



11217
Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

“RESPUESTA A HORMONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO
EXCLUSIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE
MAMA, NO CANDIDATAS A CIRUGIA, QUIMIOTERAPIA O
RADIOTERAPIA, EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE,
MÉXICO, D.F., 2005”

Tesis que para obtener el Diploma como Especialista en
Ginecología y Obstetricia
Presenta

DR. MARCOS DANIEL SÁNCHEZ CRUZ

Titular

DR. FCO. JAVIER ALVARADO GAY



ISSSTE

México, D. F. JULIO 2005

m348188



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
CIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

“RESPUESTA A HORMONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO
EXCLUSIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE
MAMA, NO CANDIDATAS A CIRUGIA, QUIMIOTERAPIA O
RADIOTERAPIA, EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE,
MÉXICO, D.F., 2005”

Tesis que para obtener el Diploma como Especialista en
Ginecología y Obstetricia
Presenta

DR. MARCOS DANIEL SÁNCHEZ CRUZ

Titular

DR. FCO. JAVIER ALVARADO GAY

México, D. F. JULIO 2005





Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

DR. GERARDO DE JESÚS OJEDA VALDES

Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación

DR. FRANCISCO JAVIER ALVARADO GAY

Profesor Titular del curso de Ginecología y Obstetricia

DR. J. VICENTE ROSAS BARRIENTOS
Jefe de Investigación

DR. CARLOS G. PARRA TORRES

Asesor



I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA

26 JUL 2005

COORDINACIÓN DE CAPACITACIÓN
DESARROLLO E INVESTIGACIÓN

SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN
DIVISIÓN DE SERVICIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

1152005



AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar siempre presente en cada momento de mi vida y extenderme su mano para levantarme en cada tropiezo.

A Mis Padres que han estado conmigo desde el primer paso que he dado, hasta este momento, no me bastaría la vida entera para agradecer su amor, su esfuerzo, y su sacrificio constante para ofrecerme las bases para salir adelante.

A Mis Hermanos, Patricia e Ignacio, Ramón y Brenda, Rosa y Guillermo, Salvador y Ligia, Norma y Javier, Soledad y Gabriel, por su cariño, comprensión y su confianza, que me han demostrado siempre, gracias por compartir conmigo cada momento importante en su vida.

A Sol y a Norma por confiarme la tarea más maravillosa que he realizado; el nacimiento de sus hijas.

A Mis Sobrinos Mauricio, Salvador, Andrés, Daniel, Saúl, Andrea, Shareni, Valeria, Emiliano y Mariana, porque con su inocencia me enseñan a ser mejor ser humano.

A Mis Tíos Olga y José y mi abuelo Tin por su apoyo, confianza y cariño.

Al Dr. Alvarado Titular del Curso y a los médicos del servicio de Ginecología y Obstetricia quienes han compartido su conocimiento y experiencia para mi aprendizaje y desarrollo profesional.

A Mis Amigos Kika, Iván, Liliana, Moramay, Gaby, Julio e Idanelly, gracias por compartir no solo arduas horas de trabajo y de fatiga, sino por su amistad incondicional y por esos momentos que pasamos juntos.

A La Institución por darme la oportunidad de haber realizado la especialidad de Ginecología Y Obstetricia.

A Mi Asesor de Tesis Dr. Parra por todo su apoyo.





RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN FINAL DE TESIS

Introducción: En nuestro país el Cáncer de Mama (CM), es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer y la primera causa de mortalidad después de los 35 años de edad; por lo que la valoración de nuevas alternativas de tratamiento, como lo es el uso de hormonoterapia tipo inhibidores de la aromataasa, favorecerán a mediano ó largo plazo a mejorar la calidad de vida e incrementar su sobrevivida.

Objetivo: Determinar la evolución del CM en pacientes sometidas a manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia, en el Hospital Regional 1° de Octubre (HR10), durante el período del 2002 al 2005.

Material y Métodos: Estudio Transversal Descriptivo, de distribución central y de dispersión; constituido por pacientes del servicio de oncología médica en coordinación con el servicio de ginecología, del HR10; con diagnóstico de CM y sin tratamiento previo alguno.

Resultados: La evolución del CM en el total de las pacientes sometidas a manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia, mostró una mejoría del 50%; sin presentar ninguna defunción por el tratamiento ni el avance propio de la neoplasia. Respecto a la evolución favorable de la neoplasia en base al tipo de hormonoterapia utilizado fue con Anastrozol 33.3%, Letrozol en el 100%, y en forma combinada con 50%.

ABSTRACT

Introduction: In our country the Cancer of Mama (CM), is second cancer more frequent in the woman and the first cause of mortality after the 35 years of age; reason why the valuation of new alternatives of treatment, as it is it the hormonotherapy use type inhibiting of aromatase, will favor to medium or long term to improve the quality of life and to increase to survive.

Objective: To determine the evolution of the CM in patients submissive exclusive therapeutic handling of hormonotherapy, in the Regional Hospital 1° of October (HR10), during the period from the 2002 to the 2005.

Material and Methods: Descriptive Cross-sectional study, central distribution and dispersion; constituted by patients of the service of medical oncology in coordination with the service of gynecology, of the HR10; with diagnose of CM and without previous treatment some.

Results: The evolution of the CM in the total of the patients submissive exclusive therapeutic handling of hormonotherapy, showed an improvement of 50%; without presenting no death by the treatment nor the own advance of cancer. With respect to the favorable evolution of cancer on the basis of the used type of hormonotherapy it was with Anastrozole 33.3%, Letrozole in 100%, and form combined with 50%.



ÍNDICE

Introducción	1
Antecedentes	2
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Objetivos	22
Material y Métodos	23
Consideraciones Éticas	26
Resultados	27
Descripción de Casos	35
Discusión	40
Conclusiones	42
Limitaciones y recomendaciones	43
Bibliografía	44
Anexos	48



**“RESPUESTA A HORMONOTERAPIA COMO TRATAMIENTO EXCLUSIVO
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA, NO
CANDIDATAS A CIRUGÍA, QUIMIOTERAPIA O RADIOTERAPIA, EN EL
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE, MÉXICO, D.F., 2005”**

Director de tesis: Dr. Carlos Parra Torres

Autor: Dr. Marcos Daniel Sánchez Cruz

I. INTRODUCCIÓN

En nuestro país el Cáncer de Mama, es la segunda neoplasia más frecuente en la mujer y la primera causa de mortalidad después de los 35 años de edad; afectando a edades económicamente activas, generando con ello orfandad, viudez, alteraciones en la estructura psico-social familiar y económica.

Por lo que la valoración de nuevas alternativas de tratamiento, favorecerán a mediano ó largo plazo a mejorar la calidad de vida e incrementar su sobrevivencia.

Al realizar una búsqueda exhaustiva y sistemática en fuentes de información médica, solo se encontraron estudios y reportes de tratamiento combinados con hormonoterapia, radioterapia, quimioterapia y/o cirugía; por lo que este protocolo de estudio nos proporcionará una evaluación descriptiva de las pacientes sometidas a manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia, aplicado en el Hospital Regional 1º de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).



II. ANTECEDENTES

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

El Cáncer de Mama representa un grave problema de salud pública. Es la neoplasia más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte en este grupo. Actualmente las estadísticas estiman que el riesgo de contraer cáncer de mama en la vida de una mujer es de 12,2 %, y que el riesgo de muerte por esta enfermedad es de 3,6 % ⁽¹⁾. Aproximadamente se estima que cada año se diagnostican un millón de casos nuevos ⁽²⁾.

En México el Cáncer de Mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en la mujer, durante el 2001 fallecieron 3,654 mujeres con esta patología, otorgando una tasa de mortalidad de 7.2 defunciones por 100,000 habitantes, siendo el grupo de edad de mayores de 65 años el más afectado; del total de las defunciones el 11.7% eran derechohabientes del ISSSTE. Además es la primera causa de demanda en consulta externa especializada, cada año se diagnostican más de 1 500 casos nuevos; durante el 2001, se diagnosticaron 11,288 casos, de los cuales el 3.4% era cáncer in situ y el resto tipo invasor, lo que origina una prevalencia de 22.2 casos registrados por 100,000 habitantes, siendo el grupo más afectados de 40 a 59 años de edad, del total de casos diagnosticados por institución el 7.46% fue realizado en el ISSSTE ⁽³⁾.

GENERALIDADES

Los principales factores de riesgo para el Cáncer de Mama, son: menarca antes de los 11 años, menopausia tardía después de los 54 años, edad materna al primer embarazo alrededor de los 40 años, presentar historia familiar de Cáncer de Mama de primera línea, presentar enfermedad benigna de la glándula mamaria (hiperplasia atípica), tener el antecedente de Cáncer de Mama en la glándula contraria, estatus socioeconómico bajo y medio, dieta alta en grasas saturadas, etapa premenopáusica y posmenopáusica con índice de masa



corporal mayor de 35, consumo de alcohol, exposición anormal a la radiación después de los 10 años de edad, uso de dietiestribesol durante el embarazo, uso de terapia de reemplazo hormonal por más de 10 años ⁽²⁾.

Clasificación celular

El cáncer ductal infiltrante es el tipo histológico más común que se presenta y abarca entre 70% y 80% de todos los casos ⁽⁴⁾.

Glándula

- Ductal.
- Intraductal (in situ).
- Infiltrante con componente intraductal predominante.
- Infiltrante.
- Comedón.
- Inflamatorio.
- Medular con infiltración linfocítica.
- Mucinoso (coloide).
- Papilar.
- Oscirro.
- Tubular.
- Otro.

Lobular.

- In situ.
- Infiltrante con componente predominante in situ.
- Infiltrante.

Pezón.

- Enfermedad de Paget.
- Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.
- Enfermedad de Paget con carcinoma ductal infiltrante.



- Otro.
- Carcinoma no diferenciado.

Los subtipos de tumores que ocurren en la glándula mamaria, pero que no se consideran cánceres típicos del seno:

- Cistosarcoma filoide.
- Angiosarcoma.
- Linfoma primario.

