante el tratamiento con paclitaxel.

**Reacciones adversas:** supresión de la médula ósea, neuropatía periférica, neutropenia, fiebre, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, bradicardia, anormalidades en las pruebas de funcionamiento del hígado, artralgia, mialgia, flebitis después de la administración intravenosa, alopecia, náuseas, vómitos

Las reacciones severas generalmente aparecen dentro de la primera hora de la administración de paclitaxel, son caracterizadas por disnea e hipotensión, lo cual requiere tratamiento, bochorno, dolor de pecho, taquicardia, angioedema y urticaria generalizada y probablemente mediada por histamina. Las reacciones severas requieren intervención terapéutica y/o discontinuación del uso de paclitaxel en menos del 2% de los tratamientos clínicos.

**Interacciones medicamentosas:** Datos preliminares de experimentación animal y *ex vivo* indican que el metabolismo del paclitaxel puede ser inhibido por ketoconazol. Debe guardarse precaución cuando se trate a un paciente con paclitaxel y que a su vez estén recibiendo ketoconazol. Reportes preliminares sugieren que los niveles plasmáticos de

doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden incrementarse cuando paclitaxel y doxorubicina son utilizados conjuntamente.

**Dosis y vía de administración:** Antes de administrar paclitaxel en pacientes, éstos deberán ser premedicados. Dicha premedicación deberá consistir en 20 mg de dexametasona administrada oralmente (o su equivalente), aproximadamente 12 y 6 horas antes del paclitaxel, difenhidramina (o su equivalente), 50 mg intravenosa, de 30 a 60 minutos antes de paclitaxel, y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg), intravenosa, 30 a 60 minutos antes del paclitaxel. La dosis recomendada de paclitaxel es de 175 mg/m<sup>2</sup> administrada intravenosamente en 3 horas, cada 3 semanas.

No se debe administrar paclitaxel hasta que la cuenta de neutrófilos sea por lo menos de 1,500 células/mm<sup>3</sup> y la cuenta plaquetaria sea de por lo menos de 100,000 células/mm<sup>3</sup>. Se deberá reducir en 20% la dosis en los ciclos subsecuentes, cuando algún paciente presente neutropenia severa (menos de 500 células/mm<sup>3</sup>) o neuropatía periférica moderada a severa.

#### 5.10. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA (5)

| Esquema        | Dosis (mg/m <sup>2</sup> ) | Vía de administración | Días de tratamiento | Frecuencia |
|----------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|------------|
| CMF            |                            |                       |                     |            |
| Ciclofosfamida | 100                        | Oral                  | 1 al 14             | 28 días    |
| Methotrexate   | 40                         | IV                    | 1 y 8               |            |
| Fluorouracilo  | 100                        | IV                    | 1 y 8               |            |
| CMF            |                            |                       |                     |            |
| Ciclofosfamida | 600                        | IV                    | 1                   | 21 días    |
| Methotrexate   | 40                         | IV                    | 1                   |            |
| Fluorouracilo  | 600                        | IV                    | 1                   |            |
| CMF            |                            |                       |                     |            |
| Ciclofosfamida | 600                        | IV                    | 1 y 8               | 28 días    |
| Methotrexate   | 40                         | IV                    | 1 y 8               |            |
| Fluorouracilo  | 600                        | IV                    | 1 y 8               |            |
| AC             |                            |                       |                     |            |
| Adriamicina    | 60                         | IV                    | 1                   | 21 días    |
| Ciclofosfamida | 600                        | IV                    | 1                   |            |
| FAC            |                            |                       |                     |            |
| Fluorouracilo  | 600                        | IV                    | 1                   | 21 días    |
| Adriamicina    | 50                         | IV                    | 1                   |            |
| Ciclofosfamida | 600                        | IV                    | 1                   |            |
| FEC            |                            |                       |                     |            |
| Fluorouracilo  | 500-600                    | IV                    | 1                   | 21 días    |
| Epirubicina    | 75                         | IV                    | 1                   |            |
| Ciclofosfamida | 500-600                    | IV                    | 1                   |            |



## **VI. DISEÑO METODOLÓGICO**

### **1. TIPO DE ESTUDIO**

La presente investigación está clasificada como un estudio de hábitos de prescripción médica (según la fármaco-epidemiología), en este caso el tratamiento con antineoplásicos en el cáncer de mama. El estudio es de tipo descriptivo-retrospectivo, de corte transversal.

### **2. ÁREA DE ESTUDIO**

Esta investigación se realizó en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA) de la ciudad de León, el cual sirve de centro de referencia de los municipios aledaños al departamento. En dicho centro, por tener categoría de Hospital Escuela, atienden médicos especialistas (Medicina Interna, Gineco-Obstetricia, Cirugía), médicos estudiantes de especialidades y médicos que cumplen su internado rotatorio.

En el HEODRA se brinda atención tanto en el área médico-quirúrgica, como materno-infantil, en particular las pacientes con sospecha, o diagnosticadas con cáncer de mama son atendidos a través del Servicio de Cirugía, en conjunto con el Servicio de Gineco-obstetricia, apoyándose a su vez por el Departamento de Patología del mismo Hospital.

En el Servicio de Cirugía son atendidas un promedio de 2-3 pacientes con cáncer de mama mensualmente, las cuales a su vez reciben tratamiento quirúrgico (mastectomía) y tratamiento farmacológico complementario. Una vez lograda el alta hospitalaria, las pacientes reciben seguimiento clínico y farmacológico (Quimioterapia) por medio de consulta externa de cirugía.

### **3. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Para seleccionar las unidades de análisis se determinaron criterios de inclusión y exclusión que debieron cumplir las pacientes para formar parte del estudio.

Se analizaron los casos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante su estancia en el HEODRA, y a su vez las asistentes a su control post-quirúrgico y tratamiento farmacológico (Quimioterapia) en consulta externa.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a. Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el HEODRA.
- b. Pacientes que se les haya practicado mastectomía en el HEODRA durante el período en estudio.
- c. Pacientes que hayan o están recibiendo quimioterapia a través de consulta externa del HEODRA.
- d. Pacientes que deseen colaborar con la investigación, aportando datos por medio de entrevista.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a. Pacientes con datos incompletos acerca de la terapia antineoplásica utilizada.
- b. Pacientes que no atendieron a su cita en consulta externa durante el último año.
- c. Pacientes que no deseen participar en el estudio (entrevista).

#### **4. MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La información fue recopilada a través de un instrumento de recolección de datos diseñado especialmente para obtener la información que cumpla con los objetivos de estudio.

El instrumento de recolección de datos se describe de manera completa en la sección de anexos (Página 48) y está compuesta por:

- a. Datos generales de la paciente.
- b. Terapia antineoplásica.
- c. Calidad de vida.

Los datos recopilados se consideran como fuente de información secundaria en la primera sección del instrumento representada por los expedientes clínicos, datos de patología, perfil fármaco-terapéutico y planes terapéuticos de consulta externa.

En relación a la calidad de vida de las pacientes se obtuvo una muestra del 50% de las pacientes incluidas a través de la técnica de muestreo aleatorio. A partir de esta muestra se obtuvo datos por medio de una encuesta (segunda parte del instrumento de recolección de datos) con previa autorización de las autoridades médicas pertinentes, familiares y/o pacientes.

La calidad de vida fue categorizada de acuerdo a la escala de depresión de Yesavage (20), mediante el siguiente puntaje:

- 0 -5= Normal
- 5-10= Moderada
- 10 a más= Severa

En este estudio las pacientes además de cumplir con los criterios de inclusión, las investigadoras realizaron una breve entrevista, respetando en todo momento su privacidad y la ética que deriva de estos casos. Dicha entrevista se efectuó al momento de la cita de la paciente a consulta externa del HEODRA, según agenda del programa o plan terapéutico particular del caso y también mediante una visita a sus hogares.

#### **5. MÉTODO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS ÉXITOS O FRACASOS**

Para la evaluación de la respuesta terapéutica según el plan de seguimiento de cada paciente se tomará en cuenta los siguientes factores que puedan repercutir en la respuesta en cuestión:

##### **5.1 Factores del paciente.**

- a. Presencia de patologías crónicas concomitantes (Hepatopatías, enfermedades cerebrovasculares, metabólicas, insuficiencia cardiaca o renal).
- b. Dificultad en el cumplimiento del plan terapéutico (inasistencia).

##### **5.2 Factores de la terapéutica.**

- a. Tipo de antineoplásico.
- b. Dosificación.
- c. Tipo e intensidad de las reacciones adversas.

