



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

INVESTIGACION PROSPECTIVA DE LA ATENCION
FARMACEUTICA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:
ALMA ROSA SORIA ARCEO

ASESORES: M. EN F. C. MA. EUGENIA POSADA GALARZA
M. EN F. C. RICARDO OROPEZA CORNEJO



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
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

Investigación prospectiva de la atención farmacéutica en pacientes
con cáncer de mama.

que presenta 1a pasante: Alma Rosa Soria Arceo
con número de cuenta: 40205997-2 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 23 de Septiembre de 2008

PRESIDENTE	<u>MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
SECRETARIO	<u>QFI. Ma. Guadalupe Koizumi Castro</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Jazmín Flores Monroy</u>	

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de terminar este sueño, el cual ahora se vuelve realidad, pero sobre todo agradezco estar en este instante escribiendo estas líneas.

A mis padres Rosa Elena Arceo T. y Guillermo Soria O. por haberme brindado su confianza y su apoyo incondicional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme abierto sus puertas y permitir mi formación profesional.

A mis asesores M. en F.C. María Eugenia Posada G. y M. en F. C. Ricardo Oropeza C. por su tiempo, su ayuda y su apoyo.

A mis sinodales por darse el tiempo para revisar la tesis y por haber tenido buenos comentarios de ella.

Al Dr. Miguel de Jesús Lázaro L. por el apoyo y confianza que me brindó al acceder a los expedientes de sus pacientes así como tener contacto directo con ellas.

A aquellas mujeres grandes de espíritu y fuertes de corazón porque sin ayuda no hubiera podido concluir este trabajo. Gracias por confiar en mí y enseñarme tantas cosas sin ustedes darse cuenta.

DEDICATORIAS

A las dos personas más importantes en mi vida: MIS PADRES. Gracias por sus consejos y por intentar guiarme siempre por el mejor camino, gracias por esforzarse en siempre darme lo mejor. No tengo palabras para describir cuán feliz he sido a su lado, agradezco infinitamente a Dios por haberme puesto en las manos de dos grandes personas como lo son ustedes. Sin su apoyo esto no sería realidad, este logro nos pertenece a los tres, incluso más a ustedes que a mí. GRACIAS. LOS AMO

A mis hermanos Luis, Paco, Raúl y Ricardo, gracias por todos los bellos recuerdos que tengo de cada uno de ustedes, gracias por mecer mi cuna, gracias por invitarme a jugar carritos, quisiera decir que a jugar muñecas, pero creo que eso nunca paso (jejeje), gracias por escucharme y aconsejarme cuando lo he necesitado. Espero estén orgullosos de mí. LOS AMO.

A mis cuñadas Trini, Mary, Lidia y Martha gracias por las buenas pláticas que a veces he sostenido con ustedes, gracias por demostrar que siempre estarán ahí cuando mas se necesiten, gracias por todos los buenos ratos que hemos pasado juntas. LAS QUIERO MUCHO.

A mis sobrinos Samuel, Karina, Esteban y Antonio, gracias por todas las risas y carcajadas que me han sacado, gracias por demostrar su cariño, un cariño tan sincero, tan especial, tan agradable. LOS QUIERO MUCHO.

A la Familia Soria y a la Familia Arceo, simplemente por eso, por ser parte de mi familia y por todos los buenos ratos que hemos pasado juntos. LOS QUIERO.

*A mi padrino Mariano Soria (†) porque se merece esto y más, mucho más...
TE QUIERO.*

A Alberto por estar siempre conmigo, por hacerme tan feliz, por demostrarme que hay tantas cosas bellas que valen la pena, pero sobre todo por enseñarme a amar y a respetarme. A veces es bueno estar en “rollos diferentes” corazón, espero ya te hayas dado cuenta. TE MAR MI CIELO.

A la Familia Sandoval García, a Rosaura, Alberto y José Domingo, por abrirme las puertas de su casa de una forma tan especial, por compartir bellos e inolvidables momentos conmigo. A Rosaura por consentirme, a Alberto por todas las carcajadas que me ha sacado a veces sin querer y a José por sus ocurrencias. LOS QUIERO MUCHO.

A mi amiga de toda la vida, Mariana, porque hemos crecido juntas en muchos aspectos, por demostrarme que la verdadera amistad existe... una amistad incondicional. TE QUIERO AMIGA.

A mi mejor amigo, José Ely, por todas esas charlas que hemos tenido, gracias por tus consejos y tu apoyo. TE QUIERO.

A mis amigas de la secundaria Eva y Cinthya y a mis amigas de la preparatoria Esperanza y Mónica, por todas las locuras que hemos compartido juntas, las cuales recuerdo y me hacen sonreír, gracias por todos los bonitos recuerdos que siempre llevaré conmigo, pero sobre todo gracias por confiar en mí. LAS QUIERO.

A mis grandes amigos de la universidad: Erika, Tanya, Karla, Lety, Alejandra, Mayra, Lupita, Darío, Víctor, César, Israel, Gil, Nilo Israel, Raúl, Sergio, Carlos, Rafa e Issac, gracias por los buenos y malos ratos que hemos pasado juntos, porque de una u otra forma he aprendido algo de cada uno de ustedes, gracias por todos esos goyas que hemos gritado al unísono, gracias por confiar en mí y por permitirme confiar en ustedes. GRACIAS POR SER MIS AMIGOS. LOS QUIERO MUCHO.

A todos mis profesores gracias por compartir sus conocimientos y siempre dar lo mejor de ustedes.

A mis ahora compañeras de trabajo, Viviana y Hellen, por todas las carcajadas que día a día tenemos y porque tengo la plena seguridad de que pudo confiar en ustedes. LAS QUIERO

A TODOS GRACIAS DE TODO CORAZÓN

No me queda mas que decir:

¡¡¡MEXICO, PUMAS, UNIVERSIDAD!!!

¡GOYA! ¡GOYA!

¡CACHUN, CACHUN, RA, RA!

¡CACHUN, CACHUN, RA, RA!

¡GOYA!

¡¡UNIVERSIDAD!!

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO GENERAL	5
2.1. OBJETIVOS PARTICULARES	5
3. GENERALIDADES	6
3.1. ATENCION FARMACEUTICA	6
3.1.1. Compromisos y Responsabilidades del Farmacéutico	6
3.1.2. Inicio de la Atención Farmacéutica	7
3.1.3. ¿Qué es Atención Farmacéutica?	9
3.1.4. Necesidades de formación en Atención Farmacéutica	10
3.1.5. Modalidades de Atención Farmacéutica	12
3.1.6. Elementos y características principales	13
3.1.7. El proceso de la Atención Farmacéutica	13
3.1.8. Información necesaria para la atención farmacéutica	18
3.1.9. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica	19
3.1.10. Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado	22
3.1.11. Cumplimiento de tratamiento	23
3.1.12. Problema Relacionado con Medicamentos (PRM)	25
3.1.13. Farmacovigilancia	27
3.1.14. La razón de la Atención Farmacéutica	29
3.2. CANCER	33
3.2.1. Definición	33
3.2.2. Teorías sobre el origen del cáncer	33
3.2.3. Epidemiología	34
3.2.4. Causas y factores de riesgo	37
3.2.5. Síntomas	40
3.2.6. La célula en su estado normal y la célula cancerosa	40
3.2.7. Carcinogénesis	45
3.2.8. Patrones de crecimiento proliferativo	48
3.2.9. Tumores Benignos y Malignos	50
3.2.10. Metástasis	53
3.2.11. Nomenclatura Oncológica	55
3.2.12. Estadificación del cáncer	59
3.2.13. Diagnóstico	62
3.2.14. Tratamiento	69
3.2.15. Prevención	75
3.3. CÁNCER DE MAMA	78
3.3.1. Anatomía de la mama	78
3.3.2. Fisiología de la mama	81
3.3.3. Fisiopatología de la mama	85
3.3.4. Definición de Cáncer de mama	87
3.3.5. Factores de riesgo	90

3.3.6. Signos y síntomas del cáncer de mama	96
3.3.7. Diagnóstico	98
3.3.8. Estadificación del cáncer de mama.....	107
3.3.9. Tratamiento Quirúrgico	111
3.4. FARMACOTERAPIA	118
3.4.1. Terapia Farmacológica	118
3.4.1.1. Principales características de los citostáticos	119
3.4.1.2. Clasificación de los citostáticos	120
3.4.1.3. Precauciones, Contraindicaciones y Efectos Adversos generales de los citostáticos	134
3.4.1.4. Citostáticos utilizados en Cáncer de Mama	137
3.4.2. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA	182
3.4.2.1. Alimentación durante el tratamiento de quimioterapia	182
3.4.2.2. La actividad física	183
3.4.2.3. La alimentación	184
3.4.2.4. Cuidarse más a una misma	185
3.4.2.5. Atención Psicológica	186
3.5. EDUCACIÓN SANITARIA	187
4. METODOLOGÍA.....	194
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	196
5.1. POBLACIONAL	196
5.2. REACCIONES ADVERSAS	215
5.2.1. Tratamiento con Ciclofosfamida – Doxorrubicina.....	215
5.2.2. Tratamiento con Paclitaxel	221
5.2.3. Tratamiento con Docetaxel.....	224
5.2.4. Tratamiento con Trastuzumab	228
5.2.5. Hormonoterapia con Exemestano	230
5.2.6. Hormonoterapia con Letrozol	232
5.2.7. Hormonoterapia con Tamoxifeno	233
5.3. MEJOR TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO	235
5.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.....	241
5.5. COSTO POR DIA DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO	243
5.6. EFICACIA EN FUNCION DEL TIPO DE CANCER Y EL TRATAMIENTO UTILIZADO.....	249
5.7. TIPO DE CANCER Y TRATAMIENTO UTILIZADO EN FUNCION DEL MENOR COSTO	252
5.8. EDUCACION SANITARIA	252
6. CONCLUSIONES.....	253
8. ANEXO II. FICHA DE MEDICACION UTILIZADA DURANTE EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO	258
9. BIBLIOGRAFIA.....	261

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo del carcinoma de mama	3
Tabla 2. Diferencia entre farmacia clínica y atención farmacéutica.....	20
Tabla 3. Clasificación de PRM´s según el II Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos	26
Tabla 4. Marcadores tumorales de uso frecuente.....	64
Tabla 5. Comparación de los distintos factores de riesgo	91
Tabla 6. Etapas del cáncer de mama	107
Tabla 7. Panorama general de los antineoplásicos	122
Tabla 8. Dosis, Vía de administración y Mecanismo de Acción de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]	139
Tabla 9. Farmacocinética de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]	148
Tabla 10. Efectos adversos de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]	159
Tabla 11. Interacciones medicamentosas de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]	172
Tabla 12. Alternativas de detección temprana del cáncer de mama	188
Tabla 13. Tipos de reacciones adversas más frecuentes por tratamiento quimioterapéutico	235
Tabla 14. Reacciones adversas más frecuentes por tratamiento quimioterapéutico	236
Tabla 15. Mielosupresión por tratamiento quimioterapéutico	237
Tabla 16. Comparación de Trastuzumab con otros tratamientos quimioterapéuticos.....	238
Tabla 17. Tipos de reacciones adversas más frecuentes por tratamiento de hormonoterapia.....	239

Tabla 18. Reacciones adversas más frecuentes por tratamiento de hormonoterapia.....	240
Tabla 19. Mielosupresión por tratamiento de hormonoterapia.....	240
Tabla 20. Efecto de la interacción medicamentosa con antineoplásicos.....	241
Tabla 21. Efecto de la interacción medicamentosa entre otros tipos de medicamentos	242
Tabla 22. Evaluación costo – riesgo – efectividad de cada tratamiento	245
Tabla 23. Costo de los medicamentos prescritos en premedicación y/o posmedicación.....	247
Tabla 24. Costo aproximado para cada día de tratamiento.....	248
Tabla 25. Costo total para cada día de tratamiento	249
Tabla 26. Características de la población en estudio	250

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. El proceso de la atención farmacéutica.....	14
Figura 2. Causas de muerte en el mundo año 2002	35
Figura 3. Muertos por cáncer en el mundo en el año 2002	36
Figura 4. La pérdida de control del crecimiento normal.....	41
Figura 5. Fases y características de la mitosis	43
Figura 6. Etapas de la carcinogénesis.....	46
Figura 7. Apariencia microscópica de las células cancerosas	50
Figura 8. Diferentes tipos de cáncer	56
Figura 9. Nombrando los cánceres.....	58
Figura 10. Anatomía de la glándula mamaria.....	79
Figura 11. Algunos signos en cáncer de mama	97
Figura 12. Mamografía de la mama derecha.....	99
Figura 13. Mamografía. Lesión sospechosa de carcinoma de mama.....	100
Figura 14. Biopsia con aguja	101
Figura 15. Biopsia abierta	102
Figura 16. Tamaños de tumor.....	110
Figura 17. Biopsia del ganglio linfático centinela.....	113
Figura 18. Tumorectomía.....	114
Figura 19. Mastectomía parcial.....	115
Figura 20. Mastectomía total	116
Figura 21. Mastectomía radical modificada	116
Figura 22. Mastectomía radical.....	117
Figura 23. Ejercicios diarios a practicar lentamente y con perseverancia.....	184
Figura 24. Posiciones adecuadas para el examen mamario mensual	191
Figura 25. Exámen mamario mensual.....	193

Figura 26. Edad de diagnóstico	196
Figura 27. Edad de menarca	196
Figura 28. Edad de menopausia.....	197
Figura 29. Embarazos.....	197
Figura 30. Edad del primer embarazo	198
Figura 31. Lactancia	198
Figura 32. Dieta alta en grasas de origen animal	199
Figura 33. Consumo de tabaco.....	199
Figura 34. Consumo de alcohol	200
Figura 35. Antecedentes familiares de cáncer de mama	200
Figura 36. Uso de anticonceptivos	201
Figura 37. Tiempo de uso de anticonceptivos	201
Figura 38. Uso de terapia de reemplazo hormonal	202
Figura 39. Tiempo de uso de terapia de reemplazo hormonal	202
Figura 40. Radiación de tórax por afección medica anterior	203
Figura 41. Información, orientación y educación sobre los factores de riesgo	203
Figura 42. Autocuidado de su salud	204
Figura 43. Autoexploración mamaria	204
Figura 44. Frecuencia de autoexploración mamaria	205
Figura 45. Edad de inicio de autoexploración mamaria.....	205
Figura 46. Examen clínico	206
Figura 47. Frecuencia de examen clínico.....	206
Figura 48. Edad de inicio de examen clínico	207
Figura 49. Mastografía.....	207
Figura 50. Frecuencia de mastografía.....	208
Figura 51. Edad de inicio de mastografía	208
Figura 52. Tipo de cáncer	209
Figura 53. Inmunohistoquímica.....	209

Figura 54. Reacciones adversas de tipo Gastrointestinal	215
Figura 55. Reacciones adversas de tipo Dermatológico	215
Figura 56. Reacciones adversas de tipo Neurológico	216
Figura 57. Reacciones adversas de tipo Constitucional y Ocular	216
Figura 58. Reacciones adversas de tipo Cardiovascular y Auditivo.....	217
Figura 59. Reacciones adversas de tipo Genitourinario, Musculoesquelético y Otras	217
Figura 60. Mielosupresión.....	218
Figura 61. Reacciones adversas de tipo Dermatológico y Neurológico	221
Figura 62. Reacciones adversas de tipo Constitucional, Gastrointestinal y Auditivo	222
Figura 63. Mielosupresión.....	222
Figura 64. Reacciones adversas de tipo Gastrointestinal	224
Figura 65. Reacciones adversas de tipo Neurológico	224
Figura 66. Reacciones adversas de tipo Dermatológico, Constitucional, Ocular y Cardiovascular	225
Figura 67. Reacciones adversas de tipo Genitourinario, Musculoesquelético y Auditivo	226
Figura 68. Mielosupresión.....	226
Figura 69. Total de reacciones adversas con Trastuzumab.....	228
Figura 70. Mielosupresión.....	229
Figura 71. Total de reacciones adversas con Exemestano.....	230
Figura 72. Todas las reacciones adversas con Letrozol	232
Figura 73. Reacciones adversas de tipo Cardiovascular, Dermatológico y Neurológico.....	233
Figura 74. Reacciones adversas de tipo Constitucional, Gastrointestinal,..... Ocular y Genitourinario.....	233
Figura 75. Mielosupresión.....	249

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad en la que una o más células se alteran de tal manera que se multiplican de forma continuada y producen millones de células con la misma alteración, algunas de las cuales se extienden a otras partes del cuerpo e incluso lo invaden.[1]

La enfermedad cancerosa, como cualquier otra, es el resultado de la interacción de un agente causal y la reacción viva del organismo. Es una enfermedad crónica evitable, curable en un elevado número de casos, con una historia natural que se aparta de los modelos habituales de las enfermedades agudas.

Los medios terapéuticos disponibles en el momento actual para tratar el cáncer, solos o en combinaciones estratégicas, son los siguientes:

- a) Cirugía
- b) Radioterapia
- c) Quimioterapia
- d) Hormonoterapia
- e) Inmunoterapia
- f) Fototerapia
- g) Hipertermia
- h) Transferencia de genes al enfermo (fase muy incipiente).[2]

En el año 2002 se diagnosticaron en el mundo aproximadamente 10,900,000 nuevos casos de cáncer (5,800,000 hombres y 5,100,000 mujeres). El mayor número de enfermos se diagnosticaron en Asia (4,900,000), pero las mayores tasas de incidencia, en ambos sexos, se dan en Norteamérica y Australia. La incidencia en los países de la Europa del sur, se puede considerar alta para el sexo masculino y media para el femenino.

Considerando ambos sexos, el cáncer más frecuente es el de pulmón (1,352,000 casos), seguido del de mama (1,151,000), los colorrectales (1,023,000), estómago (933,000), próstata (679,000), hígado (626,000), cérvix (494,000) y esófago (462,000). Pero hay grandes diferencias entre ambos sexos y entre países más y menos desarrollados.

Los cánceres que más muertes causan en el sexo femenino son (por este orden) los de mama (411,000), pulmón (331,000) y cérvix (273,000). En el masculino los de pulmón (848,000), estómago (446,000) e hígado (417,000). El cáncer de pulmón ya es el segundo cáncer que más muertes causa entre las mujeres, a nivel mundial.[3]

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres. En la actualidad, en los países desarrollados la probabilidad de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida se sitúa en torno al 10%[1], por lo que la investigación de sus causas debe considerarse un objetivo prioritario desde el punto de vista de salud pública ya que el conocimiento existente sobre la etiología del cáncer de mama es bastante limitado.[4]

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual la paciente puede tener algún control sobre la probabilidad de cura. La primera detección, o detección precoz, y la búsqueda de un tratamiento inmediato son los medios más efectivos para lograr su control. A diferencia de otros cánceres, los síntomas del cáncer de mama pueden ser detectables por el paciente.[1]

Actualmente existe suficiente información epidemiológica que sustenta la asociación de varios factores de riesgo de cáncer de mama, en particular los relacionados con el comportamiento reproductivo: edad al primer nacimiento, lactancia materna, nuliparidad, menopausia, menarca (ver Tabla 1).

Varios autores han descrito la evidencia de que la paridad y la lactancia tienen un efecto protector con respecto al cáncer de mama; lo mismo sucedió con un estudio de casos y controles realizado hace poco tiempo en el área metropolitana de la Ciudad de México.[5, 6].

El cáncer de mama como uno de los problemas de salud más frecuentes en el mundo, en nuestra sociedad y que, debido a su historia natural de larga evolución y las posibilidades de recaída y de enfermedad avanzada, permiten considerarla como una enfermedad crónica, que implica que muchas personas tengan que convivir con la enfermedad y enfrentarse a las dificultades físicas y psicosociales durante muchos años.[7]

Tabla 1. Factores de riesgo del carcinoma de mama	
Riesgos clínicamente relevantes	Otros factores de riesgo
<ol style="list-style-type: none"> 1. Género (femenino>>masculino) 2. Edad creciente 3. Antecedentes familiares de primer grado (madre, hija, hermana) 4. Antecedente personal de cáncer de mama (ipsilateral, si tratamiento conservador o contralateral) 5. CLIS o hiperplasia atípica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menarquía precoz, menopausia tardía 2. Nuliparidad 3. Edad creciente del primer parto 4. Anticonceptivos orales 5. Tratamiento sustitutivo hormonal posmenopáusico (estrogénico)

CLIS: carcinoma lobulillar in situ

El QFB como un profesional sanitario, enfrentado cada vez más a un trabajo con equipos multidisciplinares, y competencias en continuo desarrollo, requiere mantener su razón de ser. Esto es, otorgar una atención de salud cuyos resultados, en las personas y la organización, generen beneficios por sobre los riesgos de una determinada intervención.

Asimismo, el sistema sanitario se beneficia en su conjunto cuando, además, esas decisiones se realizan de acuerdo a las buenas prácticas, basadas en la mejor evidencia disponible, identificando las intervenciones más efectivas y, en lo posible, las más costo / efectivas (no necesariamente equivalente a las de “menor costo”), pero una intervención poco efectiva suele ser tanto o más costosa y su resultado en la calidad de vida o sobrevida de las personas es deletéreo.[8]

Es importante buscar la terapia más efectiva, más segura y menos costosa, mediante un seguimiento de paciente y un análisis y revisión de historias clínicas empleada en cualquier paciente, en este caso en pacientes con cáncer de mama.

Hablar de cáncer de mama es hablar de uno de los problemas de salud más importantes que actualmente presentan las mujeres de nuestro medio, es una enfermedad en la cual el paciente, la mujer, puede tener algún control sobre la probabilidad de curación.

Diagnosticarlo en una fase temprana permite aplicar un tratamiento mucho más efectivo y por tanto superar la enfermedad.

La población en general debe recibir educación sanitaria a través del uso apropiado de los medios de comunicación social, prensa, radio y televisión, en campañas informativas bien planeadas, reforzadas por la edición de carteles, folletos, etc., que hagan llegar de forma fácil y sencilla todos los aspectos más importantes acerca de nuestros conocimientos sobre la enfermedad, su naturaleza, sus causas, sus posibilidades de prevención, la importancia de su detección, diagnóstico precoz y las posibilidades reales de curación.

La base de estos programas informativos es, en definitiva, conseguir un cambio importante de comportamiento de la población y aunque no pueden producir resultados inmediatos, si que deben ser insistentes y aclaratorios para la población de cara a conseguir logros en el futuro. No obstante, sin una adecuada Educación para la Salud resulta difícil modificar la conducta de los individuos, razón esta última que lleva al fracaso de muchas campañas de prevención de enfermedades como el cáncer.[1]

2. OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo un estudio prospectivo del manejo terapéutico de pacientes con cáncer de mama en un centro médico privado del D.F., mediante la revisión y análisis de historias clínicas y el seguimiento de pacientes con esta enfermedad para determinar la terapia más efectiva, más segura y menos costosa empleada en estos pacientes.

2.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Determinar los factores de riesgo que pueden aumentar las posibilidades de desarrollar cáncer de mama.

- 2) Determinar la terapia más efectiva, más segura y menos costosa empleada en estos pacientes.

3. GENERALIDADES

3.1. ATENCION FARMACEUTICA

3.1.1. Compromisos y Responsabilidades del Farmacéutico

La farmacia es la profesión mejor ubicada para resolver los problemas con medicamentos. En su gran mayoría son evitables si los farmacéuticos asumen mayores compromisos y responsabilidades y desempeñan papeles más profesionales y económicamente justificables.

En cualquier ámbito del ejercicio profesional, los farmacéuticos tienen por delante un gran desafío. O se integran profesionalmente al sistema de atención sanitaria, asumiendo nuevos y protagónicos papeles en la dispensación informada de medicamentos, en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes, en el tratamiento de dolencias menores de acuerdo con el protocolo y la racionalización de los costos sanitarios, o continuarán con un deterioro profesional en donde las técnicas de comercialización, tarde o temprano, los dejarán a un lado. De hecho, ya existe la venta de medicamentos fuera de la farmacia (supermercados, kioscos, etc.), por correo y últimamente por Internet. Esta crisis de identidad por la que atraviesa el farmacéutico es la que justifica un cambio rápido, enérgico y profundo.

A lo largo de la historia, el farmacéutico perdió la orientación de su actividad hacia el paciente, ocupándose principalmente del medicamento (producto). Su actual y futura aparición en escena debe responder a una demanda de la sociedad y de la propia profesión para desempeñar un papel de experto en medicamentos que restituya su responsabilidad directa sobre el paciente. Esa responsabilidad es la provisión de atención farmacéutica.[9]

A lo largo de la historia se ha demostrado que una de las mejores armas para luchar contra la enfermedad es el empleo de medicamentos, a través del proceso denominado farmacoterapia.

De forma general, el proceso para la utilización de medicamentos comienza con un diagnóstico de la enfermedad que sufre el paciente por parte del médico, el experto en enfermedades que la Universidad forma, el cual en muchas ocasiones y en base a ese

diagnóstico instauro un tratamiento farmacológico con el objetivo de curar la enfermedad y/o aliviar sus síntomas.

Durante mucho tiempo los actos de diagnosticar, prescribir y proporcionar medicamentos, estuvieron realizados por el mismo experto: el médico. Pero a medida que el conocimiento científico sobre medicamentos fue creciendo, su elaboración fue complicándose hasta tal punto que se hizo necesaria la existencia de especialistas en el tema y la Universidad comenzó a formar farmacéuticos como expertos en medicamentos. En las últimas décadas los medicamentos han sufrido una evolución enorme, hasta tal punto que el trabajo del farmacéutico ha tenido que especializarse. En la actualidad existen farmacéuticos que, integrados en equipos multidisciplinarios, investigan y desarrollan nuevas moléculas con actividad farmacológica. Otros se encargan de la elaboración de medicamentos, generalmente desde industrias farmacéuticas y otros se responsabilizan de su dispensación. Pero también es importante señalar que, además de por prescripción médica, en los países desarrollados se consumen gran cantidad de medicamentos a través de la indicación farmacéutica en trastornos menores y a través del proceso de la automedicación.

Por otra parte y debido a su especial naturaleza, los medicamentos deben demostrar que son seguros y eficaces, lo que conlleva la existencia de normas muy estrictas en su investigación, desarrollo y elaboración, con el consiguiente coste económico asociado.

Sin embargo, todo este esfuerzo científico y económico no se traduce en muchos casos en resultados positivos. Existen estudios científicos que demuestran que en numerosas ocasiones la farmacoterapia falla, es decir, no consigue curar la enfermedad o aliviar los síntomas, e incluso a veces produce efectos indeseados.

Las preguntas pueden ser: ¿Por qué falla la farmacoterapia? ¿Cuál es la razón de que siendo el diagnóstico correcto, la prescripción adecuada y la dispensación exacta, en muchas ocasiones no se consiguen los objetivos terapéuticos?.

La respuesta a estas preguntas es que en estas ocasiones los medicamentos se utilizan mal. Hasta tal punto que, a veces, ese uso incorrecto ocasiona pérdidas de vidas humanas, daños en la salud y enormes cantidades de dinero desperdiciadas.[10]

3.1.2. Inicio de la Atención Farmacéutica

El Pharmaceutical Care (Atención Farmacéutica) es un movimiento que se inicia en Estados Unidos en la década de los 80 como consecuencia lógica de los planteamientos que la Farmacia Clínica había llevado a la práctica profesional.

La historia de este movimiento profesional empieza cuando en 1975 la Asociación Americana de "Colleges of Pharmacy" encarga a una comisión de expertos, el llamado "Informe Millis" en el cual señalan la necesidad de implicar a los farmacéuticos en el control del uso adecuado de los medicamentos.

Este nuevo ejercicio de responsabilidad del farmacéutico hacia el paciente fue definido por primera vez en 1975 por Mikeal y colaboradores, como "la asistencia que un determinado paciente necesita y recibe, que le asegura un uso seguro y racional de los medicamentos".

En 1980 Brodi impartió una conferencia sobre "teoría de la Práctica Farmacéutica" donde resume la evolución de la profesión a lo largo del siglo XX, desde una situación de orientación al producto a una situación de orientación al paciente, afirmando que el farmacéutico debe ser el responsable del resultado de la terapéutica con medicamentos.

En 1985 Hepler analiza la insuficiencia de informar y aconsejar, su punto de vista es que hay que pasar a "cuidar" de los pacientes que usan medicamentos, acuñando el término Pharmaceutical Care.

En 1988 se produce una fusión entre el punto de vista filosófico que Hepler tiene del problema de la mala utilización de medicamentos y las ideas prácticas para su resolución que aporta Strand.

En 1990 Hepler y Strand definen el concepto de Pharmaceutical Care como: "La Atención Farmacéutica es aquel componente del ejercicio profesional de la farmacia que comporta una interacción directa del farmacéutico con el paciente con el fin de atender las necesidades de este en relación con los medicamentos". Definieron, también, las responsabilidades que este profesional debía asumir: a) garantizar que todo el tratamiento farmacológico del paciente fuera el apropiado, el más efectivo posible, el más seguro disponible y de administración lo suficientemente cómoda según las pautas indicadas y b) identificar, resolver y lo que es más importante, prevenir los posibles problemas relacionados con la medicación que dificultaran la consecución del primer grupo de responsabilidades del ejercicio de la atención farmacéutica. A partir de 1990 empieza la difusión de Pharmaceutical Care fuera de Estados Unidos.

En 1992 se diseña en una Facultad de Farmacia americana un proyecto de investigación sobre un Modelo práctico de Atención Farmacéutica Global, denominado "Proyecto

Minesota" en el que participan más de 50 farmacéuticos y cuyo objetivo es demostrar que el papel del farmacéutico asistencial es útil para luchar contra el mal uso de los medicamentos.

Para que exista Atención Farmacéutica:

1. El profesional determina: deseos, preferencias y necesidades específicas del paciente en cuanto a su salud y enfermedad.
2. El profesional se compromete a una asistencia continuada una vez iniciada.

En 1993 La Organización Mundial de la Salud publica su Informe Tokio sobre "El papel del farmacéutico en el sistema de Atención de Salud", donde se examinan las responsabilidades del farmacéutico en relación con las necesidades asistenciales del paciente y de la comunidad, englobándolas en el concepto de Atención Farmacéutica. Es en el año 1993 cuando se puede considerar el de la expansión de Pharmaceutical Care fuera de los Estados Unidos.[11] [12]

Dentro de este proceso evolutivo, la farmacia ha aceptado, como papel profesional para el futuro, la Atención Farmacéutica. Se pretende con ello, satisfacer las necesidades de los pacientes en relación con los medicamentos, sean éstas cuales sean, ofreciendo al farmacéutico una filosofía de trabajo centrada en el paciente y orientada hacia la identificación, resolución y prevención de los problemas relacionados con la medicación. Los farmacéuticos están especialmente preparados para aportar una contribución importante a la resolución del problema de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación, que afecta de manera importante a la salud pública, y que motivaron un coste en Estados Unidos de unos 76,000 millones de dólares.[11]

3.1.3. ¿Qué es Atención Farmacéutica?

Atención Farmacéutica se define de la siguiente manera:[13]

“Es la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

Estos resultados son:

1. Curación de la enfermedad.
2. Eliminación o reducción de la sintomatología del paciente.
3. Interrupción o enlentecimiento del proceso patológico.
4. Prevención de una enfermedad o de una sintomatología.

La Atención Farmacéutica implica el proceso a través del cual un farmacéutico coopera con un paciente y otros profesionales mediante el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que producirá resultados terapéuticos específicos para el paciente. Esto a su vez supone tres funciones primordiales:

1. Identificación de PRM (problemas relacionados con los medicamentos) potenciales o reales.
2. Resolver PRM reales.
3. Prevenir PRM potenciales.

Atención Farmacéutica es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades.[12]

3.1.4. Necesidades de formación en Atención Farmacéutica

De forma general, los objetivos que persigue la Atención Farmacéutica son de tres tipos:[10]

1. Respecto al paciente, el de resolver sus problemas de salud.
2. Respecto al médico, el de complementar y ayudar en la atención sanitaria que se presta al paciente.
3. Respecto al medicamento, el de profesionalizar el acto de la dispensación.

Por lo tanto y de acuerdo con estos objetivos, las necesidades de aprendizaje en Atención Farmacéutica, también serán de tres tipos:[10]

1. Aprender a trabajar con pacientes que tienen problemas de salud.
2. Aprender a trabajar con los médicos que van a tratar o han tratado ese problema de salud en un paciente.
3. Aprender a trabajar con unos medicamentos que el farmacéutico y el médico usan como herramientas para resolver o paliar el problema de salud de cada paciente.

Con diversas terminologías y matices, muchas asociaciones profesionales han respaldado el concepto e incluso definido uno propio. Tal es el caso de la Asociación Norteamericana de Farmacéuticos del Sistema de Salud (ASHP) que, en 1992, estableció que "la atención farmacéutica es la directa y responsable provisión de cuidados relacionados con la medicación con el propósito de alcanzar resultados que sirvan para mejorar la calidad de vida del paciente". Por su parte, en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la Atención Farmacéutica como "el compendio de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida de las personas".

Las principales características de la Atención Farmacéutica son la dispensación del medicamento (entrega del producto correcto, al paciente indicado, en el momento apropiado); la provisión de información para asegurar su uso adecuado; la realización de un seguimiento y la provisión de cuidados especiales a un paciente con el fin de lograr resultados definidos en su salud; la mejora de la calidad de vida de ese paciente a través de resultados farmacoterapéuticos favorables, y la aceptación de la responsabilidad personal y profesional del farmacéutico por esos resultados.[9]

La Atención Farmacéutica es un elemento necesario de la asistencia sanitaria y debe estar integrado con los otros elementos. Sin embargo, la Atención Farmacéutica es proporcionada para el beneficio directo del paciente y el farmacéutico es responsable directo ante el paciente de la calidad de esta asistencia. La relación fundamental en la Atención Farmacéutica es un intercambio mutuo beneficioso en el cual el paciente otorga autoridad al proveedor y el proveedor entrega competencia y compromiso (acepta responsabilidad) al paciente.[13]

3.1.5. Modalidades de Atención Farmacéutica

La Atención Farmacéutica, que persigue conseguir una farmacoterapia eficaz, puede clasificarse en estos momentos en dos modalidades:[10]

1. Atención Farmacéutica Global: corresponde al modelo propuesto por Strand: Comprehensive Pharmaceutical Care (CPHC).
2. Atención Farmacéutica en Grupos de Riesgo (enfermos crónicos, ancianos, polimedicados, etc.): corresponde al modelo propuesto por Hepler: Therapeutics Outcomes Monitoring (TOM).

Atención Farmacéutica Global

La Atención Farmacéutica Global se refiere al seguimiento que el farmacéutico hace de todos los tratamientos con medicamentos que lleven a cabo aquellos pacientes que deseen participar en el Programa. Este seguimiento se hace con dos propósitos:[14]

1. Conseguir los objetivos terapéuticos previstos al implantar el tratamiento por prescripción médica, por indicación farmacéutica o por automedicación asistida.
2. Evitar posibles reacciones adversas o de toxicidad.

Atención Farmacéutica en Grupos de Riesgo

La Atención Farmacéutica en Grupos de Riesgo es la modalidad que se centra en controlar la farmacoterapia en pacientes con enfermedades crónicas o en situaciones especiales, que requieran la utilización de medicamentos durante largos períodos o de por vida y que en muchos casos necesitan además una educación sanitaria para sobrellevar su enfermedad.

Tales son los casos de pacientes diabéticos, hipertensos, asmáticos, con problemas cardiovasculares, ancianos, pacientes polimedicados o que necesitan ser tratados con medicamentos potencialmente tóxicos como anticancerígenos, anticoagulantes, estupefacientes, etc., o pacientes con enfermedades graves, que pueden arriesgar la vida si los medicamentos prescritos no son eficaces o se utilizan mal, etc.[14]

3.1.6. Elementos y características principales

Las principales características de la Atención Farmacéutica son: que se relaciona con la dispensación del medicamento (entrega del producto correcto, en el tiempo correcto, al paciente correcto); que se provee información para asegurar su uso racional; que se brindan cuidados a un paciente con el fin de lograr resultados definidos en su salud; que esos resultados tienen el propósito de mejorar la calidad de vida de ese paciente y que el proveedor acepta la responsabilidad personal por esos resultados.[15]

3.1.7. El proceso de la Atención Farmacéutica

Se debe tener en cuenta que la Atención Farmacéutica es un proceso de comprensión y percepción y no un conglomerado de funciones autónomas que se ejecutan sin un orden determinado (ver Figura 1). A continuación se describen los pasos que componen el proceso de la Atención Farmacéutica.[9]

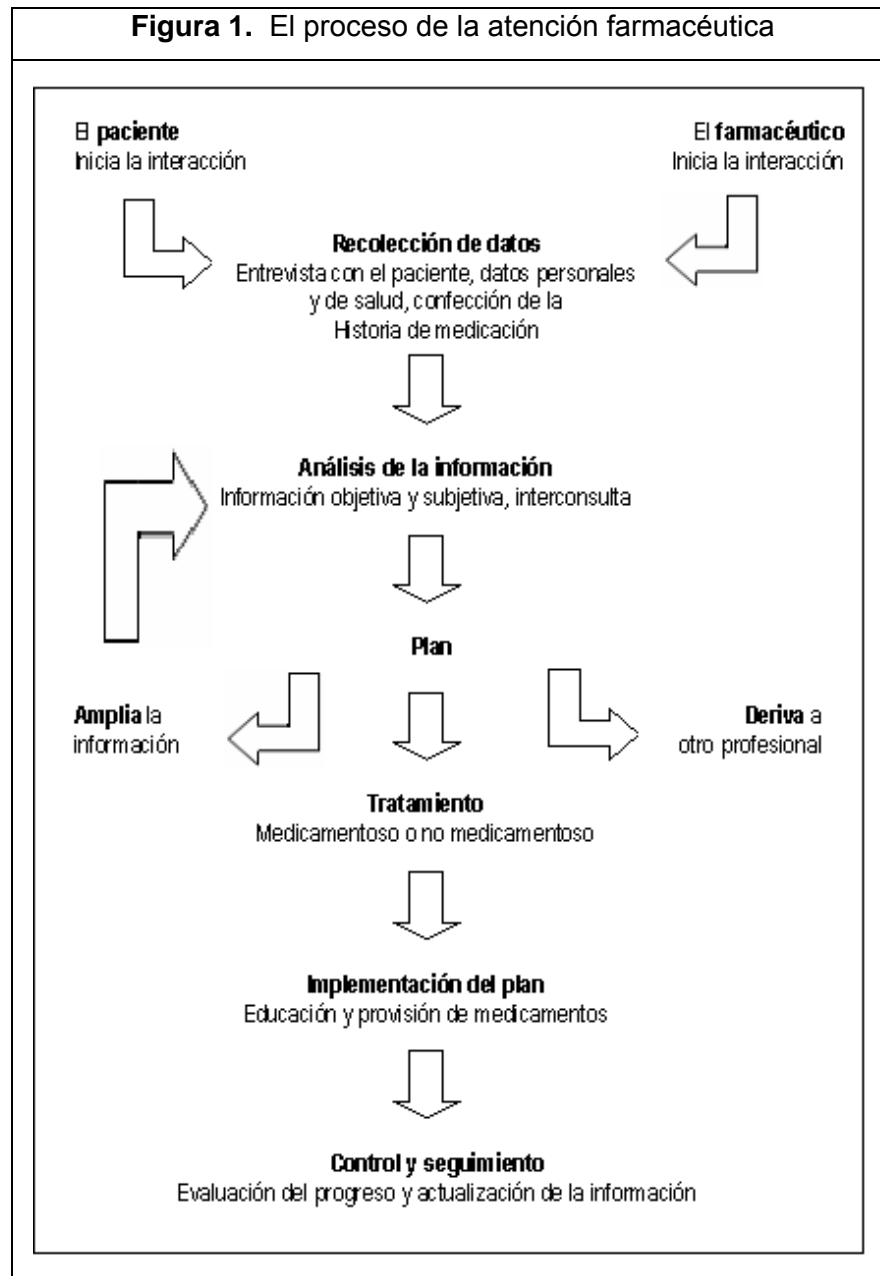


Imagen tomada de: Peretta Marcelo Daniel, *Reingeniería farmacéutica*.

Principios y protocolos de atención del paciente. 2da ed. 2005,

Buenos Aires, Argentina: Medica Panamericana.

1. Recolección de datos. El farmacéutico entrevista al paciente. Obtiene sus datos personales y del estado de su salud. Confecciona la historia de medicación.

1.1. El farmacéutico realizará una entrevista inicial con el paciente con el propósito de establecer una relación profesional de trabajo y abrirá la ficha farmacéutica. Existen

situaciones (pacientes pediátricos, geriátricos, terapia intensiva, barreras de lenguaje) en las que la posibilidad de desarrollar una relación profesional y recoger información directamente del paciente es difícil o casi imposible. En estos casos, el farmacéutico debe trabajar con los familiares o encargados del paciente.

1.2. La entrevista debe ser organizada y profesional y reunir las condiciones necesarias de confidencialidad y privacidad,

Se debe dedicar el tiempo necesario para asegurar que las preguntas y las respuestas se desarrollan en profundidad sin que ninguna de las partes se sienta incómoda o apresurada. La entrevista debe servir para recoger sistemáticamente la información objetiva y subjetiva y para iniciar los registros farmacéuticos que incluyen información y datos relacionados con la salud general del paciente, sus niveles de actividad y su historial clínico, farmacológico, social (incluso su situación económica), familiar, con el detalle de las enfermedades actuales. El registro también debe incluir información relacionada con las ideas o sentimientos y las percepciones de su dolencia o enfermedad.

1.3. El farmacéutico debe usar las técnicas de evaluación física y de salud necesarias (observación, control de la presión sanguínea, peso, etcétera) en forma apropiada, para obtener la información específica objetiva del paciente.

1.4. El farmacéutico utilizará los recursos adicionales necesarios, en forma adecuada, para complementar la información obtenida en la entrevista inicial y la evaluación del estado físico y de salud del paciente. Las fuentes pueden incluir las historias clínicas de los pacientes y la información de sus familiares.