Definiciones TNM ⁽⁴⁾

Tumor primario (T)

- TX: El tumor primario no puede ser evaluado
- T0: No hay prueba de tumor primario
- Tis: Carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ o enfermedad de Paget del pezón sin infiltración del tejido de mama normal
- Tis (DCIS): Carcinoma ductal in situ
- Tis (LCIS): Carcinoma lobular in situ
- Tis (Paget): Enfermedad de Paget's del pezón sin tumor.
- T1: Tumor $\leq 2,0$ cm en su mayor dimensión
- T1mic: Microinvasión $\leq 0,1$ cm en su mayor dimensión
- T1a: Tumor $>0,1$ cm pero $\leq 0,5$ cm en su mayor dimensión
- T1b: Tumor $>0,5$ cm pero $\leq 1,0$ cm en su mayor dimensión
- T1c: Tumor $>1,0$ cm pero $\leq 2,0$ cm en su mayor dimensión
- T2: Tumor $>2,0$ cm pero $\leq 5,0$ cm en su mayor dimensión
- T3: Tumor mide $>5,0$ cm en su mayor dimensión
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) la pared torácica o (b) la piel
- T4a: Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral
- T4b: Edema (incluso piel de naranja), o ulceración de la piel del seno o ganglios satélites de la piel limitados al mismo seno



- T4c: Ambos casos T4a y T4b
- T4d: Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

- NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0: No hay metástasis regional de los ganglios linfáticos
- N1: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles
- N2: Metástasis a ganglio o ganglios linfáticos ipsilaterales fijos o emparejados, o en ganglios mamarios internos ipsilaterales
- N2a: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos uno con el otro (emparejados) o con otras estructuras
- N2b: Metástasis solamente en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparente en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos
- N3: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglio linfático axilar o sin este, o en ganglio(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) en la presencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación de ganglios linfáticos mamarios axilares o internos, o sin ella
- N3a: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
- N3b: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
- N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

Clasificación patológica (pN)

- pNX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- pN0: No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, sin examen adicional de células tumorales aisladas (son células tumorales únicas o agrupaciones de células pequeñas $\leq 0,2$ mm, que generalmente se detectan solo mediante métodos inmunohistoquímicos o métodos moleculares pero que pueden ser verificados por tinciones de hematoxilina & eosina. Generalmente las células tumorales aisladas no muestran prueba de actividad maligna.



- pN0(I-): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímicos negativo
- pN0(I+): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímicos positivo
- pN0(mol-): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, hallazgos moleculares negativos Reacción en cadena de polimerasa/transcriptasa inversa (RT-PCR)
- pN0(mol+): No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales histológicamente, hallazgos moleculares positivos RT-PCR
- pN1: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de ganglios linfáticos centinela pero que no son clínicamente aparente
 - pN1mi: Micrometástasis ($>0,2$ mm, pero $\leq 2,0$ mm)
 - pN1a: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares
 - pN1b: Metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglios linfáticos centinela pero que no es clínicamente aparente
 - pN1c: Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglios linfáticos centinelas pero que no son clínicamente aparentes
- pN2: Metástasis de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes en la ausencia metástasis de ganglios linfáticos axilares a ganglio o ganglios linfáticos axilares ipsilaterales unidos entre sí o a otras estructuras
 - pN2a: Metástasis de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral $>2,0$ mm)
 - pN2b: Metástasis de ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes en la ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
- pN3: Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros ipsilaterales clínicamente aparentes en la presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares



positivos; o en >3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos, o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

- pN3a: Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral > 2,0 mm), o metástasis a los ganglios linfáticos infraclaviculares
- pN3b: Metástasis de ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes en la presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos; o en >3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de ganglios linfáticos centinela pero que no es clínicamente aparente
- pN3c: Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Metástasis a distancia (M)

- MX: No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia
- M0: No hay metástasis a distancia
- M1: Presencia de metástasis a distancia

Agrupación por estadios del AJCC

Estadio 0

- Tis, N0, M0

Estadio I

- T1, N0, M0

Estadio IIA

- T0, N1, M0
- T1, N1, M0
- T2, N0, M0

Estadio IIB

- T2, N1, M0
- T3, N0, M0

Estadio IIIA

- T0, N2, M0



- T1, N2, M0
- T2, N2, M0
- T3, N1, M0
- T3, N2, M0

Estadio IIIB

- T4, N0, M0
- T4, N1, M0
- T4, N2, M0

Estadio IIIC

- Cualquier T, N3, M0

Estadio IV

- Cualquier T, cualquier N, M1

TRATAMIENTO

El tratamiento tiende a personalizarse, dependiendo del estadio y la factibilidad de los recursos disponibles tanto humanos, infraestructura y económicos; sin embargo existen estándares de guía, como los siguientes ⁽⁴⁾ (Cuadro #1):

Cáncer ductal del seno in situ

1. Cirugía conservadora del seno y radioterapia, con tamoxifeno o sin este.
2. Mastectomía total, con tamoxifeno o sin este.
3. Cirugía preservadora del seno sin radioterapia.

Carcinoma lobular in situ

1. Observación después de la biopsia de diagnóstico.
2. Tamoxifeno para reducir la incidencia de cáncer de mama en el futuro.
3. Mastectomía profiláctica bilateral total, sin disección del ganglio linfático axilar.



Cáncer de Mama en estadios I, II, IIIA y operable IIIC

Terapia primaria

- Terapia preservadora del seno (tílectomía, irradiación del seno y clasificación quirúrgica de la axila).
- Mastectomía radical modificada (extirpación de todo el seno y disección axilar de nivel I-II) con reconstrucción del seno o sin ella.
- La biopsia de los ganglios linfáticos centinela está en evaluación clínica ahora.

Radioterapia adyuvante post-mastectomía en los tumores con ganglios axilares positivos:

- Para 1-3 ganglios: función incierta para la radiación regional (ganglios infraclaviculares y supraclaviculares, ganglios mamarios internos, ganglios axilares y pared torácica).
- Más de 4 ganglios o complicación extraganglionar: se recomienda la radiación regional.

Cáncer del seno en estadio IIIB, inoperable IIIC, IV, recurrente y metastático

Cirugía

La cirugía generalmente está indicada en las pacientes que necesitan una mastectomía para tratar lesiones micóticas y dolorosas de la glándula mamaria, metástasis vertebral o del parénquima cerebral con compresión de la columna vertebral, metástasis pulmonares aisladas, fracturas patológicas o inminentes, e infiltraciones pericárdicas o pleurales.

Radioterapia

Su principal función es como paliativa de la metástasis sintomática localizada, metástasis ósea dolorosa, la metástasis inextirpable sistema nervioso central (cerebral, meníngea, vertebral), la obstrucción bronquial y las lesiones de la pared torácica o lesiones dolorosas de la glándula mamaria. La radioterapia



debe administrarse también después de la cirugía para descompresión de metástasis intracraneales o vertebrales y después de la fijación de fracturas patológicas.

Quimioterapia

Las pacientes que tienen tumores con receptores hormonales negativos y aquellas con metástasis viscerales deben recibir quimioterapia citotóxica; de igual manera aquellas pacientes cuyos tumores han evolucionado mientras se encuentran recibiendo hormonoterapia.

Muchos fármacos individuales han mostrado actividad en el cáncer metastásico de la mama (Antraciclinas, Doxorubicina, Epirubicina, Doxorubicina liposomal, Mitoxantrona, Taxanos, Paclitaxel, Fármacos alquilantes, Fluoropirimidinas, Antimetabolitos, Alcaloides, Platino y otros). Los regímenes combinados incluyen:

- CA: ciclofosfamida y doxorubicina.
- Docetaxel y doxorubicina.
- CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracilo-5.
- CMF: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo-5.
- doxorubicina y paclitaxel.
- Docetaxel y capecitabina.



Cuadro #1. Categorías de riesgos y manejo terapéutico en mujeres con Cáncer de Mama.

Categorías de riesgo para mujeres con cáncer de mama y ganglios negativos	Bajo riesgo: tiene todos los factores enumerados	Riesgo intermedio: riesgo clasificado entre las otras 2 categorías	Alto riesgo: tiene por lo menos 1 de los factores enumerados
Tamaño del tumor	≤1 cm	1-2 cm	>2 cm
Estado de Receptor estrógeno (RE) o progestágenos (RP)	positivo	positivo	negativo
Opciones de tratamiento sistémico adyuvante para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares negativos	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Premenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo, ablación ovárica, análogo de la GnRH*	Quimioterapia y tamoxifeno, quimioterapia y ablación o análogo de la GnRH*, quimioterapia con tamoxifeno y ablación ovárica o GnRH*, más ablación ovárica sola o con tamoxifeno o GnRH solo o con tamoxifeno
Premenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	—	—	Quimioterapia
Posmenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo
Posmenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	—	—	Quimioterapia
>70 años	Ninguno o tamoxifeno	Tamoxifeno solo, tamoxifeno y quimioterapia	Tamoxifeno, considerar quimioterapia si RE- negativo o RP-negativo
Opciones de tratamiento para mujeres con cáncer de mama y ganglios axilares positivos	Tratamientos		
Premenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Quimioterapia y tamoxifeno, quimioterapia con ablación ovárica/análogo de la GnRH, quimioterapia con tamoxifeno y ablación ovárica/análogo de la GnRH*, ablación ovárica solo o con tamoxifeno GnRH solo o con tamoxifeno		
Premenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	Quimioterapia		
Posmenopáusica, RE-positivo o RP-positivo	Tamoxifeno y quimioterapia, tamoxifeno solo		
Posmenopáusica, RE-negativo o RP-negativo	Quimioterapia		
>70 años	Tamoxifeno solo, considerar quimioterapia si receptores negativos		

FUENTE: Breast. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002: 171-180. Instituto Nacional del Cáncer <http://bcra.nci.nih.gov/brc/>.



Terapia sistémica

Hormonoterapia

Es la opción terapéutica inicial en el caso de una paciente posmenopáusica con enfermedad recién diagnosticada o metastásica si el tumor del paciente es receptor estrogénico (RE)-positivo, receptor progestágeno (RP)-positivo o se desconoce el RE o el RP. Es el tratamiento paliativo inicial para las mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado hormona-sensible es de tipo endocrino, es mejor tolerada que la quimioterapia citotóxica y mayor eficacia en detener o retardar el crecimiento del tumor ^(5,6,8,9).