### 5.3 Factores de la enfermedad.

- a. Diagnóstico clínico y patológico (estadiaje por patología).

Para considerar los casos estudiados, como **éxitos terapéuticos**, es necesario que las pacientes cumplan con al menos dos de los siguientes requisitos:

1. Que la paciente esté asistiendo regularmente a sus quimioterapias a consulta externa.
2. Que la paciente presente el menor número de efectos adversos, debido a su terapia antineoplásica.
3. Que la paciente presente una calidad de vida relativamente buena en relación a la escala de depresión de Yesavage (20).

Por otro lado los **fracasos terapéuticos** están resumidos por todos aquellos casos en los cuales el tratamiento antineoplásico resultó inadecuado o insatisfactorio a partir de los siguientes parámetros:

1. Pacientes inasistentes a su control y quimioterapia, por diferentes causas (muerte, económicas, emocionales, etc.).
2. Abandono del tratamiento o bien, sustituciones del mismo por efectos adversos graves o intolerables para la paciente.
3. Paciente que presente una escala de depresión moderada a severa según la escala de depresión de Yesavage.

## **6. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

La información se analizó a través del sistema SPSS (Sistema Package for Social Science) por medio de tablas de frecuencia y porcentaje.

El número de pacientes o unidades de análisis a incluir no fue calculada de previo, debido a las características del presente estudio, sin embargo se pudo incluir a 46 pacientes en el mismo.

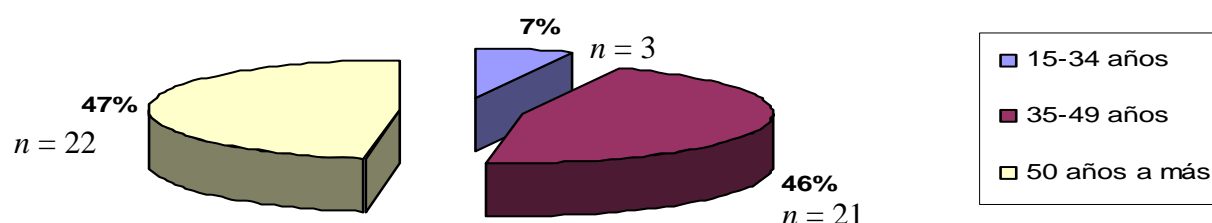
## 7. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| Variable                             | Definición  | Indicadores   | Escala                  |
|--------------------------------------|---|---|-------------------------|
| Edad                                 | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de este estudio.                               | 15-34 años<br>35-49 años<br>50 años a más   | Frecuencia y porcentaje |
| Diagnóstico clínico                  | Resultado de examen físico – clínico – radiológico y patológico de las pacientes.                       | Cáncer: clasificación histopatológica   | Frecuencia y porcentaje |
| Estadío por patología                | Nivel de afectación y/o desarrollo del cáncer al momento del diagnóstico.                               | Estadíos clasificados por patología encontrado en las pacientes en estudio            | Frecuencia y porcentaje |
| Enfermedades concomitantes           | Enfermedades de afectación y/o desarrollo del cáncer al momento del diagnóstico.                        | Nombre de patologías concomitantes  | Frecuencia y porcentaje |
| Número                               | Cantidad de fármaco antineoplásico utilizado en la quimioterapia.                                       | Cantidad  | Número y porcentaje     |
| Antineoplásico                       | Fármaco útil para el tratamiento del cáncer mamario.  | Nombre de antineoplásicos utilizados en la quimioterapia                              | Porcentaje              |
| Dosis                                | Cantidad de fármaco que se administra a las pacientes.  | Gramos (g)<br>Miligramos (mg)   | Mediana de la dosis     |
| Vía                                  | Forma de aplicación del antineoplásico.   | Intramuscular (IM)<br>Intravenosa (IV)<br>Oral  | Frecuencia y moda       |
| Intervalo                            | Espacio de tiempo entre dos dosis de un determinado fármaco.  | Días entre cada administración del fármaco  | Frecuencia y moda       |
| Asistencia a control y quimioterapia | Concurrencia de las pacientes a su cita de quimioterapia en consulta externa.                           | Asistencia a 3 sesiones<br>Asistencia irregular a control<br>Abandono del tratamiento | Porcentaje              |
| Reacciones adversas                  | Serán todos aquellos efectos indeseados que se presentan tras la administración de dosis en cada ciclo. | Náuseas<br>Vómitos<br>Pérdida del cabello<br>Otros                                    | Frecuencia              |
| Intensidad                           | Magnitud con la que se presentan las reacciones adversas.   | Leve<br>Moderada<br>Severa  | Frecuencia              |
| Duración de reacciones adversas      | Tiempo que duran las reacciones adversas después de la aplicación de quimioterapia.                     | Menor de 24 horas<br>24 horas a 72 horas<br>Mayor de 72 horas                         | Frecuencia y porcentaje |
| Calidad de vida                      | Será el estado psico-emotivo de las pacientes después de realizada la quimioterapia.                    | Normal<br>Depresión moderada<br>Depresión severa                                      | Frecuencia y porcentaje |

## VII. RESULTADOS

Los resultados de este estudio se obtuvieron a partir de los datos reflejados en cada uno de los expedientes clínicos de las pacientes que egresaron del HEODRA con diagnóstico de cáncer de mama y de las entrevistas realizadas a las pacientes que asisten o asistieron a consulta externa para la aplicación de quimioterapia. De las 46 pacientes en estudio, se tomó una muestra de 30 pacientes por método aleatorio, de éstas a 23 se les realizó entrevista para evaluar su calidad de vida.

**GRÁFICO 1.**  
**PORCENTAJE DE PACIENTES, SEGÚN GRUPOS DE EDAD**



Fuente: Expedientes clínicos

En relación a los grupos de edad utilizados en este estudio, se observa que de 46 pacientes en total, veintidós se ubican en la categoría de 50 años a más representando el mayor porcentaje (47%), en segundo orden las pacientes entre las edades de 35-49 años (46%); la categoría de 15-34 años representa un mínimo porcentaje de pacientes (7%) involucradas en el estudio.

**TABLA 1.**  
**DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LAS PACIENTES EN ESTUDIO SEGÚN GRUPO DE EDAD**

| Diagnóstico Clínico               | Grupo de edad (en años) |                  |                  | Total (%)       |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                                   | 15-34                   | 35-49            | 50 a más         |                 |
| Carcinoma canalicular infiltrante | 3                       | 14               | 18               | 35 (76.1)       |
| Cáncer de mama                    | -                       | 1                | 2                | 3 (6.5)         |
| Cáncer de mama + metástasis       | -                       | 2                | 1                | 3 (6.5)         |
| Hiperplasia canalicular atípica   | -                       | 2                | -                | 2 (4.3)         |
| Carcinoma canalicular in situ     | -                       | 1                | -                | 1 (2.2)         |
| Carcinoma canalicular lobulillar  | -                       | 1                | -                | 1 (2.2)         |
| Carcinoma lobulillar infiltrante  | -                       | -                | 1                | 1 (2.2)         |
| <b>TOTAL (%)</b>                  | <b>3 (6.5)</b>          | <b>21 (45.7)</b> | <b>22 (47.8)</b> | <b>46 (100)</b> |

Fuente: Expedientes clínicos

En relación al diagnóstico clínico que presentaron las 46 pacientes en estudio, se puede apreciar que el Carcinoma canalicular infiltrante es el tipo de cáncer que se presenta con mayor frecuencia en estas pacientes con un total de 35 casos (76.1 %), predominando en la categoría de edad de 50 años a más (18 pacientes). Además, se reportaron otros diagnósticos clínicos de cáncer de mama en tres pacientes diferentes: Carcinoma lobulillar infiltrante, Carcinoma canalicular lobulillar y Carcinoma canalicular in situ (Tabla 1).

En tres casos, los expedientes clínicos no reflejaron un diagnóstico específico; por lo tanto, estos casos se clasificaron de manera general (cáncer de mama) ocupando el segundo lugar de frecuencia con un amplio margen de diferencia respecto al primer grupo diagnóstico (Tabla 1).

También, se reportaron otros tres casos de cáncer de mama con metástasis a diferentes órganos (ganglios, pulmones, hígado).