1.5. Además, el farmacéutico confeccionará una Historia de medicación del paciente en la que registrará correctamente toda la información obtenida. Debe asegurarse que los registros del paciente estén apropiadamente organizados y actualizados y reflejen, con precisión, las entrevistas entre el farmacéutico y el paciente. Toda esa información confidencial se archivará en forma segura. La información del paciente, contenida en los registros farmacéuticos, será provista exclusivamente al paciente; o a otros, con autorización del paciente, o si es requerida por ley.

2. Evaluación de la información. El farmacéutico analiza la información. Separa la información objetiva de la subjetiva. Consulta con otros profesionales. Discute los resultados con el paciente y con otros colegas. Si fuera necesario, recoge más información.

2.1. El farmacéutico evaluará la información subjetiva y objetiva del paciente y de otras fuentes más obtener conclusiones con respecto a las oportunidades de lograr y garantizar la

efectividad, la seguridad y la economía del plan farmacoterapéutico actual o planificado; las oportunidades de minimizar los problemas reales o potenciales relacionados con la salud y el uso de los medicamentos y la frecuencia de las consultas farmacéuticas que serán necesarias en el futuro.

2.2. Asimismo registrará las conclusiones de la evaluación en los registros y archivos farmacéuticos.

2.3. Cuando lo considere apropiado, el farmacéutico discutirá sus conclusiones con el paciente para asegurar la exacta comprensión de la naturaleza de la dolencia o enfermedad, el plan terapéutico a seguir y los resultados que pueden lograrse.

3. Formulación de un plan. El farmacéutico trabaja con el paciente y otros profesionales y establece un plan específico o modifica el actual. Deriva a otro profesional o recomienda un tratamiento farmacológico (con medicamentos de venta sin receta o por consejo farmacéutico) o no farmacológico (dietas, ejercicios físicos, cambios de estilos de vida, etc.).

3.1. El farmacéutico identificará, evaluará y decidirá las acciones más apropiadas tanto para mejorar y garantizar la efectividad, la seguridad y el costo-efectividad del plan farmacoterapéutico actual, como minimizar los problemas actuales o potenciales relacionados con la salud.

3.2. El farmacéutico formulará los planes necesarios para lograr los resultados deseados.

Los planes pueden incluir el trabajo con el paciente y los otros profesionales de la salud del paciente para desarrollar un protocolo farmacoterapéutico específico: modificar la farmacoterapia prescrita; desarrollar o implementar un determinado mecanismo de seguimiento de la farmacoterapia indicada; recomendar modificaciones en los hábitos alimentarios, medicamentos de venta libre o tratamientos no farmacológicos y derivar al paciente a otro profesional de la salud o centro asistencial, con nota de derivación.

3.3. Para cada problema identificado, el farmacéutico considerará cuidadosamente las condiciones y necesidades del paciente y determinará las acciones convenientes para lograr el resultado que se espera. El plan puede incluir el estado específico de la enfermedad y los puntos clave tanto para la farmacoterapia como para el monitoreo.

3.4. Junto con el paciente y los otros profesionales de la salud del paciente, el farmacéutico, revisará el plan y los resultados esperados, según la necesidad o conveniencia.

3.5. El farmacéutico documentará el plan y los resultados esperados en los registros de atención farmacéutica correspondientes a cada paciente.

4. Implementación del plan. El farmacéutico explica el plan al paciente y coordina la provisión de los medicamentos y demás productos para la salud. Educa al paciente y se asegura de que haya comprendido el tratamiento.

4.1. El farmacéutico y el paciente seguirán los pasos necesarios para implementar el plano. Estos pasos pueden incluir contactos con otros profesionales de la salud para aclarar o modificar las prescripciones, iniciar un tratamiento farmacológico con productos de venta libre, educar al paciente y a las personas que lo cuidan, facilitar la adquisición de los medicamentos y otros productos para la salud (incluso ayuda al paciente para superar las dificultades financieras o modificar su estilo de vida para que no interfiera con el plan terapéutico) o coordinar citas con otros profesionales de la salud o centros asistenciales a los que eventualmente se deba derivar al paciente.

4.2. Además, el farmacéutico trabajará con el paciente para maximizar su comprensión y colaboración para con el plan terapéutico y asegurar el adecuado seguimiento de la farmacoterapia indicada (por ejemplo: a través del control del peso corporal, la presión sanguínea, el pulso cardíaco o el control de la glucemia, entre otros). Todos los estudios deben ser entendidos por el paciente; en consecuencia, debe recibir entrenamiento adecuado para usar en forma correcta la medicación y los equipos relacionados. Si es el caso, las explicaciones y la ayuda para su aprendizaje serán dadas en el nivel de comprensión que tenga el paciente.

4.3. El farmacéutico garantizará que los mecanismos empleados sean los apropiados para asegurar la entrega del producto correcto, al paciente indicado en el momento preciso, así como la ayuda necesaria para el cumplimiento del plan farmacoterapéutico.

4.4. Por otra parte, el farmacéutico documentará en sus registros los pasos realizados para implementar el plan, incluida la información básica, el seguimiento de los parámetros involucrados y los inconvenientes a superar (barreras).

4.5. El farmacéutico explicará el plan al paciente y a los otros profesionales de la salud del paciente. Cuando sea imprescindible asegurar la continuidad del tratamiento en otros centros ambulatorios o de cuidados intensivos o crónicos, el farmacéutico establecerá los cambios necesarios y compartirá esta información con los otros profesionales de la salud.

5. Control y seguimiento del plan. El farmacéutico establece visitas regulares posteriores en donde evalúa el progreso satisfactorio del tratamiento. Actualiza la información.

5.1. El farmacéutico debe revisar regularmente los parámetros objetivos y subjetivos del seguimiento para determinar si se logran progresos satisfactorios que lleven al logro de los resultados esperados con el plan farmacoterapéutico.

5.2. En conjunto, el farmacéutico y el paciente determinarán si el plan original debe continuar o ser modificado. El farmacéutico trabaja con el paciente, sus parientes o allegados y sus otros profesionales de la salud para modificar o implementar un plan alternativo como se describió en los puntos Formulación del plan farmacoterapéutico e Implementación del plan farmacoterapéutico.

5.3. El farmacéutico valorará el progreso del paciente con relación al logro de los resultados esperados y si fuera necesario, elaborará un informe para los otros profesionales de la salud del paciente.

A medida que se detecten progresos y resultados positivos del proceso, el farmacéutico impulsará favorablemente el plan.

5.4. En el seguimiento del plan farmacoterapéutico se establece un mecanismo que contribuya al cumplimiento del plan por parte del paciente. El farmacéutico debe evaluar el grado de cumplimiento del plan y determinar la necesidad de notificar a los otros profesionales de la salud del paciente a este respecto.

5.5. El farmacéutico actualizará los registros del paciente con la información concerniente a su progreso, destacando la información objetiva y subjetiva que ha recabado, la evaluación del progreso del paciente, la opinión del paciente sobre su propio progreso y toda modificación que se haya realizado al plan (para este fin pueden utilizarse fichas tipo ISOEP: Información Subjetiva, Objetiva, Evaluación y Plan). Se incluirán las comunicaciones que se produzcan con los otros profesionales de la salud del paciente.

Si todos los pasos son debidamente completados, el paciente recibirá Atención Farmacéutica de alta calidad.

3.1.8. Información necesaria para la atención farmacéutica

La información que el farmacéutico debe obtener de los pacientes para brindar Atención Farmacéutica es la siguiente:[9]

1. Información demográfica básica: nombre, dirección, teléfono, edad, altura y el peso del paciente.
2. Historia de salud: principales enfermedades y problemas de salud.
3. Hábitos alimentarios y físicos: si fuma tabaco, toma café, té, bebidas alcohólicas y si hace ejercicio. En todos los casos debe explicarse cuánto y con qué frecuencia.
4. Uso de drogas de abuso: marihuana, cocaína o alcohol.
5. Medicamentos a los que el paciente es alérgico: es importante mencionar la(s) droga(s) causante(s) y la sintomatología aparecida.
6. Medicación habitual: nombre de la droga, dosis y nombre comercial de todos los medicamentos (recetados, de venta libre y muestras gratis). Debe indicarse desde cuándo los está tomando.
7. Problemas con el uso de los medicamentos: molestias, efectos adversos e interacciones farmacológicas, incumplimiento, etc.
8. Motivo principal de la consulta al farmacéutico (especificar si se originó desde el paciente o desde el farmacéutico).

3.1.9. Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica

Dentro de la atención farmacéutica se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica por estar orientadas a la asistencia del paciente en el manejo de los medicamento antes que al medicamento en sí. Son actuaciones como la indicación de medicamento que no requieren de prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico personalizado y todas aquellas otras que se relacionan con el uso racional del medicamento. (ver Tabla 2).[16]

Por su importancia entre estas actividades clínicas, se destaca la siguiente función asistencial:

Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado, es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.[17]

Tabla 2. Diferencia entre farmacia clínica y atención farmacéutica						
	Año de aparición	Concepto	Objetivo	Destinatario	Tipo de actividad	Principal ámbito de aplicación
Farmacia Clínica	1960	El farmacéutico brinda información sobre medicamentos (principalmente eventos adversos e interacciones farmacológicas): Servicio profesional complementario.	Proveer información	Otros profesionales (informativa)	Ejercicio especializado	Hospitales, clínicas y centros de información
Atención Farmacéutica	1990	El farmacéutico se responsabiliza, junto con el médico, de los resultados farmacoterapéuticos de sus pacientes. Manejo integral de la medicación del paciente.	Prevenir y resolver PRM	Los pacientes (comunicacional)	Ejercicio generalista	Farmacias, ámbito ambulatorio y hospitales

El seguimiento farmacoterapéutico pretende conseguir un mejor y mayor beneficio de la farmacoterapia en cada paciente y surge como consecuencia del reconocimiento de la existencia de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM), derivados del uso de éstos y del convencimiento de que éstos pueden minimizarse o eliminarse mediante una actuación profesional y responsable.[16]

Si el farmacéutico se concientiza de su responsabilidad y acepta el reto de colaborar con el equipo interdisciplinario de salud (médicos, microbiólogos, enfermeros y otros especialistas), que también trabajan en el cuidado del paciente, su papel se volverá imprescindible.

Con el Seguimiento del Tratamiento Farmacológico del paciente se persigue cumplir con los siguientes objetivos:[16]

- 1) Buscar la obtención de la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos.
- 2) Minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos y por tanto mejorar la seguridad de la farmacoterapia.
- 3) Contribuir al uso racional de los medicamentos, como principal herramienta terapéutica de la sociedad.
- 4) Mejorar la calidad del paciente.

La mayoría de los fallos de la farmacoterapia se pueden atribuir a una mala utilización de los medicamentos por parte de los pacientes. La solución para este importante problema es la implantación de programas de Atención Farmacéutica a nivel hospitalario y a nivel ambulatorio en las Oficinas de Farmacia, con el objeto de asegurar una farmacoterapia apropiada, segura y efectiva para todos los pacientes.[10]

La historia farmacoterapéutica tampoco debe confundirse con la historia clínica, puesto que la primera recoge únicamente la información necesaria para el control de la farmacoterapia y los posibles PRM potenciales o reales.

El farmacéutico que practica Atención Farmacéutica hace con frecuencia indicaciones farmacéuticas sobre los medicamentos que, cuando se trata de medicamentos de prescripción médica, deben dirigirse al médico, bien directamente, bien a través del propio paciente, pero en ningún caso la Atención Farmacéutica significa realizar prescripciones de medicamentos que requieren receta médica.

Asimismo, la Consulta Farmacéutica, cuyo objetivo no es otro que el de asesorar al paciente para conseguir la máxima efectividad de la farmacoterapia, evitando en lo posible sus riesgos, no debe confundirse con la Consulta Médica cuyo objetivo es el de diagnosticar la enfermedad y establecer su tratamiento más idóneo.[13]

3.1.10. Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado

El Seguimiento Farmacoterapéutico personalizado (SFT), es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Esto se realiza mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM). Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. [18]

El Método Dáder de SFT fue diseñado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada en el año 1999 y actualmente está siendo utilizado en distintos países por cientos de farmacéuticos asistenciales en miles de pacientes.

El Método Dáder de SFT tiene un procedimiento concreto, en el que se elabora un estado de situación objetivo del paciente, del que luego se derivan las correspondientes intervenciones farmacéuticas, en las que ya cada profesional clínico, conjuntamente con el paciente y su médico, decida qué hacer en función de sus conocimientos y las condiciones particulares que afecten al caso. El procedimiento de SFT consta de las siguientes fases:[18]

1. Oferta del servicio
2. Primera entrevista
3. Estado de situación
4. Fase de estudio
5. Fase de evaluación
6. Fase de intervención
7. Resultado de la intervención
8. Nuevo estado de situación
9. Entrevistas sucesivas

3.1.11. Cumplimiento de tratamiento

El incumplimiento terapéutico es la principal causa de fracaso en la obtención de los objetivos previstos en el control de factores de riesgo.

Se define el cumplimiento como el grado en el que la conducta de las personas en lo que se refiere a toma de medicación, seguimiento de dietas o cambio en el estilo de vida, ésta de acuerdo con la prescripción terapéutica.[19]

Medir el cumplimiento y etiquetar a un paciente de cumplidor o no, es difícil. Puede ocasionar una valoración incorrecta de problema, ya que en la mayoría de los casos, lo que existe es cumplimiento parcial, encontrándose pacientes que pueden cumplir con la medicación y en menor grado con las modificaciones que se le ha indicado sobre sus hábitos y estilos de vida.[19]

Métodos de medida de cumplimiento:[19]

1. Métodos directos. Cuando se utilizan técnicas de laboratorio con las que se determinan los niveles de fármacos, metabolitos o marcadores asociados en fluidos corporales (plasma, orina) o en el aire espirado. Estos métodos se aplican de forma excepcional en Atención Primaria.

2. Métodos indirectos. Son los de elección en Atención Primaria y entre éstos tenemos:

a) Impresión Clínica

Su eficacia es igual al azar, con tendencia a sobrestimar las tasas de cumplimiento.

b) Observación de efectos farmacológicos

Poco fiable en función de su variabilidad interindividual.

c) Curso clínico.

La consecución de unos objetivos clínicos podría hacernos pensar que es expresión del cumplimiento terapéutico. Desafortunadamente, la mayoría de los tratamientos son sólo parcialmente eficaces y los rangos terapéuticos eficaces a veces son amplios, o no están científicamente bien definidos.

En otras, ocasiones, se comprueba que las remisiones del proceso coinciden con la toma de la medicación pero son independientes de ella, o están condicionadas por otras acciones independientes a la medicación.

d) Cumplimiento autocomunicado: entrevista clínica

Es un método que sobreestima el cumplimiento y que está influenciado por las habilidades del entrevistador, la memoria del enfermo y de la desconfianza del enfermo acerca de las repercusiones de sus respuestas.

e) Recuento de comprimidos

Es un método válido, se utiliza frecuentemente en los estudios de cumplimiento, pero en la práctica clínica diaria no es viable su uso sistemático.

Variante de esta técnica y de uso más práctico podríamos considerar "el recuento estimado", que consiste en estimar el consumo de medicamentos atendiendo a la demanda de prescripción y a la que nos podemos aproximar con preguntas como: ¿necesita más medicación? ¿Tiene suficiente hasta la próxima visita? ¿Qué cantidad del medicamento precisa hasta la próxima consulta? ¿Cuánto le queda de las que le receté en la última consulta?.

f) Asistencia a citas concertadas

El no acudir a las citas es una de las formas más significativas del grado de incumplimiento. Se asume que quien no acuda a las citas rara vez cumple las otras indicaciones. Sin embargo, la asistencia es una condición necesaria pero no suficiente para el cumplimiento terapéutico.

Elementos que favorecen el cumplimiento:[19]

1. Elaborar un plan terapéutico lo menos complejo posible:
 - a) Tender a prescribir el menor número de medicamentos y dosis necesarias.
 - b) Asociar la toma de medicación con actos cotidianos.
 - c) Atender a las características del paciente: horario laboral, situación económica...
 - d) Cuando lo que tratamos es de cambiar los hábitos y estilos de vida, hecho siempre complejo, es necesario diseñar un plan educativo con objetivos.
2. Información adecuada a cada paciente sobre:
 - a) Factor/es de riesgo que le afectan.
 - b) Los medicamentos: dosis, frecuencia de tomas, tiempo que debe tomarlo, sus indicaciones terapéuticas, efectos secundarios posibles y que hacer ante ellos.
 - c) Hábitos y estilos de vida que debe modificar.
 - d) Beneficios esperados con el tratamiento.
3. Conseguir acuerdos terapéuticos promoviendo la autoresponsabilidad.

4. Motivarlos para obtener los cambios de conducta necesarios, lo que está relacionado con una educación sanitaria adecuada.
5. Búsqueda de apoyo familiar.
6. Control y seguimiento del grado de cumplimiento, esto favorece en sí mismo el cumplimiento.

Control y Seguimiento:[19]

1. No debemos dar por supuesto el grado de cumplimiento.
2. Todos los profesionales investigarán en las consultas el cumplimiento y cada unos de los puntos del plan terapéutico.
3. Utilizar la entrevista clínica en los términos ya descritos y el recuento estimado como método para evaluar el cumplimiento.
4. Si detectamos un no cumplidor:
 - a) Cuantificaremos en lo posible el grado de incumplimiento.
 - b) Investigaremos las causas de ese incumplimiento.
 - c) Individualizaremos las estrategias para disminuir el incumplimiento atendiendo a sus causas y si es necesario elaborar un nuevo plan terapéutico o plantear nuevos objetivos de control clínico que en lo posible serán pactados.

3.1.12. Problema Relacionado con Medicamentos (PRM)

En 1990 Strand definió como Problema Relacionado con Medicamentos (PRM), "una circunstancia para un paciente y momento concreto, que podría interferir con el éxito de su farmacoterapia".

Estos PRM se pueden deber a numerosas causas, tales como dosis subterapéuticas o tóxicas para el paciente, reacciones adversas, interacciones con otros medicamentos o con hábitos de vida del paciente, incumplimiento de la pauta del tratamiento, tomar medicamentos sin ser necesarios o no acceder a ellos.[10]

Según la definición aportada por el Consenso de Granada de 1998, un Problema Relacionado con los Medicamentos o PRM, es un problema de salud vinculado con la farmacoterapia, que interfiere o puede interferir con los resultados de salud en ese paciente. A mediados del 2002 se propuso una nueva definición de PRM la cual lo postula como "un

fallo en la farmacoterapia que producidos por diversas causas, conduce a que no se alcancen los objetivos terapéuticos o produzcan efectos no deseados".[16]

La última definición y propuesta para PRM's aportada por el Comité del II Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos y por ende, la vigente en este momento es la siguiente: "son problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados".[16]

Aunque se podría pensar que existen millones de tipos de PRM, existe una forma de clasificarlos que los agrupa dentro de estos tres apartados básicos:

- 1) Necesidad
- 2) Efectividad
- 3) Seguridad

Cualquier Problema Relacionado con los Medicamentos puede ser clasificado en uno de los 6 tipos de PRM (ver Tabla 3), ya que cada clasificación es exhaustiva y autoexcluyente. La nueva clasificación desde el 2002 y vigente a fecha es la siguiente:[16]

Tabla 3. Clasificación de PRM's según el II Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos	
Necesidad	PRM 1. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.
	PRM 2. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir una medicación que no necesita.
Efectividad	PRM 3. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad no cuantitativa de la medicación
	PRM 4. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inefectividad cuantitativa de la medicación
Seguridad	PRM 5. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
	PRM 6. El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Tipos de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):[11]

1. El paciente no está usando el medicamento que necesita.
2. El paciente usa un medicamento mal seleccionado para su enfermedad.
3. El paciente usa una posología inferior a la eficaz.
4. El paciente usa una posología superior a la necesaria.
5. El paciente no cumple la posología prescrita.
6. El paciente tiene una reacción adversa que impide la eficacia.
7. El paciente sufre una interacción entre medicamentos que disminuye la eficacia o aumenta la toxicidad del tratamiento.
8. El paciente no necesita medicamentos y los usa.

3.1.13. Farmacovigilancia

La OMS define «farmacovigilancia » como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.[20]

La farmacovigilancia se ocupa de la detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados. Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:[21]

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento,
2. Detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas (conocidas),
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

La Notificación espontánea, un sistema de ámbito regional o nacional para notificar sospechas de reacciones adversas, es el método primario en farmacovigilancia.

Formulario de notificación

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir así: una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento médico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha está ocasionado por un medicamento.

Una notificación individual de un caso debe contener (como mínimo para poder considerarse como tal) información de los siguientes aspectos:[21]

1. El paciente: edad, sexo y breve historia clínica (cuando sea relevante). En algunos países se necesita especificar el origen étnico.
2. Acontecimiento/s adverso/s: descripción (naturaleza, localización, intensidad, características), resultados de investigaciones y pruebas, fecha de inicio, evolución y desenlace.
3. Fármaco/s sospechoso/s: nombre (marca comercial o nombre genérico del fármaco y fabricante), dosis, vía de administración, fechas de inicio y final de tratamiento.
4. Todos los demás fármacos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
5. Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al fármaco sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
6. El nombre y la dirección del notificador (debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso).

La notificación debe ser todo lo fácil y barata que sea posible. Se pueden distribuir formularios especiales con franqueo prepagado o con respuesta comercial, que contengan los aspectos de los puntos 1-6 anteriores, en las áreas seleccionadas a los profesionales sanitarios, a intervalos regulares (por ejemplo, cuatro distribuciones al año).

Esto puede suponer llegar a distribuir anualmente cientos de miles de formularios, para recoger sólo unos cientos de notificaciones individuales de casos. Puede ser eficaz incluir formularios con franqueo prepagado en los formularios nacionales, boletines de medicamentos o revistas profesionales. También, otros métodos ágiles para notificar son el teléfono, fax y correo electrónico o Internet, donde la tecnología fiable esté disponible y accesible.[21]

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar y combatir las enfermedades. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.

Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, dado el vasto arsenal de medicamentos existentes, la elección y utilización del o de los más apropiados y seguros para cada persona exige una considerable habilidad por parte del facultativo que los prescribe.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia.

La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos) es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.[20]

3.1.14. La razón de la Atención Farmacéutica

El uso de medicamentos efectivos ha mejorado el tratamiento de muchas enfermedades y logrado la rápida recuperación de cefaleas, dolores de muelas y artritis, entre otras dolencias, a tal punto que la vida contemporánea es inimaginable sin analgésicos, antiinflamatorios y antipruriginosos. Sin embargo, el uso inadecuado de los medicamentos constituye, en el presente, un problema de significativa magnitud.

Numerosos estudios fueron realizados para describir los problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Son hechos o circunstancias que interfieren, en forma real o potencial, en la obtención de un resultado farmacoterapéutico óptimo. Se considera que hay un problema relacionado con un medicamento cuando éste produce resultados no deseados o cuando no produce los resultados deseados.

Algunas de las investigaciones sugieren que aproximadamente el 50% de la población que toma medicamentos lo hace en forma incorrecta y que el 5% de las internaciones hospitalarias se deben al incumplimiento de las terapias farmacológicas.

A principios de 1971 se estimó que las reacciones adversas a medicamentos prescritos fueron responsables de 140,000 muertes y de un millón de intenciones anuales. En 1987, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) registró 12,000 muertes y 15,000 internaciones asociadas con unas 400,000 reacciones adversas a medicamentos recetados por año. Se sabe que el número de reacciones adversas comunicadas a la FDA es sólo una pequeña cantidad del total (tal vez el 10%).

Además del incumplimiento y de las reacciones adversas existen otros problemas relacionados con los medicamentos: afecciones o síntomas no tratados, selección inapropiada del medicamento, dosis subterapéutica, sobredosis, interacciones farmacológicas y automedicación irresponsable.

En este sentido, los epidemiólogos Jeffrey Johnson y John Bootman, del Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Alberta, Canadá, concluyeron en un trabajo publicado en 1995 que los problemas con medicamentos provocan, solo en los Estados Unidos y Canadá, la muerte de 120,000 personas y la internación de más de 8 millones por año. También señalaron en ese trabajo que los problemas con la farmacoterapia terminan en tratamientos fracasados y en nuevos problemas de salud en casi la mitad de los pacientes que reciben medicamentos y que el costo relacionado con la morbilidad y la mortalidad por el uso inadecuado de medicamentos es de 76,600 millones de dólares anuales. La contundencia de las cifras es innegable, ya que por cada dólar gastado en salud se gasta otro dólar para resolver los problemas relacionados con medicamentos.[9]

La Atención Farmacéutica NO es en ningún caso un intento de invadir competencias de otros miembros del equipo de salud sino al contrario. La colaboración multidisciplinaria es hoy, más que nunca, indispensable para dispensar una atención sanitaria global y completa y la Atención Farmacéutica es una parte integrante de la Atención Sanitaria. Por consiguiente, Atención Farmacéutica consiste en asumir, por parte de los farmacéuticos, el rol que les corresponde en las materias relacionadas con los medicamentos, desde la selección de los fármacos más adecuados, colaborando con el médico en la toma de decisiones para la prescripción, la recomendación y consejo a los pacientes sobre su uso, administración y precauciones, la asesoría responsable en el uso de medicamentos de dispensación sin receta médica, en la monitorización de los tratamientos farmacoterapéuticos que deben seguir los pacientes, en la vigilancia del cumplimiento de tales tratamientos y de las posibles

reacciones adversas e identificar la presencia de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) en el paciente. El farmacéutico que practica Atención Farmacéutica hace con frecuencia indicaciones farmacéuticas; ello no significa que el farmacéutico tenga que realizar una exploración física del paciente, pero sí reconocer aquellos signos o síntomas que pueden ser reveladores de la existencia de un PRM.

Creemos que también es importante señalar que los farmacéuticos que afirman que Atención Farmacéutica es lo que viene practicando desde siempre el farmacéutico, están en un grave error. La Atención Farmacéutica supone una diferencia esencial con la práctica tradicional de la Farmacia. Es la de asumir una responsabilidad directa en la atención a los pacientes que va mucho más allá de la simple dispensación y consejo puntual que se ha estado dando por los farmacéuticos desde el inicio de la profesión farmacéutica. La Atención Farmacéutica supone también una mayor autonomía como profesionales, en coordinación con otros profesionales de la salud, pero sin que esta coordinación se confunda con subordinación. Por lo tanto, se trata de un proceso de reprofesionalización del servicio farmacéutico a la población.[13]

El ejercicio de la Atención Farmacéutica de forma integral es un proceso evolutivo que parte de la práctica profesional tradicional. Este proceso requiere una adaptación del farmacéutico y de su entorno, con el fin de que toda la práctica se dirija hacia la satisfacción de las necesidades del paciente en relación con los medicamentos que utiliza.

Es un hecho que los ciudadanos a menudo tienen problemas cuando utilizan los medicamentos, por múltiples motivos, asociados a la complejidad de nuestra sociedad y de la propia terapia.

Ante este suceso el farmacéutico no puede eludir su responsabilidad en el proceso asistencial, utilizando sus conocimientos para minimizar en lo posible la aparición de esos problemas y contribuyendo a resolverlos lo antes posible cuando aparezcan. Este objetivo sólo puede lograrse orientando todas las actividades de la farmacia hacia una misma dirección, e implicándose en el equipo asistencial.

Esto requiere un esfuerzo indudable y la superación de dificultades que son menores a medida que se avanza en la tarea. Ante el reto planteado, los avances de la tecnología y sobre todo, el trabajo en equipo, son herramientas de gran ayuda para el crecimiento y desarrollo de una buena labor asistencial. El marco legislativo existente y el aval de las

publicaciones científicas, constituyen un respaldo suficiente para aquellos que se inician ahora en este camino.[17]

Finalmente, creemos que es esencial destacar que la Atención Farmacéutica supone un pacto entre el profesional farmacéutico y el paciente, establecido libremente por ambos y en el que el paciente deposita su confianza en el farmacéutico para que controle y le asesore en todo lo referente a su terapia farmacológica y el farmacéutico se compromete a aportar sus servicios y conocimientos al paciente. Por lo tanto, significa por parte del paciente un reconocimiento de autoridad al profesional realizado de forma libre y voluntaria.[13]

3.2. CANCER

3.2.1. Definición

En medicina, el término cáncer es usado para identificar una entidad clínica y anatomopatológica de carácter maligno que afecta a un paciente, y cuyas características histopatológicas son la alteración morfológica y funcional seguida de la proliferación descontrolada —no siempre acelerada— de las células de un tejido que invaden, desplazan y destruyen, localmente y a distancia, otros tejidos sanos del organismo.[22]

El cáncer es un sistema renegado de crecimiento que se origina dentro del biosistema de un paciente, más comúnmente conocido como el cuerpo humano. Hay muchos tipos diferentes de cánceres, pero todos comparten una característica de contraste: crecimiento descontrolado que progresa hacia la expansión sin límites.[23]

Los efectos del cáncer (enfermedad cancerosa) conforman un conjunto de signos y síntomas de pronóstico y tratamiento diferentes, que depende de la localización anatómica en la que se encuentre y del tipo celular o histológico del que proceda, principalmente.[22]

Cuando las células normales se lesionan o envejecen, mueren por apoptosis, pero las células cancerosas evitan la apoptosis.

El cáncer es una enfermedad cuya existencia es conocida desde hace mucho tiempo, pero ha comenzado a tener importancia a lo largo del siglo XX por la magnitud de las cifras de mortalidad que ocasiona.[2]

3.2.2. Teorías sobre el origen del cáncer

La enfermedad cancerosa, como cualquier otra, es el resultado de la interacción de un agente causal y la reacción viva del organismo. Es una enfermedad crónica evitable, curable en un elevado número de casos, con una historia natural que se aparta de los modelos habituales de las enfermedades agudas.

Hay cuatro teorías clásicas sobre el origen del cáncer:[2]

- a) Mutación de una célula somática, formulada por Bauer en 1927, que es el modo habitual de comenzar la mayor parte de los tumores malignos.
- b) Diferenciación aberrante por alteraciones en la regulación genética: sería un fenómeno epigenético reversible.
- c) Activación viral.
- d) Selección celular de células previamente predestinadas a ser malignas.

Sin embargo, las modernas teorías de la carcinogénesis en tres o más etapas pueden explicar todos los casos. Es debida a una serie de factores exógenos: agentes químicos (más del 90% de los casos), agentes físicos y agentes biológicos.

3.2.3. Epidemiología

El cáncer es la segunda causa principal de muerte detrás de las enfermedades cardiacas. Sin embargo, las muertes por enfermedades cardiovasculares están disminuyendo, mientras que las muertes por cáncer están aumentando. Se estima que a lo largo del siglo XXI, el cáncer sea la primera causa de muerte en los países desarrollados. A pesar de esto, se ha producido un aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Las cinco principales causas de muerte por cáncer en orden de importancia tanto en hombres como en mujeres son: cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.[22]

En el año 2002 murieron en el mundo aproximadamente 6,700,000 personas por cáncer (3,796,000 hombres y 2,928,000 mujeres), siendo la tercera causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares y las infecciosas (ver Figura 2). El mayor número de muertes se produjeron en Asia (50%), pero las mayores tasas de mortalidad se dan en Europa para el sexo masculino, y en Norteamérica, Sureste de África y Norte de Europa para el femenino.[3, 24, 25]

Figura 2. Causas de muerte en el mundo año 2002

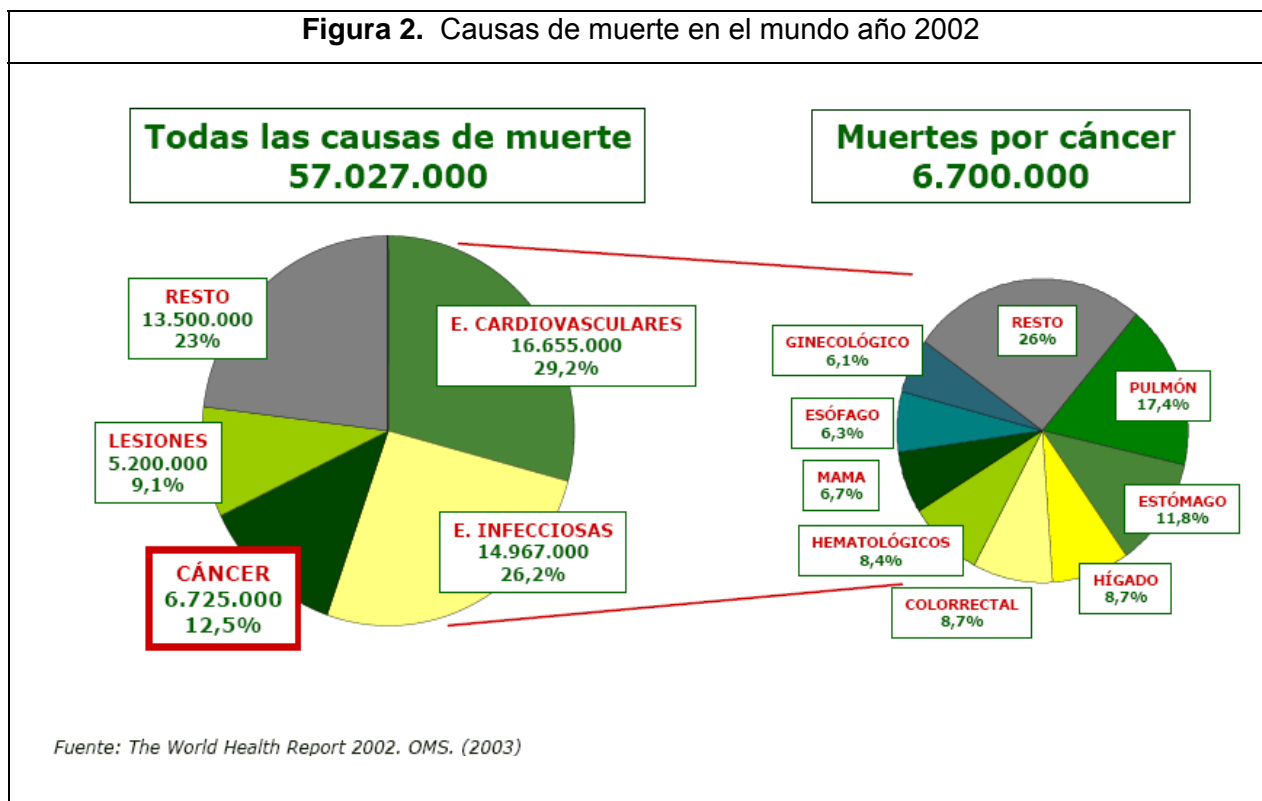


Imagen tomada de:

<http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Estadistica/tasas+mundiales/Tasas+mundiales.htm>

Considerando ambos sexos, el cáncer que más muertes causa es el de pulmón (1,179,000 muertes), seguido del de estómago (700,000), hígado (598,000) y los colorrectales (528,000). Pero como en la incidencia, hay grandes diferencias entre ambos sexos y entre países más y menos desarrollados.

Los cánceres que más muertes causan en el sexo femenino son (por este orden) los de mama (411,000), pulmón (331,000) y cervix (273,000). En el masculino los de pulmón (848,000), estómago (446,000) e hígado (417,000). El cáncer de pulmón ya es el segundo cáncer que más muertes causa entre las mujeres, a nivel mundial (ver Figura 3).[3]

Figura 3. Muertos por cáncer en el mundo en el año 2002

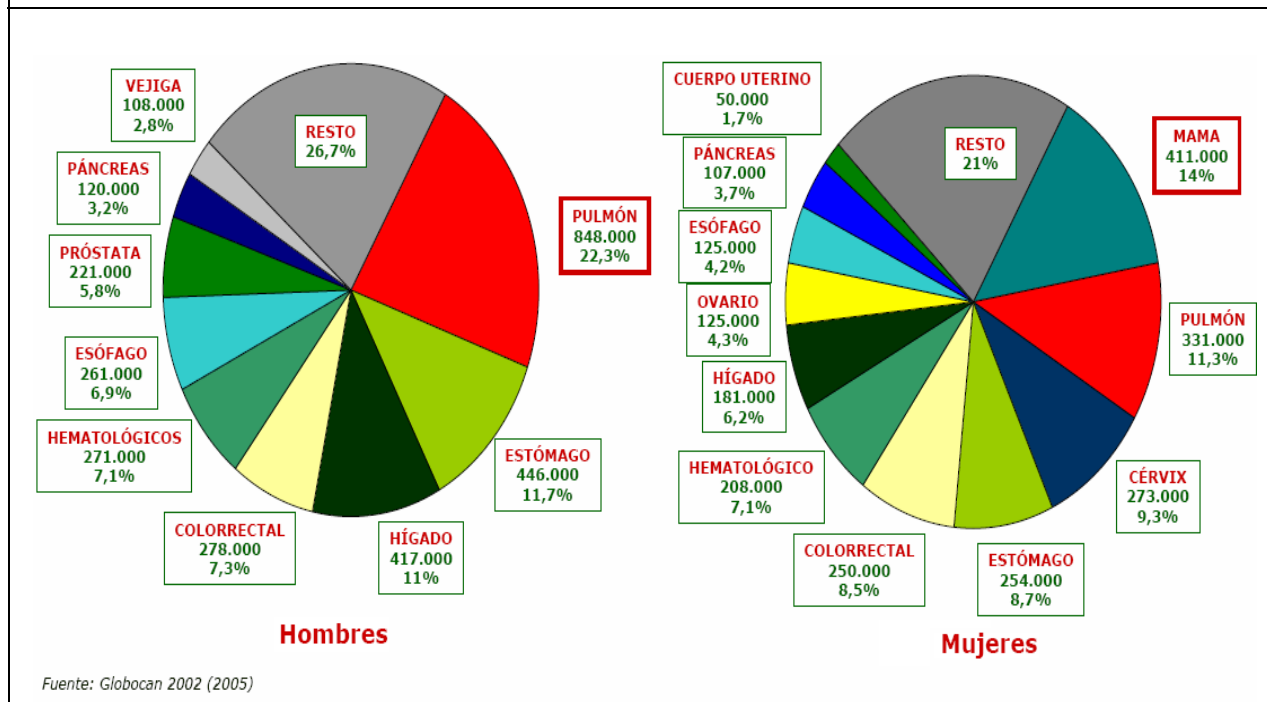


Imagen tomada de:

<http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Estadistica/tasas+mundiales/Tasas+mundiales.htm>

En los países desarrollados son los de pulmón, mama, próstata y colorrectales. En los subdesarrollados en cambio, además de los cánceres de pulmón y mama, constituyen un problema los cánceres de estómago, hígado, cérvix y esófago.

Considerando el mundo en su totalidad, la tasa de mortalidad es mayor en hombres que en mujeres por dos razones: hay mas casos de cáncer entre los hombres y por otro lado los cánceres más frecuentes entre las mujeres tienen mejor pronóstico (son más curables): mama y cérvix.

El mayor impacto de la mortalidad por cáncer en países subdesarrollados, siendo que en ellos la incidencia es menor, se debe también a dos motivos fundamentales: los cánceres más frecuentes en países en desarrollo son más letales (hígado, esófago, estómago) y además los tratamientos son mucho más precarios.

En el año 2002 se diagnosticaron en el mundo aproximadamente 10,900,000 nuevos casos de cáncer (5,800,000 hombres y 5,100,000 mujeres). El mayor número de enfermos se

diagnosticaron en Asia (4,900,000), pero las mayores tasas de incidencia, en ambos sexos, se dan en Norteamérica y Australia. La incidencia en los países de la Europa del sur, se puede considerar alta para el sexo masculino y media para el femenino.[3]

El número de muertes, como el número de nuevos caso, también aumenta lentamente en el mundo, debido de nuevo a dos causas fundamentales: el aumento de la población mundial y la elevación de la esperanza de vida, que implica envejecimiento. Pero no se puede infravalorar un aumento real por mayor exposición a factores de riesgo, sobre todo al tabaco. La mayor parte de los cánceres pueden prevenirse. Se estima que el tabaco es responsable de al menos el 30% de los tumores, la dieta de otro 30% y los agentes infecciosos (sobre todo en países en desarrollo), del 18%.

Los estudios de supervivencia a nivel mundial ofrecen solo estimaciones y se trata siempre de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo tumoral o fase de la enfermedad, por lo que solo deben considerarse orientativos.

Hay grandes diferencias en la supervivencia entre países más y menos desarrollados. Se debe a que en países en vías de desarrollo son más frecuentes los tumores más letales (pulmón, estómago, esófago e hígado), y además los tratamientos son más precarios.

En general, las cifras de supervivencia son mejores en Norteamérica, Japón y Europa Occidental. Los cánceres con peor pronóstico (en todos los países) con menos del 20% de supervivencia a los 5 años, son los de pulmón, esófago, estómago e hígado.

Los cánceres con mejor pronóstico (en países desarrollados), con más del 70% de supervivencia a los 5 años, son los de próstata, mama y cuello uterino. Los tumores colorrectales tienen una supervivencia de alrededor del 55% en países desarrollados.[3]

3.2.4. Causas y factores de riesgo

Las células son los pilares fundamentales de los seres vivos. El cáncer se origina de células normales en el cuerpo. Las células normales se multiplican cuando el cuerpo las necesita y mueren cuando el cuerpo ya no las necesita. El cáncer parece ocurrir cuando el crecimiento de las células en el cuerpo está fuera de control y éstas se dividen demasiado rápido. Igualmente, puede ocurrir cuando las células "olvidan" cómo morir.[26]

Existen múltiples causas y factores de riesgo de cáncer como:[26]

- a) Radiación
- b) Luz solar
- c) Tabaquismo
- d) Ciertos virus
- e) Benceno
- f) Ciertos hongos venenosos y las aflatoxinas (un tóxico producido por organismos que pueden crecer en la planta de maní).
- g) Dieta
- h) Exposición a los rayos ultravioleta (UV) del sol o la exposición a carcinógenos (sustancias que causan cáncer) en el lugar de trabajo o en el ambiente.
- i) Alteraciones genéticas heredadas (del padre, la madre, o de ambos padres).
- j) Virus del papiloma humano (VPH), hepatitis B y C (HepB y HepC) y el de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Sin embargo, la causa de muchos cánceres sigue siendo desconocida.