La hormonoterapia es más probable de ser utilizada en mujeres mayores de 45 años, porque los tumores en estas mujeres tienen más probabilidad de expresar receptores de estrógeno y de la progesterona. En mujeres premenopáusicas presentan niveles de estrógenos circulantes en un 20% y en ausencia de la función ovárica las concentraciones se mantienen en estado estacionario; en mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente con la aromatización de los precursores del andrógeno, particularmente en tejido fino de la glándula mamaria donde se localizan las más altas concentraciones de estrógeno que concentraciones del plasma. La terapia hormonal se recomienda especialmente si la enfermedad del paciente afecta solo huesos o el tejido blando y cuando el paciente ha dejado de recibir terapia adyuvante antiestrogénica o ha estado sin recibir esta terapia por más de 1 año. Desafortunadamente, solamente una mitad de todos los Cáncer de Mama responde a una estrategia que modifique la actividad del estrógeno en el nivel del tumor ^(5,7,10).

Las pacientes cuyos tumores tienen receptores de estrógeno positivos o aún desconocidos, con metástasis óseas o de tejido blando solamente y que han recibido un anti-estrogénico durante el último año deben recibir hormonoterapia de segunda línea. Algunos fármacos de hormonoterapia de tercera generación



que se utilizan para tratar a las mujeres posmenopáusicas son los inhibidores selectivos de aromataasa, como el anastrozole o el letrozole, o exemestano; éstos inhibidores de la aromataasa actualmente disponibles, han demostrado en ensayos aleatorios al menos una eficacia igual y mejor tolerancia ^(8,11,12).

La última década ha establecido el papel de la terapia de la endocrina en el tratamiento del Cáncer de Mama, se han desarrollado sobre todo para el uso en pacientes posmenopáusicas naturales o quirúrgicos ⁽¹²⁾.

Las mujeres premenopáusicas deben someterse a una ooforectomía (quirúrgicamente, con radioterapia de haz externo o con un agonista LHRH), previo a la hormonoterapia. Las pacientes con metástasis pulmonar linfangítica, complicación importante del hígado o complicación del sistema nervioso central no deben recibir hormonoterapia como modalidad única ^(12,13).

El aumento de dolores de los huesos y de fosfatasa alcalina durante las primeras semanas de la hormonoterapia no significa necesariamente evolución de la enfermedad. Las pacientes con enfermedad ósea extensa corren el riesgo de desarrollar hipercalcemia sintomática temprano en el curso de la hormonoterapia. El fracaso precoz de la hormonoterapia, o sea en menos de 6 meses, indica que la quimioterapia citotóxica debe ser la próxima modalidad empleada ^(13,15,16).

Los inhibidores de aromataasa (IA) ofrecen una nueva opción de tratamiento de primera línea para las mujeres posmenopáusicas con enfermedad avanzada y una alternativa prometedora como agente único ó utilizado junto con tamoxifeno ^(16,18,20,22).

Diversos autores apoyan el uso actual de los IA como tratamiento hormonal en mujeres posmenopáusicas; todos los IA de la tercera generación - exemestane (esteroide tipo I) y letrozole, anastrozole, y vorozole (no esteroides, tipo II) - han demostrado la superioridad clara comparada con las terapias. La quimioterapia



citotóxica y la terapia hormonal se dan después del tratamiento local para reducir la presentación de metástasis y su consecuente mortalidad ^(20,21,22,23).

El Tamoxifeno es la terapia endocrina para RE-positivo en mujeres pre y posmenopáusicas. Nuevos regímenes hormonales tales como tercera generación de los IA, han demostrado eficacia clínica comparada con los regímenes estándares tales como megestrol y tamoxifeno en la progresión del tumor; además de que estos nuevos agentes presentan bajos niveles de toxicidad. Mientras que el tamoxifeno, la ablación ovárica, y los inhibidores de segunda generación de la aromatasa reducen efectos del estrógeno a un cierto grado, sólo los IA de la tercera generación, reducen los estrógenos circulares a niveles imperceptibles sin un efecto sobre la formación de corticoesteroides o de la aldosterona suprarrenal ^(20,23,24).

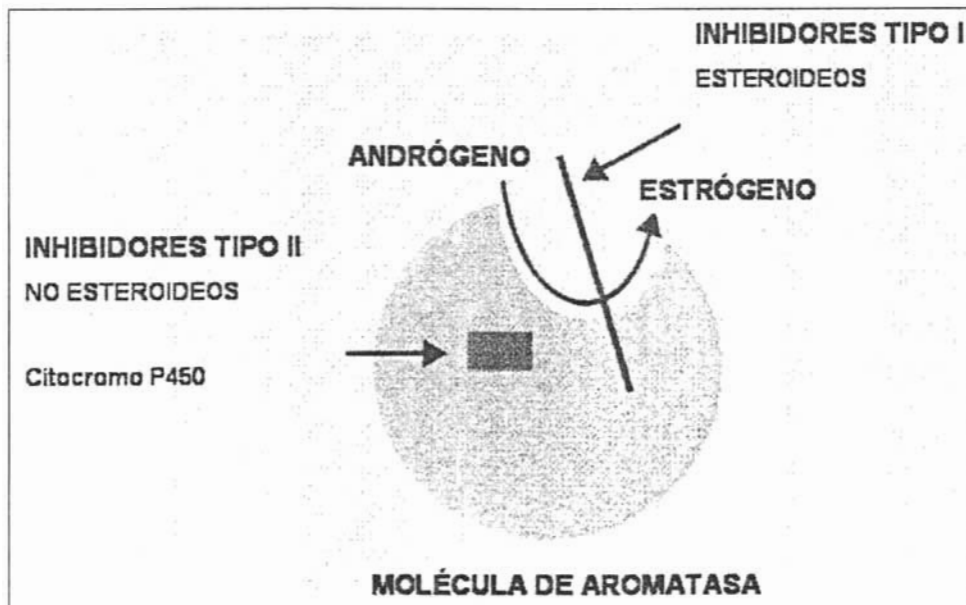
Inhibidores de la Aromatasa

La aromatasa es un complejo de la enzima del citocromo hemoproteína que contiene P450 que cataliza el paso de la conversión del andrógeno y de la testosterona al estrógeno y al estradiol. El análisis inmunohistoquímico y las técnicas de hibridación han demostrado que el RNAm de la aromatasa y de su precursor está expresado en las células epiteliales de las unidades lobuladas ductales terminales y en las células estromáticas circundantes del tejido fino normal de la glándula mamaria. Los inhibidores orales de la aromatasa son utilizados para reducir las concentraciones del estradiol y con ello la actividad tumoral ^(26,27,30).

El mecanismo de acción de los IA, se clasifica como inhibidores selectivos o no selectivos (Cuadro #1). La aminoglutemida es no selectivo porque inhibe las enzimas en la parte anterior de biosíntesis esteroide, así reduce todos los esteroides suprarrenales (glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, y andrógenos); produciendo la escasez suprarrenal. Los IA selectivos inhiben la

conversión del androstenedion y la testosterona el estrogéno y estradiol, respectivamente, inhibiendo la aromatasa de la enzima, que es una membrana que limita el citocromo que consiste en complejo P-450 y a una flavoproteína. El Letrozol, anastrozole y el exemestane son selectivos para la aromatasa y no requiere ninguna terapia del reemplazo. Los no esteroideos o el tipo II de los IA, son inhibidores competitivos y se unen al sitio activo de la enzima. Los esteroideos o tipo I, son modificados por los efectos catalíticos de la aromatasa para formar los compuestos reactivos que unen en forma covalente al sitio activo e irreversible destruyendo las enzimas, un efecto también conocido como inhibidor del suicidio. Los IA de la tercera generación generan casi el bloqueo de la aromatización periférica. Los niveles del estrógeno que circulan son suprimidos del 1% a el 10% posterior al tratamiento ^(28,29,32,33,35,38,40,41) (Imagen #1).

Cuadro #1. Mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa.



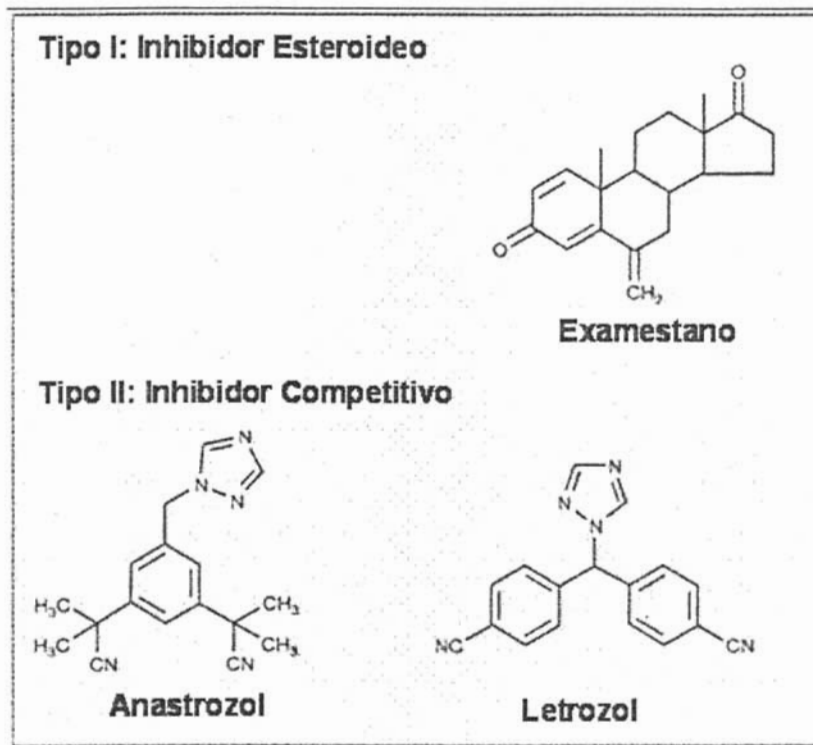
FUENTE: Higa: Am J Health Syst Pharm, 2002; 59(22): 2194-2204.