**TABLA 2.**  
**ESTADÍO PATOLÓGICO REPORTADO EN LAS PACIENTES EN ESTUDIO, SEGÚN GRUPO DE EDAD**

| Estadío Patológico | Grupo de edad (en años) |          |          | Total     |
|--------------------|-------------------------|----------|----------|-----------|
|                    | 15-34                   | 35-49    | 50 a más |           |
| I                  | 1                       | 1        | 1        | 3         |
| II                 | -                       | 2        | 4        | 6         |
| III                | -                       | 1        | 3        | 4         |
| IV                 | -                       | 5        | 1        | 6         |
| <b>TOTAL</b>       | <b>1</b>                | <b>9</b> | <b>9</b> | <b>19</b> |

Fuente: Expedientes clínicos

Del total de expedientes clínicos revisados, solamente 19 reportaron el estadio patológico de las pacientes predominando el estadio IV en el grupo de 35-49 años con un total de 5 pacientes, seguido del estadio II en el grupo de 50 años a más con 4 pacientes. Por otro lado, para el estadio I solamente se reportó una paciente en cada grupo de edad. Se apreció que en los grupos de edad de 35-49 años y de 50 años a más, se reportó el estudio patológico para determinar el estadiaje de la patología (cáncer de mama) al mismo número de pacientes (9) en ambos grupos.

**TABLA 3.**  
**ENFERMEDADES CONCOMITANTES REPORTADAS EN EXPEDIENTES CLÍNICOS DE LAS PACIENTES EN ESTUDIO**

| ENFERMEDADES CONCOMITANTES          | Grupo de edad (en años) |               |                  | Total (%)       |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------|------------------|-----------------|
|                                     | 15-34                   | 35-49         | 50 a más         |                 |
| Hipertensión arterial               | -                       | 3             | 3                | 6 (42.86)       |
| Asma                                | 1                       | 1             | -                | 2 (14.3)        |
| Nefropatía                          | -                       | 1             | -                | 1 (7.14)        |
| Artropatía                          | -                       | -             | 1                | 1 (7.14)        |
| Epilepsia                           | -                       | 1             | -                | 1 (7.14)        |
| Artritis + cardiopatía + neuropatía | -                       | 1             | -                | 1 (7.14)        |
| Enfermedad hepática crónica +EPOC   | -                       | -             | 1                | 1 (7.14)        |
| Diabetes + hipertensión arterial    | -                       | -             | 1                | 1 (7.14)        |
| <b>TOTAL (%)</b>                    | <b>1 (7.14)</b>         | <b>7 (50)</b> | <b>6 (42.86)</b> | <b>14 (100)</b> |

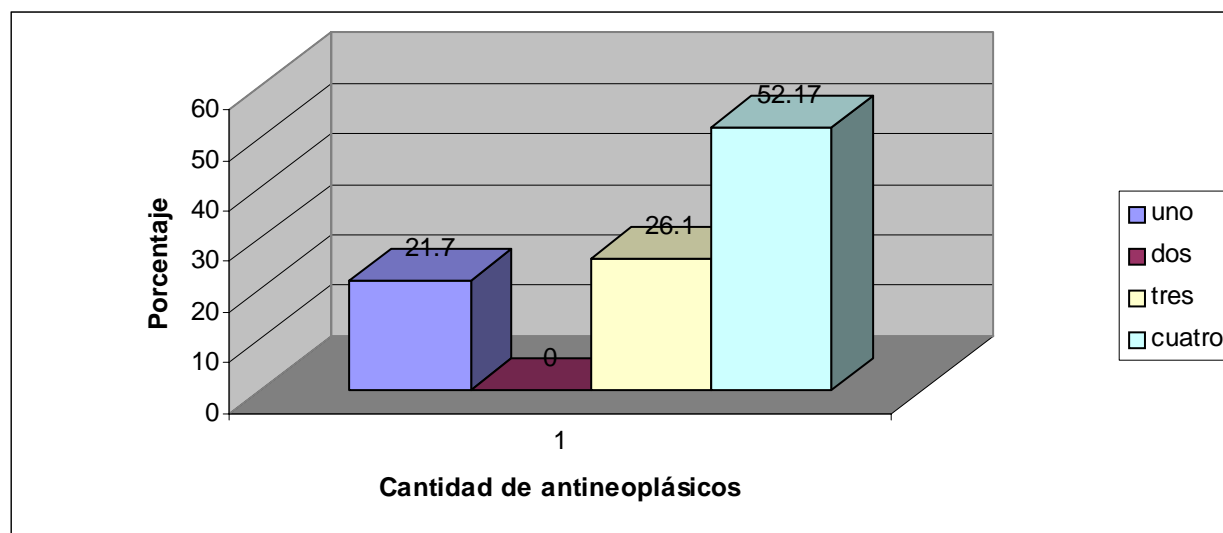
Fuente: Expedientes clínicos

De las pacientes en estudio solamente en 14 se reportó enfermedades concomitantes al cáncer mamario, siendo la hipertensión la enfermedad que se presentó con mayor frecuencia en un total de 6 pacientes, distribuidas en los grupos de edad de 35-49 años y de 50 a más con tres pacientes en cada grupo. Por otro lado, la artropatía, neuropatía, cardiopatía, diabetes, EPOC se encontraron en un caso cada uno.

El grupo de edad en el que más se presentó enfermedades concomitantes fue el de 35-49 años con un total de siete pacientes (50%), seguido del de 50 años a más con seis pacientes (42.86%).

Cabe destacar, que de todas las pacientes en las que se reportó alguna enfermedad concomitante, solamente tres de ellas presentaron más de una patología asociada.

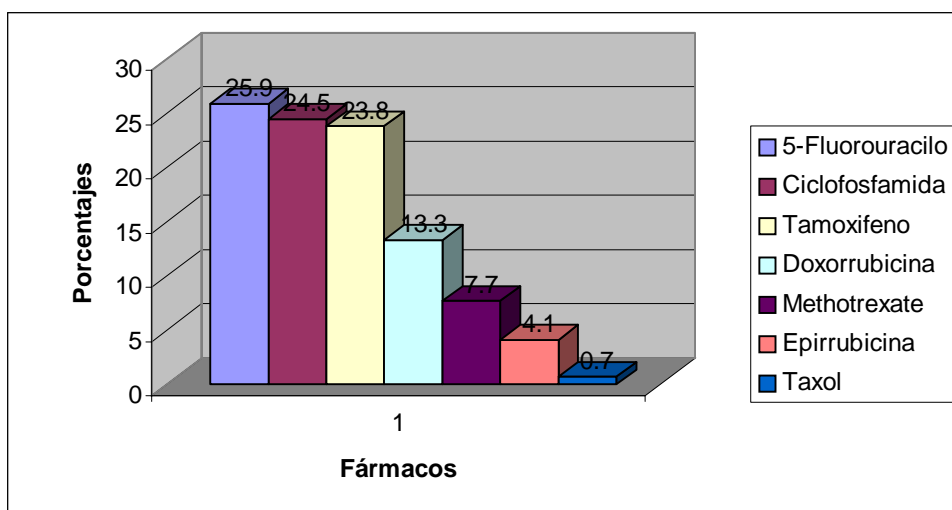
**GRÁFICO 2.**  
**NÚMERO DE ANTINEOPLÁSICOS UTILIZADOS EN CONSULTA EXTERNA**



Fuente: Expedientes clínicos

En el tratamiento de las pacientes en estudio se utilizó diferentes número de fármacos, de acuerdo al esquema terapéutico empleado para su patología. Así, se observa que en más de la mitad de las pacientes (24) se utilizó el mayor número de fármacos (4) que representa el mayor porcentaje (52.17%), en 12 pacientes se utilizaron tres fármacos (26.1%) y en 10 pacientes se utilizó únicamente un tipo de fármaco (21.7%).

**GRÁFICO 3.**  
**ANTINEOPLÁSICOS, SEGÚN PORCENTAJE Y FRECUENCIA DE USO**



Fuente: Expedientes clínicos

Se puede apreciar que de los diferentes fármacos antineoplásicos utilizados en la quimioterapia realizadas a las pacientes en estudio, el más utilizado fue el 5-Fluorouracilo aplicándose en 37 ocasiones diferentes (25.9%), seguido de la Ciclofosfamida utilizada en 35 ocasiones (24.5%), y en tercer orden el Tamoxifeno en 34 ocasiones (23.9%).

Los demás antineoplásicos (doxorrubicina, epirubicina, methotrexate) se utilizaron en menos ocasiones comparados con los tres fármacos anteriores (ver Gráfico 3). Cabe destacar que el Paclitaxel se aplicó solamente en una ocasión.