Hay unos factores endógenos muy importantes en el desarrollo de la enfermedad cancerosa:[2]

1. Factor hereditario en los tumores malignos que afecta a menos del 5% de todos los casos de cáncer observados en nuestro país y cuya frecuencia relativa es cada vez menor.
2. Factor inmunitario, que nos explica la mayor frecuencia de tumores malignos en los individuos trasplantados que son tratados con sustancias que le suprimen la inmunidad y en los enfermos de SIDA.
3. Factores hormonales, especialmente en el grupo de tumores hormonodependientes: cáncer de mama, adenocarcinoma de endometrio, cáncer de próstata y otros en menor cuantía.
4. Los factores hormonales pueden ser modificados por cambios en el estilo de vida, por ejemplo, la edad de la menarquía, que era considerada un clásico factor de riesgo de cáncer de mama, es tanto más precoz cuanto más elevada es la ingesta calórica.
5. Factores nutritivos relacionados con la alimentación, cuya importancia es creciente. Hutchinson dice que la historia natural de una enfermedad y sus secuelas

patológicas se refieren no sólo a la interacción de varios agentes causales y las respuestas biológicas del enfermo, sino también a los efectos de factores sociales, culturales y psicológicos y a los patrones de práctica médica en la comunidad.

El cáncer no se considera como una enfermedad que se hereda debido a que la mayoría de los casos de cáncer, quizá el 80 a 90 por ciento, ocurren en personas sin historia familiar de la enfermedad. Sin embargo, la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer puede ser influida por la herencia de ciertos tipos de alteraciones genéticas. Estas alteraciones tienden a aumentar la susceptibilidad del individuo para desarrollar cáncer en el futuro. Por ejemplo, se piensa que aproximadamente un 5 por ciento de los cánceres de seno se deben a la herencia de una(s) forma(s) particular(es) de un "gen de susceptibilidad al cáncer de seno".[23]

El cáncer tiene más probabilidad de ser heredado si:[27]

1. Dos o más familiares cercanos han tenido el mismo tipo de cáncer.
2. El cáncer fue diagnosticado cuando el familiar tenía 45 años o menos.
3. El familiar tiene un cáncer muy raro, tal como un cáncer de seno masculino.
4. El cáncer se desarrolla en los ambos senos, ambos ovarios, ambos riñones, ambos ojos, etc.
5. Si un solo familiar tuvo cáncer más de una vez.

El cáncer es una enfermedad cuantitativamente importante y cualitativamente temida en nuestra sociedad, que tiende a incrementarse en todo el mundo y para la que todavía no existe una terapéutica segura.

La aparición de un cáncer no depende de un único factor. Más bien parece que la enfermedad neoplásica posee una etiología multifactorial. La mayoría de los cánceres obedecen a múltiples causas. Por tanto, constituye un error reduccionista y se considera en desacuerdo con las teorías actuales sobre la etiología del cáncer, intentar atribuir en exclusiva cada cáncer a una única causa. El elemento carcinógeno más importante que se encuentra prácticamente en la base de todos los demás radica en la conducta del individuo.[1]

3.2.5. Síntomas

Los síntomas del cáncer dependen del tipo de tumor y de su ubicación en el cuerpo. Por ejemplo, el cáncer de pulmón puede provocar tos, dificultad respiratoria o dolor en el pecho; mientras que el cáncer de colon frecuentemente ocasiona pérdida de peso, diarrea, estreñimiento y heces sanguinolentas.[26]

Algunos cánceres pueden ser totalmente asintomáticos y en otros, como el cáncer de la vesícula biliar, los síntomas no se presentan hasta que la enfermedad haya alcanzado una etapa avanzada.

Sin embargo, los siguientes síntomas son comunes con la mayoría de los cánceres:[26]

- a) Fiebre
- b) Escalofríos
- c) Sudores nocturnos
- d) Pérdida de peso
- e) Pérdida del apetito
- f) Fatiga
- g) Malestar general

3.2.6. La célula en su estado normal y la célula cancerosa

El cáncer es un grupo de muchas enfermedades relacionadas que empiezan en las células, componentes básicos que constituyen el cuerpo. Para entender lo que es el cáncer, es útil saber lo que pasa cuando las células normales se hacen cancerosas.[23]

El cáncer se origina por una pérdida de control del crecimiento normal. En los tejidos normales, las tasas de crecimiento de nuevas células y la muerte de células viejas se mantienen en balance. En el caso del cáncer, este balance se altera. Esta alteración puede ocurrir como resultado de un crecimiento celular descontrolado o de la pérdida de una habilidad de la célula de someterse a suicidio celular mediante un proceso conocido como "apoptosis". La apoptosis o "suicidio celular", es el mecanismo mediante el cual las células viejas o dañadas normalmente se autodestruyen (ver Figura 4).[23]

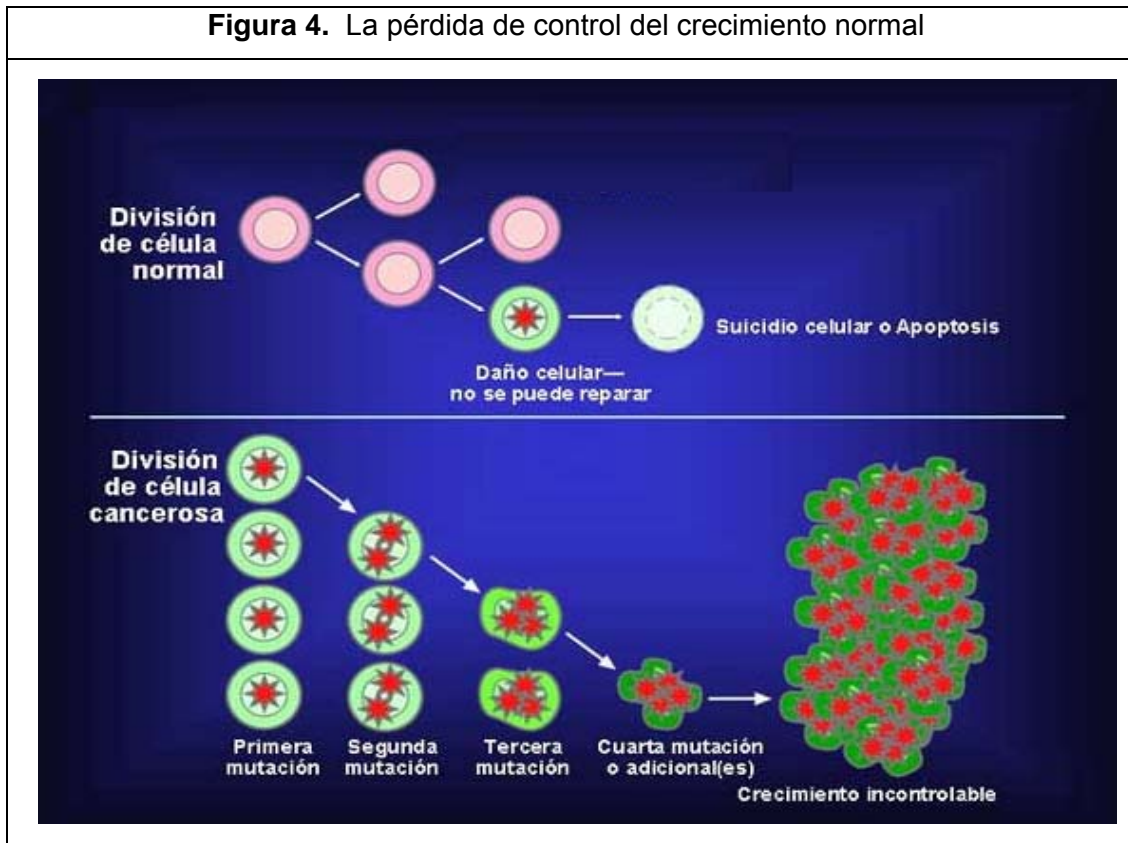
Figura 4. La pérdida de control del crecimiento normal

Imagen tomada de: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/entendiendo/cancer/allpages>

Nuestro organismo está constituido por un conjunto de células, sólo visibles a través de un microscopio, que se dividen periódicamente y de forma regular con el fin de reemplazar a las ya envejecidas o muertas, mantener así la integridad y el correcto funcionamiento de los distintos órganos.[28]

La célula es el elemento más simple, dotado de vida propia, que forma los tejidos organizados. El cuerpo humano está compuesto por muchos y múltiples tipos de células. Aunque todas tienen la misma información genética, ésta se especializa para cumplir con las distintas funciones del organismo y da lugar a células de diferentes tamaños y formas que se agrupan para formar los diversos tejidos y órganos del cuerpo humano.[29]

La célula es la unidad básica estructural y funcional de todos los seres vivos. Está compuesta por una masa rodeada de protoplasma que contiene un núcleo. Una pared celular rodea la célula y la separa de su ambiente. Dentro del núcleo está el ADN, que

contiene la información que programa la vida celular. El hombre está compuesto de millones de células. [29]

En el cuerpo humano adulto se encuentran alrededor de 60,000 billones de células y aunque existen muchos tipos diferentes, todas poseen ciertas características comunes. Por ejemplo, necesitan nutrirse para mantener la vida, utilizan casi los mismos nutrientes y emplean oxígeno (O), el cual se combina con los lípidos, las proteínas o los carbohidratos (CHO) para liberar la energía necesaria para su funcionamiento. Los mecanismos que permiten la transformación de los nutrientes en energía por lo general son los mismos en todas las células y todas ellas dejan los productos finales de sus reacciones químicas dentro de los líquidos circundantes. La mayoría tiene la capacidad de reproducirse y cada vez que se destruyen algunas de ellas, las demás del mismo tipo se reproducen hasta que vuelven a alcanzar el número correcto. Esta reposición metódica se rige por un mecanismo de control que se detiene cuando se corrige la pérdida o el daño. Dinámica, activa y ordenada, la célula sana es una planta eléctrica, un laboratorio, una fábrica y una máquina duplicadora en miniatura, que se copia a la perfección una y otra vez. La figura 5 muestra las fases y las características de la mitosis (división celular).[30]

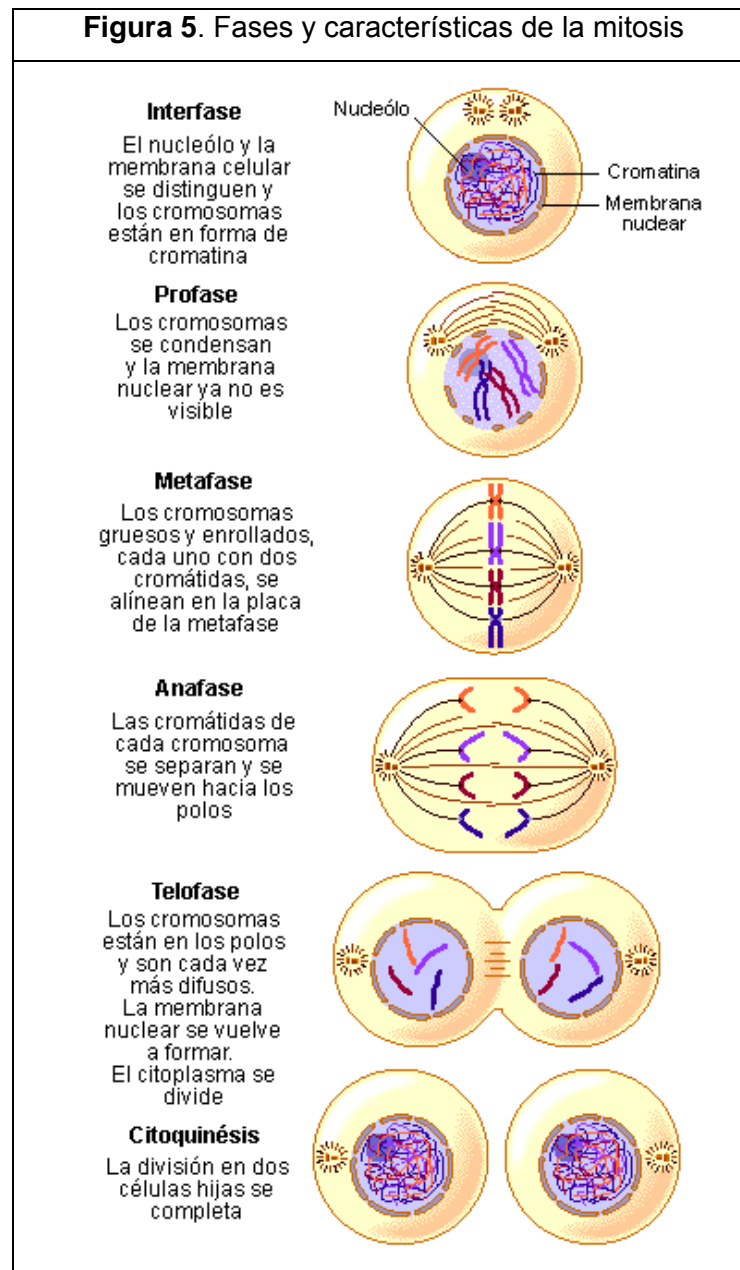


Imagen tomada de: <http://www.maph49.galeon.com/mitosis/stages1.gif>

En condiciones normales la célula se divide y al hacerlo sus estructuras se dividen también en otras exactamente iguales a las anteriores, con los mismos componentes y funciones que la originaria. Pero, en ocasiones, por una alteración de los genes responsables del crecimiento celular, las células se dividen más rápidamente y se acumulan en exceso. Este acumulo excesivo de células forma un bulto o tumor dentro del órgano, si es benigno, su extirpación evita que se reproduzcan y rara vez ponen en peligro la vida de la persona.

Las células normales crecen a un ritmo limitado y permanecen dentro de sus zonas correspondientes. Las células musculares se forman y crecen en los músculos y no en los huesos; las de los riñones no crecen en los pulmones, etc. Mientras que las células malignas crecen desordenadamente y no respetan los límites de convivencia con las células benignas.

Estas funciones y este ritmo de crecimiento viene determinado por el ADN. Algunas células tienen menos tiempo de vida que otras, como por ejemplo las células del intestino que tienen un período de vida de dos semanas, mientras que los hematíes viven durante unos tres meses.

Otras células van a vivir el tiempo que viva la persona y sólo se dividen para sustituirse a sí mismas, éste sería el caso de las células óseas que actúan cuando hay que reparar una fractura.

La vida de cada grupo de células es distinta y funcionará según se lo dicte su ADN que es distinto para cada tipo de célula. Cada célula está bien diferenciada.

La sangre aporta el oxígeno y los nutrientes necesarios para la vida celular y recoge los productos de deshecho producidos por las células y los transporta a los órganos de filtrado y limpieza (riñones, hígado, pulmones).

La linfa es un líquido incoloro que se compone, en su gran mayoría, por linfocitos, un tipo de glóbulos blancos y que recorre todo el organismo a través de vasos linfáticos.

El sistema inmunológico se encarga de la defensa del cuerpo a través de los leucocitos que buscan y destruyen a las bacterias y virus. Los leucocitos viajan por la sangre y por la linfa y se acumulan en aquellos lugares donde hay infección para rodear y matar a las bacterias o virus y más tarde, emigran por medio de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos.

Los ganglios linfáticos son como racimos de uvas situados en distintas partes del organismo. Cada ganglio recibe los linfocitos y es en ellos donde se filtran y destruyen las bacterias, los desechos y los propios linfocitos desgastados.

Cuando se produce alguna infección, los ganglios linfáticos se pueden inflamar. Si la infección se produce en un diente, se inflamarán los del cuello. Si la infección es en una

mano, estarán aumentados los de la axila correspondiente. Los ganglios también pueden estar inflamados cuando hay un tumor.

La célula normal pasa a convertirse en una célula cancerosa debido a un cambio o mutación en el ADN. A veces esas células, cuya carga genética ha cambiado, mueren o son eliminadas en los ganglios linfáticos. Pero, otras veces, siguen con vida y se reproducen.

Las células cancerosas tienen un aspecto diferente, bien porque su forma ha cambiado o porque contengan núcleos más grandes o más pequeños. Estas células son incapaces de realizar las funciones que corresponden a las células pertenecientes a ese tejido.

Generalmente se multiplican muy rápidamente, porque les falta un mecanismo de control del crecimiento. Con frecuencia, son inmaduras debido a que se multiplican de una forma muy rápida y no tienen tiempo suficiente para crecer plenamente antes de dividirse. Al formarse un gran número de células cancerosas, se amontonan, presionan o bloquean a otros órganos y les impiden realizar su trabajo.[29]

3.2.7. Carcinogénesis

La carcinogénesis es la formación del cáncer por medio de los carcinógenos o de enfermedades genéticas.[22]

La carcinogénesis es el proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas. Aunque se han propuesto numerosas teorías para explicarla, no se ha sugerido ni aceptado ninguna hipótesis individual que las unifique. La causa exacta de la mayoría de los tipos de cáncer en los seres humanos aún se desconoce.[30]

La carcinogénesis dura años y pasa por diferentes fases. Las sustancias responsables de producir esta transformación se llaman agentes carcinógenos. Un ejemplo de ellos son las radiaciones ultravioleta del sol, el asbesto o el virus del papiloma humano.

La primera fase comienza cuando estos agentes actúan sobre la célula alterando su material genético (mutación). Una primera mutación no es suficiente para que se genere un cáncer, pero es el inicio del proceso. La condición indispensable es que la célula alterada sea capaz de dividirse. Como resultado, las células dañadas comienzan a multiplicarse a una velocidad ligeramente superior a la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación. A esto se

le llama fase de iniciación tumoral y las células involucradas en esta fase se llaman células iniciadas. La alteración producida es irreversible, pero insuficiente para desarrollar el cáncer.[28]

Si sobre las células iniciadas actúan de nuevo y de forma repetida los agentes carcinógenos, la multiplicación celular comienza a ser más rápida y la probabilidad de que se produzcan nuevas mutaciones aumenta. A esto se le llama fase de promoción y las células involucradas en esta fase se denominan células promocionadas. Actualmente conocemos muchos factores que actúan sobre esta fase, como el tabaco, la alimentación inadecuada, el alcohol, etc. Por último, las células iniciadas y promocionadas sufren nuevas mutaciones. Cada vez se hacen más anómalas en su crecimiento y comportamiento. Adquieren la capacidad de invasión, tanto a nivel local infiltrando los tejidos de alrededor, como a distancia, originando las metástasis. Es la fase de progresión. Para que se produzca un cáncer es necesario que de forma acumulativa y continuada se produzcan alteraciones celulares durante un largo periodo de tiempo, generalmente años. Como resultado las células están aumentadas en su número, presentan alteraciones de forma, tamaño y función y poseen la capacidad de invadir otras partes del organismo (ver Figura 6).[28]

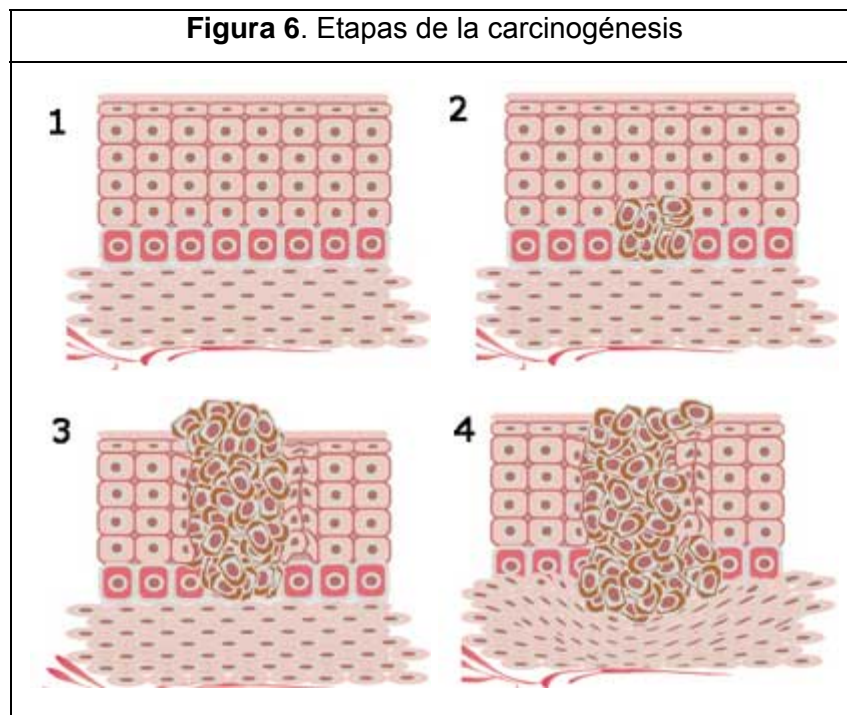


Imagen tomada de: <http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/EI+c%C3%A1ncer/>

Un grupo de genes implicados en el desarrollo del cáncer son los genes dañados, conocidos como "oncogenes". Los oncogenes son los genes cuya presencia en cierta forma o cuya sobreactividad, o ambas, pueden estimular el desarrollo del cáncer. Cuando aparecen oncogenes en las células normales, ellos pueden contribuir al desarrollo del cáncer dando instrucciones a las células para que produzcan proteínas que estimulen la división y el crecimiento excesivo de células.

Un segundo grupo de genes implicados en el cáncer son los "genes supresores de tumor". Los genes supresores de tumor son genes normales cuya ausencia puede conducir al cáncer. En otras palabras, si una célula pierde un par de genes supresores de tumor o si son inactivados por mutación, su falta de funcionamiento puede permitir que el cáncer se desarrolle. Los individuos que heredan un riesgo incrementado de desarrollar cáncer frecuentemente nacen con una copia defectuosa del gen supresor de tumor. Debido a que los genes ocurren naturalmente en pares (uno heredado de cada uno de los padres), un defecto heredado en una copia no causará el cáncer debido a que la otra copia normal aún funciona. Pero si la segunda copia se somete a la mutación, la persona entonces puede desarrollar cáncer porque ya no existe alguna copia del gen que funcione.

Los genes supresores de tumor son una familia de genes normales que ordenan a las células producir proteínas que restringen el crecimiento y la división celular. Ya que los genes supresores de tumor codifican las proteínas que disminuyen el crecimiento y la división celular, la pérdida de estas proteínas permite que la célula crezca y se divida de forma incontrolada. Los genes supresores de tumor actúan como los frenos de un automóvil. La pérdida de la función del gen supresor de tumor es como tener frenos que no funcionan apropiadamente permitiéndole a la célula, por lo tanto, que se divida y crezca continuamente.

Un gen supresor de tumor en particular codifica la proteína conocida como "p53" la cual puede provocar el suicidio de células (apoptosis). En células que han sufrido daño en su ADN, la proteína p53 actúa como un "freno" que detiene el crecimiento y la división de las células. Si no se puede reparar el daño, la proteína p53, con el tiempo, iniciará el suicidio celular, previniendo así el crecimiento descontrolado de las células genéticamente dañadas.

Los "genes reparadores de ADN" son la tercera clase de genes implicados en el cáncer. Los genes reparadores de ADN codifican proteínas cuya función normal es corregir errores que surgen cuando las células duplican su ADN antes de dividirse. Las mutaciones en los genes

reparadores de ADN pueden conducir al fracaso en la reparación de ADN, lo cual a su vez permite que mutaciones subsecuentes se acumulen. Las personas que padecen de una condición llamada xeroderma pigmentoso tienen un defecto heredado en un gen de reparación de ADN. Como resultado de ello, no pueden reparar efectivamente el daño del ADN que ocurre normalmente cuando las células de la piel se exponen a los rayos del sol y por ello es que estas personas presentan una incidencia anormalmente alta de cáncer de la piel. Ciertas formas de cáncer de colon heredado también implican defectos en la reparación del ADN.

El cáncer puede empezar debido a la acumulación de mutaciones que incluyen a oncogenes, genes supresores de tumor y genes reparadores de ADN. Por ejemplo, el cáncer de colon puede iniciarse con un defecto en un gen supresor de tumor que permite la proliferación celular excesiva. Las células proliferadas tienden a adquirir mutaciones subsecuentes que incluyen a genes reparadores de ADN, otros genes supresores de tumor y muchos otros genes relacionados con el crecimiento. Con el tiempo, el daño acumulado puede producir un tumor sumamente maligno, metastatizante. En otras palabras, la formación de una célula cancerosa requiere que se suelten los frenos del crecimiento celular (genes supresores de tumor) a la misma vez que se activen los aceleradores para el crecimiento celular (oncogenes).[23]

3.2.8. Patrones de crecimiento proliferativo

Las células cancerosas no están sujetas a las restricciones usuales impuestas por el huésped con respecto a la proliferación celular. Sin embargo, esta proliferación no siempre indica la presencia de cáncer. El crecimiento celular anormal se clasifica como neoplásico y no neoplásico.[30]

1. Patrones de crecimiento no neoplásico

Los cuatro patrones comunes de crecimiento no neoplásico son: hipertrofia, hiperplasia, metaplasia y displasia.

La hipertrofia es un aumento en el tamaño celular. Por lo común se debe a una mayor carga de trabajo, estimulación hormonal o compensación relacionada de forma directa con la pérdida funcional de otro tejido.

La hiperplasia se refiere al aumento de tamaño de un tejido que ocurre por la excesiva tasa de división de células, lo cual conduce a un número de células más grande de lo normal. Sin

embargo, la estructura celular y el arreglo ordenado de las células dentro del tejido permanecen normales y el proceso de hiperplasia es potencialmente reversible. La hiperplasia puede ser una reacción normal del tejido hacia un estímulo irritante.[23]

En la metaplasia un tipo de célula adulta es reemplazado por otro que rara vez se encuentra en el tejido afectado (por ejemplo, glandular por escamoso). Si se retira el estímulo el proceso es reversible; de lo contrario, la metaplasia puede progresar a una displasia. La inflamación, las deficiencias vitamínicas, la irritación y diversos agentes químicos pueden inducir una metaplasia.

La displasia es un tipo anormal de proliferación excesiva de células, caracterizada por la pérdida en el arreglo del tejido normal y la estructura de la célula. Estas células con frecuencia regresan a su estado normal, pero en ocasiones gradualmente se convierten en malignas. Las áreas con displasia deben ser monitoreadas estrechamente por un profesional médico debido a su potencial para convertirse en malignas.[23] El estímulo común que crea una displasia es casi siempre externo, como radiación, inflamación, químicos tóxicos o irritación crónica. Una displasia puede ser reversible si se retira el estímulo.

La hiperplasia, la metaplasia y la displasia son afecciones no neoplásicas, pero pueden preceder al desarrollo del cáncer.

2. Patrones de crecimiento neoplásico

Anaplasia significa "sin forma" y es un cambio irreversible en el cual las estructuras de las células adultas sufren una regresión a niveles más primitivos. Es un signo distintivo del cáncer. Las células anaplásicas pierden la capacidad para realizar funciones especializadas en cuanto a su posición y su citología.

El término neoplasia significa "crecimiento nuevo", el cual describe una masa tisular anormal que se extiende más allá de las fronteras del tejido sano, y por ende no cumple la función normal de las células en dicho tejido. Las neoplasias se caracterizan por funcionamiento descontrolado, falta de regulación en la división, crecimiento y motilidad anormal; algunas de ellas son potencialmente dañinas para el huésped porque ocupan espacio y compiten por los nutrientes esenciales. A los crecimientos neoplásicos se les conoce como neoplasias benignas o malignas. Las benignas incluyen papilomas o verrugas, mientras que entre las malignas, capaces de destruir al huésped se cuentan los tumores sólidos y las leucemias. Cáncer es el término común para todas las neoplasias malignas.

Bajo el microscopio el tejido canceroso se caracteriza por su distintiva apariencia. Entre las características que el médico busca están: un gran número de células de forma irregular, dividiéndose, la variación en el tamaño y la forma nuclear, la variación en el tamaño y la forma de la célula, la pérdida de las características especializadas de la célula, la pérdida de la organización normal del tejido y un límite externo mal definido del tumor (ver Figura 7).[23]

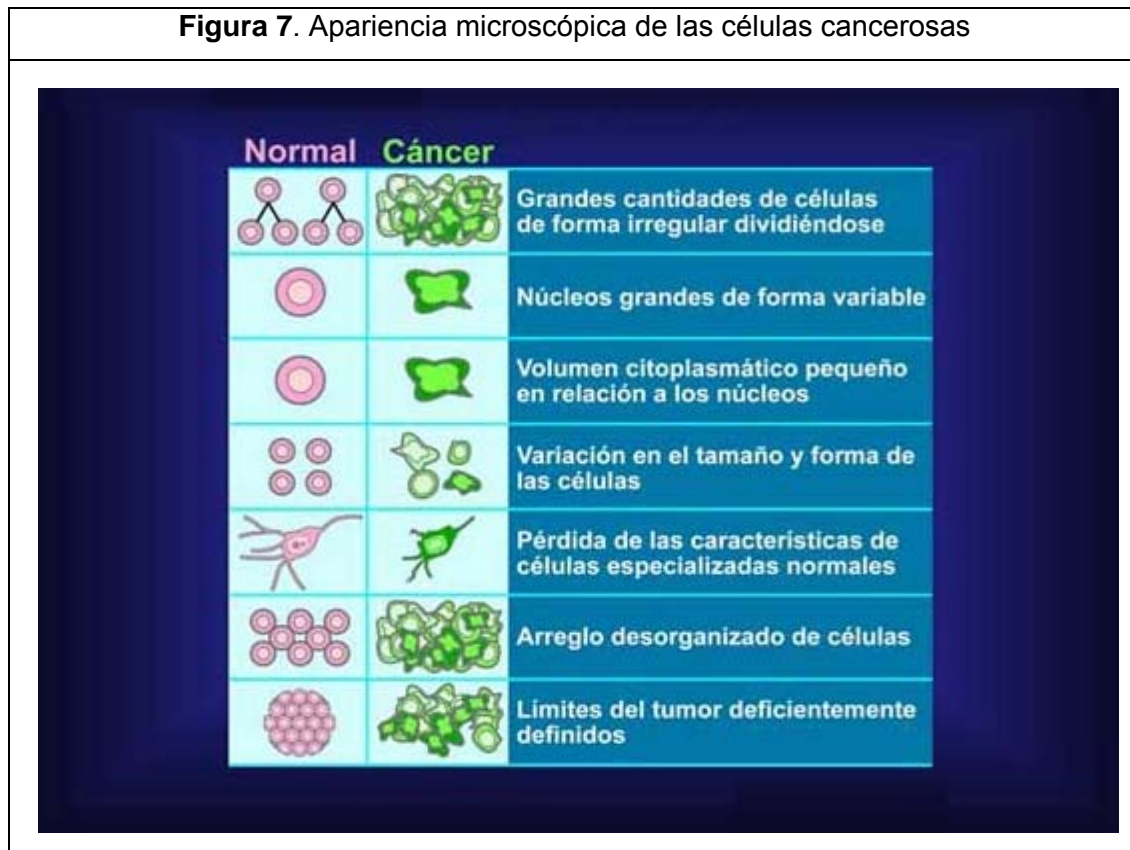


Imagen tomada de <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/entendiendo/cancer/allpages>

3.2.9. Tumores Benignos y Malignos

El proceso de división de las células está regulado por una serie de mecanismos de control que indican a la célula cuando comenzar a dividirse y cuando permanecer estática.[28] El cuerpo está compuesto de muchos tipos de células. Normalmente, las células crecen y se dividen para producir células nuevas en forma controlada y ordenada.

Algunas veces, sin embargo, células nuevas siguen produciéndose cuando no se necesitan. Como resultado de esto, se puede formar una masa de tejido sobrante que es lo que se llama tumor. Un tumor puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). Las células

en los tumores malignos son anormales y se dividen sin orden ni control. Estas células cancerosas pueden invadir y dañar tejidos cercanos y diseminarse a otras partes del cuerpo (lo que se llama metástasis).[31]

Cuando las células que constituyen dicho tumor no poseen la capacidad de invadir y destruir otros órganos, hablamos de tumores benignos. Pero cuando estas células además de crecer sin control sufren nuevas alteraciones y adquieren la facultad de invadir tejidos y órganos de alrededor (infiltración) y de trasladarse y proliferar en otras partes del organismo (metástasis), se denomina tumor maligno, que es a lo que llamamos cáncer.[28]

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos en su estructura:[22]

1. Las células neoplásicas proliferantes que constituyen el parénquima.
2. Su estroma de sostén, constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos.

Los tumores benignos no son cancerosos. Generalmente se pueden extraer y en la mayoría de los casos, no reaparecen. Las células de los tumores benignos no se diseminan a otras partes del cuerpo. Lo más importante es que los tumores benignos rara vez ponen la vida en peligro.[23]

Los tumores malignos son cancerosos. Las células en los tumores malignos son anormales y se dividen sin control ni orden. Estas células cancerosas pueden invadir y destruir el tejido a su alrededor. Además, las células cancerosas pueden desprenderse de un tumor maligno y entrar al torrente sanguíneo o al sistema linfático.[23]

Los vasos sanguíneos comprenden una red de arterias, vasos capilares y venas por los que circula la sangre en el cuerpo. El sistema linfático lleva linfa y glóbulos blancos de la sangre a todos los tejidos del cuerpo a través de los vasos linfáticos (tubos delgados). Al moverse por el torrente sanguíneo o por el sistema linfático, el cáncer puede diseminarse desde el sitio primario del cáncer (sitio original) para formar nuevos tumores en otros órganos.[23]

Después de que se diagnostica el cáncer, los médicos formulan las tres siguientes preguntas para determinar qué tan avanzada está la enfermedad:

1. ¿Qué tan grande es el tumor y qué tanto ha invadido los tejidos a su alrededor?
2. ¿Se han extendido las células cancerosas a los ganglios linfáticos regionales?
3. ¿Se ha diseminado (metastatizado) el cáncer a otras regiones del cuerpo?

Basándose en las respuestas a estas preguntas, se le asigna al cáncer una "etapa". La probabilidad de sobrevivencia para el paciente es mejor cuando se detecta el cáncer en una etapa más temprana.

La determinación del grado de un tumor es un sistema que se usa para clasificar las células cancerosas en cuanto a su diferencia de las células normales cuando se ven al microscopio y a la rapidez probable de crecimiento y diseminación del tumor. Muchos factores se consideran al determinar el grado de un tumor, incluyendo la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos que se usan para determinar el grado de un tumor varían con cada tipo de cáncer.

El grado histológico, que también se llama diferenciación, se refiere a la semejanza o no que tienen las células del tumor con las células normales del mismo tipo de tejido. El grado nuclear se refiere al tamaño y forma del núcleo en las células del tumor y el porcentaje de células del tumor que se están dividiendo.

El grado de un tumor no debe confundirse con la etapa o estadio del cáncer. La etapa del cáncer se refiere a la extensión o gravedad del cáncer, basándose en factores como el sitio del tumor primario, el tamaño del tumor, el número de tumores y la complicación de los ganglios linfáticos (la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos).[31]

Si se sospecha que un tumor es maligno, el médico remueve una muestra de tejido o todo el tumor en un procedimiento que se llama biopsia. Un patólogo (un médico que identifica enfermedades al estudiar las células al microscopio) examina el tejido para determinar si el tumor es benigno o maligno. El patólogo puede también determinar el grado del tumor e identificar otras características de las células del tumor.

Basándose en la apariencia de las células cancerosas en el microscopio, los patólogos generalmente describen el grado de un tumor usando uno de los cuatro grados de gravedad: 1, 2, 3 y 4. Las células de tumores de grado 1 se parecen a las células normales y tienden a crecer y a multiplicarse lentamente. Los tumores de grado 1 se consideran generalmente de comportamiento menos agresivo.

Por el contrario, las células de tumores de grado 3 ó 4 no se ven como las células normales del mismo tipo. Los tumores de grado 3 y 4 tienden a crecer rápidamente y a diseminarse con más rapidez que los tumores de un grado inferior.

La *American Joint Commission on Cancer* recomienda las siguientes directivas para asignar un grado a los tumores.[31]

Grado:

GX No es posible asignar un grado (Grado indeterminado)

G1 Bien diferenciado (Grado bajo)

G2 Moderadamente diferenciado (Grado intermedio)

G3 Mal diferenciado (Grado alto)

G4 Indiferenciado (Grado alto)

3.2.10. Metástasis

Los cánceres son capaces de diseminarse a través de todo el cuerpo mediante dos mecanismos: invasión y metástasis. La invasión se refiere a la migración y penetración directas de las células cancerosas en los tejidos vecinos. La metástasis se refiere a la habilidad de las células cancerosas para penetrar dentro de los vasos linfáticos y sanguíneos, circular a través del torrente sanguíneo y después invadir los tejidos normales en otras partes del cuerpo.

Metástasis significa la diseminación del cáncer. Las células cancerosas pueden separarse de un tumor primario y entrar en el torrente sanguíneo o sistema linfático (sistema que produce, almacena y transporta las células que combaten las infecciones). Así es cómo las células cancerosas se diseminan a otras partes del cuerpo.

Cuando las células cancerosas se diseminan y forman un tumor nuevo en un órgano distinto, el tumor nuevo se denomina tumor metastático. Las células de dicho tumor provienen del tumor original. Esto significa que, por ejemplo, si el cáncer de seno se disemina a los pulmones, el tumor metastático en el pulmón está compuesto por células cancerosas de seno (no células de pulmón). En este caso, la enfermedad en los pulmones es cáncer metastático de seno (no cáncer de pulmón). Si se examinan las células al microscopio, las células cancerosas metastáticas de pulmón se ven, por lo general, iguales a las células cancerosas de seno.

Las células cancerosas se pueden diseminar a casi cualquier parte del cuerpo. Las células cancerosas se diseminan frecuentemente a los ganglios linfáticos (masas redondeadas de tejido linfático) cerca del tumor primario (ganglios linfáticos regionales). Cuando esto ocurre, se dice que hay complicación de los ganglios linfáticos o una enfermedad regional. Al contrario, el cáncer que se disemina a otros órganos o a los ganglios linfáticos ubicados lejos del tumor primario se llama enfermedad metastática. Los médicos también se refieren a este tipo de cáncer como enfermedad distante.

Los lugares más afectados por metástasis de tumores sólidos son los pulmones, los huesos, el hígado y el cerebro. Algunos cánceres suelen diseminarse a ciertas partes del cuerpo. Por ejemplo, el cáncer de pulmón con frecuencia se disemina al cerebro o a los huesos y el cáncer de colon tiende a diseminarse al hígado. El cáncer de próstata suele propagarse a los huesos, mientras que el cáncer de seno se disemina a los huesos, pulmones, hígado o cerebro. No obstante, cada uno de estos cánceres puede diseminarse a otras partes del cuerpo también.

Dado que las células sanguíneas viajan por todo el cuerpo, casi siempre las células de la leucemia, mieloma múltiple y del linfoma no se han localizado cuando se diagnostica el paciente con cáncer. Las células del tumor se pueden encontrar en la sangre, en varios ganglios linfáticos o en otras partes del cuerpo como el hígado o los huesos. Este tipo de diseminación no se denomina metástasis.

Para determinar si un tumor es primario o metastático, un patólogo examina una muestra del tumor al microscopio. Por lo general, las células cancerosas se ven como versiones anormales de las células en el tejido donde se inició el cáncer. Tras la realización de pruebas diagnósticas especializadas, un patólogo casi siempre puede detectar el origen de las células cancerosas. Los marcadores o antígenos que se encuentran en las células cancerosas o sobre ellas pueden indicar el sitio primario del cáncer.

Los cánceres metastáticos se pueden encontrar antes o al mismo tiempo que se encuentra el tumor primario, o hasta meses o años después. Cuando se encuentra un tumor nuevo en un paciente que se ha sometido a tratamiento para el cáncer en el pasado, casi siempre es metástasis y no un tumor primario.[23]

3.2.11. Nomenclatura Oncológica

La nomenclatura oncológica se basa en el componente parenquimatoso.

Según el comportamiento de los tumores:[22]

1. Tumores benignos: Su nombre acaba en el sufijo *-oma*, simplemente y según el origen del tejido del que procedan los tumores benignos pueden ser: fibroma (tejido conjuntivo fibroso), mixoma (tejido conjuntivo laxo), lipoma (tejido adiposo), condroma (tejido cartilaginoso), osteoma (tejido óseo), hemangioma o angioma (tejido vascular), linfangioma (tejido linfático), meningioma (meninges), tumor glómico (tejido nervioso de sostén), leiomioma (tejido muscular liso), rabiomioma (tejido muscular estriado), papiloma (tejido epitelial formando papilas), adenoma (tejido glandular), teratoma (células totipotenciales), nevus (melanocitos).
2. Tumores malignos o cáncer: Los cánceres que derivan de los tejidos mesenquimatosos o mesodermo se denominan sarcomas (del griego *sarcos*, "carnoso"), por ejemplo fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, angiosarcoma, linfangiosarcoma, sinoviosarcoma, mesotelioma (cavidad pleural, pericárdica o abdominal), leiomiosarcoma, rabiomiosarcoma.

Existen muchas denominaciones de cáncer según su anatomía patológica, y no sería posible elaborar un listado completo, con la clasificación estricta, de todas las posibilidades.