El Examestano es un inhibidor esteroide oral activo de la aromatasa que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado. Este compuesto exhibe un buen perfil de la tolerabilidad y de seguridad, que puede resultar de su mecanismo altamente selectivo de la acción. Es un inhibidor potente de la aromatización que reduce la síntesis del estrógeno in vivo mayor el de 97%; sus principales efectos adversos son la náusea y fatiga, que son constantes por los efectos estrógeno-represivos de la droga. La discontinuación debido a los acontecimientos adversos es rara, es una alternativa bien tolerada para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con el Cáncer de Mama ^(25,28,29,30).

El Anastrozol es el primer IA para el tratamiento del Cáncer de Mama avanzado. Es un inhibidor no esteroideo potente, que inhibe la enzima de la aromatasa competitivo atando al heme de la subunidad del citocromo P450 de la enzima, dando por resultado una reducción en la biosíntesis del estrógeno; produce la inhibición del aproximadamente 97% de la biosíntesis del estrógeno en una dosis de 1 mg/d. Hay estudios de comparabilidad entre el anastrozole selectivo del inhibidor del aromatasa contra tamoxifen para el Cáncer de Mama avanzado, donde las tasas de respuesta son similares. En ensayos clínicos con mujeres posmenopáusicas, no se detectó ningún cambio en niveles de andrógenos, solo un aumento en la LH y el FSH de los gonadotropinas fue observado en un mediano plazo, con una disminución de SHBG. Sus principales efectos secundarios incluyen náuseas, bochornos, artralgias, y sequedad vaginal ^(26,27,28,40) (Cuadro#3).

Cuadro #3. Tercera generación de inhibidores de la aromatasa tipo I y tipo II.



FUENTE: Bentrem, David J. Role of antiestrogens and aromatase inhibitors in breast cancer treatment. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2002;14(1):5-12.

El Letrozol, otro inhibidor no esteroideo selectivo potente de la aromatasa, que produce la inhibición del aproximadamente 99% de la biosíntesis del estrógeno en la dosis de 2,5 mg/d; en diversos estudios que implican a mujeres posmenopáusicas con Cáncer de Mama avanzado que han tenido numerosos tratamientos endocrinos anteriores, se demostró que el letrozole produjo una respuesta parcial o la estabilización de la enfermedad en el cerca de 40% de las pacientes. Es bien tolerado, causando una disminución de niveles del estrógeno



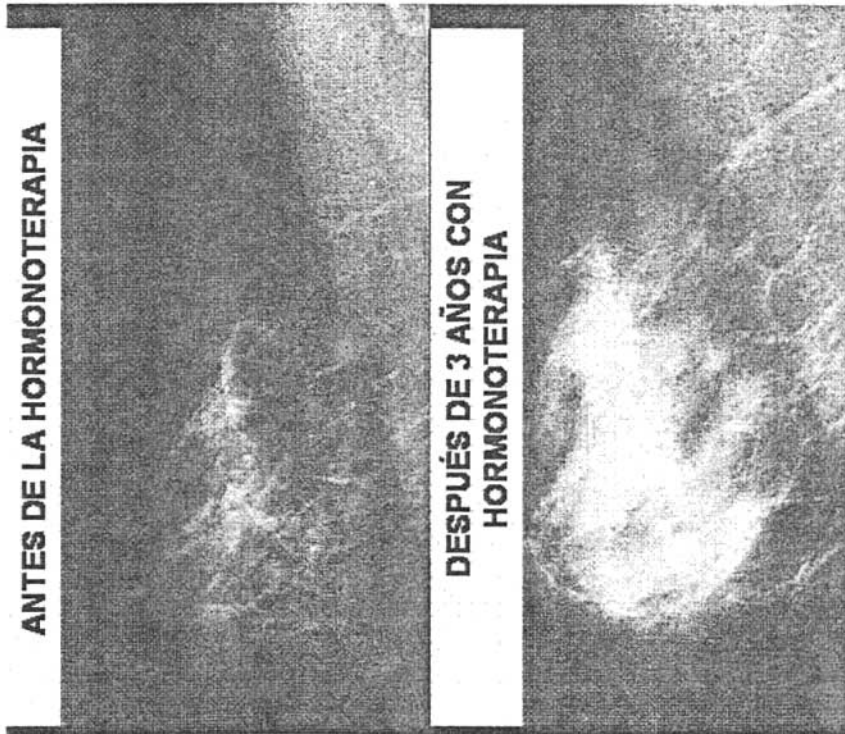
del suero y de la orina, los niveles plasmáticos de andrógenos se mantenían sin cambios con el tratamiento del letrozole, y los aumentos en la LH, FSH, y SHBG fueron detectados en un mediano plazo. Es más eficaz que el tamoxifeno en la reducción del volumen del tumor permitiendo que todas las pacientes tengan cirugía conservadora; la dosis terapéutica una vez diariamente suprimió con eficacia la aromatización de cuerpo entero, con una inhibición del 99,1%, y suprimió niveles del estrógenos y del estradiol plasmático en 84-88% en mujeres posmenopáusicas con el Cáncer de Mama metastático ^(35,36,38,40,41,42) (Cuadro #4).

Cuadro #4. Farmacología de los inhibidores de la aromatasa

PARÁMETRO	ANASTROZOL	LETROZOL	EXAMESTANO
Clasificación	Tipo II	Tipo II	Tipo I
Estructura	No esteroideo	No esteroideo	Esteroido
Enlace enzimático	Reversible	Reversible	No Reversible
Generación	3ª	3ª	3ª
Dosis	1 mg	2.5 mg	25 mg
Absorción	Completa	Completa	Incrementa con la grasa
Vida media	50 horas	48 horas	24 horas
Excreción	Renal	Renal	Urinario
Selectivo a aromatasa	Selectivo	Selectivo	Selectivo
Distribución	40% proteína	Poca proteína	90% proteína
Interacciones farmacológicas	No reportado	No reportado	No reportado
Con Tamoxifén	Disminuye 27%	Disminuye 38%	Sin datos
Interacción Citocromo P450	Inhibe CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	Inhibe CYP2A6, YP2C19	CY03A4
Posible interacción	Warfarina, quinolonas y fenitoina	Propranolol, omeprazol	Bloqueadores de calcio, omeprazol
Lípidos	No efecto	Incrementa colesterol y lipoproteínas de baja densidad	Disminuye el colesterol, lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos
Óseo	Incrementa fracturas en comparación con Tamoxifén	Incrementa la reabsorción	Previene la pérdida ósea
Efectos androgénicos	Nulo	Nulo	A altas dosis
Indicaciones terapéuticas	Metástasis Cáncer mama (primera línea), terapia adyuvante	Metástasis Cáncer mama, primera línea	Metástasis Cáncer mama posterior al Tamoxifén (segunda línea)

FUENTE: Modificado. J Am Geriatr Soc, Volume 52(4).April 2004.611-616

Imagen #1. Mamografía de una pacientes con hormonoterapia antes y después de 3 años, se muestra incrementa en la densidad causada por el tratamiento.



FUENTE: K McPherson, C M Steel, J M Dixon. Epidemiology, Risk Factors, and Genetics British Medical Journal. 2000; 321:624-628.

Aunque generalmente es difícil medir los costos del tratamiento y sus implicaciones del cáncer, los costos de utilización de agentes hormonales utilizados para la enfermedad avanzada implican un componente relativamente pequeño en comparación de los costos totales, con mayor eficiencia en la calidad de vida y detención del tumor ⁽³³⁾.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La alta prevalencia e incidencia del Cáncer de Mama, reportado tanto a nivel mundial como en nuestro país, obliga a la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento que sean eficaces y accesibles.

Como uno de los propósitos de la medicina y del interés particular del autor, es importante la indagación de nuevas alternativas terapéuticas con características sencillas y prácticas, respetando los respectivos códigos de ética; con la finalidad de ofrecerles una mejor calidad de vida limitando las complicaciones y el desarrollo del Cáncer de Mama.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el resultado de la evolución del Cáncer de Mama en pacientes sometidas a manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia, no candidatas a tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período del 2002 al 2005?



IV. JUSTIFICACION

Considerando como un verdadero problema de salud pública la neoplasia de la glándula mamaria, además de los factores involucrados como son sociales, físicos, psicológicos, familiares y económicos; es obligación por parte del médico la búsqueda exhaustiva de manejos terapéuticos que sean eficientes y eficaces, además de accesibles y prácticos en todos lo sentidos.

Sin embargo, en algunos casos las alternativas habituales de tratamiento no son candidatas ya sea por problema médico asociado del paciente o el rechazo a éstas por parte del mismo. Es en estos casos donde el médico debe contar con otras posibilidades a ofrecer en sus pacientes en pos de salvaguardar la vida y respetar en su caso la autonomía del mismo.

El interés en este tipo de investigación, es reportar las principales características de las pacientes con tratamiento único de hormonoterapia del Hospital 1º de Octubre como medida factible de tratamiento aplicada en este hospital.



V. OBJETIVOS

General

- Determinar la respuesta al manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia, en pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama no candidatas a tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia en el Hospital Regional 1º de Octubre, durante el período del 2002 al 2005.

Específicos

- Reportar la evolución de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama en base al tipo de tratamiento de hormonoterapia.
- Reportar la tasa de mortalidad en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama y tratamiento de hormonoterapia.
- Reconocer las principales características sociodemográficas (edad, estado civil, escolaridad), de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama y tratamiento de hormonoterapia.
- Describir los principales antecedentes familiares y gineco-obstétricos, de las pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama y tratamiento de hormonoterapia.



VI. METODOLOGÍA

TIPO DE DISEÑO

Es un estudio Transversal Descriptivo.

POBLACIÓN:

Está constituida por todas las pacientes del Servicio de Oncología Médica en coordinación con el Servicio de Ginecología, del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE; captadas durante el período de 2002 al 2005, con diagnóstico de Cáncer de Mama.

MUESTRA:

Se realizó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo (selección de pacientes con los criterios de selección especificados durante el período establecido).