**TABLA 4.**  
**ESQUEMAS TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN LAS PACIENTES EN ESTUDIO**  
**SEGÚN DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE CÁNCER.**

| Esquema  | No. de pacientes | Porcentaje |
|--|------------------|------------|
| <b>FAC (5-Fluorouracilo + Adriamicina + Ciclofosfamida)</b>        |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 14               | 30.4       |
| Carcinoma canalicular lobulillar                                   | 1                | 2.2        |
| Carcinoma lobulillar infiltrante                                   | 1                | 2.2        |
| Cáncer de mama   | 1                | 2.2        |
| Cáncer de mama + metástasis  | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 18               | 39.1       |
| <b>CMF (Ciclofosfamida + Methotrexate + 5-Fluorouracilo)</b>       |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 8                | 17.4       |
| Carcinoma canalicular in situ                                      | 1                | 2.2        |
| Cáncer de mama   | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 10               | 21.7       |
| <b>FEC (5-Fluorouracilo + Epirrubicina + Ciclofosfamida)</b>       |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 4                | 8.7        |
| Cáncer de mama + metástasis  | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 5                | 10.9       |
| <b>AC (Adriamicina + Ciclofosfamida)</b>                           |                  |            |
| Cáncer de mama + metástasis  | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 1                | 2.2        |
| <b>Combinación (Ciclofosfamida + 5-Fluorouracilo + Paclitaxel)</b> |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 1                | 2.2        |
| <b>Combinación (Methotrexate + 5-Fluorouracilo)</b>                |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 1                | 2.2        |
| <b>Monoterapia (Tamoxifeno)</b>                                    |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 5                | 10.9       |
| Hiperplasia canalicular atípica                                    | 2                | 4.3        |
| Cáncer de mama   | 1                | 2.2        |
| Sub-total  | 8                | 17.4       |
| <b>Monoterapia (5-Fluorouracilo)</b>                               |                  |            |
| Carcinoma canalicular infiltrante                                  | 2                | 4.3        |
| Sub-total  | 2                | 4.3        |
| <b>TOTAL</b>   | <b>46</b>        | <b>100</b> |

Fuente: Expedientes clínicos

En este estudio se utilizaron seis esquemas diferentes siendo más utilizado el esquema FAC (5-Fluorouracilo + Adriamicina + Ciclofosfamida) que predominó en el Carcinoma canalicular infiltrante con 14 pacientes (30.4%), seguido del esquema CMF (Ciclofosfamida + Methotrexate + 5-Fluorouracilo), utilizado al igual que el FAC, en el mismo tipo de diagnóstico con 8 pacientes (17.4%). Con menor frecuencia, se utilizó el esquema FEC (5-Fluorouracilo + Epirrubicina + Ciclofosfamida) en 5 pacientes (10.9%).

Los esquemas menos utilizados fueron el AC (Adriamicina + Ciclofosfamida) y las dos combinaciones de antineoplásicos aplicadas en una paciente cada uno.

Por otro lado, se reportaron 10 casos en los que se utilizó monoterapia ya sea, con Tamoxifeno o 5-Fluorouracilo, aplicados principalmente en el Carcinoma canalicular infiltrante.

**TABLA 5.**  
**ANTINEOPLÁSICOS PRESCRITOS DE ACUERDO A DOSIS, VÍA E INTERVALO.**

| Antineoplásico  | Dosis  |        | Vía  | Intervalo entre ciclos |           |
|-----------------|--------|--------|------|------------------------|-----------|
|                 | Mínima | Máxima |      | Mínimo                 | Máximo    |
| 5-Fluorouracilo | 500mg  | 1500mg | IV   | C/21 días              | C/28 días |
| Ciclofosfamida  | 500mg  | 1500mg | IV   | C/21 días              | C/28 días |
| Doxorrubicina   | 50mg   | 80mg   | IV   | C/21 días              | C/28 días |
| Methotrexate    | 50mg   | 100mg  | IV   | C/21 días              | C/28 días |
| Epirrubicina    | 50mg   |        | IV   | C/21 días              | C/28 días |
| Paclitaxel      | 100mg  |        | IV   | C/21 días              |           |
| Tamoxifeno      | 10mg   | 20mg   | Oral | Diario                 |           |

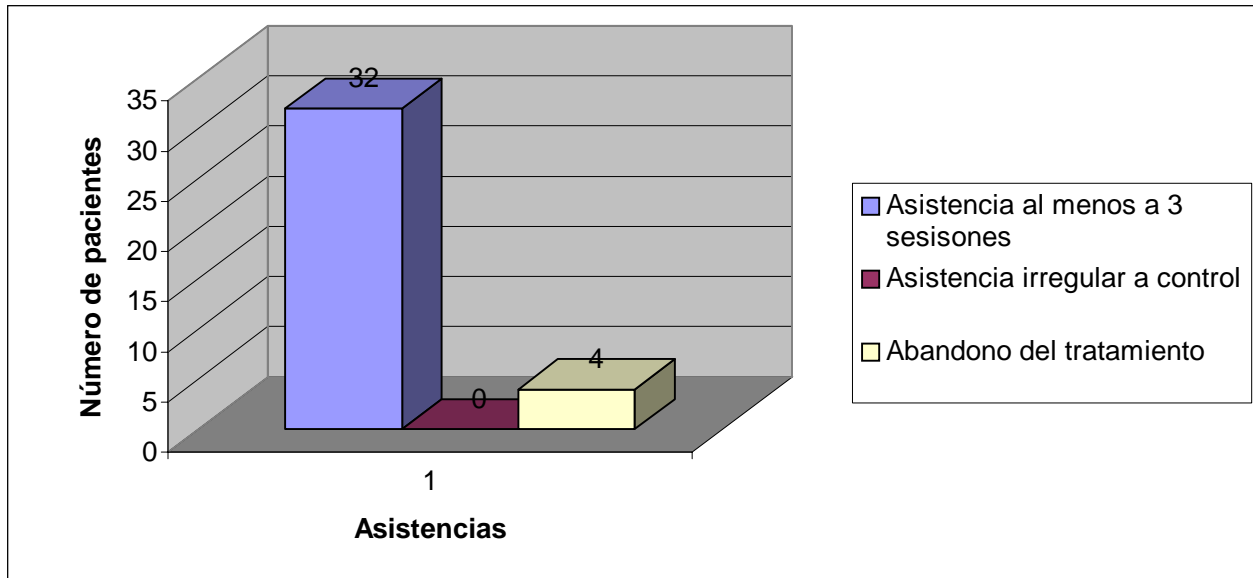
Fuente: Expedientes Clínicos

En el tratamiento que se administró en consulta externa a las pacientes en estudio, se utilizaron 7 antineoplásicos diferentes.

En la tabla se aprecia que, tanto la Epirrubicina como el Paclitaxel fueron administrados en una sola dosis. Al contrario, los demás antineoplásicos se administraron a diferentes dosis; así se aprecia que el 5-Fluorouracilo y la Ciclofosfamida se utilizaron en una dosis mínima de 500mg y una dosis máxima de 1500mg (Tabla 5).

Además, todos los antineoplásicos a excepción del Tamoxifeno fueron administrados por vía IV. Los intervalos de aplicación de cada ciclo tuvieron un mínimo de 21 días y un máximo de 28 días, a excepción del Paclitaxel que fue administrado cada 21 días y el Tamoxifeno que se utilizó diariamente (Tabla 5).

**GRÁFICO 4.**  
**ASISTENCIA DE LAS PACIENTES A CONTROL Y QUIMIOTERAPIA.**

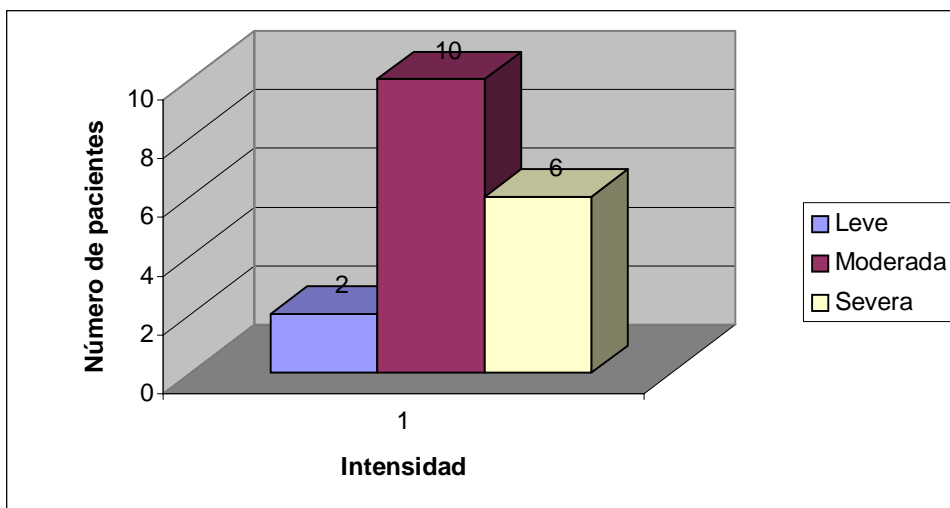


Fuente: Expedientes clínicos

En relación a la asistencia de las pacientes a control y quimioterapia, se observa que de las 46 pacientes en estudio, sólo 36 recibieron quimioterapia, de las cuales 32 asistieron al menos a 3 sesiones (4 fallecidas actualmente) y 4 pacientes abandonaron el tratamiento (3 fallecidas actualmente) (Gráfico 4).