Algunos de los términos aplicados a los tipos de cáncer más comunes son los siguientes: Carcinoma , Sarcoma, Leucemia, Linfoma (ver Figura 8).[28]

Figura 8. Diferentes tipos de cáncer

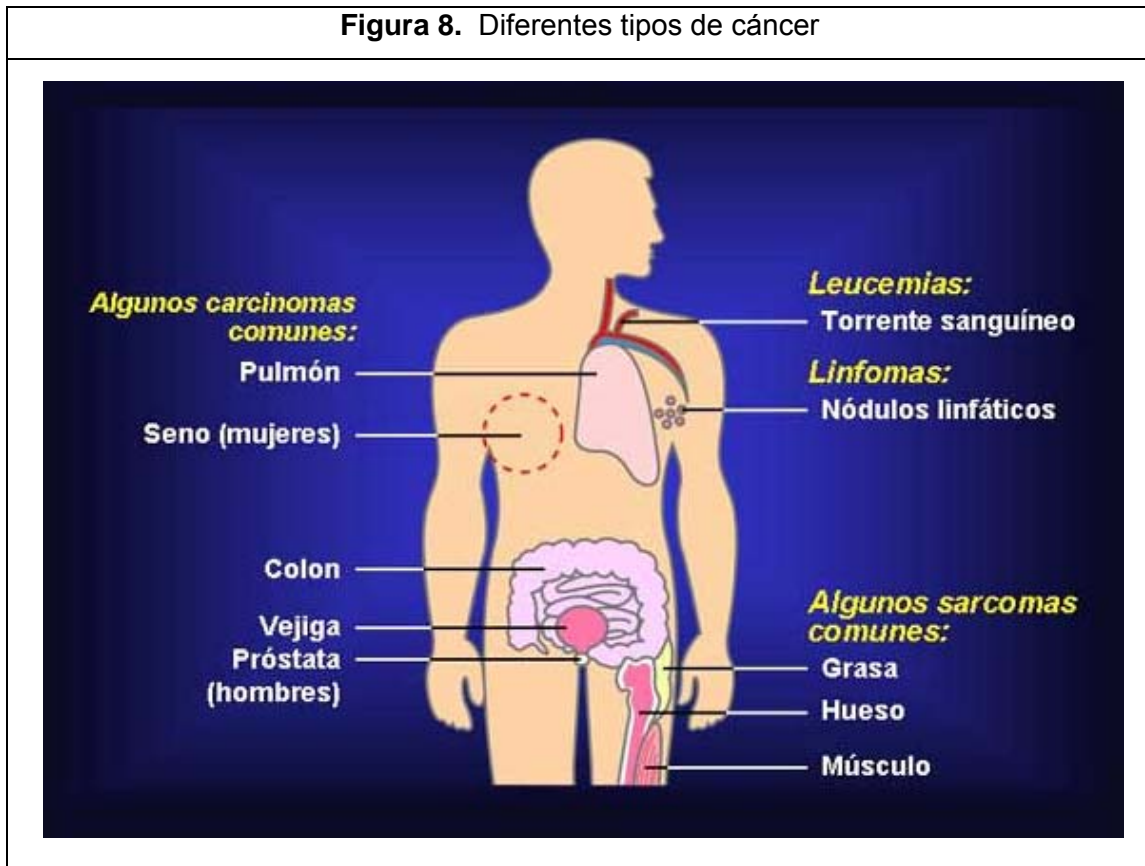


Imagen tomada de: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/entendiendo/cancer/allpages>

Carcinoma: Es el tumor maligno que se origina en la capa que recubre (células epiteliales) los órganos. Aproximadamente el 80% de los tumores cancerosos son carcinomas.

Algunas de estas células tienen diferentes características y por tanto su nombre puede ser algo distinto. Vamos a destacar algunas:

- a) Adenocarcinoma: Se denomina así al cáncer que se origina en el tejido glandular (glándulas), por ejemplo, en los conductos o lobulillos de la mama o en la próstata.
- b) Carcinoma de células escamosas o epidermoide: Cáncer que se origina en las células no glandulares, por ejemplo esófago, cuello de útero, etc.
- c) Carcinoma de células basales: Es el cáncer de la piel más común. Se origina en la capa más profunda de la epidermis (piel), llamada la capa de células basales. Por lo general se origina en áreas expuestas al sol, especialmente la cabeza y el cuello. El cáncer de células basales crece lentamente y es poco probable que se propague a partes distantes del cuerpo.

Melanoma: Es un tumor maligno que se origina en las células que producen la coloración de la piel (melanocitos). El melanoma es casi siempre curable en sus primeras etapas. Sin embargo, es probable que se propague a otras partes del cuerpo.

Sarcoma: Se trata de un tumor maligno que se origina en los tejidos conectivos, tales como los cartílagos, la grasa, los músculos o los huesos.

Dependiendo de la célula que lo origina pueden recibir diferentes nombres, siendo los más conocidos:

- a) Osteosarcoma: (Osteo = hueso) Sarcoma que deriva del hueso.
- b) Liposarcoma: (lipo = grasa) Sarcoma que deriva de la grasa.
- c) Condrosarcoma: (Condro = cartílago) Sarcoma que deriva del cartílago.
- d) Angiosarcoma: (Angio = Vaso) Sarcoma que deriva de los vasos sanguíneos.

Leucemia: Popularmente conocido como cáncer de la sangre. Las personas con leucemia presentan un aumento notable en los niveles de glóbulos blancos o leucocitos (células presentes en la sangre, encargadas de defendernos de las infecciones).

En las leucemias no existe tumoración, sino que se afecta la sangre y la médula ósea (zona interna de los huesos, donde se originan las células sanguíneas). Las leucemias se pueden clasificar en función del tipo de célula alterada en: Leucemia mieloide y Leucemia linfocítica.

Asimismo, se clasifican según el estado de maduración de las células leucémicas, pudiendo ser:

- a) Leucemias agudas: formado por células inmaduras.
- b) Leucemias crónicas: las células están en el último paso de la maduración.

Las leucemias agudas son más frecuentes en niños.

Linfoma: Se denomina así al cáncer del sistema linfático. El sistema linfático es una red de ganglios y vasos finos que existe en todo el cuerpo, su función es combatir las infecciones. El linfoma afecta a un grupo de glóbulos blancos llamados linfocitos.

Los dos tipos principales de linfomas son la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

Los científicos utilizan una variedad de nombres técnicos para distinguir los muchos diferentes tipos de carcinomas, sarcomas, linfomas y leucemias. En general, estos nombres son creados utilizando diferentes prefijos latinos que corresponden a la ubicación en donde el cáncer empezó su crecimiento descontrolado. Por ejemplo, el prefijo "oste" significa hueso, por lo que un cáncer que se origina en el hueso se conoce como un osteosarcoma. Similarmente, el prefijo "adeno" significa glándula, por lo que un cáncer de células glandulares se conoce como adenocarcinoma--por ejemplo, un adenocarcinoma del seno (ver Figura 9).[23]

Figura 9. Nombrando los cánceres

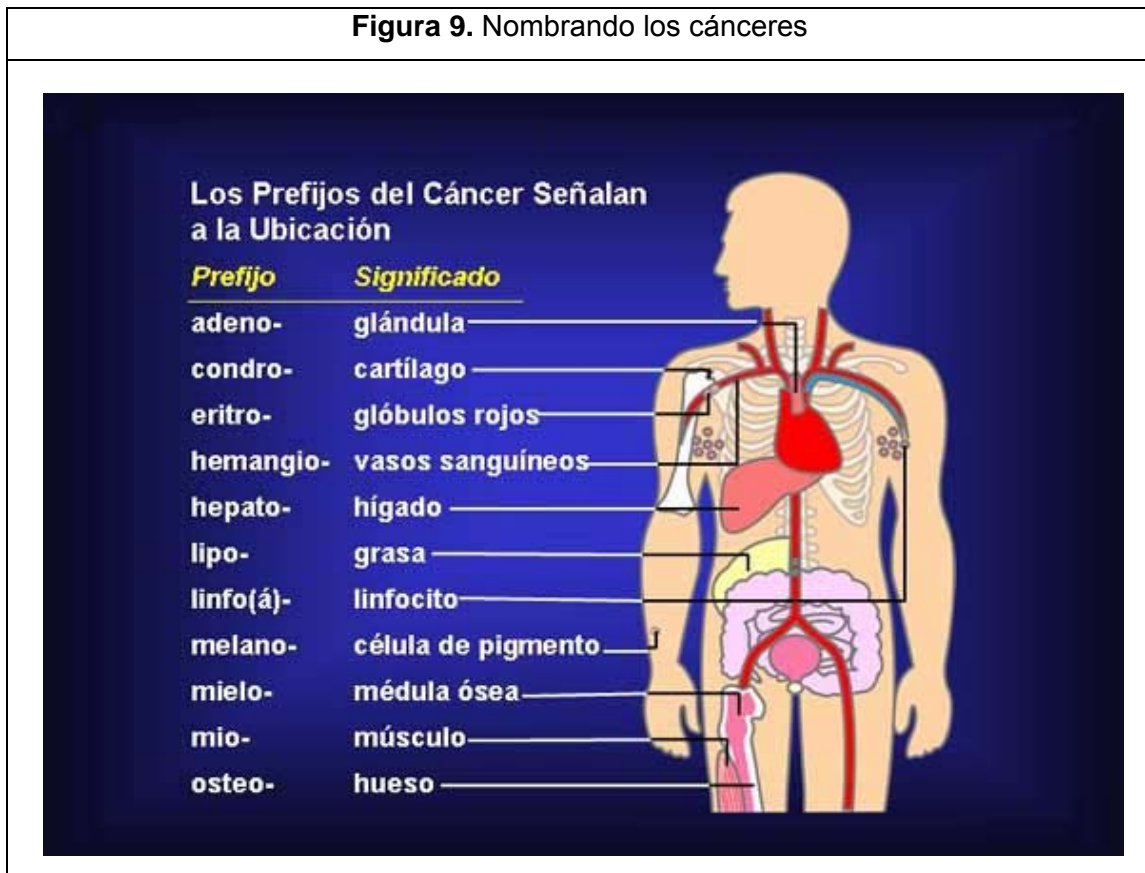


Imagen tomada de: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/entendiendo/cancer/allpages>

3.2.12. Estadificación del cáncer

La estadificación determina la extensión de la enfermedad cancerosa basada en el concepto de que el cáncer se extiende espacialmente en el cuerpo en tres niveles que son el local, regional y a distancia. Existen dos tipos de estadificación que son:[22]

1. La estadificación clínica basada en la exploración física, las radiografías, el TAC, la RMN, la gammagrafía y otras técnicas de imagen.
2. La estadificación anatomopatológica o quirúrgica que consiste en el análisis histológico de todos los tejidos extirpados durante la cirugía, que puede tener lugar durante la extirpación definitiva del tumor primitivo o como un procedimiento aparte de estadiaje.

El sistema de estadiaje más empleado es el *TNM* (Tumor, Node (nódulo, ganglio) y Metastasis) que valora la enfermedad local (tamaño tumoral), regional (número de ganglios afectados) y diseminación a distancia (presencia de metástasis). Este sistema ha sido aceptado por la *International Union Against Cancer* (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La mayoría de los establecimientos médicos usan el sistema *TNM* como método principal de reportar sobre el cáncer.

La estadificación es importante:[23]

1. La estadificación ayuda al médico a planear el tratamiento de una persona.
2. La etapa o estadio puede usarse para estimar el pronóstico de una persona (el resultado o curso posible de la enfermedad).
3. Conocer la etapa es importante para identificar estudios clínicos (estudios de investigación) que puedan ser adecuados para un paciente en particular.

La estadificación ayuda a investigadores y proveedores de servicios para la salud a intercambiar información sobre los pacientes. También les proporciona un lenguaje común para evaluar los resultados de estudios clínicos y comparar los resultados de estudios diferentes.

Los sistemas de estadificación han evolucionado con el tiempo y siguen cambiando a medida que los científicos aprenden más sobre el cáncer. Algunos sistemas de estadificación

cubren muchos tipos de cáncer; otros se enfocan en un tipo particular. Los elementos comunes que se consideran en la mayoría de los sistemas de estadificación son:[23]

1. Sitio del tumor primario,
2. Tamaño y número de tumores,
3. Complicación de ganglios linfáticos (diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos),
4. Tipo de célula y grado del tumor (qué tanto se parecen las células cancerosas al tejido normal) y
5. Presencia o ausencia de metástasis.

El sistema TNM está basado en la extensión del tumor (**T**), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) y la presencia de metástasis (**M**). Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor y la extensión de la diseminación.[23]

Tumor primario (T)

TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
T1, T2, T3, T4	Tamaño y/o extensión del tumor primario

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos)
N1, N2, N3	Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

Metástasis distante (M)

MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No existe metástasis distante (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)
M1	Metástasis distante (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo)

Por ejemplo, cáncer de seno T3N2M0 se refiere a un tumor grande que se ha diseminado fuera del seno a ganglios linfáticos vecinos, pero no a otras partes del cuerpo. Cáncer de próstata T2N0M0 significa que el tumor está localizado sólo en la próstata y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo.

Para muchos cánceres, las combinaciones TNM corresponden a una etapa o estadio de cinco posibles. Los criterios para las etapas difieren para tipos diferentes de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de vejiga T3N0M0 es etapa III; sin embargo, el cáncer de colon T3N0M0 es etapa o estadio II. [23]

Etapa o estadio	Definición
Etapa 0	Carcinoma in situ (cáncer inicial que está presente sólo en la capa de células en donde empezó).
Etapa I, Etapa II y Etapa III	Los números más altos indican enfermedad más extensa: tamaño mayor del tumor y/o diseminación del cáncer a ganglios linfáticos vecinos y/o a órganos adyacentes al tumor primario.
Etapa IV	El cáncer se ha diseminado a otro órgano.

Muchos registros de cáncer, como el Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer, usan una estadificación concisa. Este sistema se usa para todo tipo de cáncer. Agrupa los casos de cáncer en cinco categorías principales:

1. In situ: Es cáncer que empieza y que está presente sólo en la capa de células en donde empezó.
2. Localizado: Es cáncer que se limita al órgano en donde empezó, sin evidencia de diseminación.
3. Regional: Es cáncer que se ha diseminado más allá del sitio original (primario) a ganglios linfáticos o a órganos y tejidos.
4. Distante: Es cáncer que se ha diseminado desde el sitio primario a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes.
5. Desconocido: Se usa para describir casos para los que no hay información suficiente que indique una etapa o estadio.

3.2.13. Diagnóstico

El cáncer es una enfermedad más a la hora de realizar su diagnóstico, se utilizan las mismas pruebas que para diagnosticar otras enfermedades. Cuando un paciente acude a consulta por alguna molestia o síntoma, el médico antes de realizar cualquier prueba, elabora una historia clínica. Esta incluye los antecedentes familiares y personales del paciente y sus hábitos de vida. La historia clínica, junto con la exploración física, permiten obtener una serie de datos que hagan sospechar la existencia de un cáncer o de cualquier otro problema de salud. En función del resultado de la exploración y según los posibles diagnósticos, el médico propondrá -si fuera necesario- la realización de una serie de pruebas. El objetivo es obtener la información necesaria para diagnosticar el problema de salud, y confirmar que produce los síntomas por los que el paciente acude a consulta.

No siempre es posible diagnosticar precozmente un cáncer debido a:[28]

- a) Durante las primeras fases, el cáncer no se manifiesta, no da síntomas (asintomático).
- b) No en todos los tumores puede realizarse pruebas en la población sana que diagnostiquen lesiones premalignas.

Los métodos diagnósticos se pueden clasificar en diferentes grupos, según las técnicas en que se basan:

1. Pruebas analíticas: analizan componentes de diferentes partes del organismo (sangre, orina...).

2. Pruebas de imagen: permiten obtener imágenes del interior del cuerpo.
3. Estudio de tejidos: para ello es preciso obtener una muestra de los mismos a través de la biopsia o de la citología. Consiste en estudiar las células de los tejidos sospechosos y confirmar si existe malignidad o no.

Existe gran diversidad de pruebas diagnósticas que pueden ser utilizadas. Las pruebas diagnósticas utilizadas en medicina son comunes a muchas enfermedades.

1. Pruebas analíticas

Generalmente, estas pruebas son el primer paso para el estudio del paciente. Se solicitan en función de los síntomas que presenta, o según la sospecha diagnóstica que tiene el médico.[28]

- a) Análisis de sangre. Cuando, en un análisis de sangre, aparecen valores anormales, tanto por exceso como por defecto, es un claro indicio de que algo no está funcionando correctamente.
- b) Análisis de orina.
- c) Análisis del líquido cefalorraquídeo (líquido que baña las estructuras nerviosas).
- d) Análisis del líquido pleural (líquido contenido entre las dos capas de la pleura (membrana que envuelve los pulmones).
- e) Análisis de heces.
- f) Análisis del exudado nasofaríngeo (mucosidad existente en la parte posterior de las fosas nasales).

Además, se pueden determinar los marcadores tumorales (ver Tabla 4).

Tabla 4. Marcadores tumorales de uso frecuente		
Marcador	Un aumento en el nivel puede indicar:	Útil para:
CEA (antígeno carcinoembrionario)	Cáncer de mama, colorrectal o pulmonar	Monitorizar o tratar pacientes con una enfermedad conocida
PSA (antígeno prostático específico)	Cáncer prostático, hipertrofia prostática benigna	Cribado para el cáncer prostático, cuando se le combina con un examen rectal; monitorizar la respuesta al tratamiento y la recurrencia
HCG (gonadotropina coriónica humana)	Tumores de células germinales (testicular, ciertos tipos de cáncer ovárico, otros), embarazo	Diferenciar los tumores de células germinales
AFP (alfa – fetoproteína)	Tumores de células germinales, cáncer hepático, enfermedad hepática benigna, embarazo	Diferenciar los tumores de células germinales
CA – 125 (antígeno)	Cáncer ovárico, colorrectal o gástrico	Monitorizar la respuesta al tratamiento
CA – 15 – 3 (dos antígenos)	Cáncer de mama, recurrente o metastásico	Monitorizar la recurrencia de la enfermedad
CA – 19 – 9 (antígenos)	Cáncer pancreático, colorrectal o gástrico; enfermedad intestinal y biliar inflamatoria	Monitorizar la respuesta al tratamiento
CA – 72 – 4 (antígenos)	Cáncer ovárico, colorrectal o gástrico	Detectar la enfermedad primaria y monitorizar la evolución del tratamiento
CA – 242	Cáncer pancreático	Monitorizar el avance de la enfermedad, cuando se le combina con el antígeno CA – 19 – 9

Los marcadores tumorales son sustancias que a menudo pueden descubrirse en cantidades mayores que las normales en la sangre, orina, o tejidos del cuerpo de algunos pacientes con ciertos tipos de cáncer. Los marcadores tumorales son producidos por el propio tumor o por el cuerpo como respuesta a la presencia de cáncer o ciertas condiciones benignas (no cancerosas).[32]

La medición del nivel de los marcadores tumorales puede ser útil para el diagnóstico de algunos tipos de cáncer, cuando se realiza en combinación con otras pruebas. Por si solos, no permiten confirmar o descartar un diagnóstico de cáncer.

Esto es porque:

- a) El nivel de un marcador tumoral puede elevarse en personas con tumores benignos.
- b) El nivel de un marcador tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente si se encuentran en la etapa temprana de la enfermedad.

Suelen ser de utilidad para controlar la evolución de un paciente una vez diagnosticado y tratado. Una elevación de los marcadores puede significar la reaparición del tumor, por lo que es preciso realizar nuevas pruebas diagnósticas para confirmarlo o descartarlo.

En una persona en tratamiento, el descenso de estos valores indica una buena respuesta al mismo.

2. Pruebas de imagen

Estas pruebas permiten obtener imágenes del interior del cuerpo. Son importantes a la hora de determinar la localización, tamaño y extensión de la enfermedad.

- a) La radiografía (RX): es la prueba más conocida. Se realiza mediante un aparato emisor de rayos X. Estos atraviesan los diferentes órganos y partes del cuerpo que se quieren valorar. Los rayos X se absorben en diferentes grados dependiendo de las estructuras que atraviesan. Las radiaciones que han atravesado el organismo, impresionan una placa dando lugar a una radiografía. Las radiografías ofrecen imágenes distintas según los órganos. Los huesos, por ejemplo, aparecen como imágenes muy blancas mientras que las zonas con aire (como los pulmones) son oscuras. Otros tejidos aparecen con diferentes tonalidades de gris.

Se pueden realizar radiografías de distintas zonas del cuerpo, siendo una de las más frecuentes la mamografía. Las radiografías de contraste se utilizan para obtener imágenes más claras o visualizar algunos órganos. Para realizarla se administran una variedad de sustancias llamadas contrastes. Por ejemplo, cuando se quiere observar

el tubo digestivo, (esófago, estómago, etc.) el paciente toma una sustancia (papilla) que contiene bario en su composición. En la radiografía se aprecia una imagen intensamente blanca, que permite ver las posibles alteraciones de la zona estudiada. Se consigue así una imagen más nítida y clara que en la radiografía normal.[28]

- b) Tomografía Computerizada (TC o escáner): utiliza la misma técnica de las radiografías para obtener imágenes de gran precisión y resolución. En este caso, la fuente que emite las radiaciones y el detector que permite formar la imagen, giran alrededor del cuerpo de la persona. Mediante un aparato conectado a un sistema informático, se obtienen imágenes en forma de cortes transversales de la zona del cuerpo a estudiar.

La imagen obtenida se compone de diferentes planos del interior del paciente. Permite distinguir, con gran resolución, posibles alteraciones o tumores. A veces, es necesario administrar un contraste para mejorar la visión de algunas estructuras (por ejemplo, las vías urinarias). Es preciso que durante su realización, el paciente esté recostado en una camilla, que se introduce en un cilindro de gran tamaño. Allí tiene que permanecer inmóvil durante un tiempo variable dependiendo de la zona a explorar.[28]

- c) Resonancia Magnética Nuclear (RNM): Se trata de una prueba muy similar al escáner pero no emplea rayos X. La obtención de las imágenes se consigue empleando campos magnéticos. Permite ver con mayor claridad, precisión y contraste cualquier alteración existente, sobre todo en algunos órganos o tejidos de densidad similar (por ejemplo, tendones y músculos).

Durante su realización el paciente permanece acostado en la camilla. Esta se introduce en un cilindro de gran profundidad, que en pacientes más sensibles puede provocar una sensación de claustrofobia. Mientras dura la prueba (aproximadamente 30 minutos) el aparato emite una serie de ruidos que pueden llegar a ser molestos. Sin embargo, aunque la prueba puede resultar incómoda no es una prueba dolorosa.[28]

- d) Gammagrafía: Para su realización es necesario administrar al paciente unas sustancias radioactivas, que se llaman radioisótopos. Se utiliza para el estudio de

diferentes partes del cuerpo, para lo que se utilizan diferentes tipos de isótopos (yodo para la gammagrafía tiroidea, tecnecio para la gammagrafía ósea, etc.)

Estos compuestos se introducen en el cuerpo del paciente (por boca o por inyección intravenosa) y son captados por las células del órgano o tejido específico que se quiere estudiar. Tras esperar un tiempo determinado, según cada caso, el paciente se coloca ante un detector especial.

La radioactividad se mide por medio de una cámara que capta las radiaciones y un complejo sistema informático produce un mapa del órgano o tejido estudiado. Esta imagen permite conocer si existe alguna alteración, no sólo anatómica o morfológica, sino en el funcionamiento de las células. Es una prueba muy sensible, que permite ver lesiones muy pequeñas que en otras pruebas no son posibles de observar.[28]

- e) Tomografía SPECT y Tomografía PET: Son dos tipos de pruebas diagnósticas basadas en la misma técnica que la gammagrafía. Difieren en que utilizan un tipo especial de isótopos. Se realizan sólo en algunas circunstancias especiales (para estudio de órganos y lesiones que son más difíciles de ver con otras técnicas, como puede ser el cerebro). En oncología se utilizan cada vez más para valorar la extensión de la enfermedad o para diferenciar lesiones benignas de malignas.[28]
- f) Ecografía es una prueba diagnóstica que permite obtener imágenes procedentes de ecos sonoros. Consta de un emisor de ultrasonidos, que se aplica sobre el cuerpo, cerca de la zona que se quiere explorar. En función de las diferentes densidades de los órganos y tejidos que las ondas atraviesan, estas son reflejadas o absorbidas. Las ondas sonoras reflejadas, son recogidas por un aparato que las transforma en una imagen que se muestra en un monitor de televisión.

La persona debe permanecer acostada mientras le aplican sobre la zona a estudiar una sonda que es emisora y captadora a la vez de los ultrasonidos. Este transductor se desliza sobre la superficie corporal. El aire es un mal conductor de los ultrasonidos, por lo que, para evitar las irregularidades de la superficie se aplica un gel, que impide la separación entre la piel y la sonda. Requiere de personal bien entrenado para su interpretación, porque no es una imagen de tipo fotográfico.[28]

g) Endoscopia es la introducción en el interior del cuerpo de un tubo largo y flexible con luz y una pequeña cámara en el extremo. El especialista observa, a través de un monitor de televisión, todas las zonas por las que pasa este tubo.

Este sistema permite ver directamente el interior de un órgano o cavidad. Para introducirlo pueden usarse orificios naturales (boca en una gastroscopia, por ejemplo.) A veces, es preciso realizar una pequeña incisión o corte para introducir el endoscopio en la cavidad que se precisa observar (por ejemplo, a nivel del ombligo en la laparoscopia, para explorar la cavidad abdominal). Unido a este tubo, un complejo sistema de accesorios de pequeño tamaño, permite realizar pequeñas intervenciones.[28]

3. Estudio de Tejidos

Cuando los resultados de las distintas pruebas analíticas y por imagen indican la existencia de una lesión sospechosa de malignidad, es necesario confirmar o descartar que se trate de un cáncer. Tan importante como conocer el órgano donde está asentado el tumor, es conocer el tipo de célula que lo forma, para ello, es necesario tomar una muestra o bien de las células o del tejido.[28]

Si se toma una muestra de células se denomina citología: se puede obtener por raspado de la lesión sospechosa, como en el caso de la citología de cérvix o cuello de útero, o bien obtenerla por medio de la punción de la lesión (PAAF- punción aspiración con aguja fina de quiste ovárico, por ejemplo).

Si se toma una muestra de tejido se llama biopsia. Puede quitarse una pequeña parte del tumor o, si la lesión es muy pequeña o superficial, puede extirparse en su totalidad.

3.2.14. Tratamiento

El tratamiento del cáncer es multidisciplinario, es decir, las distintas modalidades terapéuticas se combinan para proporcionar al enfermo el plan de tratamiento más adecuado que permita aumentar las posibilidades de curación de la enfermedad.

Generalmente en el tratamiento del cáncer se siguen unos protocolos, los cuales son un conjunto de normas y pautas (plan de tratamiento) que se establecen, basándose en la experiencia científica, para el tratamiento de una enfermedad.

Estos protocolos, que se emplean de forma generalizada en todos los hospitales, recogen las indicaciones o limitaciones del tratamiento en función de una serie de factores:[28]

Relacionados con el tumor:

1. El tipo de tumor.
2. La localización y el tamaño.
3. La afectación de los ganglios o de otros órganos.

Relacionados con el paciente:

1. La edad.
2. El estado general de salud.
3. Otras enfermedades importantes.
4. El deseo del propio paciente.

Las principales modalidades de tratamiento son: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Aunque, también puede administrarse otro tipo de terapias específicas para algunos tumores como la hormonoterapia, la inmunoterapia, el tratamiento con láser, etc.

La respuesta al tratamiento puede ser:[22]

- a) Completa: Si se ha producido la desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad.
- b) Parcial: Si existe una disminución mayor del 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- c) Objetiva: Es la respuesta completa o parcial.

- d) Progresión: Si aparece cualquier lesión nueva o existe un aumento mayor del 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables.
- e) Estable: Si existe crecimiento o reducción del tumor que no cumple ninguno de los criterios anteriores.

El médico puede usar un método o una combinación de métodos, dependiendo del tipo y ubicación del cáncer, de si la enfermedad se ha extendido, la edad y salud general del paciente y de otros factores. Puesto que el tratamiento para el cáncer puede dañar también células y tejidos sanos, con frecuencia causa efectos secundarios. Algunos pacientes se pueden preocupar de que los efectos secundarios sean peores que la enfermedad. Sin embargo, los pacientes y los médicos discuten generalmente las opciones de tratamiento comparando los beneficios probables de destruir las células cancerosas y los riesgos de efectos secundarios posibles. Los médicos pueden sugerir formas de reducir o eliminar los problemas que se pueden presentar durante y después del tratamiento.[23]

Algunas preguntas que debe hacer el paciente al médico acerca de su tratamiento: [33]

1. ¿Por qué recomienda este tratamiento?
2. ¿Cuáles son los efectos secundarios?
3. ¿Luego del tratamiento, cuánto tiempo necesito para volver al trabajo y cuándo puedo continuar con mis actividades?
4. ¿Cuándo sabré si el tratamiento ha funcionado?
5. ¿Hay algo que yo pueda hacer antes, durante y después del tratamiento?
6. ¿Debo tener más de un forma de tratamiento?
7. ¿Dónde se llevará a cabo el tratamiento?
8. ¿Cuánto cuesta, esta cubierto por el seguro o por mi seguro privado?
9. ¿Si lo decido puedo tener una segunda opinión, puede usted referirme a otro profesional?

Cirugía

La cirugía suele ser el principal tratamiento para determinados tumores. Hace unas décadas era un tratamiento agresivo, ya que su finalidad era eliminar el tumor con la mayor cantidad de tejido sano de alrededor para eliminar todas las células tumorales.

Actualmente con el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas es posible intervenir de forma satisfactoria a multitud de enfermos, conservando, la mayoría de las veces, el órgano donde se asentaba el tumor y su función (cirugía conservadora). Está indicada en los cánceres que no se han extendido a otros órganos. También tiene un papel muy importante en el diagnóstico y estudio de extensión de la enfermedad.[28]

En función de sus objetivos puede ser:

1. Preventiva: Se emplea para extirpar lesiones que con el tiempo pueden llegar a ser malignas.
2. Diagnóstica: Se extirpa una muestra de tejido para analizarla al microscopio (biopsia) y descartar o confirmar que la lesión sea un cáncer.
3. De estadiaje: Permite conocer la extensión del tumor.
4. Curativa: Se extirpa todo el tumor con tejido sano de alrededor. Su intención es curar el cáncer.
5. Paliativa: Se utiliza para tratar alguna complicación del tumor y disminuir los síntomas que ocasiona.
6. Reparadora: Su objetivo es restaurar la apariencia y/o la función de un órgano tras la realización de la cirugía curativa.

Radioterapia

La radioterapia es el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento, local o locorregional, de determinados tumores.

Aproximadamente, seis de cada diez enfermos de cáncer reciben radioterapia como parte importante de su tratamiento. Puede administrarse asociada a otras terapias (cirugía y/o quimioterapia) o como tratamiento único.

En función de cómo se administre la radiación la radioterapia puede ser de dos tipos:[28]

1. Externa: Consiste en la administración de las radiaciones desde el exterior mediante unos equipos que generan la radiación (aceleradores lineales). En ningún momento contactan con el paciente. Antes de iniciar el tratamiento es preciso realizar una planificación o simulación del mismo. En ella se determina la zona de tratamiento, la dosis total, el número de sesiones en las que se reparte dicha dosis y la postura más

correcta en la que se situará al enfermo. La mayor parte de las veces las sesiones se administran durante cinco días a la semana, descansando dos. Este descanso, generalmente coincide con el fin de semana. La administración del tratamiento no es dolorosa. En ningún caso el paciente emite radiaciones.

2. Interna: Consiste en la administración de la radiación a través de materiales radiactivos (isótopos) con distintas formas, que se introducen en el organismo muy próximos o en contacto con el tumor. Para llevar a cabo el implante es preciso administrar algún tipo de anestesia. Puede apreciarse una ligera molestia en la zona del implante, aunque, generalmente, desaparece a los pocos días de finalizar el tratamiento. Una vez que se extraen los materiales radiactivos el paciente no emite ningún tipo de radiación. Los efectos secundarios de la radioterapia son cada vez menos frecuentes y más tolerables debido, fundamentalmente, a la mejora de las técnicas empleadas. Dependerán, en gran medida, de la zona donde se administre el tratamiento. El tratamiento con radioterapia siempre es individualizado. Cada enfermo tendrá su tratamiento específico, distinto al de otro paciente.

Quimioterapia

Es una de las modalidades terapéuticas más empleada en el tratamiento del cáncer. Su objetivo es destruir, empleando una gran variedad de fármacos, las células que componen el tumor con el fin de reducir y/o eliminar la enfermedad.

A los fármacos empleados en este tipo de tratamiento se les denomina fármacos antineoplásicos o quimioterápicos.

Este tratamiento se administra en forma de ciclos. Un ciclo consiste en la administración de los fármacos durante uno o varios días, seguido de un tiempo variable de descanso, que suele oscilar entre una y cuatro semanas.

Dependiendo del tipo de cáncer y de los fármacos que se vayan a emplear, la quimioterapia puede administrarse en forma de tabletas (por vía oral) o inyectando la medicación en una vena (intravenosa).

Generalmente, cuando el tratamiento se administra por vía intravenosa, el paciente acude al hospital de día para su administración. Tras unas horas, éste puede irse a su domicilio hasta

el próximo ciclo y seguir realizando el mismo tipo de vida que antes de iniciar la quimioterapia. La duración total del tratamiento y sus efectos secundarios dependen de una serie de factores como son el tipo de tumor, la respuesta del tumor al tratamiento y el tipo de quimioterapia empleada.[28]

Los agentes empleados en las terapias oncológicas pueden dividirse en varias categorías en función de cómo funcionan y cómo afectan a las células malignas. Conociendo en qué momento del ciclo celular actúan y qué actividad concreta bloquean para frenar la multiplicación de la enfermedad, los científicos pueden decidir qué fármaco actuará mejor sobre cada tipo de tumor, si deben combinarse varios de ellos para lograr una mayor eficacia, si se puede emplear conjuntamente con algún otro tipo de medicamento e incluso cuándo debe administrarse para lograr el efecto deseado.[34]

- a) Agentes alquilantes (cisplatino, carboplatino, clorambucil, busulfano): Estos actúan directamente sobre el ADN para evitar que las células enfermas sigan reproduciéndose. Son eficaces en el tratamiento de leucemias crónicas, linfomas no Hodgkin, así como para quienes padecen la enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y ciertos tumores de pulmón, mama y ovario.
- b) Nitrosureas (carmustina o lomustina, por ejemplo): Este segundo grupo de fármacos actúa de forma similar a los agentes alquilantes, entorpeciendo la actividad de las enzimas encargadas de reparar el ADN. Se emplean generalmente en el tratamiento de tumores cerebrales o de melanomas malignos.
- c) Antimetabolitos: Se trata de agentes que se combinan con el ADN celular para modificar la estructura de las células, de manera que estas mueren al no poder seguir reproduciéndose normalmente. Este tipo de fármacos, entre los que se incluyen, por ejemplo, 5-fluoracilo o el metoxato, se administra a enfermos que padecen tumores de mama, ovario o bien en el tracto gastrointestinal y también a pacientes que padecen leucemia crónica.
- d) Antibióticos antitumorales (doxorubicina, mitoxantrona etc.): No funcionan igual que los antibióticos empleados en el caso de infecciones, sino que por su mecanismo de acción alteran la membrana que rodea a las células y bloquean el proceso por el que las células se multiplican.

- e) Inhibidores mitóticos: Desde el paclitaxel hasta el docetaxel, estas sustancias derivan de productos naturales y son capaces de frenar el proceso de reproducción celular así como la acción de las enzimas responsables de la reproducción celular.
- f) Inmunoterapia: En este grupo se incluyen todos aquellos medicamentos capaces de estimular el sistema inmune del propio paciente para que éste sea capaz de reconocer y combatir las células enfermas. Algunos expertos los consideran una forma diferente de tratamiento al margen de la quimioterapia. La primera evidencia de “inmunoterapia” data de principios del siglo XXI, cuando William Cloey, un cirujano neoyorquino apreció una regresión espontánea del sarcoma entre aquellos de sus pacientes que habían padecido previamente una infección bacteriana.

Otros tratamientos

Existen otras terapias que, aunque con menor frecuencia, se emplean en el tratamiento del cáncer. Generalmente están indicados en tumores o circunstancias de la enfermedad muy concretas.

Algunas de estas terapias son las siguientes:[28]

- a) Hormonoterapia: Se emplea en aquellos tumores que crecen por el estímulo de alguna hormona. A estos cánceres se las denomina hormono-dependientes y los más representativos son el de mama y el de próstata.
Esta modalidad consiste en el empleo de determinadas hormonas para detener o disminuir el crecimiento del tumor.
- b) Inmunoterapia: Es un tratamiento que consiste en utilizar el sistema de defensa (sistema inmune) para destruir las células tumorales. Esto se consigue bien estimulando el propio sistema inmune o bien introduciendo en el organismo sustancias elaboradas en un laboratorio, semejantes a las del sistema inmune, capaces de controlar la enfermedad.
- c) Radioterapia intraoperatoria. Consiste en la administración de la radiación durante la misma cirugía, directamente en la zona del tumor. Se emplea en el tratamiento de tumores abdominales. Con esta técnica se reduce la dosis de radiación en los tejidos normales.

- d) Radioterapia esterotáxica: Consiste en la administración, de forma muy precisa, de altas dosis de radiación en zonas muy pequeñas. Se suele emplear en el tratamiento de tumores cerebrales muy pequeños.
- e) Cirugía con láser: Consiste en la emisión de un rayo de luz muy potente y focalizado, que permite la destrucción del tumor. Se emplea en el tratamiento de lesiones premalignas o como tratamiento paliativo en algunos tumores.
- f) Crioterapia: Consiste en la destrucción del tumor por frío, empleando nitrógeno líquido. Generalmente se emplea en el tratamiento de lesiones premalignas o en el tratamiento de algunos tumores en fases muy localizadas.

3.2.15. Prevención

Aunque la causa del cáncer es desconocida en muchos casos y multifactorial en otros, se conoce unos factores de riesgo, que aumentan la probabilidad de padecer cáncer y que deberían evitarse, como por ejemplo el tabaquismo. Se estima que hasta un 50% de los cánceres podrían ser evitables.[22]

La población en general debe recibir educación sanitaria a través del uso apropiado de los medios de comunicación social, prensa, radio y televisión, en campañas informativas bien planeadas, reforzadas por la edición de carteles, folletos, etc., que hagan llegar de forma claramente inteligible para todos los aspectos más importantes acerca de nuestros conocimientos sobre la enfermedad, su naturaleza, sus causas, sus posibilidades de prevención, la importancia de su detección y diagnóstico precoz y las posibilidades reales de curación. La base de estos programas informativos es, en definitiva, conseguir un cambio importante de comportamiento de la población y aunque no pueden producir resultados inmediatos, sí que deben ser insistentes y aclaratorios para la población de cara a conseguir logros en el futuro. No obstante, sin una adecuada Educación para la Salud resulta difícil modificar la conducta de los individuos, razón esta última que lleva al fracaso de muchas campañas de prevención de enfermedades como el cáncer.[1]

Parece, pues, que el cáncer es una enfermedad cuya etiología podría asociarse a múltiples factores de diversa índole, donde la prevención podría jugar un papel particularmente relevante.

Se han definido tres estrategias de prevención:[1]

1. La prevención primaria es la prevención de un estado específico no deseable. Se lleva a cabo antes de que surja la enfermedad y tiene por misión impedir su aparición. Es el tipo de intervención más deseable. La prevención primaria incluye acciones contra los factores de riesgo de la enfermedad en la comunidad mediante la modificación de los estilos de vida y las características ambientales, así como sus determinantes sociales y económicos (estrategia de población) y la identificación y el manejo de los factores de riesgo en los sujetos que están especialmente expuestos (estrategia de alto riesgo).

Educación y hábitos saludables:[22, 23]

- a) Dejar de fumar, salva y prolonga la vida, más que cualquier actividad de salud pública.
 - b) Dieta saludable, escoger alimentos con menos grasa y comer más verduras, frutas y grano integral.
 - c) Evitar la exposición al sol, evitar los rayos dañinos del sol, usar protector solar y ropa que protege la piel.
 - d) Hablar con el médico sobre los posibles beneficios de medicamentos que se ha comprobado reducen el riesgo de que se presenten algunos tipos de cáncer.
2. La prevención secundaria se desarrolla una vez que se ha producido una afección o enfermedad y consiste en reducir los síntomas y combatirlos para suprimir el comienzo de la misma o minimizar su gravedad. El objetivo de la prevención secundaria es la detección de las personas en las primeras fases de la enfermedad (antes de que se manifieste con síntomas o signos) y su correcto tratamiento, para reducir la prevalencia de la enfermedad y la incapacidad que origina.

La prevención terciaria se lleva a cabo algún tiempo después de que la enfermedad se haya declarado y su objetivo es evitar complicaciones y futuras recaídas.

La prevención es, en este sentido, toda acción encaminada en cada uno de estos tres niveles y las soluciones para responder a los mismos pasan por ser primeramente médicas,

como síntomas de diagnóstico y luego también psicosociales, como son la ayuda al individuo y sus familiares.

En el caso del cáncer, la estrategia de prevención incluye medidas de prevención primaria. Entre el 80% y el 90% de los tumores malignos se originan por agentes exógenos y entre el 50% Y el 80% de éstos son productos químicos y agentes físicos. Por lo tanto, el conocimiento de los agentes etiológicos y la determinación de los grupos de riesgo hace pensar que muchos casos de cáncer se pueden evitar eliminando los agentes cancerígenos o contrarrestando su acción.

Aunque pueden evitarse muchos factores de riesgo, algunos, como las afecciones heredadas, no se pueden evitar. No obstante, es útil tenerlas en cuenta. Es también importante recordar que no todas las personas que tienen un factor particular de riesgo de cáncer en realidad padecerán la enfermedad; de hecho, la mayoría no la padecen. Las personas que tienen una mayor probabilidad de verse afectadas por el cáncer pueden ayudar a protegerse evitando los factores de riesgo siempre que sea posible y examinándose regularmente para que, si se presenta el cáncer, se pueda detectar y tratar temprano. El tratamiento es con frecuencia más efectivo cuando el cáncer se detecta temprano.[23]

A nivel de prevención secundaria, se debería determinar en qué tipos de tumores es útil la prevención secundaria para aplicarla a toda la población. Debe ser utilizada ya, por ejemplo, para la detección precoz del cáncer de cuello uterino (citología exfoliativa de Papanicolau), del cáncer de mama (autoexploración y mamografía) y del cáncer colorrectal (prueba de hemorragias ocultas, tacto rectal).