Se utilizó como herramienta para la recolección de datos un concentrado de búsqueda intencionada, que se aplicó a todo registro del servicio de oncología médica, del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE; durante el período de 2002 al 2005.



Criterios de inclusión.

- Paciente femenino, de cualquier edad con diagnóstico de Cáncer de Mama que no fueron candidatas a tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia y que haya recibido de primera instancia y exclusivamente tratamiento de hormonoterapia en el Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE; en el servicio de oncología médica en coordinación con el servicio de ginecología.
- Pacientes que por motivos médicos se contraindico otro tipo de tratamiento.
- Pacientes a las que por motivos ajenos a criterios médicos decidieron aceptar únicamente hormonoterapia como tratamiento.
- Sin antecedente de otros tratamientos previos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama y otro tipo de neoplasia.
- Pacientes con diagnostico de Cáncer de Mama, pero que hayan recibido algún tipo de tratamiento previo para su atención.

Criterios de eliminación.

- Pacientes con expedientes irrecuperables e incompletos.

Definición de variables.

Variable Dependiente:

Respuesta al tratamiento exclusivo con hormonoterapia.

Variable Independiente:



- Socio-Demográficas
 - Edad
 - Estado Civil
 - Escolaridad
- Antecedentes
 - Heredofamiliares de Cáncer de Mama
 - Gineco-Obstétricos (menarca, menopausia, uso de anticonceptivos orales)
- Clínicas
 - Estadio actual de Cáncer de Mama
 - Tiempo de evolución del Cáncer de Mama
 - Tipo de IA como hormonoterapia utilizado
 - Tiempo de empleo del IA
 - Evolución actual

(Anexo 1. Catálogo de Variables)

DESAROLLO POR ETAPAS DEL ESTUDIO

1. Etapa de Organización y Planificación del Proyecto de Investigación de Enero a Marzo del 2005.
2. Etapa de Ejecución, de Marzo a Mayo del 2005.
3. Etapa de Análisis, Interpretación de Resultados y Elaboración del informe final de datos obtenidos, Agosto del 2005.

(Anexo 2. Cronograma de actividades)



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La obtención de la muestra estará constituida por todas las pacientes del servicio de oncología médica, del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE; captados durante el período de 2002 al 2005, con diagnóstico de Cáncer de mama y con tratamiento único de hormonoterapia. Los cuales fueron en total 6 casos.

El análisis estadístico incluyó medidas descriptivas de distribución central y de dispersión en cada caso.

El análisis estadístico se realizó con el programa Excel, para describir las variables involucradas en cada caso; a través de medidas de frecuencia y de tendencia central.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por ser un estudio de tipo observacional con recolección de datos retrospectiva, no hubo intervención en la exposición de factores involucrados ni en la evolución del padecimiento.



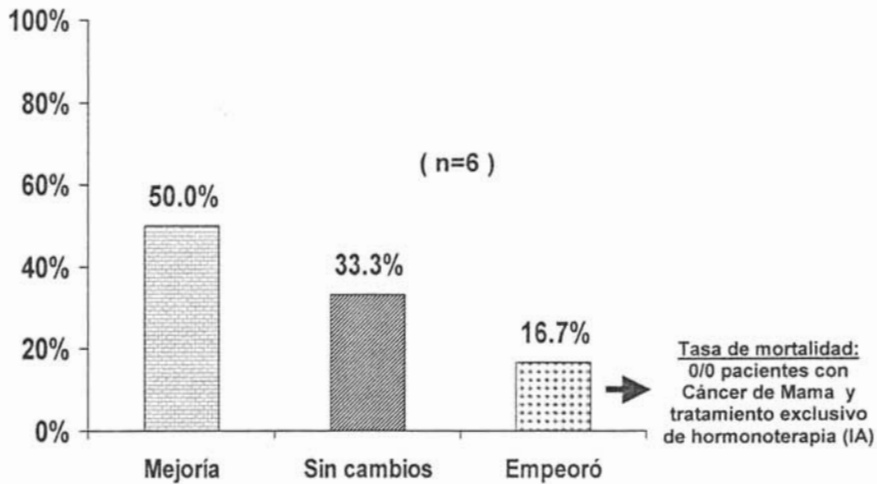
VIII. RESULTADOS

Se realizó una recolección de registros de pacientes que tuvieran el diagnóstico de Cáncer de Mama con hormonoterapia tipo Inhibidores de la Aromatasa como tratamiento exclusivo, durante un periodo de 4 años en el Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE. Solo se obtuvieron 6 casos que cumplían en forma completa y adecuada los criterios de selección.

La evolución del Cáncer de Mama en las pacientes sometidas a manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia con IA, en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período del 2002 al 2005, tuvo tendencia a la mejoría con 50% (3 casos), 33.3% (2) sin cambios y 16.7% (1) con evolución desfavorable, Gráfica #1. Se presentó una tasa de mortalidad de cero, respecto a las pacientes con Cáncer de Mama y tratamiento exclusivo de hormonoterapia.

Gráfica #1

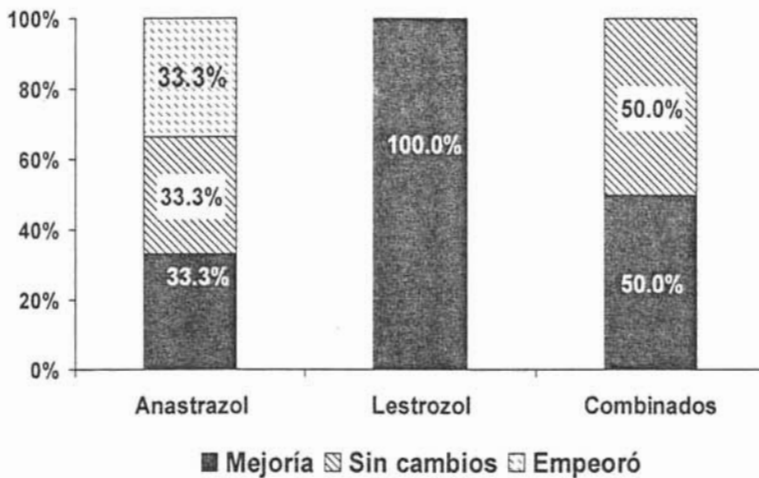
Resultado de la evolución de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasas), en el Hospital Regional 1º de Octubre, durante el período de 2002-2005. (n=6)



Respecto a la evolución de la neoplasia en base al hormonal tipo IA fue con Anastrozol 33.3% (1) con evolución satisfactoria, 33.3% (1) con evolución desfavorable y 33.3% (1) con evolución sin cambio alguno. Con Letrozol el 100% (1) con mejoría, y en forma combinada con 50% (1) con evolución favorable y 50% (1) nula; Gráfica #2.

Gráfica #2

Distribución por tipo de hormonoterapia y evolución, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período de 2002-2005.

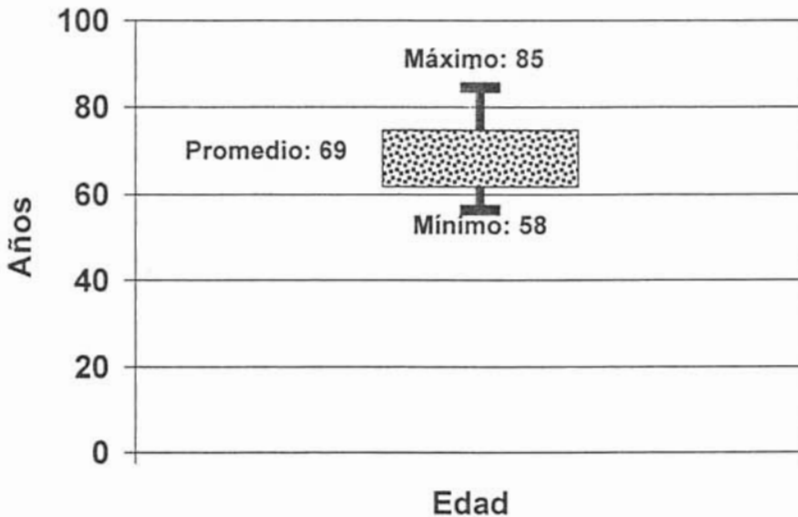


Como variables sociodemográficas a estudiar en estas pacientes fueron la edad, el estado civil y el nivel de escolaridad; donde el promedio de edad fue de 69 años, con un mínimo registrado de 58 y un máximo de 85 años de edad, observándose que toda nuestra muestra pertenece al grupo de edad post-productiva, Gráfica #3.



Gráfica #3

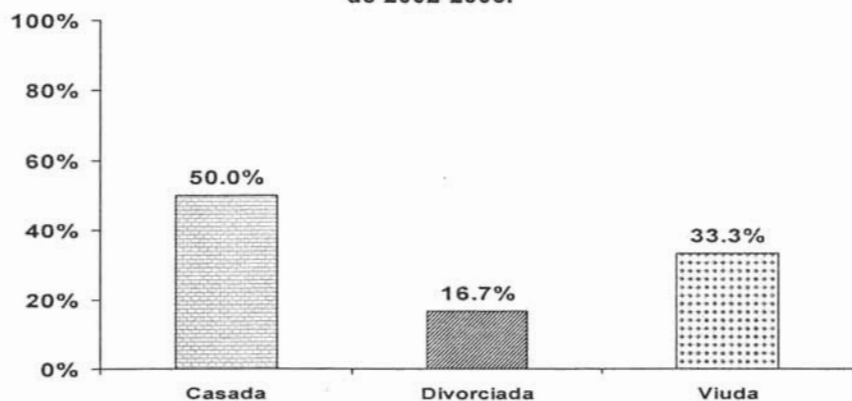
Distribución por edad, de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período de 2002-2005.



La distribución por estado civil fue 50% (3) casadas, 33.3% (2) viudas y 16.7% (1) divorciada, Gráfica #4; por nivel de escolaridad el más frecuente fue secundaria con 50% (3), posteriormente con 16.7% (1) el nivel básico de primaria, 16.7% (1) técnica ó preparatoria y 16.7% (1) nivel de licenciatura, Gráfica #5.