Cabe destacar que ninguna paciente asistió de manera irregular a su control y quimioterapia; y a demás que de las 46 pacientes, 10 recibieron monoterapia.

**GRÁFICO 5.**  
**NIVEL DE INTENSIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS POR LAS PACIENTES CON LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**



Fuente: Entrevista

Se aprecia que de la muestra (23 pacientes) tomada de las 46 pacientes en estudio, solamente 18 pacientes reportaron el nivel de intensidad de las reacciones adversas producidas por la terapia antineoplásica, de estas 10 pacientes manifestaron reacciones adversas de intensidad moderada, seguida de intensidad severa (6 pacientes); y en último orden 2 pacientes con efectos de intensidad leve (Gráfico 5).

**TABLA 6.**  
**PORCENTAJE DE LAS REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS POR LAS PACIENTES TRATADAS CON ANTINEOPLÁSICOS EN CONSULTA EXTERNA (SEGÚN ESQUEMA TERAPÉUTICO RECIBIDO).**

| Esquema                | Reacciones adversas   | Número de pacientes | Porcentaje   |
|------------------------|---|---------------------|--------------|
| <b>FAC</b>             | N + V + Pc + Pa   | 1                   | 4.35         |
|                        | N + V + Pc + Diarrea  | 1                   | 4.35         |
|                        | N + V + Pc + Estreñimiento  | 2                   | 8.69         |
|                        | V + Ampollas en la boca   | 1                   | 4.35         |
|                        | N + V + Pc  | 3                   | 13.04        |
|                        | <b>Subtotal</b>   | <b>8</b>            | <b>34.78</b> |
| <b>CMF</b>             | N + V + Pc + Estreñimiento  | 3                   | 13.04        |
|                        | N + V + Pc + Artralgia  | 2                   | 8.69         |
|                        | N + V + Pc + Pa + Ampollas en la boca   | 1                   | 4.35         |
|                        | N + V + Mareos  | 1                   | 4.35         |
|                        | <b>Subtotal</b>   | <b>7</b>            | <b>30.43</b> |
| <b>FEC</b>             | N + V + Pc + Pa + Mareos + Distensión abdominal   | 1                   | 4.35         |
|                        | <b>Subtotal</b>   | <b>1</b>            | <b>4.35</b>  |
| <b>5-Fluorouracilo</b> | N + V + Pc + Pa + Estreñimiento + Debilidad   | 1                   | 4.35         |
|                        | N + V + Pc + Diarrea + Estreñimiento + Debilidad + Pérdida del olfato + Pérdida del gusto | 1                   | 4.35         |
|                        | <b>Subtotal</b>   | <b>2</b>            | <b>8.70</b>  |
| <b>Tamoxifeno</b>      | *   | 5                   | 21.74        |
| <b>TOTAL</b>           |   | <b>23</b>           | <b>100</b>   |

Fuente: Entrevistas

N= náusea  
V= vómito  
Pc= pérdida del cabello  
Pa= pérdida del apetito

De acuerdo a los esquemas terapéuticos aplicados a las pacientes, se reportaron diferentes reacciones adversas.

Se puede observar que en todos los esquemas utilizados, las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia las pacientes fueron náuseas, vómitos y pérdida del cabello (Tabla 6).

El esquema FAC se utilizó en 8 pacientes, de las cuales 3 presentaron únicamente las reacciones adversas más comunes sin otro tipo específico de reacción; además, solamente una paciente reportó vómito y ampollas en la boca.

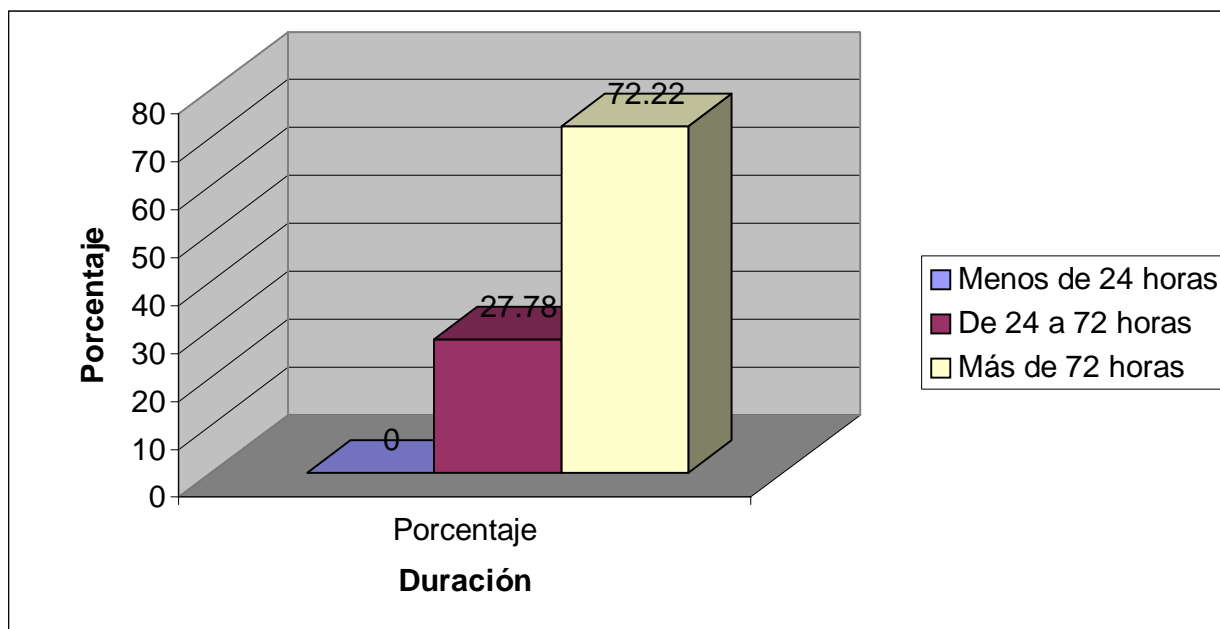
El esquema CMF, se utilizó en 7 pacientes, de éstas, 3 presentaron como efecto adverso adicional a las reacciones adversas más comunes, el estreñimiento, y una de ellas no reportó pérdida del cabello (Tabla 6).

El esquema FEC se utilizó únicamente en una paciente, que presentó además de las reacciones más comunes, mareos, pérdida del apetito y distensión abdominal.

El 5-Fluorouracilo se utilizó en 2 pacientes que presentaron las reacciones comunes a los antineoplásicos, y como efectos adicionales en ambos casos, estreñimiento y debilidad.

Con la utilización del Tamoxifeno, no se reportó ningún tipo de reacción adversa en las pacientes (Tabla 6).

**GRÁFICO 6.  
DURACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS, SEGÚN REPORTE DE LAS  
PACIENTES.**



Fuente: Entrevista

De las entrevistas realizadas a las 23 pacientes, solamente 18 presentaron reacciones adversas, de las cuales 13 pacientes, reportaron una duración mayor a 72 horas, representando el más alto porcentaje (72.22%); 5 pacientes reportaron una duración entre 24-72 horas (27.78 %). Además, se puede apreciar que ninguna paciente reportó una duración de las reacciones adversas menor a 24 horas (Gráfico 6).