3.3. CÁNCER DE MAMA

3.3.1. Anatomía de la mama

La mama, definida como una glándula de secreción externa de tipo apocrino, cuyo origen es similar al de las glándulas sudoríparas, es un órgano dinámico que cambia de forma y estructura en las sucesivas etapas de la vida debido a una extraordinaria influencia endocrina, desde el crecimiento puberal hasta la involución posmenopáusica, siendo asiento de numerosas afecciones benignas y malignas que revisten gran importancia por su gran incidencia en la clínica diaria.[35]

La mama es una glándula localizada en la pared torácica, formada principalmente por tejido adiposo; la piel que la cubre contiene folículos pilosos y glándulas sudoríparas y sebáceas. El área pigmentada alrededor del pezón se conoce como areola; ésta contiene glándulas sebáceas que secretan un lubricante durante la lactancia. Las bandas fibrosas llamadas ligamentos suspensorios de Cooper pasan desde la piel hacia los músculos subyacentes, a través de los tejidos glandular y adiposo, sirviendo de sostén a la mama.

El tejido glandular está constituido por 15 a 20 lóbulos dispuestos en un patrón radial, capaces de producir leche y que se conectan con los conductos que drenan el pezón.[30] Dentro de cada lóbulo hay unos lobulillos que terminan en docenas de diminutos bulbos que pueden producir leche. Los lóbulos, lobulillos y bulbos están unidos por unos finos conductos denominados ductos, estos ductos desembocan en el pezón. La grasa rellena los espacios existentes alrededor de los lóbulos y los ductos. La mama está separada de las costillas por tejido muscular (ver Figura 10) .[36]

Figura 10. Anatomía de la glándula mamaria

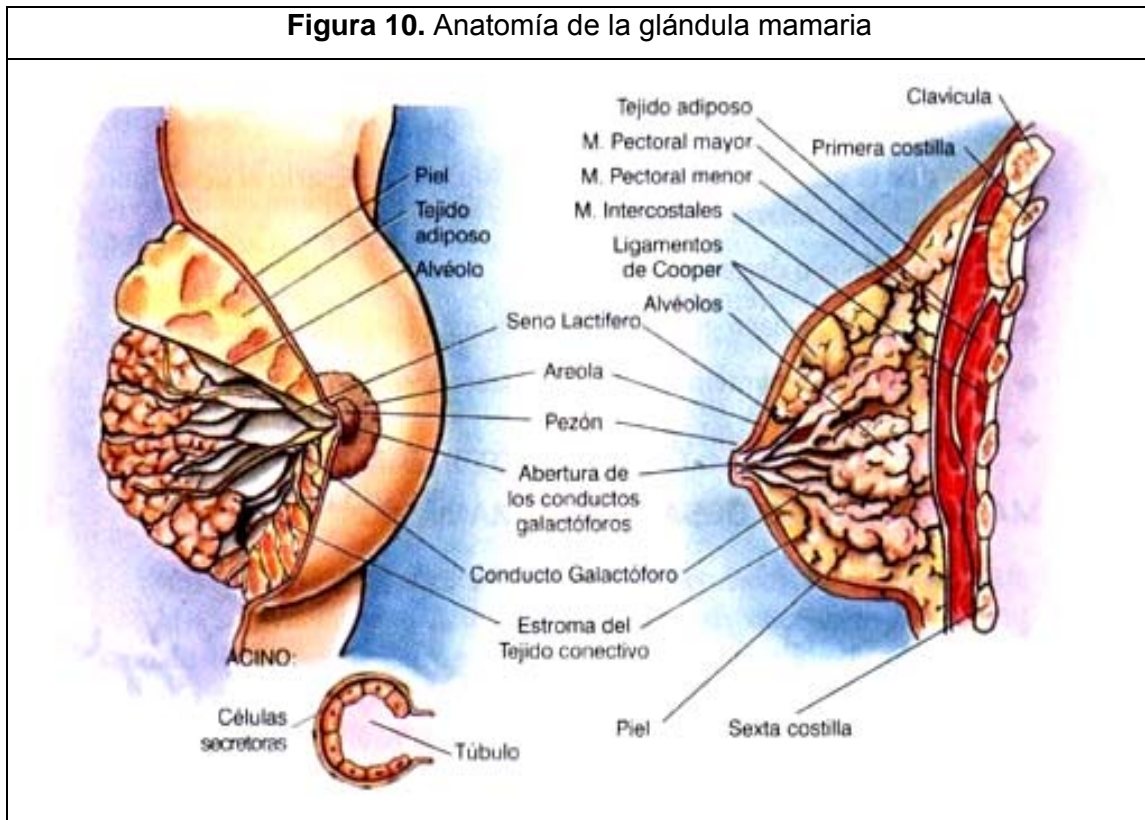


Imagen tomada de: http://encolombia.com/lactancia_anatomia23.htm

Los lóbulos, separados por bandas fibrosas de tejido conectivo, irradian desde la papila mamaria o pezón y ulteriormente se subdividen en numerosos lobulilloso. Esas bandas fibrosas que conectan con la dermis con los ligamentos suspensorios de Cooper. En el tejido conectivo denso de los espacios interlobulillares existe una gran cantidad de tejido adiposo. El tejido conectivo intralobulillar es mucho menos denso y contiene menos grasa.

Las glándulas tubuloalveolares, derivadas de las glándulas sudoríparas modificadas en la epidermis, descansan en el tejido subcutáneo. Cada lóbulo de la glándula mamaria termina en un conducto galactóforo (2 a 4 mm de diámetro) que desemboca a través de un orificio estrecho (0.4 a 0.7 mm de diámetro) en el pezón.

Debajo de la aréola cada conducto posee una porción dilatada, el seno galactóforo. Cerca de sus desembocaduras los conductos galactóforos están revestidos por epitelio escamoso estratificado. El revestimiento epitelial del conducto muestra una transición gradual hasta que se convierte en dos capas de células cúbicas en el seno galactóforo y luego se transforma en una capa única de células cilíndricas o cúbicas en todo el resto del sistema ductal.

Las células mioepiteliales de origen ectodérmico están localizadas dentro del epitelio entre las células epiteliales superficiales y la lámina basal. Estas células, dispuestas en una malla similar a una canasta, están presentes en la porción secretoria de la glándula pero se observan más claramente en los conductos de mayor calibre. Las células mioepiteliales contienen miofibrillas y son muy similares en su citología a las células de músculo liso.

Con el microscopio óptico las células epiteliales típicamente se ven fijadas a una capa subyacente denominada membrana basal. Con el microscopio electrónico es posible identificar la subestructura de la membrana basal.

La capa interna de esta membrana se denomina lámina basal. En la glándula mamaria las células parenquimatosas de las glándulas tuboloalveolares, así como las células epiteliales y mioepiteliales de los conductos, descansan sobre una membrana basal o lámina basal. La integridad de esta capa de sostén es importante en la evaluación de las piezas de biopsia de tejido mamario. Los cambios de la membrana basal tienen implicaciones significativas en la vigilancia inmune, la transformación, la diferenciación y las metástasis.

La morfología de la porción secretoria de la glándula mamaria varía mucho con la edad y durante el embarazo y la lactancia. En la mama inactiva el componente glandular es escaso y consiste principalmente en elementos ductales. La mayoría de los investigadores piensan que las unidades secretorias de la mama inactiva no están organizadas como alvéolos y sólo consisten en conductillos. Durante el ciclo menstrual la mama inactiva experimenta cambios cíclicos leves. Al comienzo del ciclo los conductillos aparecen como cordones con una luz escasa o inexistente. Durante la estimulación estrogénica, aproximadamente en el momento de la ovulación, la altura de las células secretorias aumenta, la luz de los conductillos se hace evidente a medida que se acumulan pequeñas cantidades de secreciones y se acumulan lípidos y lípidos en el tejido conectivo. Luego, en ausencia de una estimulación hormonal continua, la glándula regresa a un estado más inactivo durante todo el resto del ciclo.[37]

Durante el embarazo, al prepararse para la lactancia, las glándulas mamarias sufren una proliferación y un desarrollo espectaculares. Estos cambios del tejido glandular se acompañan de reducciones relativas en la cantidad del tejido conectivo y adiposo. A medida que la mama se desarrolla en respuesta a la estimulación hormonal el componente fibroso del tejido conectivo es invadido por células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. El desarrollo del tejido glandular no es uniforme y en un solo lobulillo pueden observarse distintos grados de desarrollo.

Cada mama contiene vasos sanguíneos y linfáticos. Estos últimos transportan un fluido incoloro llamado linfa y desembocan en unas estructuras pequeñas parecidas a una judía que son los ganglios linfáticos. En la axila (debajo del brazo), encima de la clavícula y en el tórax se hallan agrupaciones de ganglios linfáticos. También se localizan en otras partes del cuerpo.[36]

Existe un amplio abastecimiento linfático y vascular. El tejido de la mama se extiende hasta la clavícula, el esternón, el músculo dorsal ancho y hacia arriba dentro de la axila. Los ganglios linfáticos drenan cerca del 60% de la linfa proveniente de la mama. Están distribuidos desde la región inferior de la axila, en el borde lateral del músculo pectoral menor (nivel I), hacia la parte media por detrás del pectoral menor (nivel II), y por encima del borde interno del pectoral menor (nivel III).

Los ganglios linfáticos localizados entre los músculos pectorales mayor y menor se conocen como ganglios de Rotter. El resto de la linfa se drena desde los ganglios internos de la mama.[30]

3.3.2. Fisiología de la mama

Feto y neonato

Las células epiteliales provenientes del área destinada a convertirse en la aréola proliferan en el mesénquima subyacente al comienzo de la vida fetal. Los cordones de células forman conductos que se conectan con el pezón y se rodean de células mioepiteliales. Los conductos sufren gemación y, en el momento del nacimiento, la glándula mamaria consiste en un sistema ramificado de conductos que convergen como una ampolla sobre los pezones, con evidencias de actividad secretoria en los alvéolos en gemación. En efecto, en los neonatos y las neonatas es frecuente observar la secreción mamaria de un líquido claro similar al calostro que comienza entre el quinto y el séptimo día después del nacimiento y persiste durante 1 a 7 semanas. La secreción está compuesta por agua, grasas y restos celulares y se cree que es resultado de la combinación de una reducción súbita de los niveles de esteroides placentarios y concentraciones elevadas de prolactina proveniente de la hipófisis del neonato.[37]

Niñez

Al igual que en el feto y el neonato, durante la niñez no se observan diferencias sexuales en el desarrollo mamario. Hay crecimiento isométrico con proliferación del tejido del estroma y elongación de los conductos en proporción con el crecimiento corporal global. No hay desarrollo lobulillar.[37]

Pubertad

Durante la pubertad las mamas ven su crecimiento estimulado por las hormonas sexuales que culmina sobre los 20 años de edad. El desarrollo del tejido adiposo y conectivo aumenta bajo la influencia de otras hormonas como progesterona, prolactina, corticoides y hormona del crecimiento. El primer signo de la adolescencia en las niñas es la aparición del botón mamario, que en las niñas normales comienza entre los 8 y los 13 años de edad (media 10.5 años) y en forma más o menos simultánea con el inicio de la crisis de crecimiento adolescente. Este cambio se correlaciona íntimamente con el aumento de la secreción ovárica de estrógenos y se asocia con el alargamiento y la ramificación de los conductos, con proliferación de los extremos terminales y con el aumento del tejido adiposo y conectivo. En los varones púberes también ocurren cambios areolares con un aumento del diámetro y de la pigmentación.

La mayoría de los varones también muestran un agrandamiento glandular palpable. En promedio estos cambios ocurren aproximadamente un año después de la gemación mamaria en las niñas.[37]

Menstruación

Con la menarca los incrementos cíclicos de los estrógenos y la progesterona producen mayor desarrollo ductal y formación de lobulillos. Estas hormonas también aumentan la proliferación del tejido conectivo que reemplaza al tejido adiposo y brinda sostén a los conductos en desarrollo. Durante el primero o el segundo año que siguen a la menarca las mamas adquieren la estructura madura. El ciclo menstrual se asocia con un volumen mamario fluctuante. Se observa un aumento premenstrual del tamaño, la densidad, la nodularidad y la sensibilidad. La progesterona puede estimular el crecimiento glandular en la fase luteínica; se ha descrito un aumento de la ramificación y la gemación de los conductos en muestras premenstruales obtenidas en autopsias. Las modificaciones del índice mitótico de los componentes glandulares son mayores en la fase luteínica que en la fase folicular. Además, el incremento premenstrual del volumen mamario ocurre como un aumento del

tamaño de los lobulillos sin que existan indicios de proliferación epitelial. Ulteriormente se observa congestión del estroma, los lobulillos y los conductos con un aumento del tamaño de los conductos y los ácinos a medida que se dilatan los espacios lumbinales. De allí en más el epitelio se vuelve vacuolado y el estroma adquiere un aspecto laxo con infiltración de líquido sin proteínas y de células plasmáticas y linfoides. Esta congestión y edema progresivos del parénquima ceden con el inicio de la menstruación.[37]

Embarazo

Los niveles elevados de estrógenos, progesterona, prolactina y cerca del término, lactógeno placentario humano, producen un aumento notable en el crecimiento mamario. La mama aumenta de tamaño, la piel de la aréola se oscurece y las glándulas areolares se vuelven más sobresalientes, el pezón aumenta de tamaño y se encuentra erecto, los conductos y los lobulillos proliferan y aumenta el desarrollo de los alvéolos. Cerca del final del embarazo aparecen vacuolas secretorias en el interior de las células epiteliales y puede haber material secretorio en los conductos; la lactancia no ocurre hasta después del parto. Las estructuras ductales de la glándula mamaria comienzan a desarrollar brotes, aumentan de tamaño y se ramifican al llegar a la tercera semana del embarazo. Durante el primer trimestre comienza la formación alveololobulillar a medida que el árbol ductal se ramifica para formar múltiples alvéolos. Junto con el aumento del tamaño lobulillar el epitelio glandular proliferativo comienza a reemplazar a los componentes de tejido conectivo y de tejido adiposo de la mama. Se presume que estas modificaciones tempranas son desencadenadas por los estrógenos y la progesterona provenientes del cuerpo amarillo.

Durante el segundo trimestre los estrógenos y los progestágenos placentarios estimulan la proliferación de los elementos ductales y los estrógenos favorecen la proliferación y la diferenciación del epitelio alveolar. Estas hormonas, junto con la prolactina, determinan la arborización de las estructuras glandulares para formar los alvéolos. Se desarrolla el sistema alveololobulillar y el epitelio secretorio se vuelve más activo, lo que se evidencia por la acumulación de coloide en el interior de los alvéolos.

En el tercer trimestre aumentan los indicios de actividad secretoria porque se acumulan gotitas de grasa en las células alveolares y el calostro ocupa el espacio alveolar y ductal. El flujo sanguíneo mamario aumenta y las células mioepiteliales se hipertrofian.[37]

Posparto

Una vez expulsada la placenta la glándula mamaria, que había estado expuesta a niveles elevados de prolactina, estrógenos y progesterona, responde al descenso brusco de los estrógenos y la progesterona con la lactancia; la succión es un estímulo esencial. La producción y la erección de leche en las mujeres que amamantan está controlada por arcos reflejos nerviosos originados en terminaciones nerviosas libres del complejo areolar del pezón que estimulan la liberación de oxitocina desde la hipófisis posterior y de prolactina desde la hipófisis anterior.[37]

Lactancia

La lactancia tiende a mantener los cambios ocurridos durante el embarazo. Al inicio de la misma y durante las primeras horas, los repetidos intentos de succión por parte del neonato acaban por provocar la salida de una secreción espesa y amarillenta, rica en colesterol, llamada calostro. La producción de leche en las mamas comienza inmediatamente después del parto. Al cabo de 12 a 24 horas la mama segrega calostro, un líquido espeso al que se atribuyen propiedades laxantes que facilitarían la evacuación del meconio del recién nacido. Pocas horas después la mama deja de producir calostro para secretar leche normal. La composición de la leche normal incluye proporciones elevadas de agua. Aunque podría parecer que esta circunstancia limita el aporte de nutrientes al feto es importante considerar que una osmolaridad elevada no es fácil de equilibrar por parte del riñón del lactante que, en sus primeros meses, debe extraer el agua que necesite de la leche y sin aportes adicionales.

En la leche se encuentran numerosos nutrientes así como vitaminas y minerales y otras sustancias diversas, destacando las inmunoglobulinas. Estas moléculas actúan como anticuerpos que proporcionan al niño una protección importante ante potenciales infecciones. Las llamadas leches maternizadas, elaboradas a partir de leche de vaca, carecen de este componente. Esta es una de las razones por las se recomienda que las madres recurran a la lactancia materna durante, al menos, los primeros cuatro meses de vida. La lactancia materna natural parece reforzar de manera particular el vínculo emocional madre - hijo de una manera tan sólida como primaria, lo que proporciona una satisfacción particular a ambos. De hecho algunas madres prolongan la lactancia de su hijo durante dos años o más, aún a pesar de que el niño toma ya una alimentación muy variada y completa. En teoría, la prolongación de la lactancia tiene además otra consecuencia: durante la misma los niveles

de prolactina en sangre se mantienen elevados, lo que impide que se produzca una secreción adecuada de hormona folículo estimulante FSH y luteínica LH con lo que no se produce la ovulación. Durante ese período la mujer queda funcionalmente infértil de modo que durante la lactancia de un hijo no se produce un nuevo embarazo. En la práctica este mecanismo no se cumple al 100%, de manera que no es eficaz como método anticonceptivo natural.[38]

Involución

Luego del destete del lactante la glándula mamaria retorna a su inactividad. Ya no se sintetiza ni se libera leche, no se estimula la liberación de prolactina y de oxitocina y la actividad secretoria del epitelio lactogénico disminuye. La leche no eliminada aumenta la presión inframamaria y se produce la ruptura alveolar. Los productos secretorios retenidos sufren fagocitosis, la estructura lobulillar se atrofia y las células secretorias se degeneran.[37]

Posmenopausia

La disminución de la secreción ovárica de estrógenos y de progesterona determina una involución progresiva de los componentes ductal y glandular de la mama. La matriz de tejido fibroso circundante aumenta en densidad y el parénquima de la mama es reemplazado por tejido adiposo y del estroma. El contenido de tejido adiposo y de estroma de sostén van disminuyendo en forma progresiva con el envejecimiento, de modo que la glándula mamaria se retrae y pierde su estructura lobulillar, su densidad y su contorno.[37]

3.3.3. Fisiopatología de la mama

La alteración clínica que con mayor frecuencia lleva al diagnóstico es la aparición de un nódulo en la mama. Básicamente, existen cuatro tipos de nódulos: tumores benignos, que suelen tratarse de fibroadenomas; quistes; nódulos fibroquísticos o funcionales, y cáncer de mama.[39]

1. Los fibroadenomas son tumores benignos que contienen elementos epiteliales y estromales, y que pueden ser diminutos o crecer hasta alcanzar un gran tamaño (fibroadenomas gigantes). Es el tumor benigno mamario más frecuente; suelen aparecer en mujeres jóvenes en la adolescencia y en la década de los 20 años. Normalmente estos bultos no causan dolor y la mujer los descubre ella misma.

Los fibroadenomas se sienten gomosos y se pueden mover fácilmente; son el tipo más común de tumores entre las mujeres que tienen alrededor de veinte años. Los fibroadenomas tienen una apariencia típicamente benigna en las mamografías (masas lisas, redondas, con un borde claramente definido) y se pueden a veces diagnosticar con aspiración de aguja fina. Aunque los fibroadenomas no se convierten en malignos, con el embarazo y con la alimentación de pecho se pueden agrandar. La mayoría de los cirujanos piensan que es bueno extraer los fibroadenomas para asegurarse de que son benignos.[40]

2. Los quistes de mama contienen un líquido producido por las células glandulares que revisten su superficie interna. Se presentan con más frecuencia entre las mujeres de 35 a 50 años de edad y a menudo se agrandan y se vuelven sensibles y dolorosos justamente antes del período menstrual. Los quistes se encuentran normalmente en ambos senos. Algunos son tan pequeños que no se pueden palpar; rara vez los quistes pueden tener varias pulgadas de largo. Los quistes normalmente son tratados por observación o por aspiración con aguja fina y pueden verse claramente en las ecografías.[40] No pueden diferenciarse de los tumores sólidos, por ejemplo los fibroadenomas, sólo por medio de la exploración física. La edad es un factor importante para distinguirlos; los quistes suelen aparecer en la cuarta y quinta décadas de la vida, mientras que los fibroadenomas suelen hacerlo en mujeres muy jóvenes. Los quistes y los fibroadenomas son nódulos aislados, bien delimitados, con bordes lisos y suelen ser móviles.

Otros tipos de cambios benignos del seno pueden ser:[40]

Necrosis grasa es el nombre dado a bultos redondos y firmes que no duelen, formados por tejidos grasos dañados y desintegrados. Esta condición ocurre típicamente entre mujeres obesas con senos muy grandes. Generalmente se desarrolla a causa de una magulladura o golpe en el seno, aunque la mujer no pueda recordar la lesión específica. A veces la piel alrededor de los abultamientos se ve roja o magullada. La necrosis grasa puede fácilmente confundirse con cáncer, por lo que tales bultos son extraídos por medio de una biopsia quirúrgica.

Adenosis esclerosante es una condición benigna que implica el crecimiento excesivo de tejidos en los lobulillos del seno. Con frecuencia causa dolor. Normalmente los cambios son microscópicos, pero la adenosis puede producir abultamientos y puede aparecer en la mamografía como calcificaciones. Al menos que se haga una biopsia, la adenosis puede ser difícil de distinguir del cáncer. El tratamiento usual es la biopsia quirúrgica que proporciona el diagnóstico y el tratamiento a la vez.

3. Los nódulos funcionales suelen denominarse nódulos fibroquísticos. Sin embargo, no tienen por qué contener quistes u otros rasgos diagnósticos de la enfermedad fibroquística. Estos nódulos suelen aparecer en mujeres mayores de 30 años que todavía menstrúan. Suelen ser nódulos aislados, de consistencia elástica y que pueden regresar al finalizar el ciclo menstrual. Es probable que se formen como consecuencia de un aumento local de la actividad glandular y de edema estromal.

4. La forma más frecuente de presentación del cáncer de mama es como una masa en la mama; el 80% de las neoplasias infiltrantes de mama se diagnostican como masas asintomáticas en la mama. Por el contrario, los carcinomas no infiltrantes de mama, que son un porcentaje cada vez mayor de los carcinomas precoces, no suelen aparecer como masas en la mama. La inmensa mayoría de los carcinomas intraductales (carcinoma ductal in situ [DCIS, del inglés: ductal carcinoma in situ]) son hallazgos mamográficos, por lo general microcalcificaciones agrupadas, con o sin efecto de masa asociado. La mayoría de las neoplasias LCIS (lobular carcinoma in situ) son hallazgos incidentales que no producen efecto de masa ni cambios mamográficos.

3.3.4. Definición de Cáncer de mama

El cáncer del seno es un crecimiento anormal de las células que recubren a los conductos y a los lobulillos. La clasificación de los tipos de cáncer del seno se basa en si el cáncer se originó en los conductos o en los lobulillos, si las células han invadido (han crecido o se han propagado) a través del conducto o el lobulillo y en la apariencia de las células cancerosas bajo el microscopio.

No es poco usual que un solo tumor del seno tenga combinaciones de estos tipos y que tenga una mezcla de invasivo y de cáncer in situ.

Carcinoma in situ

In situ significa que el cáncer permanece confinado en los conductos o los lobulillos y no se ha propagado al tejido adiposo circundante del seno ni a otros órganos del cuerpo. Existen dos tipos de carcinoma in situ del seno:[40]

1. *Carcinoma lobulillar in situ (LCIS, por sus siglas en inglés)*: también se conoce como neoplasia lobulillar. Se origina en los lobulillos pero no atraviesa las paredes del lobulillo. Los especialistas en cáncer del seno no creen que el carcinoma lobulillar in situ se convierte en un cáncer invasivo. Sin embargo, las mujeres con este carcinoma tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer invasivo en cualquiera de los senos.
2. *Carcinoma ductal in situ (DCIS)*: es el tipo más común de cáncer no invasivo del seno. Las células cancerosas dentro de los conductos no se propagan a través de las paredes de los conductos hacia el tejido adiposo del seno. El riesgo de cáncer invasivo del seno aumenta grandemente si no se trata el DCIS.

Carcinoma ductal infiltrante (o invasivo [IDC])

Se origina en un conducto lácteo, o tubo, del seno, pero luego las células cancerosas penetran la pared del conducto y se propagan al tejido adiposo del seno. Entonces puede propagarse a los canales linfáticos o a los vasos sanguíneos del seno y a otras partes del cuerpo. El carcinoma ductal infiltrante o invasivo es responsable de aproximadamente el 80% de todos los casos de cáncer del seno.[40]

El estudio microscópico revela numerosas células aisladas y pequeños colgajos de epitelio maligno que muestran tendencia a la disociación celular. Cuando hay fragmentos más grandes se presentan tridimensionales y no en monocapa. Es evidente la ausencia de arquitectura normal, con distribución irregular de los núcleos atípicos dentro del colgajo y sectores de amontonamiento nuclear. Característicamente el citoplasma es escaso, basófilo. Por lo general, los núcleos aparecen aumentados de tamaño, desiguales, con variaciones en la forma, e irregularidades de la membrana nuclear. Hay hiper cromasia con cromatina de gránulos gruesos e irregulares. Los nucléolos suelen ser muy prominentes, a veces múltiples y de forma irregular. Los criterios de malignidad que presentan los núcleos son de severidad variable, de acuerdo al grado tumoral.[41]

Carcinoma lobulillar infiltrante (o invasivo [ILC])

Este tipo de cáncer se origina en las glándulas productoras de leche. Al igual que el carcinoma ductal infiltrante, este cáncer puede propagarse más allá del seno a otras partes del cuerpo.

Aproximadamente entre 10 y 15% de los cánceres invasivos del seno son carcinomas lobulillares invasivos.[40]

Las células suelen verse aisladas, con escasos criterios de malignidad. Los núcleos son uniformes, levemente aumentados de tamaño. En ocasiones el diagnóstico es difícil pues sólo se encuentran colgajos epiteliales cohesivos, sin evidencias de disociación celular; pero la presencia de los fragmentos tridimensionales, muy celulares, hacen aconsejable el estudio histológico.[41]

Carcinoma medular

definido, entre el tejido del tumor y el tejido normal del seno. También presenta otras características especiales, entre ellas el gran tamaño de las células cancerosas y la presencia de células del sistema inmune en los bordes del tumor. Es el responsable de aproximadamente 5% de todos los casos de cáncer del seno. Es difícil distinguir el cáncer del seno medular del cáncer del seno ductal infiltrante más común.[40]

Las células se presentan dispersas o en sincicios con citoplasmas sin bordes netos: Los núcleos son muy atípicos, a pesar de que el tumor no se comporte en forma muy agresiva. En algunos sectores el preparado presenta el característico infiltrado linfocitario.[41]

Carcinoma coloide

Este tipo raro de cáncer ductal invasivo del seno, también llamado carcinoma mucinoso, está formado por células cancerosas que producen mucosidad. El pronóstico para el carcinoma coloide es ligeramente mejor y tiene probabilidades ligeramente menores de propagación (metástasis) que el cáncer ductal invasivo o el cáncer lobulillar invasivo del mismo tamaño.[40]

Macroscópicamente puede apreciarse el carácter mucinoso del material obtenido en el momento de la punción. La microscopía revela islotes de células sobre un fondo de mucina. Como sería de esperar por el bajo grado de malignidad de estos tumores, las células son

uniformes y presentan núcleos con cierto aumento de tamaño, pero regulares, de cromatina fina y nucléolos pequeños.[41]

Carcinoma tubular

El carcinoma tubular es un tipo especial de carcinoma ductal infiltrante del seno. Es el responsable de aproximadamente 2% de todos los casos de cáncer del seno. Las mujeres con este tipo de cáncer del seno tienen un pronóstico mejor ya que tiene menos probabilidades de propagarse fuera del seno en comparación con el cáncer ductal invasivo o el cáncer lobulillar invasivo del mismo tamaño.[40]

Es posible ver fragmentos tubulares, de bordes netos y paralelos y el característico extremo en punta. El aspecto de los núcleos se condice con el pronóstico favorable de estos tumores, son más bien pequeños, uniformes, con cromatina fina y nucléolos inconspicuos.[41]

Cáncer inflamatorio del seno

Este tipo de cáncer invasivo del seno no es común. Representa aproximadamente del 1 al 3% de todos los cánceres del seno. La piel del seno afectado se siente caliente, está enrojecida y tiene la apariencia de una cáscara de naranja.

Los médicos ahora saben que estos cambios no se deben a una inflamación sino a las células cancerosas que invaden la piel y bloquean los vasos linfáticos.

El cáncer inflamatorio del seno presenta mayores probabilidades de propagación y un peor pronóstico que el típico cáncer ductal invasivo o lobulillar invasivo. El cáncer inflamatorio del seno siempre se clasifica en etapa IIB, a menos que ya se haya propagado a otros órganos en el momento del diagnóstico, lo que se clasificarla como etapa IV.[40]

3.3.5. Factores de riesgo

Se les llama factores de riesgo, a una serie de características que hacen más probable la aparición del cáncer (ver Tabla 5). [42] Conocerlos, nos permite saber si estamos dentro de alguno de los grupos de personas que tienen que ser más cuidadosas con su revisión personal, para poder detectarlo en las etapas en las que es curable, si éste llegara a presentarse. Quienes ya han padecido algún tipo de cáncer, tienen mayor obligación de analizar todas las posibilidades de una recurrencia o metástasis.[43, 44]

Tabla 5. Comparación de los distintos factores de riesgo		
Elevado (riesgo superior a 4 veces el normal)	Moderado (riesgo de 2 a 4 veces el normal)	Bajo (riesgo de 1 a 2 veces el normal)
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer previo en un pecho. • Antecedentes familiares de cáncer de mama premenopáusica, sobre todo si fue en ambos pechos. • Biopsia mamaria anterior con hiperplasia atípica. • Mamografía en la que se observa alta densidad mamaria. 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 años al nacer el primer hijo. • Biopsia mamaria con hiperplasia atípica. • Obesidad posmenopáusica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Menarquía antes de los 12 años. • Menopausia tras los 50 años. • Historia de cáncer posmenopáusico en parientes cercanas. • Uso de hormonas femeninas durante 10-15 años, como anticonceptivo o tratamiento sustitutivo. • Consumo de alcohol moderado o elevado. • Dieta rica en grasas animales (posiblemente).

Estar dentro de estos grupos de riesgo, no significa una condena irremediable, pero sí aumentan las posibilidades de llegar a tener un tumor maligno y por ello debe tenerse una actitud responsable en el cuidado personal.

Aunque todavía nos falta mucho por saber acerca de las causas que originan un carcinoma, existen diferentes factores de riesgo que influyen en el desarrollo del cáncer mamario y son los siguientes:

Edad

La edad ejerce cierta influencia en la aparición de un carcinoma. Aunque hay casos en los que se presenta en la infancia y en la juventud, la mayoría de los enfermos de cáncer tienen más de 30 años de edad, por lo que a partir de esa edad, hay mayores posibilidades de adquirirla.[43]

Sexo

El cáncer de mama se da principalmente en la mujer aunque también puede afectar a los hombres pero la probabilidad es mucho menor. Más del 80% de todos los casos ocurre en mujeres de más de 50 años y menos del 1% ocurre en hombres.[45]

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 estadios más avanzados. Las que tienen menor riesgo de padecerlo son las mujeres asiáticas e hispanas.[46]

Factores menstruales

La edad en la menarca, la edad en la menopausia, los caracteres del ciclo menstrual y los años totales de menstruación han sido estudiados como posibles factores de riesgo para el cáncer de mama. La menarca precoz está asociada con un riesgo incrementado de cáncer mamario y este hallazgo ha sido confirmado en diferentes estudios, conducidos en distintas partes del mundo.

En general, el riesgo de cáncer mamario disminuye aproximadamente 20% por cada año de demora en la menstruación. En los últimos 100 años, la edad en la menarca ha disminuido progresivamente en la mayor parte de los países, principalmente debido a la mejora en la nutrición y en el control de las enfermedades infecciosas.[41]

Las mujeres que inician tempranamente sus períodos menstruales (antes de los 12 años) o llegan a la menopausia después de los 55 tienen un riesgo mayor.[45]

El cáncer de mama constituye un modelo clásico de cáncer hormona-dependiente. Este concepto se soporta en las observaciones de un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en asociación con una exposición prolongada a las hormonas ováricas, como ocurre en mujeres con menarquía temprana y menopausia tardía, dos condiciones directamente reguladas por la función ovárica.[47]

Factores reproductivos

El cuerpo femenino produce hormonas durante los años en que es fértil, en especial el estradiol uno de los estrógenos que parecen tener influencia en el crecimiento de algunos

tumores. Por lo anterior, las mujeres que no tuvieron embarazos completos o que tuvieron uno solo, especialmente después de los 27 años de edad, las que no amamantaron o lo hicieron poco tiempo, han tenido influencia de estas hormonas en la glándula mamaria por más tiempo, por lo que podrían tener mayores posibilidades de contraer la enfermedad.[43]

Numerosos estudios realizados en los últimos 50 años han demostrado una relación entre la paridad y el riesgo de cáncer de mama; múltiples embarazos podrían ser protectores contra el cáncer de mama. Sin embargo, en un estudio cooperativo internacional se pudo observar que la protección estaba confinada a una edad temprana en el primer embarazo; embarazos subsiguientes al mismo no conferían una protección adicional. En otros términos, el efecto protector de la paridad desaparecía luego de ajustar por la edad al primer parto. Se ha propuesto la hipótesis de que el efecto protector de un primer embarazo en edad juvenil podría estar relacionado con una razón estriol/ estradiol alterada, en la cual el incremento en estriol contrarresta el efecto carcinogénico del estradiol y estrona.[41]

Factores dietarios

El colesterol, que forma parte de las grasas, es utilizado de manera natural por el organismo en la fabricación de hormonas. Por lo que las personas con sobrepeso, tienen mayor cantidad de materia prima para fabricarlas y estas afectar a los tejidos cercanos e, incluso, alterarlos. A ello se debe que quienes sufren la obesidad, tengan más riesgo de desarrollar tejidos malignos.[43]

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol durante años está claramente vinculado al riesgo elevado de cáncer de mama. El alcohol podría tener un efecto directo en la permeabilidad de la membrana celular a las sustancias carcinogénicas. Adicionalmente, se han sugerido efectos indirectos tales como la estimulación de la secreción de prolactina por la anterohipófisis, que estimula la actividad mitótica en el tejido mamario de la rata. También el alcohol reduce la síntesis y nivel sérico de melatonina, efecto que llevaría a la deficiencia en el control de la carcinogénesis.[41]

Genéticos

Se piensa que existe alguna predisposición genética para adquirir el cáncer en general y el de pecho en particular, ya que en algunas familias pueden encontrarse diagnósticos

semejantes en varias generaciones. Esto no quiere decir que el carcinoma sea necesariamente hereditario. También hay casos en los que se presenta sin que nadie lo haya tenido antes en la familia y la mayoría de las hijas y nietas de mujeres con cáncer no llegan a desarrollarlo. Sin embargo, las estadísticas muestran que en ciertos grupos familiares hay una mayor tendencia a desarrollar tejidos malignos. Por ello, cualquier mujer que tenga o haya tenido algún familiar con cáncer, debe revisarse periódicamente con mayor precaución. De la misma manera, quienes ya lo han padecido, tienen más posibilidades de volver a presentarlo y por ello deben revisarse responsablemente.[43]

Un conjunto de estudios de la década del 60 en familias que presentaron cáncer de mama, permitieron establecer que en las hijas de mujeres con cáncer de mama, las posibilidades de contraer dicho cáncer serían dos o tres veces mayores que las de la población general.

El riesgo era todavía mayor si el cáncer de mama materno era premenopáusico y bilateral. Algunos autores sostienen que en caso de comprobarse esta situación, cáncer mamario materno premenopáusico y bilateral, se deben tomar medidas especiales de prevención para las hijas (examen mamario seriado, prescripción de anticonceptivos orales, proscripción de estrógenos). Se ha llegado a pensar que en las familias de alto riesgo existiría un gen autosómico dominante, que explicaría la susceptibilidad del cáncer de mama.[48]

Antecedentes de enfermedad fibroquística de la mama

Ha existido acuerdo general de que la enfermedad fibroquística de la mama (displasia mamaria) es una lesión precursora del cáncer mamario.[41]

Cuando ha habido quistes, existe un riesgo tres veces mayor de desarrollar un carcinoma. En el caso de las mujeres que padecen mastopatía fibroquística, esta alteración les impide, además, realizarse correctamente el autoexamen mamario, por lo que se le considera un factor de riesgo.[43]

Uso de hormonas exógenas y anticonceptivos orales

Hasta hace algunos años, los estrógenos en dosis altas se utilizaban para elaborar las pastillas anticonceptivas y también los medicamentos para disminuir los síntomas de la menopausia. Hoy día solamente se emplean en microdosis y además se combinan con progesterona que ha demostrado proteger a la glándula mamaria. Sin embargo, hay muchas mujeres que tomaron estos medicamentos en el pasado y que actualmente tienen mayor riesgo de tener cáncer. Antes de iniciar estos tratamientos, es necesario realizar un examen médico para valorar los factores de riesgo. Cuando el médico ha decidido que sí es posible

aplicarlos, deben hacerse revisiones médicas periódicas y practicarse mensualmente el autoexamen mamario.[43]

Los últimos estudios han demostrado que el uso prolongado de anticonceptivos no está relacionado con el cáncer de mama. La terapia hormonal sustitutiva o de reemplazo, 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.[46]

Radiación

Las personas que han estado expuestas a la radiación, particularmente durante su infancia, pueden tener igualmente un riesgo alto de cáncer de mama en su vida adulta, sobre todo quienes recibieron radiación en el tórax por cánceres anteriores.[45] Se admite la existencia de un aumento del riesgo para el cáncer de mama en las mujeres que fueron sometidas a repetidas radiografías del tórax por afecciones médicas, especialmente la tuberculosis.

Del mismo modo, las mujeres japonesas que estuvieron expuestas a la irradiación de las bombas atómicas desarrollaron más cánceres mamarios que las poblaciones no expuestas.[48]

Campos electromagnéticos

Se han llevado a cabo estudios epidemiológicos que, entre sus hallazgos, incluyen un riesgo aumentado de cáncer de mama masculino, en especial entre profesionales de alto contacto con campos electromagnéticos (CEM), como electricistas, trabajadores de líneas telefónicas y centrales eléctricas, operarios de radio-comunicaciones y soldadores, fundamentalmente. Existe evidencia de que tanto los campos eléctricos como los campos magnéticos pueden afectar la función de la glándula pineal. Dado el reconocimiento de su hormona principal, la melatonina, en la regulación inmunológica antitumoral, se ha planteado recientemente que el mecanismo de acción tumorigénico de los CEM, sería a través de su interferencia con el sistema melatonina.[41]

Nivel socioeconómico

Existe una mayor incidencia de cáncer en los países con mayor nivel socioeconómico. Se piensa que la alimentación pudiera ser uno de los factores que influyen en este campo, pues en éstos se consume una mayor cantidad de productos de origen animal, que pueden estar

alimentados con hormonas y que tienen una mayor cantidad de grasa. En general es una enfermedad que se presenta en un mayor número de personas "bien alimentadas". Todas estas mujeres debemos cuidarnos, y las que por diversas características personales nos encontramos en uno o varios grupos de los que hemos descrito, tenemos que ser más responsables de nuestro cuidado personal. El tener esta información, equivale a recibir un aviso oportuno para evitar un problema serio. A la mayoría de las pacientes, el cáncer les llega por sorpresa y no siempre hay tratamientos disponibles cuando el diagnóstico es tardío.[43]

3.3.6. Signos y síntomas del cáncer de mama

En los estadios 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 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 e 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.[46]

Algunos signos y síntomas son: (ver Figura 11)

1. Nódulo en la mama, usualmente único, duro y generalmente no doloroso.
2. Tironeamiento de alguna parte de la piel de la mama, espontáneamente o al movilizar los brazos.
3. Tironeamiento o retracción del pezón.
4. Cambios en la coloración o textura de la piel.