Gráfica #4

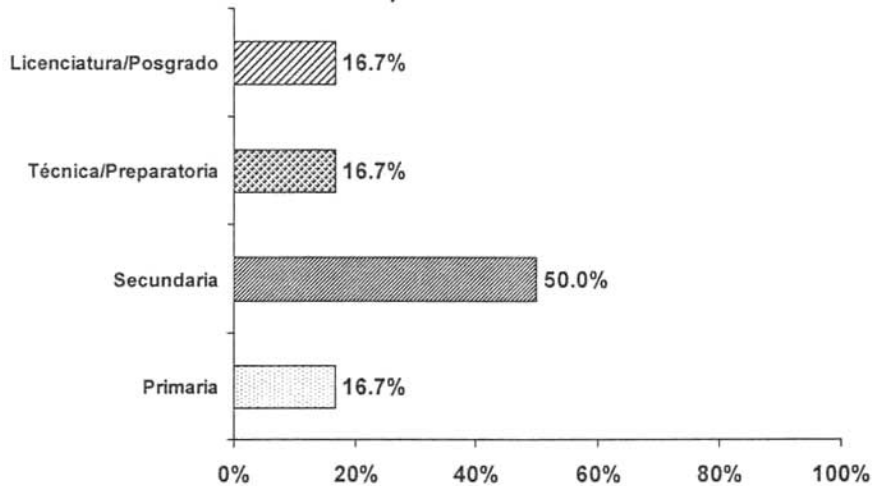
Distribución por estado civil, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el periodo de 2002-2005.





Gráfica #5

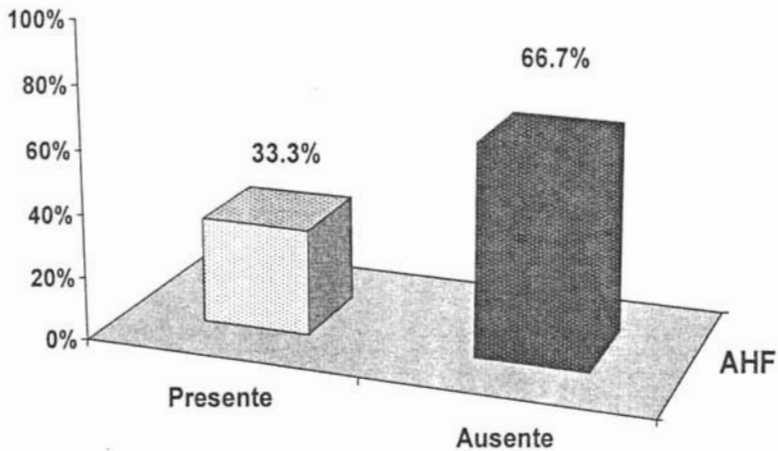
Distribución por nivel de escolaridad, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el periodo de 2002-2005.



Del total de nuestra muestra solo el 33.3% (2) afirmó tener el antecedente familiar de Cáncer de Mama, Gráfica #6.

Gráfica #6

Distribución por antecedente familiar de Cáncer de Mama, en pacientes con diagnóstico similar, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1º de Octubre, durante el período de 2002-2005.

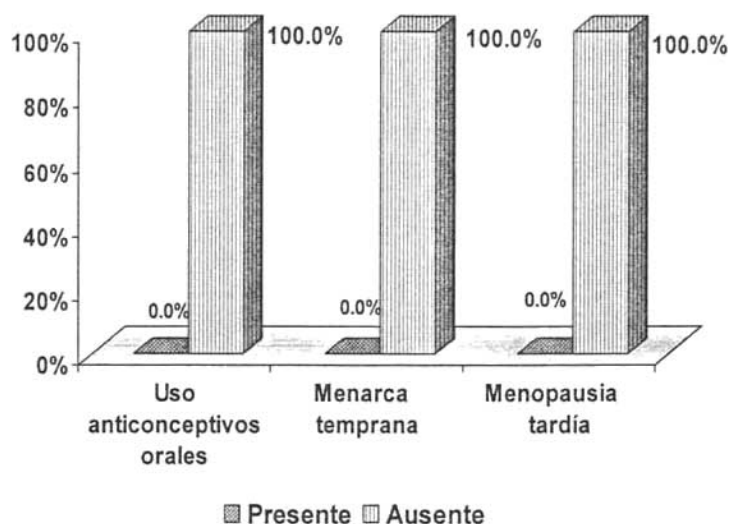


Dentro de los antecedentes gineco-obstétricos, la utilización de anticonceptivos orales por más de 10 años, la menarca antes de los 11 años y la menopausia después de los 54 años fueron negadas en el 100% (6), Gráfica #7.



Gráfica #7

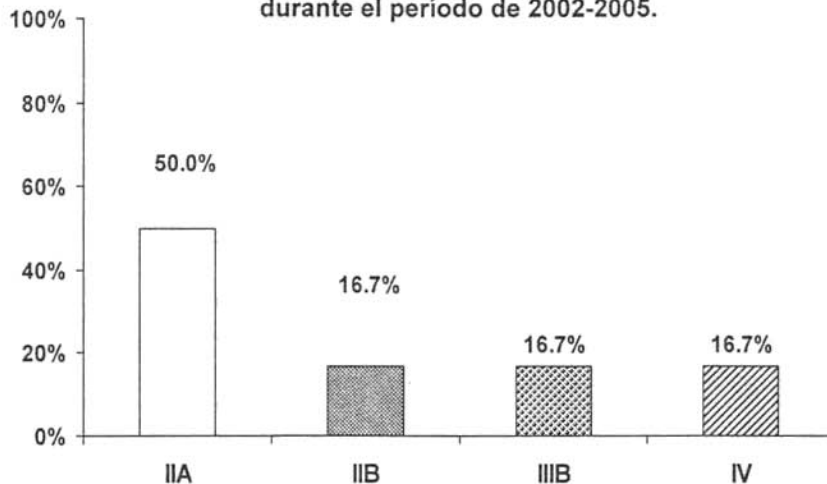
Distribución por antecedentes gineco-obstétricos, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasas), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período de 2002-2005.



De los 6 casos recolectados, el 50% (3) se encontraba en Estadio IIA, el 16.7% (1) en el Estadio IIB, el 16.7% (1) en el IIIB y el 16.7% (1) en el IV, Gráfica #8. Con un promedio de tiempo de evolución de 3 años 4 meses, con un mínimo de 2 años y un máximo de 10 años, Gráfica #9. Siendo la glándula mamaria más afectada en el 100% (6) la del lado derecho, Gráfica #10.

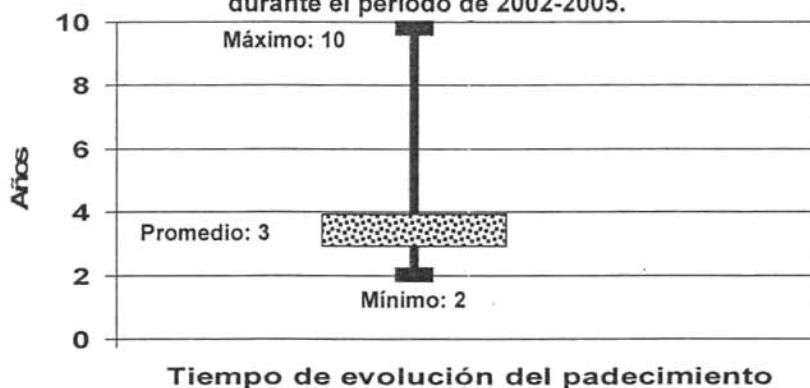
Gráfica #8

Distribución por tipo de estadio, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período de 2002-2005.



Gráfica #9

Distribución por tiempo de evolución, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el período de 2002-2005.



Gráfica #10

Distribución por glándula mamaria afectada, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el periodo de 2002-2005.

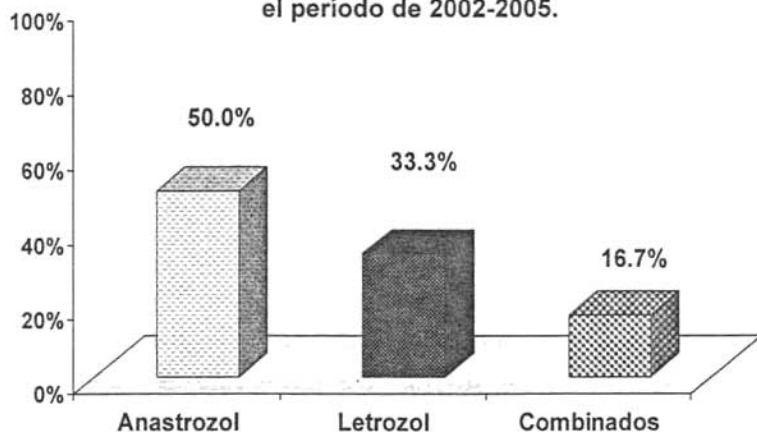


Según tipo de hormonoterapia con IA que se utilizó en la población de estudio fue en el 50% (3) con Anastrozol, en el 33.3% (2) Letrozol y 16.7% (1) en forma combinada, Gráfica #11; con un tiempo promedio de empleo de 2 años, con un mínimo de 2 y un máximo de 4 años, Gráfica #12.



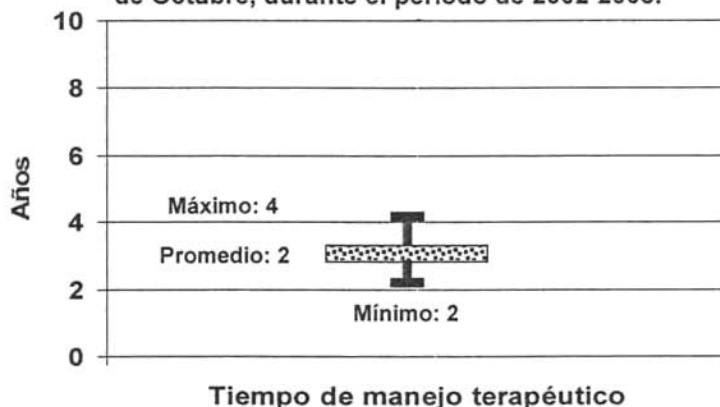
Gráfica #11

Distribución por tipo de inhibidor de la aromatasa, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con este tipo de hormonoterapia, en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el periodo de 2002-2005.