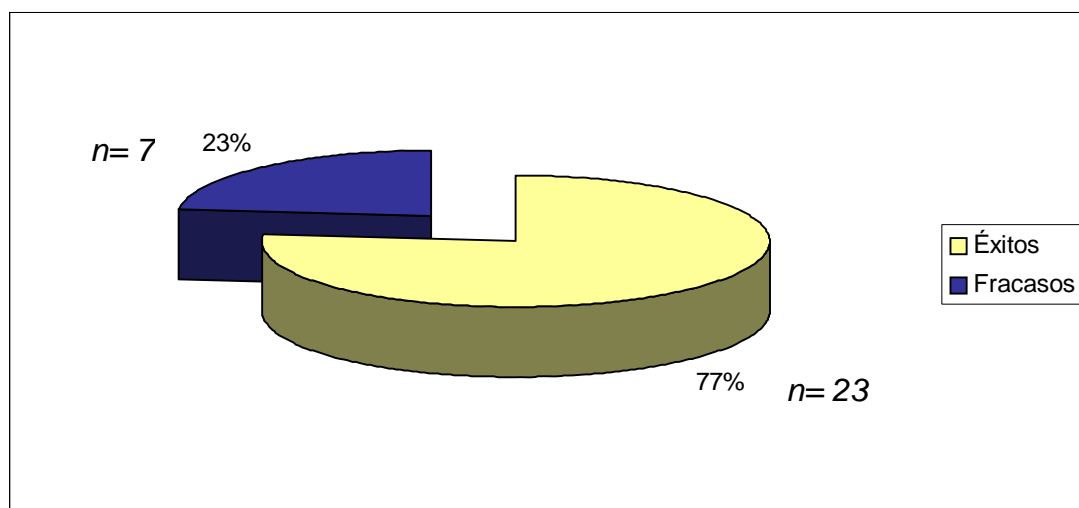
**TABLA 7.**  
**CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES SEGÚN GRUPO DE EDAD**

| Escala de depresión | Grupo de edad (años) |                  |                  | Total (%)       |
|---------------------|----------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                     | 15-34                | 35-49            | 50 a más         |                 |
| Normal              | 1                    | 1                | 4                | 6 (33.33)       |
| Moderada            | -                    | -                | 4                | 4 (22.22)       |
| Severa              | 2                    | 6                | -                | 8 (44.45)       |
| <b>TOTAL</b>        | <b>3 (16.66)</b>     | <b>7 (38.88)</b> | <b>8 (44.44)</b> | <b>18 (100)</b> |

Fuente: Entrevista

De acuerdo a la escala de depresión de Yesavage, se puede apreciar que de las 18 pacientes entrevistadas que recibieron quimioterapia, 8 de ellas presentaron depresión severa predominando en el grupo de edad de 35-49 años con 6 pacientes representando el más alto porcentaje (44.45%); en segundo orden la depresión normal con 6 pacientes (33.33%), 4 de las cuales se encuentran en el grupo de edad de 50 años a más; y, por último, la depresión moderada con 4 pacientes ubicadas todas en el grupo de edad de 50 años a más (22.22%) (Tabla 7).

**GRÁFICO 7.**  
**PORCENTAJE DE ÉXITOS Y FRACASOS DE LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA INSTAURADA EN LAS PACIENTES.**



Fuente: Entrevistas

De la muestra seleccionada (30 pacientes), la terapia fue exitosa en 23 pacientes (77%) representando el mayor porcentaje; en cambio sólo en un 23% de las pacientes la terapia resultó un fracaso (fallecimientos).

## **VIII. DISCUSIÓN**

El cáncer de mama constituye un problema mundial de Salud Pública que afecta a la población femenina, principalmente alrededor de la cuarta década de vida, siendo ésta la principal causa de muerte en estos casos.

Según los resultados obtenidos en este estudio, se puede apreciar que el cáncer de mama afecta principalmente a las mujeres entre los grupos de edades de 35-49 años y de 50 años a más, obteniéndose en ambos grupos similar porcentaje de pacientes; este dato coincide con la información que refiere el estudio realizado por González, B. (2004). El grupo de edad entre 15-34 años, es la categoría en la que menos se presente esta enfermedad.

Muchos estudios (como el realizado por Delgado, J. en 1989) han reportado que la edad es el factor de riesgo más importante para el pronóstico de esta patología, debido a los cambios que se producen en el organismo, tanto hormonales como fisiológicos e inmunológicos, que a medida que avanza la edad, alteran la fisiología del individuo.

De acuerdo a los diferentes diagnósticos clínicos que presentaron las pacientes, el tipo de cáncer más frecuente fue el Carcinoma canalicular infiltrante, confirmándose esta frecuencia con los Registros Histopatológicos de Cáncer en el H.E.O.D.R.A. (2005). Este tipo de cáncer es el que provoca mayor mortalidad en las mujeres que lo padecen, ya que por sus características invasivas, puede extenderse a otros órganos como hígado, pulmones, tejido óseo (con mayor frecuencia en columna vertebral) y cerebro. Como se mencionó anteriormente, las pacientes más afectadas son las de mayor edad, sumado a la severidad de este tipo de cáncer, complica aún más el pronóstico de la enfermedad en este grupo de pacientes.

En la realización de este estudio, se encontraron 6 casos en los que no se reportó un diagnóstico clínico específico de cáncer, afectando de manera directa la exactitud de los resultados obtenidos. Esto no sólo representa un problema para los investigadores, sino también para la institución, ya que no existe un registro completo de los tipos de cáncer que se atienden en el H.E.O.D.R.A., provocando un subregistro en la estadística de éste y, por lo tanto, afectando la calidad de la información sobre la epidemiología con que se presenta esta patología.

En relación al estadio patológico, se observó que menos del 50% de las pacientes en estudio reportaron el estadio patológico del cáncer, realizándose este estudio más a las pacientes entre los grupos de edades de 35-49 años y a las de 50 años a más, con respecto a las pacientes de menor edad (15-34 años).

Se cree que esta situación se presenta, debido a que la edad, como se mencionó antes, es el factor de riesgo con mayor influencia en esta patología. Pero, aunque este factor sea el más importante, se considera que el estadiaje patológico se debe realizar a todas las pacientes sin excepción, para una mejor evaluación y así conocer la gravedad de la enfermedad y, de esta manera, elegir el tratamiento más adecuado.

No se sabe con exactitud por qué la mayoría de los expedientes clínicos revisados, no reportaron el estadiaje. Se desconoce a su vez, cuál de los eslabones que participan en este proceso, es el que presenta dificultad; pero se puede concluir que esto repercute de manera negativa en la realización de futuras investigaciones.

Un mínimo porcentaje de pacientes presentó enfermedades concomitantes al cáncer de mama; de éstas la Hipertensión Arterial (HTA) es la enfermedad que se presentó con mayor frecuencia, afectando a las pacientes de mayor edad. Solamente se encontraron 3 pacientes con enfermedades concomitantes combinadas.

Todas las enfermedades concomitantes que presentaron las pacientes, afectan al organismo de distintas maneras, en especial, cuando una misma paciente reporta más de una enfermedad; todo esto aunado a la toxicidad que provocan los antineoplásicos, traen como consecuencia un deterioro en la calidad de vida de las pacientes, viéndose determinada mediante la escala de depresión de Yesavage, por medio de la cual se encontró que la mayoría de las pacientes presentaban una depresión severa. A su vez, el aspecto económico se ve afectado debido a que tanto el gasto de la quimioterapia como el de la hormonoterapia (ambos de costos elevados) deben ser asumidos, en la mayoría de los casos, por las pacientes.

Se puede mencionar, que aún cuando no haya sido una variable en estudio, la situación económica de las pacientes conocida por medio de las entrevistas realizadas, determinó que éstas eran de escasos recursos, con lo cual se dificulta aún más la adquisición del tratamiento y, por lo tanto, su administración. Esto pudo ser motivo para que algunas pacientes no asistieran a su cita en consulta externa en la fecha establecida, provocando de esta manera, una mayor posibilidad de recaídas en estas.

La terapia antineoplásica pudo considerarse exitosa en la mayoría de las pacientes, aún cuando haya sido reportado un nivel de depresión de moderada a severa (según Yesavage). Cabe mencionar que al realizar la categorización, según el puntaje de este autor, como puede constatarse en el anexo 2 de este estudio, más de la mitad de las pacientes manifestaron estar satisfechas con su vida, a pesar que éstas han abandonado muchas actividades e intereses personales. Es probable que esta categorización de depresión para estas pacientes haya sido influido, principalmente por la preocupación de estas pacientes a recaer (87%) y a su preferencia a autoaislarse (82.6%). Por tal motivo, las pacientes con una adecuada terapia y asistencia a su control, sumado al tipo de respuestas obtenidas en las entrevistas, fueron clasificadas como exitosas.

En este estudio se reportaron 4 pacientes que abandonaron el tratamiento, de las cuales 3 fallecieron. Es de suponer que tanto el abandono del tratamiento, así como el estadio de la patología y la presencia de enfermedades concomitantes al cáncer, influyeron de manera directa en estos fracasos terapéuticos.