5. Descamación del pezón.
6. Ganglios axilares duros y persistentes.
7. Derrame por el pezón de aspecto sanguinolento.
8. Irritación o hendiduras de la piel.
9. Inflamación de una parte del seno.
10. Enrojecimiento o descamación de la piel o del pezón.
11. Las venas superficiales de un pecho se vuelven más prominentes que las del otro.
12. Los síntomas de enfermedad avanzada son dolor óseo, pérdida de peso, inflamación de un brazo y ulceración cutánea.[49]

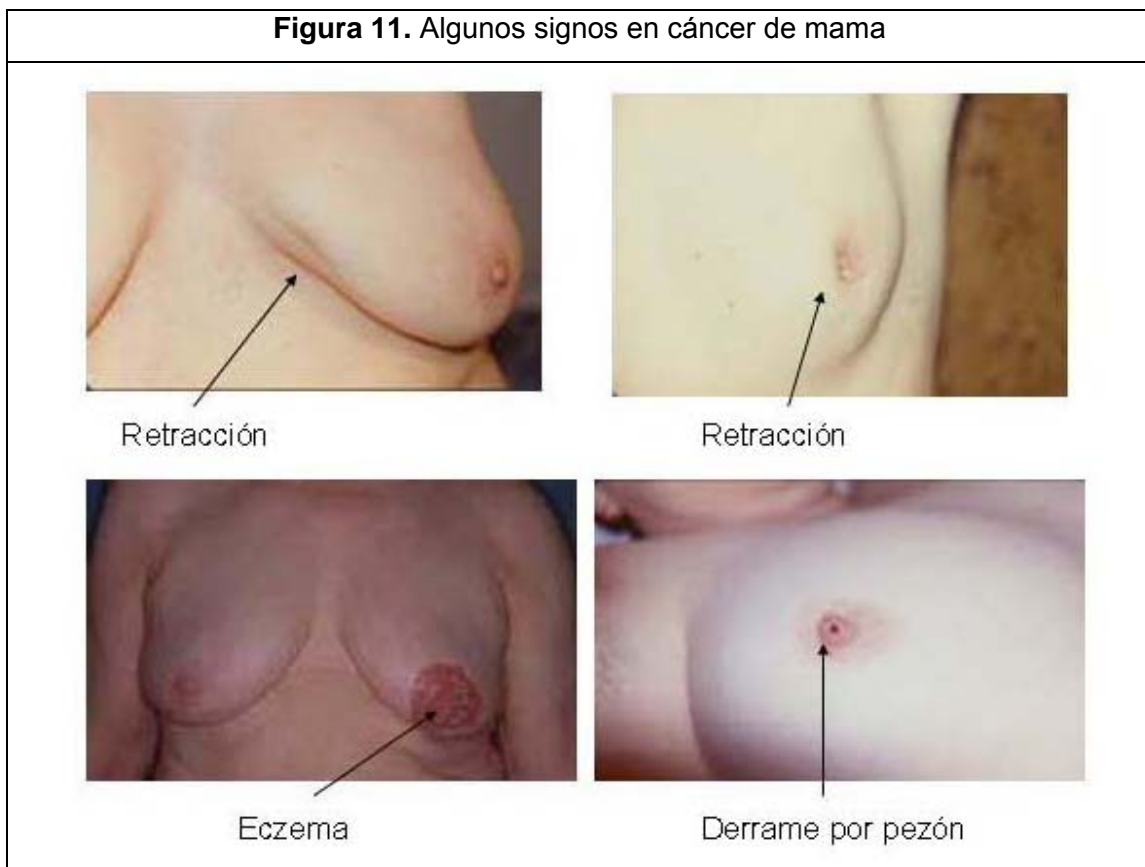


Imagen tomada de:

http://www.samas.org.ar/index.php?option=com_content&task=view&id=248&Itemid=41

3.3.7. Diagnóstico

Evaluación de un tumor en el seno o del resultado de un mamograma

La evaluación de un tumor en el seno o de un mamograma incluye una historia médica completa, un examen físico y estudios por imágenes del seno (tales como rayos X) incluyendo un mamograma. Aunque muchas de estas áreas sospechosas resultan ser benignas (no cancerosas), es necesario realizar una biopsia si hay un hallazgo sospechoso o irregular. Si se detecta cáncer, se necesitarán otros estudios, por imágenes y análisis de laboratorio. Para determinar exactamente cuáles pruebas serán útiles se necesita tomar en cuenta el tipo de cáncer y si se ha extendido, el lugar a donde se extendió. A continuación se resumen los pasos, pruebas y tipos de biopsia que podrían sugerirse.[40]

Consulta y examen médico

El primer paso que debe tomar una mujer para la evaluación de una nueva masa en el seno, síntoma o cambio en un mamograma es consultar a su médico. Éste tomará el historial médico que incluye una serie de preguntas sobre los síntomas y factores que pudieran estar relacionados con el riesgo de cáncer del seno (por ejemplo, antecedentes familiares de cáncer).

El examen físico debe incluir un examen general del cuerpo, así como un examen minucioso de los senos. El médico querrá examinar:[40]

- a) El seno, incluyendo su textura, tamaño, relación con la piel y los músculos del tórax y la presencia de protuberancias o masas.
- b) El pezón o la piel del seno.
- c) Los ganglios linfáticos que se encuentran en la axila o sobre la clavícula.
- d) Otros órganos para verificar si ha habido propagación obvia del cáncer del seno y para ayudar a evaluar la condición general de salud de la mujer

Estudios por imágenes del seno

Después de finalizar el examen físico y la historia médica, el médico recomendará realizar estudios por imágenes, comenzando por un mamograma, a menos que ya se haya hecho. Las mujeres que no presentan síntomas ni masas en sus senos se someterán a un mamograma de detección. Esto incluye dos imágenes de cada seno, una vista de arriba a

abajo y de lado a lado. Para obtener una imagen de mamograma de alta calidad es necesario comprimir ligeramente el seno. Un técnico coloca el seno en la placa inferior de la máquina del mamograma. Esta placa está hecha de metal y tiene una gaveta que contiene la película de la radiografía. Se baja la placa superior, que está hecha de plástico transparente, para comprimir el seno por unos cuantos segundos mientras el técnico toma una imagen (ver Figura 12 y 13). Aunque la compresión pudiera ser incómoda, la mayoría de las mujeres dicen que no causa dolor.[40]

Figura 12. Mamografía de la mama derecha



Imagen tomada de: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno>

Figura 13. Mamografía. Lesión sospechosa de carcinoma de mama



Imagen tomada de: <http://biomed.uninet.edu/2006/n3/sanmiguel/fig1p.jpg>

Las mujeres con una masa en el seno, otros síntomas que causan sospecha, o con un cambio encontrado en un mamograma de detección, se someterán a un estudio llamado imágenes para diagnosticar enfermedades del seno. Un mamograma de diagnóstico incluye más imágenes del área que causa preocupación para proveer más información sobre el tamaño y carácter del área. También podría realizarse un ultrasonido o ecografía. La ecografía utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para evaluar en más detalle una masa o lo detectado en un mamograma. Lo más importante es que la ecografía ayuda a determinar si el área en cuestión es un quiste lleno de líquido, lo que usualmente no es cáncer, o tejido sólido que podría ser cáncer.

En algunas mujeres se pueden realizar imágenes por resonancia magnética (MRI. Por sus siglas en inglés) además de un mamograma y una ecografía diagnóstica. En algunos casos, las imágenes por resonancia magnética del seno ayudan a definir el tamaño y la extensión del cáncer dentro del tejido del seno. También pueden localizar otros tumores. El MRI podría ser igualmente útil para las mujeres que tienen el tejido del seno denso, lo que dificulta detectar los tumores con un mamograma.

Biopsia del seno

Si una mujer o su médico detectan una masa sospechosa en el seno, o si en los estudios por imágenes se muestra un área que causa sospecha, la mujer tiene que realizarse una biopsia. Este es un procedimiento mediante el que se obtiene una muestra de tejido que se examinará bajo el microscopio. Este examen es lo que realmente determina si el cáncer está presente.[40]

Existen varios tipos de biopsias del seno. La biopsia se puede llevar a cabo con una aguja o mediante un procedimiento quirúrgico (ver Figura 14 y 15). Cada tipo de biopsia tiene sus ventajas y desventajas. La biopsia con aguja se lleva a cabo bajo anestesia local. Consiste en aspiraciones simples con la ayuda de una aguja pequeña y angosta para extraer líquido de protuberancias que aparentan ser quistes. En la biopsia con aguja fina se emplea una aguja más grande para pasarla varias veces a través de la protuberancia y así extraer líquido y tejido, los cuales se evalúan a continuación para determinar si contienen células cancerosas. La biopsia abierta puede llevarse a cabo bajo anestesia local o general y deja una pequeña cicatriz. Antes de la cirugía, el radiólogo suele marcar la protuberancia para que el cirujano la encuentre con mayor facilidad. [45]

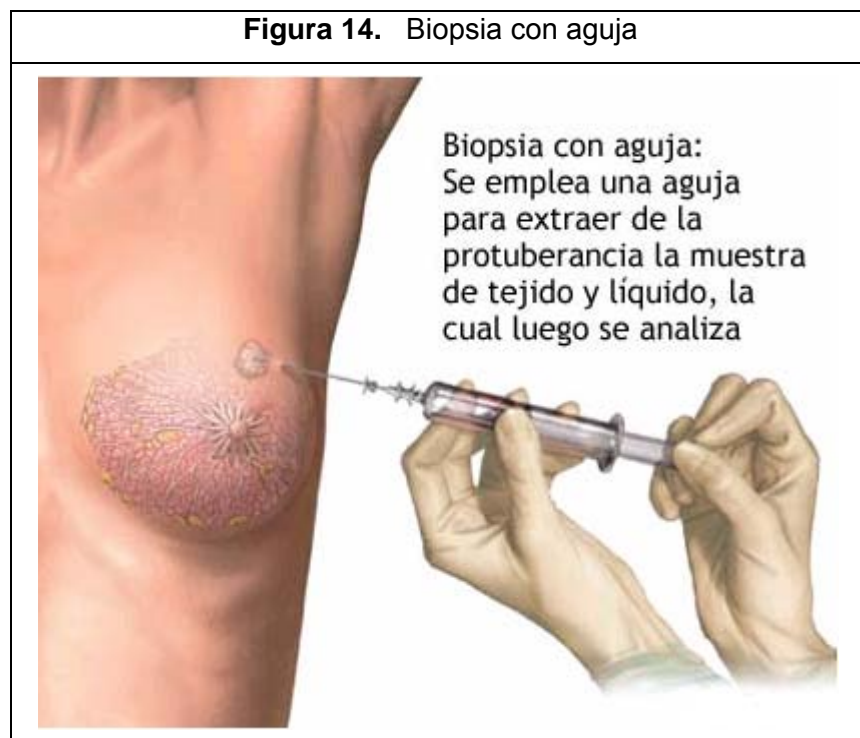


Imagen tomada de: www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000913.htm

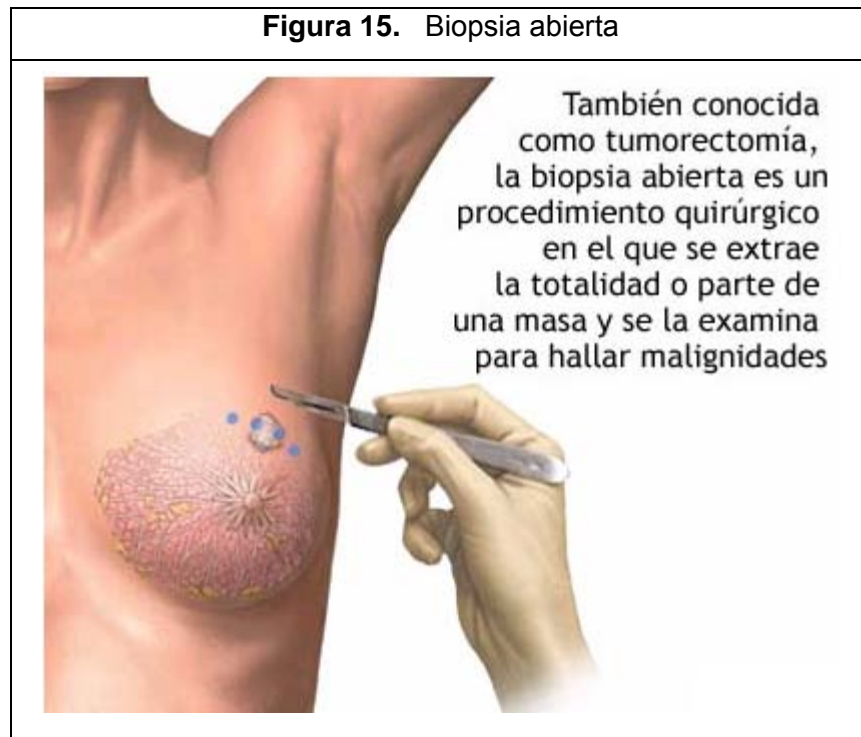


Imagen tomada de: www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000913.htm

El tipo de biopsia a utilizarse dependerá de la situación de cada mujer y de la experiencia del equipo de atención médica.

En la mayoría de los casos, si es posible, se prefiere realizar una biopsia con aguja en lugar de una biopsia quirúrgica como el primer paso para el diagnóstico de cáncer. Una biopsia con aguja provee un diagnóstico con rapidez y con pocas molestias. Además, le da a la mujer la oportunidad de hablar sobre sus opciones de tratamiento con su médico antes de realizar cualquier cirugía. La biopsia con aguja en sí no conlleva ningún riesgo de propagación del cáncer del seno. En algunas pacientes, después de una biopsia con aguja podría aún ser necesario realizar una biopsia quirúrgica para extirpar toda o parte de la masa para examinarla microscópicamente o podría ser necesario realizar una biopsia quirúrgica en vez de una biopsia con aguja.

Se utilizan dos tipos de biopsias con aguja, la más común es la biopsia con aguja hueca que extrae un cilindro pequeño de tejido. La biopsia que se usa con menor frecuencia es la biopsia por aspiración con aguja afina (FNA, por sus siglas en inglés). La FNA usa una aguja más pequeña que la biopsia con aguja hueca, pero sólo extrae una cantidad pequeña de células. La FNA también puede usarse para extraer líquido de un quiste sospechoso.

El médico puede realizar una biopsia con aguja hueca o una biopsia por aspiración con aguja fina en el consultorio, sin la ayuda de los rayos X para guiar la aguja, si él o ella pueden palpar la masa. Si no la puede palpar fácilmente o no la puede palpar en lo absoluto y sólo la puede observar en un mamograma o ecografía, el médico puede usar la ecografía o el mamograma para guiar la aguja durante la biopsia. La técnica guiada con un mamograma se conoce como biopsia estereotáxica con aguja. En este procedimiento, las vistas computarizadas del mamograma ayudan al médico a localizar la masa con exactitud en el seno y guiar la punta de la aguja hacia el punto preciso. Las imágenes de la ecografía se pueden usar de la misma manera para guiar la aguja. La selección entre una biopsia estereotáxica con aguja guiada por mamograma o guiada por ecografía depende del tipo y localización del área sospechosa y de la experiencia y preferencia del médico.

Algunas pacientes necesitan una biopsia quirúrgica (por escisión). El cirujano generalmente extirpa por completo la masa o el área sospechosa e incluye una porción adyacente de tejido del seno de apariencia normal llamada margen. Si el tumor no se puede palpar, entonces se usa el mamograma para guiar al cirujano mediante un procedimiento llamado localización por alambre. Después de adormecer el área con un anestésico local, se usan las imágenes radiológicas para guiar una aguja pequeña y hueca hacia el punto exacto de la anomalía. Se inserta un alambre fino a través del centro de la aguja, se extrae la aguja y se usa el alambre para guiar al cirujano hacia el punto exacto.

La mayoría de las biopsias del seno causan molestias graves. Sólo se necesita anestesia local (adormecimiento de la piel) para las biopsias con aguja. En el caso de las biopsias quirúrgicas, la mayoría de los cirujanos usa un anestésico local además de algunos medicamentos intravenosos para adormecer a la paciente. Para la mayoría de las biopsias del seno no es necesario administrar anestesia general.[40]

Examen del tejido e informe patológico

Después de extraer el tejido del seno mediante una biopsia con aguja o una biopsia quirúrgica, se envía a un laboratorio patológico donde un médico capacitado en el diagnóstico de cáncer (patólogo) lo examina usando un microscopio.

Este proceso puede durar varios días. Este examen del tejido del seno determina si hay cáncer. El médico debe entregar los resultados de la patología, o el paciente puede solicitar una copia de su informe patológico y una explicación detallada del mismo.[40]

Otras pruebas realizadas después del diagnóstico de cáncer

Si los resultados de la biopsia del seno indican la presencia de cáncer, el médico pudiera ordenar otras pruebas para determinar si el cáncer se ha propagado y para ayudar a determinar el tratamiento. La mayoría de las mujeres con cáncer de mama no se benefician de la realización de pruebas extensas, ni tampoco son necesarias. Lamentablemente, no existe una prueba que pueda garantizar completamente que el cáncer no se ha propagado. Algunas de las pruebas que se pueden realizar según la extensión del cáncer y los resultados de la historia clínica y el examen físico son las siguientes:[40]

- a) Radiografía de tórax: Todas las mujeres con cáncer de mama deben hacerse una radiografía de tórax antes de la cirugía para asegurarse de que el cáncer del seno no se haya propagado a los pulmones.

- b) Gammagrafía ósea: Esta prueba puede proveer información sobre la propagación del cáncer del seno a los huesos. Sin embargo, muchos cambios que se muestran en una gammagrafía ósea no son cáncer. A menos que haya síntomas de la propagación a los huesos, incluyendo dolores nuevos o cambios en los análisis de sangre, no se recomienda realizar una gammagrafía ósea, excepto en las pacientes con cáncer avanzado. Para examinar los huesos, se inyecta en una vena una dosis pequeña de una sustancia radiactiva que se acumula en las áreas en las que haya huesos anormales. Estas áreas pueden ser vistas en la imagen de la gammagrafía ósea. Aparte del pinchazo de la aguja, la gammagrafía ósea no causa dolor.

- c) Tomografía computarizada (CT, por sus siglas en inglés): Esta prueba se realiza cuando hay síntomas u otros datos que indiquen que el cáncer se ha propagado a otros órganos. Para la mayoría de las mujeres con cáncer del seno en etapa inicial no es necesaria la tomografía computarizada. No obstante, si el cáncer parece ser más avanzado, se pudiera hacer una CT del abdomen y/o del tórax para ver si el cáncer se ha propagado. Esta prueba toma múltiples radiografías de la misma parte del cuerpo desde diferentes ángulos para proveer imágenes detalladas de los órganos internos. Excepto por la inyección de un tinte intravenoso, necesario para la mayoría de las pacientes, este procedimiento no causa dolor.

- d) Imágenes por resonancia magnética (MRI): Esta prueba usa ondas radiales e imanes para producir imágenes detalladas de los órganos internos y no usa rayos X. Las imágenes por resonancia magnética son útiles para examinar el cerebro, la médula espinal y cualquier área específica en el hueso. Un procedimiento especial de MRI llamado MRI del seno con sensor del seno, también se puede usar para detectar tumores en el seno. Las MRI de rutina para todas las pacientes de cáncer de mama no son útiles ni necesarias.
- e) Tomografía por emisión de positrones (PET): En esta prueba se usa una forma de azúcar (glucosa) que contiene un átomo radiactivo. Una pequeña cantidad de material radiactivo se inyecta en su brazo. Luego, se le coloca a la paciente en la máquina PET, donde una cámara especial puede detectar la radiactividad. Debido a su alta tasa de metabolismo, las células cancerosas del cuerpo absorben cantidades altas de azúcar radiactivo. La PET puede ser usada en vez de varios estudios de rayos X diferentes, ya que examina todo su cuerpo. Los dispositivos más nuevos combinan la PET con la CT.
- f) Análisis de sangre: Algunos análisis de sangre son necesarios para planear una cirugía, para buscar evidencias de propagación del cáncer y planear el tratamiento después de la cirugía. Estos análisis de sangre incluyen:
1. Recuento sanguíneo completo (CBC). Este análisis determina si la sangre tiene el tipo y número correcto de células sanguíneas. Los resultados anormales de la prueba pueden revelar otros problemas de salud, incluyendo anemia y podrían indicar si el cáncer se ha propagado a la médula ósea. Además, si usted está recibiendo quimioterapia, los médicos repiten esta prueba porque ese tratamiento a menudo afecta las células productoras de sangre de la médula ósea.
 2. Pruebas químicas y enzimáticas de la sangre. Estas pruebas se realizan en las pacientes con cáncer invasivo del seno (no son necesarias en caso de cáncer in situ). Algunas veces estas pruebas indican si el cáncer se ha propagado a los huesos o al hígado. Si los resultados de estas pruebas no son normales, el médico ordenará realizar estudios por imágenes como gammagrafías óseas y tomografías computarizadas.

- g) Pruebas tumorales (receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER-2/neu): El análisis de la presencia de ciertas sustancias en el tumor, llamadas receptores, ayuda a determinar las probabilidades de que el cáncer se propague y ayuda a su médico a determinar el mejor tratamiento. El laboratorio de patología examina el tejido canceroso que se extirpó mediante la primera biopsia o la cirugía final.

Las pruebas de los receptores hormonales ayudan a determinar el mejor tratamiento. Dos hormonas femeninas, el estrógeno y la progesterona, estimulan el crecimiento de las células normales del seno y desempeñan una función en muchos cánceres de mama. Las células cancerosas responden a estas hormonas a través de los receptores de estrógeno (ER, por sus siglas en inglés) y los receptores de progesterona (PR).

Estos receptores son el "comité de bienvenida" para estas hormonas que están circulando en la sangre. Si un cáncer no tiene estos receptores, se le llama receptor hormonal negativo (receptor negativo de estrógeno, receptor negativo de progesterona o ambos). Si el cáncer tiene estos receptores, se le llama receptor hormonal positivo (receptor positivo de estrógeno y/o receptor positivo de progesterona) o simplemente ER- positivo o PR-positivo.

Estos receptores de hormonas son importantes porque las células cancerosas que son ER- o PR-positivas dejarán de crecer si la mujer toma medicamentos que bloquean el efecto del estrógeno y la progesterona o bloquean su propia producción de hormonas. Estos medicamentos disminuyen las probabilidades de que el cáncer regrese (recurra) en otros órganos del cuerpo y mejora las probabilidades de supervivencia a largo plazo. La mayoría de las mujeres con cáncer ER o PR positivo tomarán estos medicamentos como parte del tratamiento. Sin embargo, estos medicamentos hormonales no son eficaces si el cáncer no contiene estos receptores.

Todos los cánceres invasivos del seno (no necesariamente en caso de cáncer in situ) se les debe realizar las pruebas de los receptores hormonales cuando se hace la biopsia del seno o la cirugía. Cada mujer debe pedirle a su médico estos resultados y preguntarle si los medicamentos hormonales o el bloqueo de sus propias hormonas debe ser parte del tratamiento.

Alrededor de una tercera parte de los cánceres de mama tienen demasiada HER2/neu, una proteína que promueve el crecimiento y demasiadas copias (más de dos) del gen que le da instrucciones a las células para producir esa proteína. En otros casos, un número normal de genes HER2/neu están presentes, pero son muy activos en darle instrucciones a las células para producir la proteína HER2/neu.[40]

3.3.8. Estadificación del cáncer de mama

Los cánceres se clasifican por etapas (estadios). La clasificación por etapas de un cáncer es el proceso para determinar hasta donde ha progresado la enfermedad al momento del diagnóstico.

La etapa del cáncer de mama es uno de los factores más importantes que podría predecir el pronóstico (expectativa) de cura versus las probabilidades de que el cáncer recurra (regrese) o se propague a otros órganos. Por lo tanto la etapa del cáncer es un factor importante en la selección del mejor tratamiento.[40] (ver Tabla 6).

Tabla 6. Etapas del cáncer de mama			
Etapa general	Categoría T	Categoría N	Categoría M
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Etapa IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Etapa IIIB	T4	Cualquier N	M0
Etapa IIIC	Cualquier T	N3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadio I, el tumor tiene 2 centímetros o menos y no se ha diseminado fuera de la mama.

Estadio IIA:

1. No hay presencia de tumor en el seno, pero se ve que el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (los ganglios linfáticos bajo el brazo); o
2. El tumor tiene un tamaño no mayor a dos centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares; o
3. El tumor tiene más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

Estadio IIB, el tumor:

1. Tiene más de dos centímetros pero no más de cinco centímetros y se ha esparcido a los ganglios linfáticos axilares; o
2. Tiene un tamaño mayor a cinco centímetros pero no se ha esparcido a los ganglios linfáticos axilares.

Estadio IIIA:

1. No hay presencia de tumor en el seno, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares que están unidos el uno al otro o a otras estructuras; o
2. Tiene un tamaño inferior a cinco centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares que están unidos el uno al otro o a otras estructuras; o
3. El tumor tiene un tamaño mayor a cinco centímetros y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares y los ganglios linfáticos podrían estar adheridos entre ellos o a otras estructuras.

Estadio IIIB, el cáncer podría tener cualquier tamaño y:

1. Se ha diseminado a tejidos cerca de la mama (la piel o la pared pectoral, incluyendo las costillas y los músculos pectorales) y
2. Se ha esparcido a los ganglios linfáticos dentro de las mamas o debajo de los brazos.

Estadio IIIC, el cáncer:

1. Se ha diseminado a los ganglios linfáticos debajo de la clavícula y cerca del cuello y
2. Podría haberse diseminado a los ganglios linfáticos dentro del seno o bajo los brazos y tejidos cercanos al seno.

El cáncer del seno en estadio IIIC se divide en estadio IIIC operable y no operable.

En el estadio IIIC operable, el cáncer:

1. Se encuentra en diez o más de los ganglios linfáticos debajo del brazo; o
2. Se encuentra en los ganglios linfáticos bajo la clavícula y cerca del cuello en la misma parte del cuerpo en que se encuentra el seno con cáncer; o
3. Se encuentra en ganglios linfáticos dentro del seno en sí y en ganglios linfáticos debajo del brazo.

En el estadio IIIC no operable del cáncer de mama, el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos más arriba de la clavícula y cerca del cuello en la misma parte del cuerpo en que se encuentra el seno con cáncer.

Estadio IV, el cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia a los huesos, pulmones, hígado o cerebro.[50]

Categorías T

Las categorías T se basan en el tamaño del cáncer del seno y si se ha propagado al tejido cercano.

Tis: se utiliza solamente para el carcinoma in situ o el cáncer del seno no invasivo, como el carcinoma ductal in situ (DCIS) o el carcinoma lobulillar in situ (LCIS) (ver Figura 16).

- a) T1: el cáncer mide 2cm de diámetro (alrededor de 3/4 de pulgada) o menos.
- b) T1mic \leq 0.1 cm (microlesión)
- c) T1a $>$ 0.1 a 0.5 cm
- d) T1b $>$ 0.5 a 1 cm
- e) T1c $>$ 1 a 2 cm

T2: el cáncer mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm de diámetro.

T3: el cáncer mide más de 5 cm de diámetro.

T4: el cáncer es de cualquier tamaño y se ha propagado a la pared torácica, o a la piel.[40]

- a) T4a Pared torácica
- b) T4b Edema de piel/ulceración, nódulos cutáneos satélites
- c) T4c ambos T4a y T4b
- d) T4d Carcinoma inflamatorio o Enfermedad de Paget

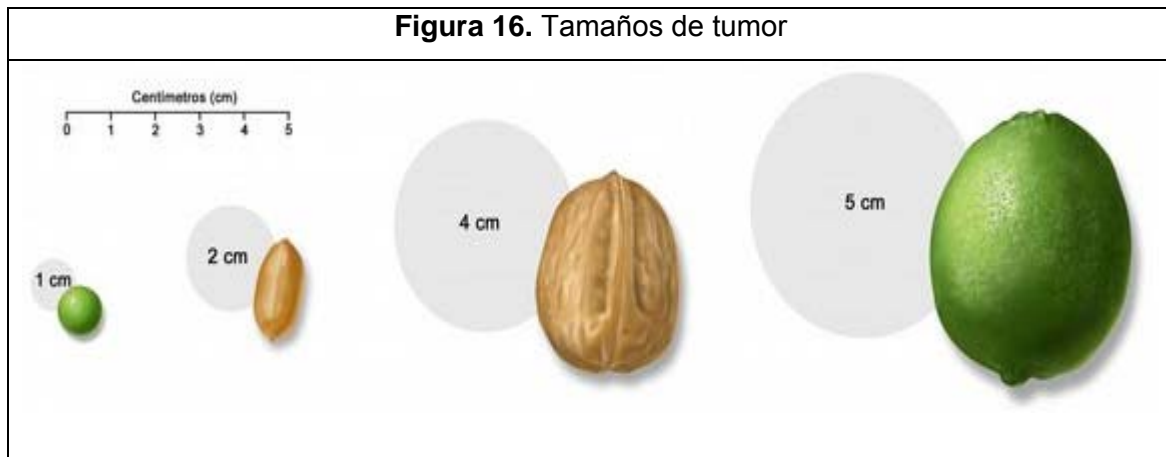


Imagen tomada de: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno>

Categorías N

Las categorías N se basan en cuáles de los ganglios linfáticos cercanos al seno están afectados por el cáncer, en caso de que así sea. Hay dos clasificaciones para describir la N: la clínica (antes de la cirugía) que consiste en lo que el médico puede palpar o ver en los estudios por imágenes; y la patológica, lo que el patólogo puede ver en los ganglios linfáticos que se extirparon durante la cirugía.

N0: el cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.

Clínica N1: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos debajo del brazo en el mismo lado del cáncer del seno. Los ganglios linfáticos todavía no se han unido entre ellos ni al tejido circundante.

Patológica N1: el cáncer se encuentra en de uno a tres ganglios linfáticos debajo del brazo.

Clínica N2: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos debajo del brazo en el mismo lado del cáncer del seno. Estos ganglios linfáticos están unidos entre ellos o al tejido circundante o inflamados. O, se puede ver que el cáncer se ha propagado a los ganglios

linfáticos mamarios internos (próximos al esternón), pero no a los ganglios linfáticos debajo del brazo.

Patológica N2: el cáncer se ha propagado a entre cuatro y nueve ganglios linfáticos debajo del brazo.

Clínica N3: el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos localizados arriba o justamente debajo de la clavícula en el mismo lado del cáncer y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos localizados debajo del brazo. O, el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos mamarios internos y a los ganglios linfáticos localizados debajo del brazo, ambos en el mismo lado del cáncer.

Patológica N3: el cáncer se ha propagado a 10 o más ganglios linfáticos debajo del brazo, o también afecta a los ganglios linfáticos en otras áreas alrededor del seno.[40]

Categorías M

La categoría M depende de si el cáncer se ha propagado a los tejidos y órganos distantes.

M0: no hay propagación a distancia del cáncer.

M1: el cáncer se ha propagado a órganos distantes.[40]

3.3.9. Tratamiento Quirúrgico

En el cáncer de mama existen dos modalidades principales de tratamiento: el tratamiento local y el tratamiento sistémico. Ambos tratamientos pueden combinarse.[51]

1. El tratamiento local: Básicamente pretende conseguir la eliminación del tumor y evitar que reaparezca en el mismo sitio. La cirugía y la radioterapia son dos tipos de tratamiento local del cáncer de mama.
2. El tratamiento sistémico, o general: Se difunde por todo el cuerpo. Este tratamiento pretende evitar la aparición del tumor en otras partes del cuerpo distintas de la mama. La quimioterapia, la terapia hormonal y la inmunoterapia son formas de tratamiento sistémico.

Las alternativas de tratamiento para el cáncer fueron tratadas ampliamente en el punto 3.2.14, por lo tanto, en este punto solo se profundizara sobre el tratamiento quirúrgico.

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama deben someterse a tratamiento quirúrgico para extirpar el tumor y realizar el estudio de los ganglios axilares. Habitualmente, se realiza el vaciado de los ganglios de la axila del mismo lado del tumor.

La cirugía permite el control local de la enfermedad y conocer las características del tumor y el número de ganglios axilares que están afectados. Estos ganglios se analizan, lo que permite hacer un pronóstico riguroso de la evolución de la enfermedad.

Recientemente se ha introducido la técnica del ganglio centinela que se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático procedente del tumor. Se detecta tras la inyección de una sustancia alrededor del tumor. Esta técnica se puede utilizar en tumores pequeños (menores de 2-3cm de diámetro y únicos) y evita la extracción total de los ganglios axilares cuando el ganglio centinela resulta negativo.[51]

La biopsia del ganglio linfático centinela es un procedimiento para extirpar el ganglio linfático centinela durante la cirugía. El ganglio linfático centinela es el primer ganglio que recibe drenaje linfático del tumor. Es el primer ganglio linfático hasta el que posiblemente se disemine el cáncer desde el tumor. El médico inyecta una sustancia radiactiva o un tinte azul cerca del tumor. La sustancia o el tinte fluye a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios linfáticos. Se extirpa el primer ganglio linfático que recibe la sustancia o el tinte. Un patólogo observa luego el tejido bajo un microscopio para verificar si hay células cancerosas (ver Figura 17). Si no se encuentran células cancerosas, puede no ser necesario extirpar más ganglios linfáticos. Después de la biopsia del ganglio linfático centinela, el cirujano extirpa el tumor (cirugía conservadora de la mama o mastectomía). [52]

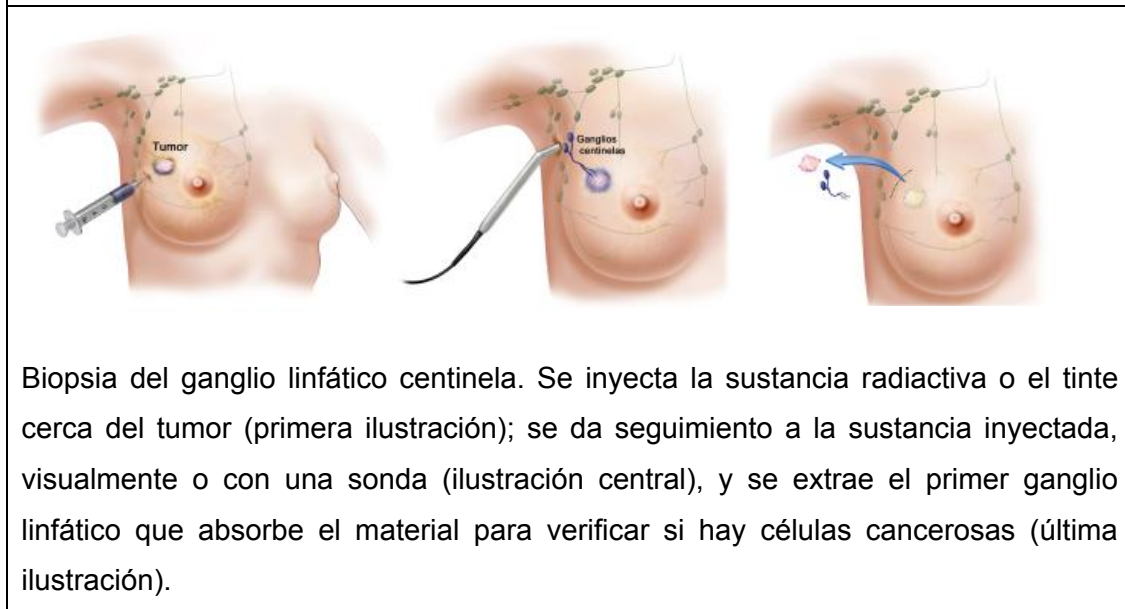
Figura 17. Biopsia del ganglio linfático centinela

Imagen tomada de: www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000256762.html

Existen dos grandes grupos de intervenciones quirúrgicas:

1. Cirugía conservadora de la mama o tumorectomía.
2. Mastectomía

La elección entre una u otra técnica viene determinada por las características y tamaño del tumor y por la presencia de otros focos de células cancerosas en diferentes partes de la mama. En última instancia, la técnica utilizada depende de la decisión de la mujer afectada.

El tratamiento quirúrgico de elección, siempre que sea posible, es el tratamiento quirúrgico conservador que combina dos tratamientos locales: la cirugía y la radioterapia. El objetivo del mismo es conservar la mama con un aspecto estético aceptable.

Con la cirugía de preservación del seno el cirujano extirpa solamente el cáncer y algunos tejidos normales alrededor. Este tipo de cirugía mantiene el seno intacto; es decir, con una apariencia muy similar a la que tenía antes de la cirugía. Otros términos que se utilizan para referirse a la cirugía de preservación del seno incluyen: “tumorectomía”, “mastectomía parcial”, “cirugía preservadora del seno”, “mastectomía segmental”, o *lumpectomy*, como se conoce en inglés.

La mayoría de las mujeres también reciben terapia de radiación después de la cirugía de preservación del seno. Este tipo de tratamiento es muy importante ya que evita que el cáncer vuelva a aparecer en el mismo seno. Algunas mujeres también necesitan quimioterapia y terapia hormonal.[53]

La cirugía conservadora se realiza mediante *tumorectomía*: Es la extirpación del cáncer y de una porción del tejido normal alrededor del nudo canceroso del seno (las áreas removidas - extirpadas- durante la cirugía se han coloreado en verde) (ver Figura 18). El cirujano podría también extirpar algunos de los nódulos linfáticos de la axila para determinar si el cáncer se ha propagado. Los nódulos linfáticos en forma de frijol de la axila (a los que también se les llama glándulas linfáticas axilares) drenan los vasos linfáticos de las regiones del antebrazo, la mayoría del seno, la nuca y la axila. El cáncer del seno frecuentemente se propaga a estos nódulos linfáticos, entrando así al sistema linfático y permitiendo que el cáncer se propague a otras partes del cuerpo. Frecuentemente, después de la tumorectomía, la terapia de radiación es administrada para destruir las células cancerosas que no pudieron ser extirpadas durante el procedimiento de la tumorectomía.[54]

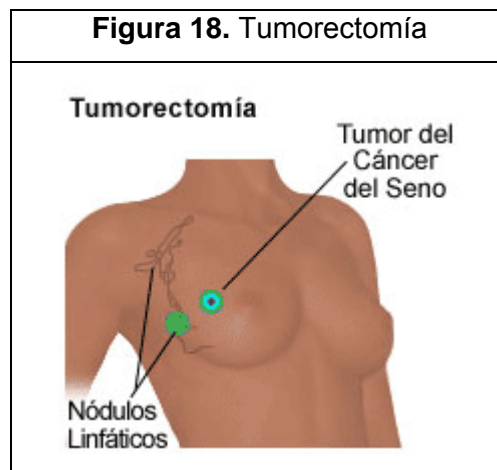


Imagen tomada de: www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_breast_sp/surgery.cfm

La Mastectomía presenta las siguientes opciones:

Mastectomía parcial (o segmentaria): incluye la extirpación del cáncer del seno y una porción más grande de tejido normal alrededor del mismo (las áreas extirpadas durante la cirugía se han coloreado en verde) (ver Figura 19). El cirujano puede también extirpar el revestimiento

de los músculos del pecho que están debajo del tumor y algunos de los nódulos linfáticos de la axila. Los nódulos linfáticos en forma de fríjol de la axila (también llamados glándulas linfáticas axilares) drenan los vasos linfáticos de las regiones del antebrazo, la mayoría del seno, la nuca y la axila. El cáncer del seno frecuentemente se propaga a estos nódulos linfáticos, entrando así al sistema linfático y permitiendo que el cáncer se propague a otras partes del cuerpo. La radioterapia también puede ser administrada, después de una mastectomía parcial, para destruir las células del cáncer que no pudieron ser extirpadas durante el procedimiento de la mastectomía parcial.[54]

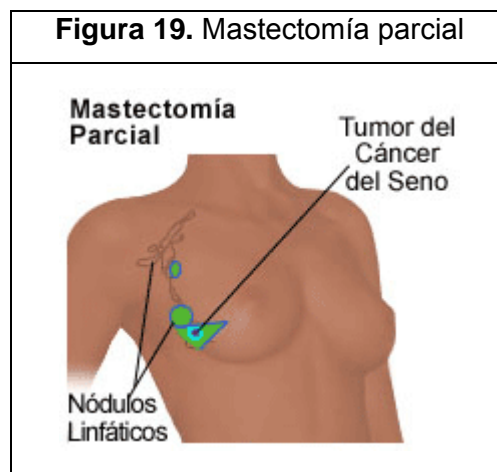


Imagen tomada de: www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_breast_sp/surgery.cfm

Mastectomía total (o simple): el cirujano extirpa todo el seno (incluyendo el pezón, la areola y la mayoría de la piel sobrepuesta al mismo) y puede también extirpar algunos de los nódulos linfáticos de la axila, también llamados las glándulas axilares linfáticas (las áreas extirpadas durante la cirugía se han coloreado en verde) (ver Figura 20). Los nódulos linfáticos en forma de fríjol de la axila drenan los vasos linfáticos de las regiones del antebrazo, la mayoría del seno, la nuca y la axila. El cáncer del seno frecuentemente se propaga a estos nódulos linfáticos, entrando así al sistema linfático y permitiendo que el cáncer se propague a otras partes del cuerpo.[54]

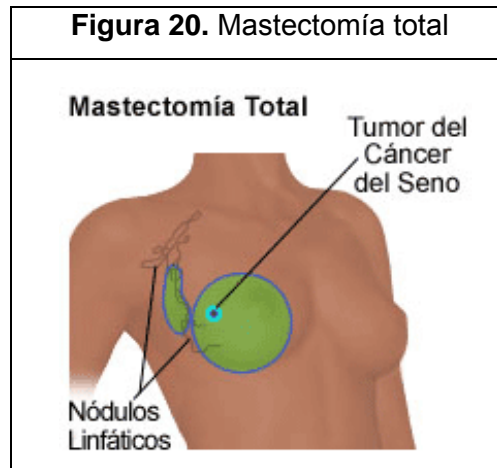


Imagen tomada de: www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_breast_sp/surgery.cfm

Mastectomía radical modificada: el cirujano extirpa todo el seno (incluyendo el pezón, la areola, y la piel sobrepuesta al mismo), algunos de los nódulos linfáticos de la axila (también llamados glándulas linfáticas axilares) y el revestimiento de los músculos del pecho. En algunos casos, parte de los músculos de la pared torácica también se extirpan (las áreas extirpadas durante la cirugía se han coloreado en verde) (ver Figura 21).[54]

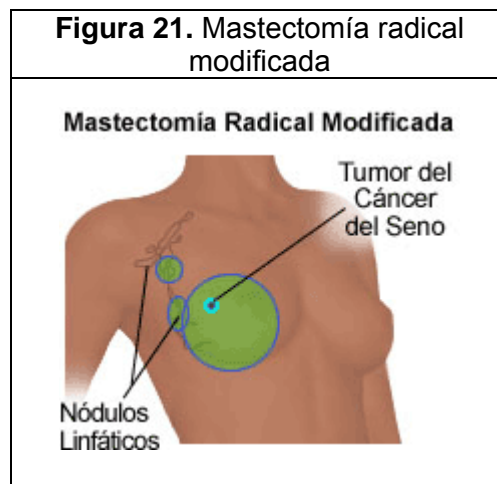


Imagen tomada de: www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_breast_sp/surgery.cfm

Mastectomía radical: el cirujano extirpa todo el seno (incluyendo el pezón, la areola y la piel sobrepuesta al mismo), los nódulos linfáticos de la axila, también llamados las glándulas linfáticas axilares y los músculos del pecho (las áreas extirpadas durante la cirugía se han coloreado en verde) (ver Figura 22). Por muchos años, esta fue la operación estándar. Sin embargo, hoy en día, una mastectomía radical se realiza raramente y se recomienda únicamente cuando el cáncer del seno se ha propagado a los músculos del pecho.[54]

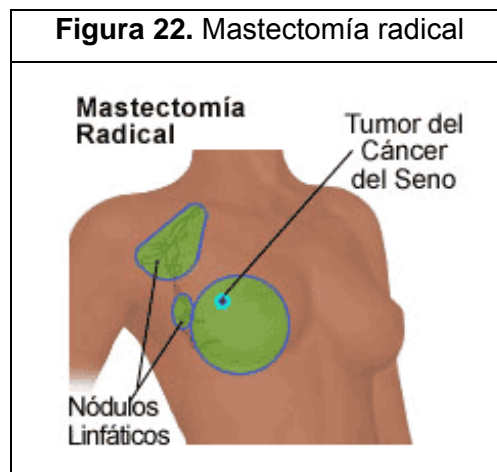


Imagen tomada de: www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_breast_sp/surgery.cfm

Mastectomía doble: el cirujano remueve los dos senos al mismo tiempo, incluso si su cáncer está únicamente en uno de los senos. Este tipo de cirugía es rara y se utiliza si el cirujano considera que se corre un alto riesgo de contraer cáncer en el seno sin cáncer.