Gráfica #12

Distribución por tiempo de empleo terapéutico, en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, manejadas exclusivamente con hormonoterapia (inhibidores de la aromatasa), en el Hospital Regional 1° de Octubre, durante el periodo de 2002-2005.





DESCRIPCIÓN DE CASO(S):

- 1) Paciente femenino de 72 años de edad, de estado civil divorciada, con nivel de escolaridad de licenciatura. Con antecedentes familiares de Cáncer de Mama, sin antecedentes gineco-obstétricos de menarca temprana, menopausia tardía y uso de anticonceptivos orales por más de 10 años. Se reporta en el Estadio IV, con afectación de la glándula mamaria derecha, con tiempo de evolución de la neoplasia por más de 10 años. Se le otorgó Anastrozol como hormonoterapia única durante 3 años; la evolución respecto al padecimiento en estudio se observó sin cambios, sin embargo falleció por complicaciones de Cirrosis Hepática.

- 2) Paciente femenino de 64 años de edad, de estado civil casada, con nivel de escolaridad media-superior (técnica). Sin antecedentes familiares de Cáncer de Mama y sin antecedentes gineco-obstétricos de menarca temprana, menopausia tardía y uso de anticonceptivos orales por más de 10 años. Se reporta en el Estadio IIA, con afectación de la glándula mamaria derecha, con tiempo de evolución de la neoplasia aproximadamente 2 años. Se le otorgó Letrozol como hormonoterapia única durante 3 años; actualmente con evolución satisfactoria.

- 3) Paciente femenino de 72 años de edad, de estado civil viuda, con nivel de escolaridad básica (secundaria). Sin antecedentes familiares de Cáncer de Mama y sin antecedentes gineco-obstétricos de menarca temprana, menopausia tardía y uso de anticonceptivos orales por más de 10 años. Se reporta en el Estadio IIA, con afectación de la glándula mamaria derecha, con tiempo de evolución de la neoplasia aproximadamente 4 años. Se le otorgó Letrozol y Anastrozol como hormonoterapia única durante 2 años; actualmente con evolución satisfactoria.



- 4) Paciente femenino de 85 años de edad, de estado civil viuda, con nivel de escolaridad básica (secundaria). Sin antecedentes familiares de Cáncer de Mama y sin antecedentes gineco-obstétricos de menarca temprana, menopausia tardía y uso de anticonceptivos orales por más de 10 años. Se reporta en el Estadio IIIB, con afectación de la glándula mamaria derecha, con tiempo de evolución de la neoplasia aproximadamente 3 años. Se le otorgó Anastrozol como hormonoterapia única durante 4 años; actualmente con evolución desfavorable.

- 5) Paciente femenino de 63 años de edad, de estado civil casada, con nivel de escolaridad básica (secundaria). Con antecedentes familiares de Cáncer de Mama, sin antecedentes gineco-obstétricos de menarca temprana, menopausia tardía y uso de anticonceptivos orales por más de 10 años. Se reporta en el Estadio IIB, con afectación de la glándula mamaria derecha, con tiempo de evolución de la neoplasia de 5 años. Se le otorgó Anastrozol como hormonoterapia única durante 2 años; actualmente con evolución satisfactoria.

- 6) Paciente femenino de 58 años de edad, de estado civil casada, con nivel de escolaridad básica (primaria). Sin antecedentes familiares de Cáncer de Mama y sin antecedentes gineco-obstétricos de menarca temprana, menopausia tardía y uso de anticonceptivos orales por más de 10 años. Se reporta en el Estadio IIIA, con afectación de la glándula mamaria derecha, con tiempo de evolución de la neoplasia aproximadamente 3 años. Se le otorgó Anastrozol y Lestrozol como hormonoterapia única durante 3 años; actualmente con evolución sin cambios.



La búsqueda de relaciones entre variables con la evolución de la paciente en estudio, no otorgará resultados estadísticamente significativos; ocasionado por el tipo de estudio realizado y por el tamaño de muestra recolectado.

Sin embargo se describen las características más frecuentes encontradas durante el análisis de nuestros casos y su evolución posterior al manejo de hormonoterapia exclusiva:

- Del total de pacientes con evolución a la mejoría (3); mostraron un promedio de edad de 66 años, con estado civil del 66.6% (2) casadas y un 33.3% (1) viuda, con nivel de escolaridad de 66.6% (2) secundaria y 33.3% (1) técnica; con antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en el 33.3% (1) positivo y en el 66.6% (2) fue negativo; el 100% (3) con antecedentes gineco-obstétricos negativos; con estadio de la neoplasia en el 66.6% (2) IIA y 33.3% (1) IIB, con un promedio de evolución de la enfermedad de 3 años 4 meses, 100% con afectación de la glándula mamaria derecha; por tipo de hormonal otorgado fue heterogéneo con 33.3% (1) con Anastazol, 33.1% (1) con Lestrozol y 33.3% (1) combinado, con un tiempo promedio de duración terapéutica de 2 años..
- Del total de pacientes con evolución sin cambios (2); mostraron un promedio de edad de 65 años, con estado civil del 50% (1) casadas y un 50% (1) divorciada, con nivel de escolaridad de 50% (1) primaria y 50% (1) licenciatura; con antecedente heredofamiliar de cáncer de mama en el 50% (1) positivo y en el 50% (1) fue negativo; el 100% (3) con antecedentes gineco-obstétricos negativos; con estadio de la neoplasia en el 50% (1) IV y 50% (1) IIA, con un promedio de evolución de la enfermedad de 5 años 6 meses, 100% con afectación de la glándula mamaria derecha; por tipo de hormonal otorgado fue en el 50% (1) con Anastazol y 50% (1) combinados, con un tiempo promedio de duración terapéutica de 3 años.



- Del total de pacientes con evolución desfavorable (1); presentó una edad de 85 años (el máximo registrado), con estado civil viudez, con nivel de escolaridad básica; sin antecedente heredofamiliar de cáncer de mama ni antecedentes gineco-obstétricos; con estadio de la neoplasia en el IIIB, con un promedio de evolución de la enfermedad de 3 años, con afectación de la glándula mamaria derecha; manejada con Anastrozol por 4 años; Tabla #1.

Tabla #1. Características generales de pacientes con Cáncer de Mama y tratamiento exclusivo de hormonoterapia en base a su evolución.

VARIABLE	EVOLUCIÓN		
	Mejoría (3 pacientes)	Sin Cambios (2 pacientes)	Empeoró (1 paciente)
Edad	66	65	85
Estado civil	66.6% casada	50% casada 50% divorciada	Viuda
Anticonceptivos orales por más de 10 años	Negativo	Negativo	Negativo
Menarca temprana	Negativo	Negativo	Negativo
Menopausia tardía	Negativo	Negativo	Negativo
AHF de Ca mama	Negativo	Negativo	Negativo
Estadio	66.6% IIA	50% IV 50% IIA	IIIB
Glándula mamaria afectada	Derecha	Derecha	Derecha
Tiempo con Dx de Ca mama	3 años	5 años	3 años
Tipo hormonoterapia	Anastrozol 33.3% Letrozol 33.3% Combinado 33.3%	Anastrozol 50% Combinados 50%	Anastrozol 100%
Tiempo de uso de hormonoterapia	2 años	3 años	4 años



IX. DISCUSIÓN

El advenimiento de nuevos fármacos con receptores positivos a hormonales como terapia adyuvante en mujeres con Cáncer de Mama, ha otorgado opciones de medidas terapéuticas a la vanguardia; Strasser-weippl ⁽³²⁾, refiere que en varios estudios se ha comprobado el uso de hormonoterapia como reductor en la incidencia del cáncer invasor y de las lesiones preinvasoras de la glándula mamaria. Sin embargo los IA se han considerado como tratamiento de segunda línea; esto quiere decir como opción posterior a la radioterapia, quimioterapia y/o cirugía y en forma única solo en conjunto con el Tamoxifén como medida paliativa inicial ^(17,19).

En una revisión de Goss y Strasser ⁽¹⁰⁾, se apoya el uso de los IA como tratamiento hormonal de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de Cáncer de Mama y receptores positivos a estrógeno, así como el uso de estos agentes como terapia adyuvante en conjunto con la quimioterapia en presencia de metástasis. Según Mouridsen y Gershanovich ⁽²²⁾, los IA son superiores al uso de Tamoxifén como terapia endocrina de primera línea en neoplasia de mama en estadios avanzados, pero generalmente se dan en forma conjunta para potencializar efectos.

Sin embargo, en diversos estudios ^(12,14,17,20,26) no se demuestra que las pacientes sometidas a la hormonoterapia con IA, hayan sido manejadas en forma exclusiva y sin antecedentes de alguna otra terapia previa ó en conjunto; por lo anterior este estudio es importante y de trascendencia a apertura de nuevas investigaciones, ya que reporta la evolución de pacientes sometidas a hormonoterapia de IA como único manejo terapéutico.

La evolución del Cáncer de Mama en pacientes sometidas a manejo terapéutico exclusivo de hormonoterapia, en el Hospital Regional 1º de Octubre, durante el período del 2002 al 2005, mostró una mejoría del 50%; sin presentar ninguna defunción por el tratamiento ni el avance propio de la neoplasia. Respecto a la



evolución favorable de la neoplasia en base al hormonal tipo IA fue con Anastrozol en un 33.3%, Lestrozol en el 100%, y en forma combinada con 50%.

Es de hacer notar que el único caso con evolución desfavorable presentaba la máxima edad del estudio con 85 años y un estadio de la enfermedad de IIIB manejada con Anastrozol, y sin embargo tuvimos una paciente con estadio avanzado de IV (el cual persé, está clasificado de mal pronóstico) ⁽²⁾ fue manejada de igual manera con Anastrozol y aunque su evolución no sufrió cambio a favor por lo menos no empeoró su estado.