Las reacciones adversas características de la quimioterapia tales como, náuseas, vómitos, pérdida del cabello y uñas, etc. , ocasionan limitaciones en la realización de las actividades cotidianas de las pacientes, ya que las reacciones adversas se



manifestaron, en la mayoría de los casos, con una intensidad severa y con una duración mayor a 72 horas. También estas reacciones provocan una baja autoestima en las pacientes, debido a que pueden sentirse menospreciadas por su apariencia física.

Del total de fármacos utilizados en las pacientes, se obtuvo que la combinación de 4 fármacos fue la que más se empleó. Esta combinación coincide con los esquemas establecidos a nivel internacional, en los que se utilizan un promedio de 3 fármacos para la quimioterapia más el Tamoxifeno como terapia adyuvante. Este tipo de tratamiento produce reacciones características, que no sólo afecta el estado físico, sino emocional de las pacientes; y se aplica de acuerdo a la gravedad del cáncer.

El 21.7% de las pacientes recibieron como tratamiento farmacológico único el tamoxifeno, utilizado para evitar la diseminación y posibles recurrencias del cáncer.

De estos fármacos, el que se administró mayor número de veces en las pacientes fue el 5-Fluorouracilo aplicándose en combinación con otros fármacos en los diferentes esquemas así como en monoterapia. El segundo fármaco más utilizado fue la Ciclofosfamida ya que forma parte de todos los esquemas empleados en el H.E.O.D.R.A. Por otro lado, el Paclitaxel que no forma parte de los esquemas establecidos, se utilizó en una paciente, debido a que se reserva para aquellos casos en que el cáncer o está muy avanzado, o bien, es recidivante.

Todos los fármacos antineoplásicos aplicados a las pacientes fueron utilizados de acuerdo a los rangos de dosis y la vía de administración referidas en la bibliografía. Con estos datos, se puede corroborar que todos estos medicamentos fueron utilizados de forma adecuada, ya que por su toxicidad deben ser aplicados de manera cuidadosa, para evitar una mayor prolongación de las reacciones adversas y, en última circunstancia, una intoxicación.

De acuerdo a los diagnósticos clínicos que presentaron las pacientes y a los esquemas aplicados en consulta externa, se determinó que no existe relación entre éstos, es decir, que no hay un esquema específico para determinado tipo de cáncer. En el caso particular del Carcinoma Canalicular Infiltrante, que es el más frecuente, fue tratado con distintos esquemas, así como los demás diagnósticos.

En conclusión, el cáncer de mama es una enfermedad que no sólo afecta el estado físico de las pacientes, sino también otros aspectos, tales como: emocionales, sociales y económicos; debido a todo el proceso que debe de realizarse a la paciente para controlar dicha enfermedad. En este estudio se encontró que los éxitos obtenidos mediante la terapia antineoplásica superaron los fracasos.

## **IX. CONCLUSIONES**

Después de realizado este estudio se puede concluir:

- 1- Según la presente investigación el cáncer de mama afectó principalmente a las mujeres de mayor edad, presentándose con mayor frecuencia el diagnóstico Carcinoma Canalicular Infiltrante y como enfermedad concomitante de mayor aparición, la hipertensión arterial.
- 2- Para la quimioterapia de las pacientes en el H.E.O.D.R.A., se utilizaron 6 esquemas distintos, de los cuales 4 son esquemas ya establecidos internacionalmente y 2 son combinaciones de antineoplásicos. De estos el más utilizado fue el esquema FAC (5-Fluorouracilo, Adriamicina, Ciclofosfamida).
- 3- La terapia antineoplásica aplicada a las pacientes fue exitosa, ya que de las 46 pacientes en estudio, sólo se encontraron 7 casos considerados como fracasos terapéuticos (fallecimientos). Por otro lado, los principales factores que repercutieron en el éxito o fracaso de la terapia fueron: la edad, el estadio patológico de la enfermedad, las enfermedades concomitantes al cáncer y la situación económica de las pacientes (dato aportado espontáneamente por las pacientes al momento de su entrevista) .
- 4- La mayoría de las pacientes, después de aplicada la quimioterapia, presentaron una depresión severa, que influyó en su calidad de vida.

## **X. RECOMENDACIONES**

- 1- Destacar en las autoridades pertinentes que los expedientes clínicos contengan datos completos tanto de la paciente, como de la patología, para facilitar futuras investigaciones y seguimiento de los casos.
- 2- Considerar el manejo de estos casos de manera integral brindando, además de la quimioterapia, tratamiento psicológico y a cada caso en particular.
- 3- Instar a las autoridades municipales a fundar instituciones de ayuda económica para las mujeres con este padecimiento.
- 4- Promover la prevención del cáncer de mama a través de los medios de comunicación masivos.

## **XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Drugs of today. Primera Reunión Latinoamericana de expertos en Oncología. Vol. 40, supl II/MX. 2004.
2. Obaid, Thoraya. VI Programa de cooperación en el gobierno de Nicaragua Salud reproductiva y su relación con la pobreza  
[www.nicaragua.unfpa.org.ni/salud\\_materna/cáncer\\_de\\_mamas.htm](http://www.nicaragua.unfpa.org.ni/salud_materna/cáncer_de_mamas.htm).
3. Yubero, Alonso Esteban  
Unidad de Oncología Médica Hospital Obispo Polanco.  
Mujer de riesgo para cáncer de mama: prevención y manejo.  
[www.opolanco.es/Apat/Boletín14/breastsa.htm](http://www.opolanco.es/Apat/Boletín14/breastsa.htm)
4. Flórez, Jesús. Farmacología Humana. 3ra. Edición. Masson, S.A. Barcelona. 1997.
5. [www.web.uni-bonnde/cáncer.net/](http://www.web.uni-bonnde/cáncer.net/).
6. Tous Carbó, Mariantonia.  
Todo sobre el cáncer. ¿Qué es el cáncer de mama?  
[www.elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cáncer/mama.htm](http://www.elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cáncer/mama.htm)
7. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 18va. Edición. Vol. I. Editorial Interamericana McGraw Hill. México. 1991.
8. Herdocia Baus, Gustavo. Factores asociados a cáncer mamario. Tesis. UNAN-León. 1997.
9. [www.presidencia.gob.ni/](http://www.presidencia.gob.ni/)
10. Sabiston, David C. Tratado de patología quirúrgica: Bases biológicas de práctica quirúrgica moderna. 16va. Edición. Editorial Interamericana McGraw Hill. México. 2003.
11. González, Beatriz. Estudio sobre los esquemas terapéuticos utilizados en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Servicio de Oncología del H.E.O.D.R.A. Tesis. UNAN-León. 2004.
12. Delgado, Julio. Tumores malignos y benignos por edad y sexo (1972-1982). Tesis. UNAN-León. 1989.
13. Abdalah, Lucía. Neoplasias malignas de la mama en biopsias recibidas en el departamento de Patología H.E.O.D.R.A. (Enero1996 - Noviembre1998). Tesis. UNAN-León. 1999.

14. Oviedo, Mauricio. Incidencia de carcinoma mamario en el H.E.O.D.R.A. Tesis. UNAN-León. 1985.
15. Meléndez, José René. Factores de riesgo del cáncer de mama (Mayo1996-Diciembre1997). Tesis. UNAN-León. 1997.
16. Martínez, Alba. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama en mujeres hospitalizadas durante los años 2000 y 2001. Tesis. UNAN-León. 2002.
17. Rojas, Ofelia. Registros histopatológicos del cáncer. Departamento de Patología H.E.O.D.R.A. 2005.
18. Berger, Ronda. Supervivencia de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el H.E.O.D.R.A. relacionada con factores pronósticos. Tesis. UNAN-León. 2003.
19. Martínez, Yelka. Sobrevida de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Hospital Berta Calderón Roque (1998-2003). Tesis. Managua. 2005.
20. Salamanca, Ernesto. Aspectos de la calidad de vida y costo promedio del tratamiento farmacológico de pacientes hipertensos del programa de enfermedades crónicas del Centro de Salud Perla María Norori (Agosto-Septiembre1996). Tesis. UNAN-León. 1996.
21. Harrison. Tratado de Medicina Interna. 15ª. Edición. Editorial Interamericana. Volumen I. 2003.
22. Stedman, Thomas. Diccionario de Ciencias Médicas. 25ª. Edición. Editorial Médica Panamericana. 1990.