3.4. FARMACOTERAPIA

3.4.1. Terapia Farmacológica

Los antineoplásicos o citostáticos son fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer. Para tratar esta patología también se utilizan otros métodos terapéuticos como la cirugía y la radioterapia, en algunos casos asociados al tratamiento farmacológico.

Los citostáticos se pueden administrar con fines curativos o paliativos, ya que a veces cánceres avanzados pueden ser controlados con terapia farmacológica durante períodos prolongados aumentando el tiempo de supervivencia del paciente.

Están indicados en cánceres diseminados, ya que éstos son incontrolables por la cirugía o la radioterapia, mientras que el citostático se va a distribuir por todo el organismo, y en algunos cánceres localizados en este último caso el fármaco suele administrarse como coadyuvante de la cirugía o la radioterapia.

En el tratamiento farmacológico del cáncer es frecuente la administración de asociaciones de antineoplásicos, ya que de esta forma el tratamiento es más eficaz, el riesgo de aparición de resistencia de las células tumorales al citostático disminuye y se pueden asociar fármacos con distinta toxicidad.

El objetivo fundamental del tratamiento antineoplásico es la destrucción de las células cancerosas afectando lo menos posible a las células normales. No obstante, es importante mantener, dentro de lo posible, una buena calidad de vida del paciente controlando adecuadamente el dolor, las náuseas, los vómitos y otros síntomas que puedan aparecer, bien como resultado de la enfermedad o de la administración del citostático. Así, a veces es necesario administrar otros fármacos, por ejemplo antieméticos, para paliar los efectos secundarios.[55]

La OMS recomienda que unos recursos adecuados y la supervisión de un especialista sean prerequisites para la introducción de este grupo de fármacos.

Para su uso adecuado se requiere experiencia específica, precisión diagnóstica, individualización de la dosis o equipos especiales.

El tratamiento del cáncer con fármacos, radioterapia y cirugía es complejo y sólo debe ser instaurado por un oncólogo. Por este motivo, la siguiente información es simplemente una

guía. La quimioterapia puede ser curativa o administrada para aliviar los síntomas o prolongar la supervivencia.

Cuando la enfermedad ya no puede ser tratada con terapia citotóxica, se debe considerar un tratamiento alternativo paliativo.

Para algunos tumores, la quimioterapia con un solo fármaco puede ser adecuada, pero para muchas neoplasias una combinación de fármacos aporta la mejor respuesta. Algunos ejemplos de terapia combinada son:

- "CHOP" (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) para la enfermedad no hodgkiniana
- "ABVD" (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina) para la enfermedad de Hodgkin;

Los citotóxicos suelen ir combinados con otros grupos de fármacos para el tratamiento de enfermedades malignas. Estos fármacos incluyen agonistas y antagonistas de hormonas, corticoides e inmunoestimulantes. Sin embargo, las combinaciones son más tóxicas que los fármacos en monoterapia.

La siguiente información se refiere a fármacos con actividad antitumoral específica. No obstante, son fármacos tóxicos que deben utilizarse con mucho cuidado y vigilancia. Se han suprimido de esta sección las dosis y los detalles específicos de contraindicaciones, precauciones y efectos adversos de los citotóxicos, dado que el tratamiento debe ser instaurado por especialistas que utilizan estas pautas acordadas. Las autoridades sanitarias pueden querer formular sus propias pautas a partir del consejo de experto.[56]

3.4.1.1. Principales características de los citostáticos

Los fármacos antineoplásicos tienen unas características especiales que los hacen diferentes a otros grupos farmacológicos, son fármacos con un estrechísimo margen terapéutico, una elevada toxicidad y pueden inducir la aparición de resistencia en las células cancerosas.

El margen terapéutico de estos fármacos es tan estrecho que los efectos adversos pueden aparecer antes que los terapéuticos, por lo que es muy importante que la dosificación sea lo

más exacta posible, en función del peso y otras medidas antropométricas o en función de la superficie corporal del paciente.

En cuanto a su elevada toxicidad, ésta es debida fundamentalmente a que no actúan sólo sobre las células tumorales sino también sobre las sanas, especialmente sobre las células con mayor velocidad de división, como las de la mucosa digestiva, las de la médula ósea y las de los folículos pilosos. Como consecuencia de este efecto citotóxico sobre células normales producen alteraciones gastrointestinales, anemia, trombocitopenia, leucopenia y alopecia; muchos de estos fármacos pueden producir también esterilidad, teratogenicidad y carcinogenicidad, además de los efectos secundarios propios de cada fármaco.

Frecuentemente, los citostáticos se administran en ciclos, lo que facilita la recuperación de las células normales, como por ejemplo las de la médula ósea, en los períodos de descanso. Las células de la médula ósea se dividen con más rapidez que las tumorales recuperándose con mayor facilidad; por tanto, los ciclos repetidos reducen de forma paulatina el tumor antes de la aparición de resistencia y permiten la recuperación de las células sanas.

La resistencia de las células tumorales a los citostáticos puede ser natural, de hecho, algunos tumores son resistentes a determinados antineoplásicos, pero también se puede adquirir durante el tratamiento farmacológico, igual que sucede con la resistencia bacteriana a antibióticos.

En el tratamiento del cáncer es muy importante la instauración precoz del tratamiento, la administración de dosis adecuadas y repetidas en ciclos para permitir la recuperación del paciente y utilizar los fármacos más selectivos y menos tóxicos.

Cuando el citostático se administra por vía intravenosa es necesario seguir unas normas específicas en la preparación del medicamento, así como en la administración, fundamentalmente para disminuir el riesgo de extravasación ya que algunos de estos fármacos son irritantes y vesicantes a nivel local.

No obstante, es importante señalar que el peligro toxicológico de los citostáticos no sólo puede afectar al paciente, sino también a quien los manipula y al medio ambiente.[55]

3.4.1.2. Clasificación de los citostáticos

La literatura científica se suele contentar con clasificaciones bastante superficiales de los medicamentos antineoplásicos, que atienden más su origen que el mecanismo básico de acción. Así es tradicional encontrar grupos como *derivados vegetales* o *antibióticos*

citostáticos (fármacos de origen bacteriano) que difícilmente se mantendrían como clasificación válida en otros grupos terapéuticos.

Hay buenas razones para no preocuparse demasiado en profundizar en la clasificación de antineoplásicos. Por un lado la mayoría de ellos no basan su acción en mecanismos farmacológicos exquisitamente precisos, sino en provocar una alteración catastrófica en el ciclo de división celular y la cuestión sigue siendo cómo conseguir que afecte sólo a células cancerosas y no a las sanas. La selectividad (hacia tejido neoplásico y no hacia el sano, o hacia determinados tipos de neoplasia y no otros) tiene tanto o más que ver con cuestiones de farmacocinética o propiedades de los tejidos que con el mecanismo de acción del medicamento.

Por otro lado, el conocimiento de la cinética celular ha llevado al abandono de la monoterapia como inevitable generadora de poblaciones celulares resistentes y a la adopción de estrategias de politerapia con fármacos de mecanismo de acción sinérgico o complementario.

Esto tiene dos efectos contrapuestos: disminuir la importancia del mecanismo de acción de cada antineoplásico individual y aumentar el interés de la clasificación a efectos de seleccionar la combinación correcta, sin perder de vista que los tratamientos antineoplásicos están altamente protocolizados y el espacio libre para la iniciativa del clínico es relativamente estrecho.[57] Por todo lo dicho, la clasificación utilizada atiende al punto de acción del antineoplásico y desde dentro de la célula hacia el exterior los dividiremos en:[55] (ver Tabla 7).[57]

1. Antineoplásicos que actúan sobre el ADN.
2. Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular.
3. Antineoplásicos hormonales (Factores extracelulares)
4. Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario.

Tabla 7. Panorama general de los antineoplásicos

<p>Activos sobre ADN. <i>Afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos, especialmente el ADN, impidiendo la replicación normal. La acción puede ser específica de fase o más generalmente ocurre en cualquier momento del ciclo celular, pero el efecto suele hacerse patente en el paso de la fase G1 a la S (de síntesis de ADN) en cuyo momento las células con cadenas defectuosas sufren un proceso de apoptosis o destrucción programada si el gen p53 (que controla dicho proceso) permanece intacto. A este grupo pertenecen la mayoría de los anticancerosos clásicos. La mielosupresión es una característica común, pero hay algunas excepciones.</i></p>	
<p>AGENTES ALQUILANTES Mostazas nitrogenadas Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Melfalan Trofosfamida Nitrosoureas Carmustina Estramustina Lomustina Etilenoiminas Altretamina Tiotepa Alquilsulfonatos Busulfan Triazenos Dacarbazina Procarbazina</p>	<p>Forman enlaces químicos estables con las bases púricas y pirimidícas de los ácidos nucleicos. La mayoría de las moléculas de este extenso y variado subgrupo tienen dos radicales capaces de formar enlace, con lo cual tienen la posibilidad de unirse simultáneamente a las dos cadenas de la doble hélice de ADN, impidiendo la separación previa a la división celular.</p>
<p>COMPLEJOS DE PLATINO Carboplatino Cisplatino</p>	<p>Cronológicamente posteriores a los agentes alquilantes y considerados diferentes de éstos, el mecanismo de acción es muy semejante. Al ser activados intracelularmente quedan libre dos valencias del ión platino, que forman dos enlaces estables con componentes del ADN, usualmente con dos moléculas de guanina adyacentes en la misma cadena, pero</p>

	<p>también formando puentes entre las cadenas cuando es posible. El resultado es la producción de errores de transcripción y la imposibilidad de que las cadenas se separen para la replicación.</p>
<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Citarabina Tegafur Análogos de purinas Cladribina Fludarabina Pentostatina Tioguanina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	<p>La mayor parte de los medicamentos son análogos de bases púricas y pirimidícas que se han introducido empíricamente para que interfieran en el proceso de síntomas y duplicación del ADN por su semejanza con los sustratos naturales. Aunque el éxito es innegable, el mecanismo de acción es complejo, distinto según el medicamento y muchas veces no se conoce con precisión.</p> <p>Suelen estar involucrados, entre otros y concurrentemente, la inhibición de la síntesis de nucleótidos y la incorporación directa de los antimetabolitos al ADN y ARN, dando lugar a cadenas defectuosas que disparan los procesos celulares de reparación o que inhiben la posterior síntesis de la cadena desde el punto de inserción.</p> <p>El metotrexato se incluye tradicionalmente en este subgrupo pero tiene un mecanismo bastante diferente: interfiere en la síntesis de novo de bases púricas y pirimidícas –altamente dependiente del ácido fólico– por inhibición de la enzima dihidrofolato–reductasa. Esto origina la escasez de materiales básicos para la síntesis de ácidos nucleicos, pero la acción principal probablemente se debe a la acumulación intracelular de derivados tóxicos del ácido fólico. Es además uno de los pocos medicamentos de este grupo que son específicos de fase y sólo es efectivo en la fase S del ciclo celular.</p>

<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS</p> <p><i>Antraciclinas</i></p> <p>Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina Mitoxantrona Pirarrubicina Amsacrina</p> <p>Otros</p> <p>Bleomicina Mitomicina</p>	<p>Los medicamentos de este subgrupo sólo tienen en común su origen bacteriano, pero todos actúan a nivel de ADN, por lo que podemos respetar esta clasificación tradicional. Los mecanismos de acción son muy variados. La mitomicina se comporta como un alquilante tras sufrir biotransformación intracelular. La bleomicina provoca el corte de las cadenas de ADN por formación de radicales libres, tras complexar iones ferrosos. Es uno de los anticancerosos menos mielosupresores del grupo. Las antraciclinas también provocan cortes en el ADN por un mecanismo complejo. Por una parte forman radicales libres por reacción con iones ferrosos, como hace la bleomicina. Por otra tienen acción sobre la membrana celular, parte efecto terapéutico y parte causa de la notoria cardiotoxicidad de estos compuestos. Finalmente, se intercalan en el ADN provocando malformaciones y cadenas anómalas que son cortadas por la topoisomerasa II, un mecanismo parecido al de los alcaloides del podofilo. La amsacrina, que no es propiamente una antraciclina sino un compuesto sintético diseñado tomándolas como modelo, tiene esta última acción de forma predominante.</p>
<p>DERIVADOS DE LA EPIPODOFILOTOXINA</p> <p>Etopósido Tenipósido</p>	<p>Los alcaloides del podofilo forman un triple complejo entre su propia molécula, la cadena del ADN y la topoisomerasa II (enzima encargado de corregir los errores del ADN y restaurar la cadena a su configuración espacial adecuada) de tal forma que se produce el corte de la parte anómala causada por la</p>

	<p>fijación del fármaco pero no la restauración posterior de la cadena original.</p>
<p>CAMPTOTECINAS Irinotecán Topotecán</p>	<p>Estos agentes antitumorales han sido desarrollados a partir de la camptotecina, un alcaloide presente en un árbol de origen chino (<i>Camptotheca acuminata</i>) con potentes efectos citotóxicos. Tal actividad es debida a la inhibición de la síntesis de ARN y ADN (específicos de la fase S del ciclo celular). Estos fármacos presentan un amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares y renales, incluyendo formas multirresistentes a quimioterapia. Actúan inhibiendo de forma selectiva la topoisomerasa I, que es la enzima intranuclear implicada en el desenrollamiento de las hebras de ADN, proceso previo a la replicación y transcripción del ADN. El enzima actúa uniéndose a regiones específicas de la cadena de ADN, rompiendo una de las hebras del ADN.</p> <p>Posteriormente, el enzima vuelve a soldar la cadena tras haberla desenrollado.</p> <p>Tanto irinotecán como topotecán se unen al complejo ADN-topoisomerasa I y lo estabilizan. Esto permite el primer paso de la acción enzimática, pero impide el segundo (la reconstrucción de la hebra de ADN). Con ello, queda paralizada la síntesis de nuevas moléculas de ADN. Parece que las células neoplásicas presentan niveles de topoisomerasa I superiores a los de las células normales, lo que implicaría un cierto grado de selectividad citotóxica de estos agentes frente a las células tumorales.</p>

Inhibidores de la mitosis. Son los antineoplásicos que interfieren en el proceso de mitosis sin afectar directamente al ADN. Por lo tanto son específicos de fase con escasa acción en células que no se dividen; los fármacos que retrasan el paso de las células a la fase M pueden antagonizar su efecto. Los medicamentos comercializados de este grupo influyen en los microtúbulos que forman el entramado celular y que tienen, entre otras importantes funciones, la de formar el huso cromático durante la mitosis. La función requiere del mantenimiento de un equilibrio dinámico de polimerización y despolimerización entre el microtúbulo y su constituyente tubulina. Este equilibrio es roto en uno u otro sentido por los antineoplásicos inhibidores de la mitosis.

<p>ALCALOIDES DE LA VINCA</p> <p>Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina</p>	<p>Los alcaloides de la vinca tienen la propiedad de ligarse a la tubulina e impedir la polimerización para formar microtúbulos. La mitosis se detiene en la metafase y los cromosomas se dispersan por el citoplasma o se agrupan de forma anómala.</p>
<p>TAXOIDES</p> <p>Docetaxel Paclitaxel</p>	<p>Al contrario de los derivados de la vinca, los del Taxus promueven la formación de microtúbulos al unirse a la -tubulina. Se forman estructuras microtubulares anómalas o excesivamente estables que no pueden participar en la mitosis.</p>

Factores extracelulares. Clasificamos aquí los fármacos que son factores externos de estímulo o de inhibición de la división celular y a los que actúan directamente o indirectamente sobre los mismos. Los antineoplásicos hormonales sólo tienen efecto en tejidos cuyo crecimiento depende de estímulo hormonal. En la práctica los incluidos aquí se usan en casi exclusivamente procesos dependientes de hormonas sexuales, sobre todo en mama y próstata. La indicación se basa en que los tejidos conservan, al menos al principio, los receptores para las hormonas y capacidad parcial de respuesta a las mismas. Otros factores hormonales se usan en procesos específicos. Así, los corticoides son inhibidores de la división de los linfocitos y se emplean en leucemias. Los interferones tienen acción directa y bastante compleja sobre muchas células del organismo.

<p>ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS</p> <p>Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno</p> <p>Inhibidores de la aromatasa Aminoglutetimida Anastrozol Formestano Letrozol Exemestano</p>	<p>Agrupamos aquí dos mecanismos de bloquear la acción de los estrógenos: la inhibición de la producción (la aromatasa es un enzima clave en la transformación de andrógenos en estrógenos) y el bloqueo de receptores estrogénicos. Este último sistema ha demostrado ser bastante eficaz y es el que produce menos efectos secundarios. Se incluye en la mayoría de los regímenes de tratamiento.</p> <p>Un tercer mecanismo farmacológico es la inhibición de la secreción natural de estrógenos haciendo uso de progestágenos o de agonistas de LH-RH, que serán tratados posteriormente.</p>
<p>ANTAGONISTA DE ANDROGENOS</p> <p>Estrógenos Fosfetrol Grupo G03C</p> <p>Bloqueantes de receptores Flutamida Bicalutamida</p>	<p>Los estrógenos reducen los niveles de LH y en consecuencia la producción de testosterona, pero son menos eficaces en esto que los agonistas de LF-RH que se describen después y están sujetos a efectos adversos en la aplicación crónica. El fosfestrol se incluye aquí porque su única indicación es la de antineoplásico, pero se usan también otros estrógenos incluidos en el grupo G03C. A los bloqueantes de testosterona no hormonales que figuran en la tabla hay que añadir la ciproterona y otros de naturaleza hormonal.</p>
<p>PROGESTAGENOS Gestonorona caproato Medroxiprogesterona Megestrol</p>	<p>En la mujer los progestágenos tienen acción antiestrogénica por dos mecanismos: inhiben a nivel hipotalámico-hipofisario la secreción de estrógenos y contrarrestan a nivel celular el estímulo proliferativo de</p>

	<p>los estrógenos. En el hombre la acción inhibitoria de la testosterona es debida básicamente al primero de los mecanismos citados.</p>
<p>ANALOGOS DE LHRH Buserelina Goserelina Leuprorelina Triptorelina</p>	<p>Los análogos de LH-RH producen en una primera fase un aumento de la secreción de gonadotropinas, pero el tratamiento continuado induce un estado refractario al posterior estímulo que se traduce en un descenso muy pronunciado de los niveles de FSH y LH y como consecuencia de la producción de testosterona en el hombre y de estrógenos en la mujer. Son ahora los fármacos preferidos para este propósito y sus aplicaciones rebasan el campo oncológico.</p>
<p>INTERFERONES</p>	<p>Los interferones reaccionan con la membrana celular para producir acciones en el núcleo. Estas acciones son extremadamente complejas y básicamente consisten en inducir la expresión de determinados genes y la represión de otros.</p>
<p>Potenciadores de defensas inmunitarias. <i>Las vacunas contra el cáncer son un viejo sueño sin realizar. La mayoría de los medicamentos de este grupo son simplemente potenciadores de las defensas del organismo que pueden reconocer y eliminar las células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales constituyen quizá la forma más evolucionada de este tipo de tratamiento.</i></p>	
<p>INTERLEUCINAS Aldesleukina</p>	<p>La aldesleukina o interleucina 2 es un estimulante de los linfocitos T. Induce una respuesta citolítica a las células tumorales, mediada por linfocitos T.</p>

<p>ANTICUERPOS MONOCLONALES</p>	<p>Ritoximab es un anticuerpo monoclonal específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos. Está indicado en el tratamiento de linfomas no hodgkinianos de bajo grado de células B que hayan recaído o sean refractarios a otros tratamientos. Los receptores CD20 están presentes en el 90% de los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B y actúan como receptores moleculares del antígeno Bp35, una proteína fosforilada responsable de la restricción de la diferenciación de los linfocitos B que es expresada durante las fases más precoces. Rituximab produce la lisis de las células tumorales en presencia del complemento humano. En el tipo de pacientes donde está indicado rituximab, los índices de respuesta completa son bajos (en torno al 5-10%), aunque los índices de respuesta parcial son sustancialmente mayores (40-60%) y lo que es más importante, con una supervivencia media de 10-11 meses. Además, algunos estudios han mostrado que la combinación con el protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) han alcanzado respuestas de un 100%, de los cuales un 66% fueron completas.</p>
<p>VACUNA BCG</p>	<p>La tradicional vacuna contra la tuberculosis ha tenido muchos altibajos en la aplicación de inducir defensas que reconozcan las células tumorales. Ha encontrado por fin un hueco en el tratamiento del carcinoma in situ de vejiga, aplicada por instilación intravesical.</p>

1. Antineoplásicos que actúan sobre el ADN

Afectan a la integridad de las cadenas de ácidos nucleicos, fundamentalmente al ADN, impidiendo la replicación celular normal.

A este grupo pertenecen la mayoría de los antineoplásicos clásicos; en general, todos tienen como característica común la de producir depresión de la médula ósea. Dentro de este extenso grupo de antineoplásicos existen distintos subgrupos:

- a) Agentes alquilantes: Forman enlaces químicos con las bases de los ácidos nucleicos y generalmente se unen a las dos cadenas de ADN impidiendo la separación previa a la división celular. Algunas de sus indicaciones son: linfomas (*ciclofosfamida, carmustina, clorambucilo*), leucemias (*busulfan, clorambucilo*), cáncer de pulmón (*ifosfamida, altretamina, lomustina*), cáncer de ovario (*tiotepa, melfalan*), cáncer de próstata (*estramustina*) y cáncer de vejiga (*ifosfamida, tiotepa*).

Su principal efecto adverso es la mielodepresión; además, producen alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos, alopecia y toxicidad pulmonar y hepática. Son fármacos carcinogénicos, teratogénicos y pueden causar amenorrea y azoospermia. Algunos de estos fármacos, como la *ciclofosfamida*, también pueden producir cistitis hemorrágica.

- b) Complejos de platino: El ión platino forma enlaces estables con los componentes del ADN, pudiendo formar incluso puentes entre las dos cadenas, como resultado se producen errores de transcripción y la imposibilidad de separación de las dos cadenas para la replicación. Sus indicaciones generales son cáncer de ovario, pulmón y vejiga. El cisplatino también se administra en cáncer testicular. Los efectos tóxicos son parecidos a los producidos por los antineoplásicos alquilantes.

- c) Antimetabolitos: La mayoría de los fármacos de este grupo son análogos de bases púricas (mercaptopurina) y pirimidínicas (fluorouracilo, citarabina), y en teoría sustituyen al sustrato natural interfiriendo así con el proceso de síntesis y duplicación de ADN. No obstante, el mecanismo de acción es complejo y distinto para cada fármaco. El metotrexato actúa inhibiendo la enzima dihidrofolatoreductasa, que

interviene en la síntesis de bases púricas y pirimidínicas, proceso dependiente del ácido fólico. Algunas de sus indicaciones son: leucemia (citarabina, fludarabina, tioguanina, metotrexato), cáncer de mama (fluorouracilo, tegafur, metotrexato) y cáncer de estómago (fluorouracilo, tegafur).

Como efectos secundarios pueden producir alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), nefrotoxicidad y toxicidad pulmonar; son menos mielodepresores que el grupo de los alquilantes.

- d) Antibióticos citostáticos: Los fármacos de este grupo sólo tienen en común su origen natural. Actúan alterando el ADN celular por mecanismos muy variados. Como indicaciones generales se administran en el tratamiento de leucemias y linfomas. Sus efectos tóxicos más comunes son: alteraciones gastrointestinales (vómitos, náuseas), depresión de la médula ósea, alopecia, cardiotoxicidad, alteraciones cutáneas y neurológicas, e hiperuricemia. La bleomicina puede producir también toxicidad pulmonar. Es importante tener precaución en su administración por vía intravenosa ya que si existe extravasación se pueden comportar como agentes vesicantes.
- e) Alcaloides del podofilo: Tienen origen natural ya que derivan del rizoma de la planta herbácea del género *Podophyllum*. Actúan formando un triple complejo con el ADN y la topoisomerasa II, enzima encargada de la corrección de errores del ADN mediante el corte de su parte anómala y la restauración a la configuración espacial adecuada; como consecuencia se produce el corte de la parte anómala producida por la unión del fármaco, pero se impide la restauración posterior de la cadena. En cuanto a sus indicaciones generales, el *etopósido* se administra en linfomas, cáncer de pulmón y testículo; el *tenipósido*, en leucemias y linfomas. Sus efectos adversos más comunes son: mielodepresión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos) y alopecia.
- f) Derivados de la camptotecina: Al igual que el grupo anterior, estos fármacos tienen un origen natural ya que la camptotecina es un alcaloide presente en el árbol de origen chino *Camptotheca acuminata*. Actúan inhibiendo la síntesis de ARN y ADN. El topotecan se administra en cáncer de ovario y el irinotecan en cáncer colorrectal. Sus efectos adversos más frecuentes son alopecia, diarrea, náuseas, vómitos, astenia, anemia y neutropenia.

2. Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis celular

Actúan interfiriendo en el proceso de la mitosis y, por tanto, impiden la reproducción celular. No afectan directamente al ADN y tienen poco efecto sobre las células que no se dividen. Afectan a los microtúbulos, necesarios para formar el huso cromático en la mitosis, impidiendo su formación (alcaloides de la Vinca) o promoviendo la formación de estructuras microtubulares alteradas que no pueden participar en la mitosis (taxoides).

Tanto los alcaloides de la Vinca como los taxoides tienen un origen natural, derivan de distintas especies de plantas de los géneros Vinca y Taxus.

- a) Alcaloides de la Vinca: Actúan uniéndose a la tubulina e impidiendo su polimerización para formar los microtúbulos; como consecuencia se detiene la mitosis y la división celular. Algunas de sus indicaciones son: linfomas (*vinblastina*, *vindesina*), leucemia (*vincristina*, *vindesina*), cáncer de mama (*vinblastina*, *vinorelbina*, *vindesina*) y cáncer de pulmón (*vincristina*, *vinorelbina*).

Además del efecto mielodepresor, pueden producir neurotoxicidad (*hiporreflexia*, *parestesia*, *fatiga...*), alopecia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. Al igual que con el grupo de antibióticos citostáticos, hay que tener especial precaución en su administración por vía intravenosa ya que se pueden comportar como agentes vesicantes si se produce extravasación.

- b) Taxoides: Se unen a la β -tubulina promoviendo la formación de microtúbulos estables pero poco funcionales que no pueden formar el huso cromático durante la mitosis deteniendo así la división celular. El *docetaxel* está indicado en cáncer de mama y el *paclitaxel* en cáncer de ovario, pulmón y mama.

Sus efectos adversos más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos...), alteraciones sanguíneas (anemia, neutropenia...), alteraciones hepatobiliares y alteraciones neurológicas (neuropatía periférica).

3. Antineoplásicos hormonales (Factores extracelulares)

Amplio grupo de fármacos que actúan en tumores cuyo crecimiento depende del estímulo hormonal.

Se utilizan fundamentalmente en procesos dependientes de hormonas sexuales como cáncer de mama y próstata.

- a) Antagonistas de estrógenos: Pueden actuar bloqueando receptores estrogénicos (*tamoxifeno, toremifeno*) o inhibiendo la formación de estrógenos endógenos (*aminoglutetimida, formestrano*).

Como consecuencia se inhiben los efectos promotores del crecimiento celular de los estrógenos en determinados tejidos. Se utilizan fundamentalmente en el cáncer de mama.

Como efectos adversos pueden producir: alteraciones dermatológicas como reacciones exantemáticas, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones neurológicas (letargo, somnolencia, cefalea, ataxia, obnubilación) y como consecuencia de su efecto antiestrogénico sofocos, hemorragia vaginal y prurito vulvar.

- b) Antagonistas de andrógenos: Actúan bloqueando receptores androgénicos. Se administran en el cáncer de próstata normalmente asociados a agonistas de LH-RH. Como efectos secundarios pueden producir alteraciones gastrointestinales y los derivados de su acción antiandrogénica.

- c) Progestágenos: Su efecto terapéutico deriva de la acción antiestrogénica en la mujer (los progestágenos inhiben la secreción de estrógenos) y en el hombre de la acción antiandrogénica (inhiben la secreción de testosterona). Están indicados en cáncer de próstata, mama o endometrio.

- d) Análogos de LH-RH: Inicialmente producen un aumento de gonadotropinas (LH y FH), pero a medida que avanza el tratamiento descienden los niveles de éstas y como consecuencia disminuye la producción de estrógenos en la mujer y la de testosterona en el hombre.

Se utilizan en cáncer de próstata y algunos de ellos en cáncer de mama, endometriosis y fibroma uterino.

Como efectos adversos inicialmente pueden empeorar la sintomatología de la enfermedad por el aumento de estradiol y testosterona de forma transitoria.

Por disminución de los niveles de estrógenos pueden causar: sofocos, sudores, cefalea, alteraciones del humor y sequedad vaginal; por disminución de los niveles de testosterona: impotencia sexual y pérdida de la libido.

4. Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario

Los fármacos de este grupo potencian la acción del sistema inmunitario, ya que éste es capaz de reconocer y destruir las células cancerosas.

Los dos representantes de este grupo son la *aldesleukina* y la *vacuna BCG*. La *aldesleukina* tiene acción inmunomoduladora y antineoplásica. Químicamente es una glucoproteína cuya acción antitumoral es debida a que induce una respuesta citolítica, mediada por linfocitos T, en las células tumorales.

Se administra en carcinoma renal y sus efectos adversos más frecuentes son: hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, escalofríos, eosinofilia y fiebre.

La *vacuna BCG* contiene una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* preparada a partir de cultivo del *Bacillus* de Callmette-Guerin (BCG). Su administración intravesical promueve una reacción local y sistémica que puede reducir o eliminar las lesiones cancerosas superficiales de la vejiga. Se administra en el carcinoma in situ de vejiga.

3.4.1.3. Precauciones, Contraindicaciones y Efectos Adversos generales de los citostáticos

Precauciones y Contraindicaciones. El tratamiento con citotóxicos se debe iniciar sólo después de haber realizado pruebas basales de función renal y hepática y recuento de células hemáticas. En algunas circunstancias puede ser necesario modificar o retrasar el tratamiento.

Durante la quimioterapia hay que vigilar al paciente de manera regular y retirar los citotóxicos si se produce un deterioro importante de la función medular, hepática o renal.

Muchos citotóxicos son teratogénicos y no se deben administrar durante la gestación, sobre todo en el primer trimestre. Durante el tratamiento se necesitan medidas contraceptivas, y

posiblemente durante un período después de finalizado el tratamiento. Los citotóxicos también están contraindicados durante la lactancia.

Los citotóxicos se deben administrar con cuidado para evitar la toxicidad excesiva para el paciente o la exposición del profesional sanitario durante su manipulación. Hay que ajustarse estrictamente a las políticas locales para la manipulación y la reconstitución de los citotóxicos; también se deben tratar como peligrosos todos los desechos, incluidos los fluidos corporales y excreciones del paciente (y cualquier material contaminado por éstas).

La extravasación de citotóxicos administrados por vía intravenosa puede producir dolor intenso y necrosis del tejido subyacente. Si se produce extravasación, primero se debe intentar la aspiración del fármaco, después se eleva el miembro afectado y se aplican compresas calientes para acelerar y diluir la infusión o se localiza mediante la aplicación de compresas frías hasta que la inflamación remite; en casos graves, se puede aplicar una crema de hidrocortisona por vía tópica en la zona de inflamación. Para información más específica, también se recomienda consultar los documentos del fabricante.[56]

Efectos Adversos. Los citotóxicos se asocian a un riesgo muy elevado de lesionar el tejido normal. Pueden producir efectos adversos específicos, pero algunos efectos son comunes a todos los citotóxicos, como la depresión inmunológica y de la médula ósea. Además, el uso concomitante de inmunosupresores aumenta la susceptibilidad a las infecciones. La fiebre asociada a neutropenia o inmunosupresión requiere tratamiento inmediato con antibióticos [56].

En general, los citostáticos son más tóxicos para las células tumorales que para las normales. Estos fármacos son más activos sobre células en fase de reproducción.

Una de las principales características de los tumores malignos es su continua división celular sin fases de reposo, lo que los hace muy sensibles a los citostáticos. Sin embargo, algunas células normales, como las de la médula ósea, las de la mucosa del aparato digestivo o las células de los folículos pilosos se dividen también con relativa rapidez por lo que son más sensibles a los citostáticos.[58]

1. Depresión de la médula ósea: Es uno de los más comunes y graves de muchos citostáticos. Aparecen precozmente a los pocos días de tratamiento y es global (hay anemia, leucopenia y trombopenia).

Estas alteraciones se pueden paliar, por ejemplo:

- a) La anemia y la trombopenia se corrigen con transfusiones de hematíes y plaquetas.
- b) La leucopenia mejora con los fármacos estimulantes de las colonias de granulocitos y las complicaciones infecciosas secundarias a la leucopenia se tratan con antibióticos y medidas de aislamiento.

La depresión medular es con frecuencia un factor limitante en el uso terapéutico de citostáticos.

2. Afectación de las mucosas del aparato digestivo: Aunque se puede producir en cualquier zona, lo más frecuente es una intensa inflamación de la mucosa bucofaríngea (estomatitis o mucositis). Si se produce una mucositis son útiles los lavados con una solución de anestésico local extremando las medidas higiénicas de la boca. También suele aplicarse una solución de un antifúngico (Nistatina) para evitar la infección por *Candida*.

Cuando se afecta la mucosa yeyunal puede haber diarrea y hemorragia digestiva.

3. Afectación de los folículos pilosos: Es frecuente la alopecia total que generalmente se resuelve al finalizar el tratamiento.
4. Alteración de las gónadas: En las mujeres es frecuente la amenorrea durante la administración de citostáticos pero habitualmente se recuperan los ciclos al interrumpir el tratamiento.

En varones puede producir oligoespermia y en algunos casos esterilidad permanente. Los citostáticos pueden inducir malformaciones u otras enfermedades congénitas, por eso durante el tratamiento y hasta 6 meses después se debe evitar tener descendencia.

5. Vómitos: Para los cuales los antieméticos clásicos no suelen ser efectivos. El fármaco de elección es el Ondansetron y similares.

Cabe mencionar que estas reacciones no son todas las que se pueden presentar durante la administración de citostáticos.

3.4.1.4. Citostáticos utilizados en Cáncer de Mama

Por lo general, estos medicamentos anticancerosos se administran por vía intravenosa o por vía oral. De cualquier manera, los medicamentos viajan por el torrente sanguíneo a través de todo el cuerpo. Los médicos que prescriben estos medicamentos (oncólogos clínicos) algunas veces sólo usan un medicamento, mientras que en otros casos, usan una combinación de medicinas (ver Tablas 8-11).

En la mayoría de los casos, la quimioterapia es más eficaz cuando se combinan más de un medicamento. Los estudios de investigación clínica realizados durante los últimos 30 años han determinado qué combinaciones de quimioterapia son más eficaces. No obstante, la “mejor” combinación pudiera no haber sido descubierta, por lo que los estudios de investigación clínica continúan comparando uno de los tratamientos más eficaces hoy día con algo que pudiera ser mejor.

Los médicos administran la quimioterapia en ciclos, con cada período de tratamiento seguido de un período de descanso. La quimioterapia se administra el primer día de cada ciclo y luego se le permite al cuerpo cierto tiempo para recuperarse de los efectos de la quimioterapia.

Entonces, se repiten los medicamentos de quimioterapia para comenzar el ciclo próximo. El tiempo que transcurre entre la administración de los medicamentos de quimioterapia es por lo general cada dos a cada tres semanas.

Algunos medicamentos se administran con más frecuencia. Estos ciclos generalmente toman un total de tres a seis meses dependiendo de los medicamentos usados.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen del tipo de medicamento usado, la cantidad tomada y la duración del tratamiento.

Existen tratamientos contra estos efectos secundarios. Hay varios medicamentos eficaces que pueden prevenir o por lo menos reducir las náuseas y los vómitos. Un grupo de medicamentos llamado factores de crecimiento que estimulan la producción de glóbulos blancos o rojos puede ayudar a la médula ósea a recuperarse después de la quimioterapia y puede prevenir los problemas que resultan de los bajos recuentos sanguíneos. Aunque a

menudo estos medicamentos no son necesarios, los médicos han estado usándolos para poder administrar quimioterapia con más frecuencia.

El estrógeno, una hormona producida principalmente por los ovarios, pero también de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales y tejido adiposo en el cuerpo de la mujer, hace que algunos cánceres de mama crezcan. Los médicos usan varios métodos para bloquear el efecto del estrógeno o para bajar los niveles de estrógeno.[40]

Tabla 8. Dosis, Vía de administración y Mecanismo de Acción de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]

Fármaco	Dosis y vía de administración	Mecanismo de acción
<p>AGENTES ALQUILANTES Mostazas nitrogenadas Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Nitrosoureas Lomustina</p>	<p>Ciclofosfamida: Vía oral: 1 a 5 mg/kg al día. Para mantenimiento: 2 a 5 mg/kg dos veces a la semana. Vía IV: para inducción 40 a 50 mg/kg en dosis divididas durante 2 a 5 días. Mantenimiento, 10 a 15 mg/kg diarios cada 7 a 10 días o 3 a 5 mg/kg dos veces por semana.</p>	<p>Los agentes alquilantes no son específicos del ciclo celular, aunque su acción es más marcada en la proliferación cuando la célula entra en la fase S (síntesis de DNA). Los fenómenos incluyen error en el código de DNA. Es el alquilante más usado. Ellos transfieren grupos alquilantes a grupos: CH₂-CH₃. Se fijan al DNA (purinas) y forman puentes que se unen transversalmente con los de la cadena opuesta (horizontal) o con una de más abajo (vertical). Con esto el DNA pierde su funcionalidad. Se activa en el organismo después de su metabolización hepática (cito. P450). Tiene un marcado efecto linfocitario.</p>
	<p>Clorambucilo: Vía oral: 16 mg/m²/día por 5 días cada 4 semanas, 0.4 mg/kg cada 2 a 4 semanas o 0.1 a 0.2 mg/kg/día por 3 a 6 semanas. A los tratados se les debe practicar controles hematológicos semanales.</p>	<p>Es un agente alquilante del grupo de las mostazas nitrogenadas, no es específico de ninguna fase del ciclo celular, aunque tiene alguna selectividad por las células en S; su actividad se produce como resultado de un ion etilenimonio que sufre alquilación o se une a los ácidos nucleicos. La acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de DNA y RNA e inhibición de la síntesis proteica.</p>
	<p>Ifosfamida: Vía IV en infusión: 1.5 a 2.5 g/m²/día durante 3 a 5 días, en administración lenta, durante 2 horas. El tratamiento puede ser repetido cada 3 semanas o luego de desaparecida la mielosupresión. Se acompaña siempre de la administración de, por lo menos, dos litros diarios de líquidos o más y MESNA al 20%.</p>	<p>Es un análogo estructural de la ciclofosfamida, como esta es activada por el sistema microsomal hepático. Se forma un compuesto activo cíclico con acción quelante, semejante a las mostazas nitrogenadas que se unen al DNA celular. La ifosfamida no es específica de ninguna fase del ciclo celular y puede actuar en cualquier etapa del ciclo, aunque las células son más sensibles al final de la fase G1 y S, teniendo mayor afinidad por los tejidos de proliferación rápida en donde existe mayor proporción de células en constante división interfiriendo con su crecimiento.</p>

	<p>Lomustina: Vía oral: 100 a 130 mg/m² en dosis única no repetible en 6 semanas. En pacientes con compromiso de la médula ósea debe ajustarse la dosis. Usada en combinación debe reducirse la dosis en 25 al 50%.</p>	<p>Alquila y se incorpora al DNA. También inhibe varios procesos enzimáticos claves por carbamitación de proteínas. Aunque no actúa específicamente en ninguna fase del ciclo celular tiene alguna selectividad por las células en G1 o G2.</p>
<p>COMPLEJOS DE PLATINO Cisplatino</p>	<p>Vía IV: Como monoterapia, la dosis sugerida es de 60 a 100 mg/m² dosis única cada 3 a 4 semanas, cuando se usa en combinación con otros antineoplásicos la dosis recomendada es de 20 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas.</p>	<p>Se cree que actúa a través de la producción de uniones cruzadas intercordonales o intracordonales, interfiriendo con la función del DNA y en menor medida con el RNA. El cisplatino parece penetrar a la célula por medio de difusión y desplaza los átomos de cloro al reaccionar con nucleófilos como los tioles; al producirse la hidrólisis del cloruro se forman las especies activadas del medicamento, probablemente esta reacción sea la responsable de la formación de estas especies. Las uniones cruzadas intercordonales son producidas de forma lenta, es probable que la forma <i>cis</i> más que la <i>trans</i>, sea la capaz de producir estos entrecruzamientos. El cisplatino no es específico de alguna fase del ciclo celular, aunque sus efectos son más prominentes durante la fase S.</p>
<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	<p>Tegafur: Vía oral: dosis usual máxima: 2,000 mg/día, dosis usual mínima: 800 mg/día.</p> <p>Fluorouracilo: Vía IV: 300 a 750 mg/kg durante 5 días pudiendo repetirse en ciclos mensuales siempre y cuando no se observen efectos citotóxicos. Las dosis deben ser ajustadas en base a la respuesta obtenida.</p>	<p>Se considera un profármaco del 5-FU. Es un antimetabolito de la uridina (base pirimidíca) y actúa por antagonismo competitivo en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de ADN y ARN, provocando la síntesis de cadenas anómalas y deteniendo el proceso de síntesis.</p> <p>El fluorouracilo es una pirimina fluorinada. Su mecanismo de acción está dado principalmente por la inhibición competitiva de la timidilatosintetasa, enzima que cataliza la mutilación del ácido deoxiuridílico a ácido timidílico. Consecuentemente, la deficiencia de timidita produce inhibición de la síntesis de DNA y la muerte celular. También se produce una moderada</p>

ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato		inhibición de la síntesis sobre el RNA. Estas acciones sobre el DNA y RNA son más marcadas sobre las células de crecimiento rápido.
	Capecitabina: Vía oral: 1,250 mg/m ² dos veces al día (mañana y noche) por 14 días, seguidos de un periodo de siete días de descanso.	Es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que administrado por vía oral actúa como precursor de 5-FU. La enzima que realiza este paso, la timidina fosforilasa, se encuentra en mayor cantidad en las células tumorales en las que la producción de 5-FU es mayor, con la consiguiente inhibición de la síntesis de ADN y ARN.
	Gemcitabina: Vía IV: 800-1,250 mg/m ² / semana, en ciclos de 3-7 semanas.	La gemcitabina es un antimetabolito de las bases pirimidínicas. Es un profármaco que para ser activo se debe fosforilar en el interior de las células por nucleósido-quinasas. El derivado trifosforilado actúa como sustrato inhibitorio en varios procesos de la síntesis de DNA, incorporándose a la cadena y provocando la apoptosis de la célula.
	Metotrexato: Vía oral o IV: 40-80 mg/m ² con 7 a 14 días de intervalo entre dosis.	El metotrexato es un falso antimetabolito cuyo principal mecanismo de acción es inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, impidiendo de esa forma que el ácido fólico sea reducido a ácido tetrahidrofólico, mecanismo esencial para la síntesis de DNA y la multiplicación celular. Actúa durante la fase S de la división celular.
	Daunorrubicina: Vía IV: 30 a 60 mg/m ² /día por 3 días, repetidos a intervalos de 3 a 6 semanas. Puede usarse combinada con otros citostáticos.	Su acción consiste en inhibir la síntesis de ácidos nucleicos; su efecto sobre el DNA es particularmente rápido y marcado (fase S del ciclo celular). Inhibe la producción del ácido ribonucleico. Determina efectos citotóxicos, mutágenos y también un efecto inmunosupresor.
	Doxorrubicina: Vía IV: 20 a 50 mg/m ² cada 4 semanas.	Siendo similar a la Daunorrubicina, su mecanismo de acción responde a la capacidad que tiene para ligarse al DNA e inhibir la síntesis del ácido nucleico.