Los resultados de las pacientes que mostraron mejoría fueron muy heterogéneos, pero se observó que la mayoría se suscitaron en estadios tempranos; además de que fueron manejadas con los tres tipos de tratamientos en estudio (Anastrozol, Lestrozol y combinados). En ningún caso se observó la intervención de los principales factores de riesgo ya conocidos ⁽²⁾ como bloqueadores ó potencializadores en la evolución satisfactoria de estas pacientes.



X. CONCLUSIONES

Posterior a la revisión bibliográfica exhaustiva realizada, no se encontró información enriquecedora para contrastar con nuestros resultados en base a la evolución de pacientes sometidas a hormonoterapia con IA como único tratamiento en el Cáncer de Mama independientemente de su estadio.

En forma definitiva, no se podría determinar el tipo de individuo que tendría una evolución favorable con hormonoterapia como tratamiento exclusivo en el Cáncer de Mama; pero los datos obtenidos dan pie a que nuestra serie de casos se aplique a la población del Hospital Regional 1º de Octubre, para determinar en investigaciones posteriores en que tipo de población se puede incidir con medidas efectivas y paliativas ante la lucha contra este tipo de neoplasia.

Es importante seguir estudiando los diversos factores involucrados en la manifestación del Cáncer de Mama y su evolución, con el propósito de encontrar estrategias más certeras en cuanto a su prevención, detección y tratamiento temprano.



XI. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Por ser un estudio de series de casos, es totalmente descriptivo; sin embargo se observó que la evolución de la paciente y su padecimiento pueden estar influenciados por otros factores que por el tipo de estudio realizado no fue posible evaluar.

Sin embargo esta investigación es la pauta para iniciar nuevos estudios; como lo son otro estudio transversal con mayor número de casos a través de la prolongación del período de recolección; otra opción es un estudio de seguimiento como lo es Casos y Controles para realizar la búsqueda de factores de riesgo y de esta manera personalizar a nuestra población demandante de los servicios médicos del Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.



XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mora Díaz, Sánchez Redonet. Estado actual de las pacientes con cáncer de mama en estadio I y II. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2004; 30-39.
2. K McPherson, C M Steel, J M Dixon. Epidemiology, Risk Factors, and Genetics. *British Medical Journal* 2000; 321:624-628.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, Dirección General de Epidemiología, Morbilidad y Mortalidad 2001.
4. Breast. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002: 171-180.
5. Howell, Anthony Selective oestrogen receptor modulators, aromatase inhibitors and the female breast. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2005; 17(4):429-434.
6. Llombart, Cussac A; Climent, M A; Soriano, V; et al. The third generation aromatase inhibitors provide consistent activity in patients with advanced breast cancer refractory to selective estrogen receptor modulators. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2001; 69(3):291.
7. Bentrem, David J. Role of antiestrogens and aromatase inhibitors in breast cancer treatment. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2002; 14(1):5-12.
8. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, et al. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52:185-213.
9. Santen RJ, Santner SJ, Pauley RJ, et al. Estrogen production via the aromatase enzyme in breast carcinoma: which cell type is responsible? *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61:267-271.
10. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:881-894.
11. Kvinnsland S, Anker G, Dirix LY, et al. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopáusicas women with metastatic



breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. *Eur J Cancer* 2000; 36:976-982.

12. Buzdar A. Exemestane in advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2000; 11:609-616.

13. Nabholz JM. Steroidal side effects of exemestane. *J Clin Oncol* 2001; 19:2107-2108.

14. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3758-3767.

15. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18:3748-3757.

16. Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol* 2001; 19:2767.

17. Howell A, Anderson E, Blamey R, et al. The primary use of endocrine therapies. *Recent Results Cancer Res* 1998; 152:227-244.

18. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2229-2235.

19. Ellis MJ. Preoperative endocrine therapy for older women with breast cancer: renewed interest in an old idea. *Cancer Control* 2000; 7:557-562.

20. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16:453-461.

21. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; 19:3357-3366.

22. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole



versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19:2596-2606.

23. Dixon JM, Love CDB, Bellamy C, et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66:191-199.

24. Yue W, Santen RJ. Aromatase inhibitors: rationale for use following antiestrogen therapy. *Semin Oncol* 1996; 23(suppl 9):21-27.

25. Gottardis MM, Jordan VC. Development of tamoxifen-stimulated growth of MCF-7 tumors in athymic mice after long-term antiestrogen administration. *Cancer Res* 1988; 48:5183-5187.

26. Assikis, Vasily J. 1; Buzdar, Aman 2 Aromatase Inhibitors: Indications for Breast Cancer Therapy. *American Journal of Cancer*. 1(2):93-100, 2002.

27. Simon, Michael S., et al. Efficacy and Economics of Hormonal Therapies for Advanced Breast Cancer. *Drugs & Aging*. 19(6):453-463, 2002.

28. Knott, Katrina K., et al. Effect of the aromatase inhibitor vorozole on estrogen and progesterone receptor content of rat mammary carcinomas induced by 1-methyl-1-nitrosourea. *Breast Cancer Research & Treatment*. 2001; 70(3):171-183.

29. Karaer, O., et al. Mumtaz Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2004; 83(8):699-706.

30. Means GD, Kilgore MW, Mahendroo MS, Mendelson CR, Simpson ER. Tissue-specific promoters regulate aromatase cytochrome P450 gene expression in human ovary and fetal tissues. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 2005–201.

31. Mouridsen H, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596–606.

32. Strasser-weippl, Kathrin; Goss, Paul E. Prevention of Breast Cancer Using SERMs and Aromatase Inhibitors. *Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia*. 2003; 8(1):5-18.



33. Higa, Gerald M. New Generation Aromatase Inhibitors in Breast Cancer: Weighing Out Potential Costs and Benefits. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17(2):121-132.
34. Higa, Gerald M. Exemestane: Treatment of breast cancer with selective inactivation of aromatase. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2002; 59(22):2194-2204.
35. Allred, D. Craig; et al. Roundtable Discussion of Aromatase Inhibitors as Therapy for Breast Cancer. *Breast Journal*. 2003; 9(3):213-222.
36. Arora, Amit MD; et al. Aromatase Inhibitors: Current Indications and Future Prospects for Treatment of Postmenopausal Breast Cancer. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004; 52(4):611-616.
37. Long, Brian J. , et al. Therapeutic Strategies Using the Aromatase Inhibitor Letrozole and Tamoxifen in a Breast Cancer Model. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(6):456-465.
38. Goss, Paul E., et al. Tamoxifen Resistant and Refractory Breast Cancer: The Value of Aromatase Inhibitors. *Drugs*. 2002; 62(6):957-966.
39. Bruggemeier, Robert W.; Hackett, John C.; Diaz-Cruz, Edgar S. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Endocrine Reviews*. 2005; 26(3):331-345.
40. Wellington, Keri; Faulds, Diana M. Anastrozole: In Early Breast Cancer. *Drugs*. 2002; 62(17):2485-2492.
41. Elisaf MS, Bairaktari ET, Nicolaidis C et al. Effect of letrozole on the lipid in postmenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37: 1510–1513.
42. Costa LA, Kopreski MS, et al. Effect of the potent aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride (in postmenopausal women with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 100–3.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Catálogo de Variables

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	CODIFICACIÓN	OPCIONES
Edad	Cuantitativa discreta (codificación numérica)	EDAD	Años cumplidos
Estado Civil	Cualitativa Nominal Politémica (codificación numérica)	EDO_CIV	1.-Casada, 2.-Soltera, 3.- Divorciada, 4.-Viuda, 5.-Unión libre, 6.-Separada
Escolaridad	Cualitativa Nominal Politémica (codificación numérica)	ESCOLAR	1.-Nula, 2.-Primaria, 3.-Secundaria, 4.-Técnica ó Preparatoria, 5.-Licenciatura y Posgrado
Utilización de anticonceptivos orales por más de 10 años	Cualitativa Nominal Dicotómica (codificación numérica)	USO_AO	1.-SI 2.- NO 88.-No aplica ó no contestó
Menarca temprana	Cualitativa Nominal Dicotómica (codificación numérica)	MENARC	1.-SI 2.- NO 88.-No aplica ó no contestó
Menopausia tardía	Cualitativa Nominal Dicotómica (codificación numérica)	MEN_TAR	1.-SI 2.- NO 88.-No aplica ó no contestó
Antecedentes heredo-familiares de Cáncer de Mama	Cualitativa Nominal Dicotómica (codificación numérica)	AHF_CA	1.-SI 2.- NO 88.-No aplica ó no contestó
Estadio del Cáncer de Mama	Cualitativa Nominal Politémica (codificación numérica)	ESTADIO	1.- 0 2.-I 3.-IIA 4.-IIB 5.-IIIA 6.-IIIB 7.-IIIC 8.-IV
Glándula mamaria afectada	Cualitativa Nominal Politémica (codificación numérica)	MAMA	1.-Derecha 2.-Izquierda 3.-Ambas
Tiempo de evolución con diagnóstico de Cáncer de Mama	Cuantitativa discreta (codificación numérica)	EVOL_CA	1.- 0 a 6 meses 2.- 7 meses a 11 meses 3.- 1 año 4.- 2 años 5.- 3 años 6.- 4 años 7.- 5 años 8.- 6 a 10 años 9.- Más de 10 años
Tipo de hormonoterapia otorgado	Cualitativa Nominal Politémica (codificación numérica)	TIP_HOR	1.- Anastrozole 2.-Letrozol 3.-Combinados
Tiempo de utilizar la hormonoterapia	Cuantitativa discreta (codificación numérica)	TIEMPO	1.- Menos de 1 mes 2.- 1 a 6 meses 3.- 7 a 11 meses 4.- 1 año 5.- 2 años 6.- 3 años 7.- 4 años 8.- 5 años 9.- Más de 5 años
Evolución	Cualitativa Nominal Politémica (codificación numérica)	EVCLUC	1.-Mejoría 2.-Sin cambios 3.-Empeoró



Anexo 2. Cronograma de Actividades

ACTIVIDAD	CALENDARIZACIÓN 2005							
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
Organización y Planificación del Proyecto de Investigación	■	■	■					
Ejecución			■	■	■			
Análisis						■	■	
Resultados, Conclusiones						■	■	
Informe final							■	■