# **ANEXOS**

**ANEXO 1:**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

“Valoración de éxitos y fracasos de la terapia antineoplásica utilizada en consulta externa, aplicada a pacientes egresadas del H.E.O.D.R.A. con diagnóstico de cáncer de mama, 2004-2005”

Ficha número: \_\_\_\_\_ Número de expediente: \_\_\_\_\_

**I. DATOS DE LA PACIENTE**

1. Edad: \_\_\_\_\_ Categoría: \_\_\_\_\_
- a. 15 - 34 años
  - b. 35 - 49 años
  - c. 50 a más
2. Diagnóstico clínico: \_\_\_\_\_
3. Estadío por patología: \_\_\_\_\_
4. Enfermedades concomitantes: a) \_\_\_\_\_
- b) \_\_\_\_\_
- c) \_\_\_\_\_

**II. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA**

| 5. Número | 6. Antineoplásico | 7. Dosis | 8. Vía | 9. Intervalo |
|-----------|-------------------|----------|--------|--------------|
|           |                   |          |        |              |
|           |                   |          |        |              |
|           |                   |          |        |              |
|           |                   |          |        |              |

**10. ASISTENCIA A CONTROL Y QUIMIOTERAPIA**

- a) Asistencia al menos a 3 sesiones consecutivas \_\_\_\_\_
- b) Asistencia irregular a control \_\_\_\_\_
- c) Abandono del tratamiento \_\_\_\_\_

11. REACCIONES ADVERSAS a) Náuseas \_\_\_\_\_  
b) Vómitos \_\_\_\_\_  
c) Pérdida del cabello \_\_\_\_\_  
d) Otros \_\_\_\_\_ Especifique \_\_\_\_\_
12. INTENSIDAD a) Leve \_\_\_\_\_  
b) Moderada \_\_\_\_\_  
c) Severa \_\_\_\_\_
13. DURACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS a) Menos de 24 horas \_\_\_\_\_  
b) 24 a 72 horas \_\_\_\_\_  
c) Más de 72 horas \_\_\_\_\_

### **III. CALIDAD DE VIDA**

#### Escala de depresión

- |   |    |    |
|---|----|----|
| 1. ¿Está satisfecho con su vida?                                  | sí | NO |
| 2. ¿Ha dejado abandonada muchas actividades o intereses?          | SI | no |
| 3. ¿Siente que su vida está vacía?                                | SI | no |
| 4. ¿Se siente a menudo aburrido?                                  | SI | no |
| 5. ¿Está de buen humor la mayor parte del tiempo?                 | sí | NO |
| 6. ¿Tiene miedo que le suceda algo malo?                          | SI | no |
| 7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?                    | sí | NO |
| 8. ¿Se siente a menudo sin esperanza?                             | SI | no |
| 9. ¿Prefiere quedarse en casa más que salir a hacer cosas nuevas? | SI | no |
| 10. ¿Piensa que tiene más problemas de memoria que la mayoría?    | SI | no |
| 11. ¿Cree que es maravilloso estar vivo?                          | sí | NO |
| 12. ¿Piensa que no vale para nada estar como está ahora?          | SI | no |
| 13. ¿Piensa que su situación es desesperada?                      | SI | no |
| 14. ¿Se siente lleno de energía?                                  | sí | NO |
| 15. ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?        | SI | no |



**ANEXO 2:**

**Porcentaje de respuestas de la entrevista realizada a las pacientes para determinar su calidad de vida mediante la escala de depresión de Yesavage:**

| <b>Preguntas</b>   | <b>Sí<br/>n y %</b> | <b>No<br/>n y %</b> |
|--|---------------------|---------------------|
| ¿Está satisfecha con su vida?                                  | 15 (65.2)           | 8 (34.8)            |
| ¿Ha dejado abandonada muchas actividades o intereses?          | 15 (65.2)           | 8 (34.8)            |
| ¿Siente que su vida está vacía?                                | 8 (34.8)            | 15 (65.2)           |
| ¿Se siente a menudo aburrido?                                  | 12 (52.2)           | 11 (47.8)           |
| ¿Está de buen humor la mayor parte del tiempo?                 | 14 (60.9)           | 9 (39.1)            |
| ¿Tiene miedo que le suceda algo malo?                          | 20 (87)             | 3 (13)              |
| ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?                    | 9 (39.1)            | 14 (60.9)           |
| ¿Se siente a menudo sin esperanza?                             | 9 (39.1)            | 14 (60.9)           |
| ¿Prefiere quedarse en casa más que salir a hacer cosas nuevas? | 19 (82.6)           | 4 (17.4)            |
| ¿Piensa que tiene más problemas de memoria que la mayoría?     | 12 (52.2)           | 11 (47.8)           |
| ¿Cree que es maravilloso estar vivo?                           | 17 (73.9)           | 6 (26.1)            |
| ¿Piensa que no vale para nada estar como está ahora?           | 7 (30.4)            | 16 (69.6)           |
| ¿Piensa que su situación es desesperada?                       | 8 (34.8)            | 15 (65.2)           |
| ¿Se siente lleno de energía?                                   | 14 (60.9)           | 9 (39.1)            |
| ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?         | 13 (56.5)           | 10 (43.5)           |



## AUTOEXAMEN

► Si ha habido cáncer de mamas en su familia, consulte a un médico y empiece a hacerse el examen lo antes posible.

A partir de los 20 años, hágase un autoexamen mensual de los senos, a la misma hora todos los meses, evitando aquellos días justo antes, durante o después de la menstruación. Siga estos simples pasos:

- 

1

Con los brazos alzados encima de la cabeza observe cuidadosamente desde la clavícula hasta la línea del sostén y las axilas. Fíjese si nota algún cambio.
- 

2

Ponga las manos en las caderas o detrás de la cabeza y apriete los músculos del pecho, fíjese si nota algún cambio.
- 

3

Levante una mano encima de la cabeza. Con las yemas de los dedos de la otra mano, presione suavemente el seno hacia adentro, hacia arriba y hacia abajo abarcando todo el seno.
- 

4

Presione el pezón suavemente para ver si segrega algún tipo de fluido. Este examen puede realizarlo en la ducha o en la cama.

Fuente: Fundación Ortiz-Gurdián.

Gráfico LA PRENSA/E ESPINALES GUIJO, L. GONZÁLEZ S.

## **GLOSARIO**

- ✓ **Biopsia:** proceso de extracción de muestras de tejido a pacientes vivos para su examen diagnóstico.
- ✓ **Fascia:** vaina de tejido fibroso que envuelve al cuerpo por debajo de la piel; también encierra músculos y grupos musculares, y separa sus diversas capas o grupos.
- ✓ **Fármacos antineoplásicos:** fármaco que impide el desarrollo, maduración o diseminación de las células neoplásicas.
- ✓ **Foliculitis:** reacción inflamatoria de los folículos pilosos; las lesiones pueden ser pápulas o pústulas.
- ✓ **Ganglios:** cualquier grupo de cuerpos de células nerviosas del SNC o periférico.
- ✓ **Hematomas:** masa localizada de sangre extravasada parcial o totalmente confinada dentro de un órgano o tejido, o de un espacio real o potencial.
- ✓ **Hiperplasia:** hipertrofia numérica o cuantitativa; aumento del número de células de un tejido u órgano, con exclusión de la formación tumoral en donde la mayor parte del órgano, o todo, puede estar aumentado.
- ✓ **Hiperplasia canalicular (ductal):** hiperplasia caracterizada por proliferación intracanalicular de células epiteliales.
- ✓ **Mamografía:** examen de las mamas por medio de rayos X, ultrasonido, resonancia magnética nuclear, etc.
- ✓ **Mastectomía:** escisión de una o ambas mamas.
- ✓ **Metástasis:** aparición de neoplasias en partes del cuerpo remotas del asiento del tumor primario; resulta de la diseminación de células tumorales por intermedio de los linfáticos o vasos sanguíneos, o a través de cavidades serosas o espacios como el subaracnoide y otros.
- ✓ **Neoplasia:** tejido anormal que crece por proliferación más rápidamente que el tejido normal, y sigue creciendo, aunque desaparezcan los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento. Las neoplasias muestran falta parcial o total de organización estructural y coordinación funcional y forman, generalmente, una masa definida de tejido que puede ser benigno (tumor) o maligno (carcinoma).
- ✓ **Quimioterapia:** tratamiento de la enfermedad por medio de sustancias químicas o drogas; usualmente se emplea para referirse a las enfermedades neoplásicas.

- ✓ **Radioterapia:** especialidad médica relacionada con el uso de radiaciones electromagnéticas o particuladas en el tratamiento de las enfermedades.
- ✓ **Recidiva:** recurrencia de una enfermedad, un síntoma, una forma de conducta, etc., como una actividad ilegal por la que el sujeto haya sido hospitalizado.
  
- ✓ **Tromboflebitis:** inflamación venosa con formación de trombos.