<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>	<p>Epirubicina: Vía IV: 50 a 90 mg/m² cada 3 a 4 semanas. La dosis máxima total acumulada puede ser hasta 1,000mg/m².</p>	<p>Su mecanismo de acción no ha sido completamente esclarecido, se impone, que como las demás antraciclinas formarían un complejo con el DNA, intercalándose entre las cadenas y así inhibiendo la replicación y transcripción. Esta acción se debería en parte a la interferencia de la DNA-topoisomerasa y de la actividad de helicasa. Los derivados de la antraciclina son específicos de la fase S del ciclo celular. Sin embargo, en presencia de bajas concentraciones del medicamento, las células pasan por la fase S y mueren en la fase G2.</p>
	<p>Mitoxantrona: Vía IV: 12 a 14 mg/m² diluidos en 50 ml de solución NaCl al día durante 3 días.</p>	<p>La Mitoxantrona es un análogo estructural de la Doxorrubicina que actúa como potente inhibidor de la síntesis de DNA y RNA "in vitro" y además es capaz de enlazar fuertemente las cadenas de DNA. No obstante "in vivo", el efecto antitumoral podría deberse a algunos otros mecanismos como, poseer actividad de agente intercalante, es decir, que probablemente actúa por intercalación entre los pares de bases de las dos cadenas de DNA. Aunque la Mitoxantrona no es específica de ninguna fase del ciclo celular parece ser más activa durante la fase S.</p>
	<p>Bleomicina: Vía IM ó IV: 10 a 20 U/m², 1 ó 2 veces por semana (Dosis total: 300 a 400 unidades). Dosis de mantenimiento: 1 U/día ó 5 U/semana, IV ó IM.</p>	<p>La Bleomicina es una mezcla de glucopéptidos cobrequelantes, que consiste principalmente en dos agentes estrechamente vinculados, la Bleomicina A2 y la Bleomicina B2. en general se establece que la acción citotóxica esta relacionada principalmente con a capacidad de provocar la ruptura de las moléculas del DNA, determinando alteraciones en el ciclo celular, principalmente en la fase G2.</p>
	<p>Mitomicina: Vía IV: 10 a 20 mg/m² de superficie corporal como dosis única repetida cada 6 a 8 semanas.</p>	<p>La estructura de la Mitomicina está compuesta por un grupo quinona, un uretano y un anillo de azidirina que juegan un papel importante en la actividad antineoplásica.</p>

		<p>La Mitomicina actúa a través de una alquilación biorreductora y puede ser selectivamente tóxica para las células hipóxicas. Después de la reducción enzimática intracelular de la quinona y de la pérdida del grupo metoxi, la Mitomicina se transforma en un agente alquilante bifuncional o trifuncional y produce uniones cruzadas inhibiendo la síntesis de DNA y en menor medida de RNA y de proteínas.</p> <p>La Mitomicina no es específica de alguna fase del ciclo celular, aunque sus efectos son más prominentes durante la fase G y la fase S de la división celular.</p>
<p>ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina</p>	<p>Vinblastina: Vía IV: inicialmente 0.1 mg/kg en una sola dosis; en las semanas siguientes, la dosis es incrementada en 0.05 mg/kg hasta la caída de glóbulos blancos a 3.000/mm³, o una dosis máxima de 0.5 mg/kg.</p>	<p>La Vinblastina disuelve los microtúbulos celulares, inhibiendo los procesos que dependen de los mismos, incluyendo la mitosis y la liberación de sustancias celulares. La dispersión del huso cromático detiene la división celular en metafase. En algunas células inhibe la síntesis de DNA y perturba la incorporación de urodinia al RNA mensajero.</p>
	<p>Vincristina: Vía IV: 1.4 mg/m² (dosis máxima 2 mg/m² x peso).</p>	<p>La Vincristina es específica de la fase M y bloquea la mitosis con detención de la metafase, por su unión a la tubulina e inhibición del acoplamiento de los microtúbulos. Esta alteración en los microtúbulos del aparato mitótico ocasiona una detención de la división celular en la metafase.</p> <p>Al no existir un huso mitótico intacto, los cromosomas pueden dispersarse en todo el citoplasma, fenómeno conocido como mitosis de explosión, o agruparse en cúmulos raros como esferas o estructuras en forma de estrella. La incapacidad de segregar ordenadamente los cromosomas durante la mitosis probablemente culmine en la muerte celular. Tanto las células normales como las células neoplásicas muestran cambios característicos de la apoptosis.</p>

ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Vindesina: Vía IV: inicial 3mg/m ² de superficie corporal por semana seguido de incrementos de 0.5mg/m ² de superficie corporal por semana.	El mecanismo de acción de la vincristina se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase. Es específico del ciclo celular en fase M.
	Vinorelbina: Vía IV: Como agente único la dosis usual es de 25 a 30 mg/m ² semanalmente. Cuando se usa en poliquimioterapia, la dosis y frecuencia dependen del esquema utilizado.	Actúa como veneno del huso mitótico y afecta la segregación de los cromosomas durante la mitosis debido a que se une a la tubulina, componente básico de los microtúbulos del citoesqueleto e inhiben la polimerización de ésta.
TAXOIDES Docetaxel Paclitaxel	Docetaxel: Vía IV: 60 a 100 mg/m ² cada 3 semanas.	Docetaxel actúa promoviendo la unión de la tubulina en los microtúbulos estables e inhibiendo su despolimerización, lo que conduce a un marcado descenso de tubulina libre. La unión de Docetaxel a los microtúbulos no altera el número de filamentos. Se ha comprobado in vitro que Docetaxel altera la red tubular de las células que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular.
	Paclitaxel: Vía IV: 175 mg/m ² administrados por infusión cada 3 semanas.	El mecanismo de acción del medicamento no es completamente conocido, pero se sabe que el Paclitaxel destruye el equilibrio dinámico sin el sistema microtúbular y bloquea las células en la última fase G y en la fase M del ciclo celular, inhibiendo la replicación celular.
DERIVADO DE LA CAMPTOTECINA Irinotecan	Irinotecan: Vía IV: 200-350 mg/m ² /día, cada 3 semanas.	Es un derivado de la camptotecina. Inhibe a la topoisomerasa I: Esta enzima cataliza la ruptura y posterior reparación de la cadena de DNA. Los derivados de camptotecina se unen específicamente a la topoisomerasa I impidiendo su liberación del DNA al que queda unido de forma covalente. Los enzimas de replicación colisionan con el complejo camptotecina-

		topoisomerasa I-DNA al progresar la horquilla de replicación, causando la rotura de la doble cadena y la muerte celular. La actividad citotóxica requiere la replicación del DNA: agente específico de fase S.
ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromatasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano	Tamoxifeno: Vía oral: 20 a 40 una vez al día. Dosis divididas > 20 mg en dosis por la mañana y por la noche.	La acción antineoplásica de Tamoxifeno se debe principalmente al bloqueo competitivo que ejerce sobre el estradiol a nivel de receptores específicos citoplásmicos y su posterior acción en sitios receptores particulares del núcleo celular. De esta manera Tamoxifeno impide la incorporación del estradiol al núcleo necesario para mantener el crecimiento hormonal. La acción antiestrogénica de Tamoxifeno solamente se lleva a cabo en los tejidos cuyas células responden normalmente a la estimulación estrogénica para su crecimiento y desarrollo.
	Toremifeno: Vía oral: 60 mg una vez por día.	Se une a los receptores estrogénicos y puede ejercer actividad estrogénica, antiestrogénica o ambas, dependiendo de la duración del tratamiento, especie animal, género, órgano blanco y punto final seleccionado. En general, los derivados no esteroideos del trifeniletileno son predominantemente antiestrogénicos.
	Aminoglutetimida: Vía oral: 250 mg, 2 a 4 veces por día durante dos incrementando luego 250 mg 4 veces al día. Debe asociarse a hidrocortisona a altas dosis.	Inhibe la conversión enzimática del colesterol en 5-delta pregnenolona, primer paso en la síntesis de corticoides adrenales. Además inhibe la enzima que transforma androstenodiona en estrona y estradiol en tejidos extraadrenales.
	Letrozol: Vía oral: 2.5 mg una vez al día.	Inhibe el enzima aromatasa por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P 450 de la aromatasa, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromatasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano	Anastrozol: Vía oral: 1 mg una vez al día.	Inhíbe la aromatasa, la enzima que cataliza el paso final de la síntesis de estrógenos de una forma selectiva y competitiva sin otros efectos agonistas o antagonistas de otros esteroides. La inhibición de la aromatasa ocasiona una reducción de estrógenos superior a la que se consigue por ablación quirúrgica de los ovarios.
	Exemestano: Vía oral: 25 mg una vez al día.	Inhíben la síntesis de estrógenos uniéndose de manera irreversible a la aromatasa y bloqueando así la síntesis de estrógenos hasta que se sinteticen nuevas moléculas de aromatasa.
PROGESTAGENOS Megestrol	Vía oral: 160 mg diarios, dosis única o dividida en 3 tomas.	El mecanismo de acción exacto mediante el cual ejerce su efecto antineoplásico todavía se desconoce, posiblemente actúa con efecto luteinizante mediado por la pituitaria.
ANALOGOS DE LH-RH Goserelina Triptorelina Leuprorelina Buserelina	Goserelina: Vía SC: Un implante de 3.6 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 28 días.	Actúan sobre la hipófisis con un estímulo inicial de la producción de LH y FSH, para posteriormente inducir una severa supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Produce una inhibición de la secreción pituitaria de LH, lo que conduce a un descenso de las concentraciones de testosterona en el suero en hombres y de las concentraciones séricas de estradiol en mujeres. Como otros agonistas LH-RH inicialmente puede aumentar transitoriamente la testosterona sérica en hombres y el estradiol sérico en mujeres.
	Triptorelina: Vía IM. 3.75 mg al mes ó 11.25 mg cada 90 días.	
	Leuprorelina: Vía SC o IM: 3.75 mg cada 28 días.	
	Buserelina: Vía SC: 6. Buserelina: Vía SC: 6.3 mg cada 3 meses.3 mg cada 3 meses.	

<p>ANTICUERPOS MONOCLONALES Trastuzumab</p>	<p>Trastuzumab: Vía IV: Dosis de ataque: Se recomienda administrar una dosis inicial de 4 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos. Es preciso observar a los pacientes por si llegaron a presentar fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. Dosis subsecuentes: Para el tratamiento de mantenimiento se recomienda una dosis semanal de 2 mg/kg.</p>	<p>Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal derivado de ADN recombinante humano, dirigido de forma selectiva al sitio de acción extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este anticuerpo es una IgG1 que contiene regiones estructurales humanas que se complementan con las regiones determinantes de un anticuerpo anti-p185-HER2 murino que se enlaza al receptor HER2. El proto-oncogen HER2 o c-erbB2 codifica para una única proteína transmembranal receptora de 185 kDa, que se encuentra estructuralmente relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico.</p>
--	--	---

Tabla 9. Farmacocinética de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]

Fármaco		Absorción	Distribución	Biotransformación	Eliminación
AGENTES ALQUILANTES Mostazas nitrogenadas Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Nitrosoureas Lomustina	Ciclofosfamida	Administrada por vía oral se absorbe bien en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones máximas después de una hora de la administración.	La ciclofosfamida y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en el organismo aunque este proceso no es bien conocido. La unión a proteínas es del 56%.	La ciclofosfamida y sus metabolitos activos son transformados en el hígado.	La ciclofosfamida y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina, 2/3 como metabolitos y 1/3 de forma inalterada. Del 50 al 70% de la dosis se recoge en orina en 48 h. Tiene un $t_{1/2}$ de 6.5 h en adultos y 4.1 h en niños.
	Clorambucilo	La absorción por vía oral es rápida, la biodisponibilidad es del 70-80% y los alimentos la disminuyen en un 10-20%.	Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y tisulares. Se desconoce si atraviesa la BHE pero sí que atraviesa la placenta.	El metabolismo es hepático. Como metabolito principal se forma la mostaza del ácido fenilacético con actividad parecida al clorambucilo.	Se excreta por orina casi completamente en forma de metabolito. El $t_{1/2}$ del clorambucilo es de 1.5 h y la del metabolito de 2.5 h.
	Ifosfamida	Se absorbe rápidamente a partir del sitio de administración.	Los metabolitos activos atraviesan la BHE en forma limitada. El Vd es de 0.5-0.8 L/Kg.	Se efectúa en el hígado, la cual incluye su activación y posterior degradación.	Mayoritariamente por vía renal 70-80%. El $t_{1/2}$: 13.8-15.2 h.

	Lomustina	Absorción oral muy rápida y completa. Sufre un efecto de primer paso hepático e intestinal.	La distribución es muy amplia por todos los tejidos, es altamente liposoluble y atraviesa la BHE.	El metabolismo es hepático e intestinal.	La excreción es renal y mayoritariamente en forma de metabolitos. Los metabolitos activos tienen un $t_{1/2}$ plasmático prolongado, oscilando entre 16 y 48 horas, responsables de la mielotoxicidad retardada.
COMPLEJOS DE PLATINO Cisplatino	Cisplatino	No se absorbe en el tracto digestivo, por lo tanto se aplica intravenoso.	Se distribuye ampliamente por el organismo, localizándose en elevada concentración en riñón, hígado, pulmón, útero, ovario y próstata. La penetración en el SNC es escasa. Se une en más del 90% a las proteínas plasmáticas.	Sufre biotransformación enzimática. Los ligandos de cloro del complejo son desplazados por agua formando un complejo de platino cargado positivamente que reacciona con nucleófilos, como los grupos sulfhidrilo del glutatión. El cisplatino o compuestos conteniendo platino pueden sufrir circulación enterohepática.	Se elimina fundamentalmente por vía renal (un 90%) mediante filtración glomerular. Aproximadamente un 15-20% de la dosis se excreta inalterado por orina en 24-48 h, cuando se administra por vía IV rápida. Un 10% se elimina por vía biliar.

<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	<p>Tegafur</p>	<p>Se absorbe completamente tras su administración oral. La concentración máxima se obtiene a las 3 horas.</p>	<p>Atraviesa bien la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones en LCR similares a las plasmáticas. Vd: 0.4-0.8L/Kg.</p>	<p>Sufre metabolismo intracelular y sobre todo hepático dando lugar principalmente a 5- fluorouracilo.</p>	<p>Se elimina principalmente por riñón, tanto el fármaco inalterado como sus metabolitos. $t_{1/2}$ 6-16h.</p>
	<p>Fluorouracilo</p>	<p>Se absorbe de forma irregular en el tubo digestivo (50-80%), por lo tanto se aplica intravenoso.</p>	<p>Se distribuye rápidamente al espacio extracelular especialmente a la mucosa intestinal, médula ósea, hígado, cerebro, LCR, y especialmente a los tejidos neoplásicos. Vd: 0.12 L/Kg.</p>	<p>Se metaboliza en hígado y tejido extrahepático.</p>	<p>Se elimina por metabolismo hepático y eliminación renal (10-20%). También se elimina por transformación en las células tumorales y por el pulmón como CO₂. $t_{1/2}$: 8-25 min.</p>
	<p>Capecitabina</p>	<p>Después de la administración oral, es rápida y extensamente absorbida, seguida por conversión de los metabolitos 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-DFUR.</p>	<p>Estudios <i>in vitro</i> con plasma humano han determinado que la capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU son unidos a proteína en 54%, 10%, 62% y 10%, principalmente albúmina.</p>	<p>Metabolismo hepático y en el interior de las células tumorales donde es convertido en 5-FU.</p>	<p>Se realiza fundamentalmente por riñón (95,5%). $t_{1/2}$: 38-45 min.</p>

<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	<p>Gemcitabina</p>	<p>No procede.</p>	<p>Tras la administración intravenosa circula con escasa unión a proteínas plasmáticas y se distribuye de forma limitada por el organismo.</p>	<p>En el interior de las células es metabolizado a formas activas. En la sangre es rápidamente metabolizado por la citidin-deaminasa en hígado, riñón, sangre y tejidos periféricos.</p>	<p>Excreción de los metabolitos y el fármaco inalterado (inferior al 10%) por riñón. $t_{1/2}$: 0.7-12 horas.</p>
	<p>Metotrexato</p>	<p>Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza los picos séricos, en general entre 1 a 4 horas, y por vía parenteral en la mitad de este tiempo.</p>	<p>Se distribuye ampliamente en todos los tejidos alcanzando concentraciones elevadas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica, pero por administración intratecal pasa a circulación sistémica. Vd: 0.4-0,9L/Kg.</p>	<p>El metabolismo resultante del metabolismo hepático (poco significativo) es nefrotóxico.</p>	<p>Parte de la dosis es metabolizada intracelularmente y en el hígado y la mayor parte es eliminada por el riñón en forma inalterada. En pequeña proporción se excreta por heces, vía biliar: $t_{1/2}$: 8-15 horas (dosis altas), 3-10 horas (dosis bajas).</p>
	<p>Daunorrubicina</p>	<p>Por sus efectos vesicantes no se administra por vía oral.</p>	<p>Concentraciones altas en corazón, pulmones, hígado, bazo, riñón. Atraviesa la</p>	<p>Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (daunorubicinol) e inactivos.</p>	<p>El $t_{1/2}$ de daunorrubicina es de 14-20 horas y la del daunorubicinol de 23-40 h.</p>

<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS <i>Antraciclina</i> Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>			<p>placenta. No atraviesa BHE. Unión a proteínas plasmáticas 50-60%.</p>		<p>Eliminación hepatobiliar en heces (40%; 20% en las primeras 21 horas) y eliminación renal (entre 13-25% inalterado en orina, principalmente en las 6 primeras horas tras la administración).</p>
	Doxorrubicina	<p>Por sus efectos vesicantes no se administra por vía oral.</p>	<p>Se distribuye ampliamente en el organismo. Atraviesa la placenta No atraviesa BHE. Unión a proteínas plasmáticas 79-85%. Volumen de distribución 20-30 L/Kg.</p>	<p>Es metabolizado en hígado y otros tejidos: metabolitos activos (doxorubicinol) e inactivos.</p>	<p>Eliminación hepatobiliar en heces (40-50%) y renal (5-12%, sólo el 1% aparece en orina después de 5 días).</p>
	Epirubicina	<p>No es absorbida en el tracto gastrointestinal, dado que es extremadamente vesicante para los tejidos.</p>	<p>Se distribuye ampliamente en el organismo (hígado, riñón, bazo, intestino delgado). Unión a proteínas 77%. Volumen de distribución 23 L/kg tras una dosis de 120 mg/m².</p>	<p>Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (epirubicinol) e inactivos (glucuronidos).</p>	<p>Eliminación hepatobiliar mayoritaria (40%) y eliminación renal (20-27% aparece en orina después de 4 días). El t_{1/2} es de 30-38 horas (menor que doxorubicina).</p>

ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina	Mitoxantrona	No es absorbida en el tracto gastrointestinal.	Presenta un Vd muy elevado 1875-2248 L/m ² , una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguíneas. Unión a la albúmina del 78%.	Sufre metabolización hepática con metabolitos inactivos.	Eliminación lenta con una t _{1/2} de 36-215 h. La eliminación renal constituye menos de 10% del total.
	Bleomicina	No es absorbida en el tracto gastrointestinal.	Su unión a proteínas plasmáticas es baja y su volumen de distribución es aproximadamente de 0.3 L/kg. Se alcanzan concentraciones elevadas en pulmón, piel, riñón, peritoneo y ganglios linfáticos. No pasa al LCR.	Metabolización hepática con formación de metabolitos activos e inactivos. Formación de complejo bleomicina-hierro.	Presenta una t _{1/2} próximo a las 2 h. Su eliminación se realiza principalmente por filtración glomerular, eliminándose por orina el 70% de la dosis administrada.
	Mitomicina	No es absorbida en el tracto gastrointestinal.	Tras su administración IV, mitomicina tiene un volumen de distribución de 22-25 L/m ² . Se distribuye ampliamente por todo el organismo (músculo, corazón, pulmón, orina, bilis y líquido ascítico). No atraviesa BHE.	Profármaco. Es rápidamente metabolizado en hígado y otros tejidos.	Excretado por filtración glomerular (aproximadamente 10% inalterado en orina), detectado en bilis y heces. La concentración en bilis puede superar a la plasmática.

ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Vinblastina	Por sus efectos vesicantes no se administra por vía oral.	Presenta un Vd muy elevado 27.3 L/Kg. Unión a las proteínas ≈ 99%.	Principalmente hepático con producción de desacetilvinblastina, más activo que vinblastina.	Se excreta principalmente por heces y por orina. La eliminación es trifásica con un $t_{1/2}$ inicial, intermedio y terminal de 3.7 min., 1.6 h y 24.8 h respectivamente.
	Vincristina	Por sus efectos vesicantes no se administra por vía oral.	Presenta un Vd elevado y variable 27.3 L/Kg, 168-589 L/1.73 m ² , una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguíneas. Atraviesa poco la BHE. Unión a las proteínas 75%.	Es principalmente hepático con producción de metabolitos inactivos.	Se excreta principalmente vía biliar, recuperándose un 70% (vincristina y metabolitos) en heces. La eliminación por orina es escasa. La eliminación es trifásica con un $t_{1/2}$ inicial, intermedio y terminal de 5 minutos, 2.3 h y 85 h respectivamente.
	Vindesina	Por sus efectos vesicantes no se administra por vía oral.	Rápida a los tejidos del organismo, presenta un Vd de 8 L/Kg.	Es principalmente hepático.	Eliminación: excreta principalmente vía biliar. La excreción renal es aproximadamente de un 13% en las primeras 24 h. La eliminación es trifásica con un $t_{1/2}$ inicial, intermedio y

ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina					terminal de 3 minutos, 0.8-1.7 h y 20-24 h respectivamente.
	Vinorelbina	Por sus efectos vesicantes no se administra por vía oral.	Presenta un Vd muy elevado 25.4-40.2 L/Kg, una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguíneas. Unión a las proteínas 50-80%. La aclaración plasmática es elevada $\approx 0.97-1.26$ L/Kg.	Se metaboliza principalmente en hígado.	Se excreta principalmente por las heces (46%) debido a la gran eliminación biliar, metabolizado por el citocromo P450. Presenta un $t_{1/2}$ de 28-44 horas en adultos.
TAXOIDES Docetaxel Paclitaxel	Docetaxel	No es absorbida en el tracto gastrointestinal.	Importante unión a proteínas plasmáticas (95%). Vd: 80-90 L/m ² .	Hepático (90%).	Eliminación biliar. Eliminándose un 75% en heces y aproximadamente un 5% en orina. $t_{1/2}$: 1lh.
	Paclitaxel	No procede.	Importante unión a proteínas plasmáticas (89-97%). Se distribuye ampliamente excepto en el LCR. Vd: 42-162 L/m ² .	Hepático (90%).	Eliminación biliar. $t_{1/2}$: 3-52h.

<p>DERIVADO DE LA CAMPTOTECINA Irinotecan</p>	<p>Irinotecan</p>	<p>No procede.</p>	<p>Se une a las proteínas del plasma, sobre todo a la albúmina, en 30-70%</p>	<p>Se hidroliza en los tejidos (principalmente en hígado).</p>	<p>La eliminación del irinotecan y de sus metabolitos tiene lugar sobre todo en la bilis y en las heces y en menor grado, por vía renal</p>
<p>ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromataasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano</p>	<p>Tamoxifeno</p>	<p>Absorción rápida por vía oral.</p>	<p>El fármaco se une fuertemente a proteínas como la albúmina sérica (>99%)</p>	<p>Se metaboliza por hidroxilación, desmetilación y conjugación, generando varios metabolitos que poseen perfil farmacológico.</p>	<p>Se excreta principalmente por las heces.</p>
	<p>Toremifeno</p>	<p>Buena absorción vía oral.</p>	<p>Extensa distribución tisular. Se une extensamente a proteínas séricas (>99.5%), sobre todo a albúmina.</p>	<p>Se metaboliza principalmente en hígado.</p>	<p>Se elimina principalmente a través de las heces con metabolitos polares.</p>
	<p>Aminoglutetimida</p>	<p>Se absorbe bien por vía oral.</p>	<p>Se concentra 1.4 veces más en las células que en plasma.</p>	<p>Se metaboliza en hígado.</p>	<p>Tiene un $t_{1/2}$ de 9 h y se elimina por el riñón.</p>
	<p>Letrozol</p>	<p>Se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal.</p>	<p>Se une a las proteínas plasmáticas en un</p>	<p>Se metaboliza en hígado.</p>	<p>Se excreta por el riñón.</p>

ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromataasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano			60% aprox., principalmente a albúmina (55%).		
	Anastrozol	Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal.	Niveles plasmáticos máximos a las 2 hrs.	Se metaboliza en hígado.	Se elimina por la orina en forma de metabolitos. $t_{1/2}$ de 50 hrs.
	Exemestano	Se absorbe rápidamente por vía oral.	Se distribuye extensamente en los tejidos; la unión del exemestano a proteínas plasmáticas es aproximadamente de 90%.	Se metaboliza en hígado.	Se elimina por orina.
PROGESTAGENOS Megestrol	Megestrol	Es absorbido rápidamente después de la administración oral.	Se une a proteínas plasmáticas.	Se metaboliza en hígado.	La mayor ruta de eliminación es la orina.
ANALOGOS DE LH-RH Goserelina Triptorelina Leuprorelina Buserelina	Goserelina Triptorelina Leuprorelina Buserelina	Se mantienen concentraciones efectivas sin acumulación en los tejidos.	Presenta una escasa unión a proteínas	Metabolizada por peptidasas en el hígado y en los riñones, así como en el tracto gastrointestinal	Excreción renal y biliar.

ANTICUERPOS MONOCLONALES Trastuzumab	Trastuzumab	No procede.	Se distribuye en células donde el antígeno HER2 se encuentre presente. Vd: 44 mL/kg.	Degradación a través de su unión irreversible a receptores.	Información no disponible. Parece ser no lineal. $t_{1/2}$: 5.8 a 21 días.
--	-------------	-------------	---	---	---

Tabla 10. Efectos adversos de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]

Fármaco		Efectos adversos
AGENTES ALQUILANTES Mostazas nitrogenadas Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Nitrosoureas Lomustina	Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Dosis-limitante. Mielosupresión reversible. Frecuentemente puede aparecer leucopenia, ocasionalmente anemia y trombocitopenia. • Digestivos: Náuseas y vómitos, más frecuentes a dosis elevadas y menos tras la administración oral. La aparición de mucositis no es frecuente. También puede aparecer diarrea, estomatitis y dolor abdominal. • Respiratorios: Ocasionalmente puede dar fibrosis pulmonar. • Genitourinarios: Cistitis, hemorrágica o no, generalmente reversible al suspender el tratamiento aunque puede persistir y conducir a fibrosis vesical e incluso a la muerte. Se disminuye la frecuencia de aparición con una correcta pauta de hidratación y administración de sustancias con grupos sulfidrilos (Ejemplo: MESNA, N-acetilcisteína). • Dermatológicos: Alopecia frecuente, aunque reversible, pigmentación de piel y uñas raramente. • Cardiotoxicidad: Raro. • Otros: Inmunosupresión, amenorrea y azoospermia son frecuentes.
	Clorambucilo	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Depresión medular, generalmente moderada, gradual y reversible. Cuando se utiliza a dosis elevadas y en terapia continua puede darse una mielosupresión irreversible. • Dermatológicos: Hipersensibilidad, rash, dermatitis. • Neurológicos: Convulsiones, temblores, ataxia y parestesia. La neuropatía periférica es rara. • Endocrinos: Amenorrea. • Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea y mucositis. • Otros: Hepatotoxicidad, leucemia aguda, tumores sólidos, fibrosis pulmonar en tratamientos prolongados, hiperuricemia, azoospermia, confusión, agitación, alucinaciones.
	Ifosfamida	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Dosis-limitante. Depresión medular. Es menos mielosupresora que la ciclofosfamida.

<p>AGENTES ALQUILANTES Mostazas nitrogenadas Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Nitrosoureas Lomustina</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes, rara vez graves (profilaxis antiemética). Elevación pasajera de enzimas hepáticos y raramente mucositis. • Urológicos: Cistitis hemorrágica y no hemorrágica, es el efecto adverso más importante (más urotóxico que ciclofosfamida), se disminuye la frecuencia de aparición de este efecto con una correcta pauta de hidratación y administración de sustancias con grupos sulfidrilo (Ej.: MESNA, N-acetilcisteína). A dosis elevadas puede producir azotemia y necrosis tubular aguda. • Dermatológicos: Alopecia frecuente, pero reversible. • Otros: A dosis elevadas puede producir neurotoxicidad (letargia y confusión).
	<p>Lomustina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Trombocitopenia, anemia y leucopenia, tardía y prolongada. • Alérgicos/dermatológicos: Alopecia (raro). • Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (45-100%), estomatitis (raro). • Hepatobiliares: Hepatotoxicidad, incremento de los valores de las enzimas hepáticas (raro). • Neoplásicos: Leucemia aguda. • Pulmonares: Fibrosis pulmonar a dosis acumulativa (raro). • Renales: Insuficiencia renal (raro). • Sexuales: Esterilidad. • SNC: Desorientación, letargia, ataxia, disartria (raro).
<p>COMPLEJOS DE PLATINO Cisplatino</p>	<p>Cisplatino</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Renales: Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente, es acumulativa y limita la dosis. Se puede paliar mediante hidratación y diuresis. Dosis altas acumuladas pueden producir insuficiencia renal irreversible. La disfunción renal puede dar lugar a trastornos del equilibrio electrolítico importante, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia. Los pacientes pediátricos son más sensibles a presentar hipomagnesemia. • Digestivos: Náuseas y vómitos severos. Ligera elevación de las transaminasas y bilirrubina, siendo poco frecuentes. • Óticos: Ototoxicidad dosis-dependiente y acumulativa y que puede ser irreversible. Se manifiesta como tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo alto de frecuencia. Es más severa en niños que en adultos, es conveniente hacer audiogramas. Raramente vértigo y función vestibular. • Nerviosos: Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva, generalmente en terapias prolongadas y que puede ser irreversible. Algunos pacientes han presentado convulsiones o encefalopatía.

		<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Depresión medular moderada y reversible, sobre todo a expensas de plaquetas y serie blanca. • Hipersensibilidad: Pueden aparecer reacciones anafilactoides, rinorrea, conjuntivitis, eritema. • Oculares: Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical son raras. • Cardiovasculares: Se produce raramente bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural, fibrilación auricular o alteraciones repolarización en ECG. • Locales: Raramente flebitis. La extravasación raramente produce necrosis. • Otros: Hiperuricemia, alopecia, mialgias, secreción inadecuada de ADH (Hormona antidiurética).
<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	<p>Tegafur</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alérgicos, dermatológicos: Alopecia y ocasionalmente erupción en extremidades, fotodermatitis. • Cardiovasculares: Raramente angina de pecho, tromboflebitis, aneurisma, embolismo. • Digestivos: Toxicidad limitante de la dosis. Frecuentemente estomatitis dosis limitante, náuseas y vómitos, diarrea, úlcera digestiva, hemorragia. • Hematológicos: Ocasionalmente depresión medular (dosis limitante). • Otros: Neurotoxicidad (dolor de cabeza, síndrome cerebelar), esclerosis biliar, colecistitis, alteraciones oculares.
	<p>Fluorouracilo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alérgicos dermatológicos: Alopecia y ocasionalmente pueden aparecer hiperpigmentación de la cara y las manos así como de las venas utilizadas para la administración del fármaco. La aparición de eritema se considera toxicidad limitante de la dosis en la aplicación tópica. • Cardiovasculares: Angina de pecho, tromboflebitis, cardiomiopatía, cambios electrocardiográficos isquémicos y raramente muerte súbita. Isquemia miocárdica (toxicidad limitante de la dosis). • Digestivos: Frecuentemente náuseas y vómitos, aunque no suelen ser severos. También pueden aparecer diarreas, estomatitis, esófagofaringitis, anorexia. La estomatitis es un signo temprano de toxicidad severa. La diarrea y estomatitis pueden ser dosis-limitantes. • Hematológicos: Es frecuente la depresión medular que suele ser el factor limitante de la dosis. • Otros: Neurotoxicidad (dolor de cabeza, ataxia, trastornos visuales), esclerosis biliar, colecistitis, alteraciones oculares.

<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	<p>Capecitabina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alérgicos/dermatológicos: Frecuentemente síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) (toxicidad limitante de la dosis) y dermatitis. Con menor frecuencia alopecia, sequedad de piel, rash. • Gastrointestinales: Frecuentemente diarrea (limitante de dosis), náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Con menor frecuencia estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia. Toxicidad limitante de la dosis. • Otros: Fatiga, debilidad, alteraciones neurológicas (alteraciones del gusto, cefalea, parestesia), edema de extremidades, dolor anginoso, alteraciones de la función hepática, depresión medular.
	<p>Gemcitabina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alérgicos, dermatológicos: Alopecia, dermatitis en zonas irradiadas, erupciones exantemáticas, prurito. • Cardiovasculares: Poco frecuente arritmias, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión. Más frecuente: edema periférico y facial. • Hematológicos: Frecuentemente depresión medular (limitante de dosis), hemorragias leves y petequias. • Gastrointestinales: Frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea, constipación, elevación de las transaminasas. • Respiratorios: Poco frecuente disnea. Raramente síndrome de distress respiratorio y neumonitis. • Otros: Neuropatías, parestesias, somnolencia, síndrome hemolítico-urémico, cuadros pseudogripales (fiebre, mialgia, escalofríos, dolor de cabeza).
	<p>Metotrexato</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular (leucopenia, trombocitopenia y anemia) reversible en la mayoría de las ocasiones si se detecta precozmente. • Digestivos: Son frecuentes las estomatitis, siendo un signo de haber alcanzado la dosis máxima tolerada (limitante de dosis). Altas dosis pueden provocar úlceras anastomóticas y diarreas sanguinolentas. Las náuseas y vómitos son poco frecuentes. • Renales: La nefrotoxicidad por precipitación de cristales en el túbulo renal ocurre frecuentemente con dosis altas y puede conducir a necrosis tubular aguda y anuria si no se realiza una adecuada hidratación y alcalinización de la orina. • Dermatológicas: Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alopecia.

		<ul style="list-style-type: none"> • Otros: Toxicidad hepática con fibrosis con dosis bajas crónicas, hepatotoxicidad aguda, neumonitis intersticial.
<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>	<p>Daunorrubicina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos. Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir al final de la 2ª semana, recuperación al final de la tercera). Puede aparecer trombocitopenia y anemia en el mismo período pero menos pronunciada. • Gastrointestinales: Náuseas y vómitos muy frecuentes en las primeras 24-48 horas, diarrea, mucositis 3-10 días después del ciclo, estomatitis. • Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía dosis dependiente; aguda, subaguda: cambios en ECG, arritmias. • Dermatológicos: Alopecia total a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento, ruborización de cara y torso, hiperpigmentación, cambios en las uñas, reacciones de rellamada a la radioterapia. • Renales: Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica). • Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.
	<p>Doxorrubicina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 10-14 días, recuperación 21-28 días). Fundamentalmente con leucopenia, aunque también puede aparecer trombocitopenia y anemia. • Gastrointestinales: Náuseas y vómitos en el 80% de los pacientes en las primeras 24 horas, pudiendo llegar a ser muy severos; la administración de dosis bajas semanales o infusión continua disminuyen significativamente las náuseas y vómitos respecto al bolus intermitente. Diarrea, mucositis (estomatitis y esofagitis) 5-10 días después de la administración, con posible aparición de ulceraciones. La mucositis parece ser más frecuente en infusión continua que en la administración en bolus intermitente. • Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. • Crónica: Fallo cardíaco congestivo que no responde a digitálicos. Es dosis dependiente y aparece con frecuencia elevada al sobrepasar la dosis acumulada de 550 mg/m² o a dosis totales menores (450mg/m²) en tratamiento concomitante con ciclofosfamida, daunorrubicina o radioterapia de la zona mediastínica. Aguda, subaguda (leve y transitoria): Cambios en ECG, arritmias (sobre todo taquicardia sinusal) en las primeras 24-48 horas de una dosis o ciclo con antraciclinas. Raramente fallo ventricular izquierdo, pericarditis. • Dermatológicos: Alopecia (al igual que las náuseas y vómitos, menos frecuentes con

<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>		<p>infusión continúa o dosis bajas semanales), ruborización, onicosis, hiperpigmentación (más frecuentes en niños), eritema con vesículas, descamación y dolor en zonas de la piel previamente expuestas a radiaciones, reacciones de rellamada a la radioterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renales: Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica). La administración intravesical puede ir acompañada de disuria, aumento de la frecuencia urinaria, espasmos vesicales y hasta cistitis química. • Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis. • Otros: Conjuntivitis y lagrimeo, reacciones anafilactoides raras.
	Epirubicina	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Toxicidad limitante de dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 8-14 días, recuperación 25 días). Se manifiesta fundamentalmente con leucopenia y anemia. • Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (menos frecuentes que con doxorrubicina, 53%). Diarrea, mucositis (estomatitis y esofagitis 5-10 días tras la administración, previas a úlcera bucal), úlcera y necrosis de colon. • Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo que puede no responder al tratamiento convencional, apareciendo incluso varias semanas después de interrumpir el tratamiento. Es dosis dependiente y aparece con frecuencia elevada al sobrepasar a dosis acumulada de 900-1000 mg/m² o a dosis totales menores en tratamiento concomitante con otros fármacos cardiotoxicos o radioterapia torácica, o pacientes con IAM; aguda: insuficiencia ventricular izquierda limitante de la dosis, arritmias. • Dermatológicos: Alopecia (también menos frecuente que con doxorrubicina) a los 10 días de inicio del tratamiento y que revierte al suspenderlo, ruborización, sofocos si a inyección es demasiado rápida; onicosis, hiperpigmentación de uñas y pliegues. • Renales: Hiperuricemia como resultado de lisis tumoral rápida, con coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica). • Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.
	Mitoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: Cardiotoxicidad (arritmias, ICC, hipotensión, taquicardia). Más frecuentes en aquellos pacientes que reciben dosis que exceden de 80-100 mg/m² o radioterapia torácica. • Sistema nervioso central: Dolor de cabeza, convulsiones. • Dermatológicos: Alopecia, prurito, rash, descamación de la piel. • Gastrointestinales: Náuseas, diarreas, vómitos, mucositis.

<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Mielosupresión (leucopenia, pancitopenia). • Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas. • Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo, ácido úrico, función hepática y ECG.
	Bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: La depresión medular no es frecuente lo que permite asociarla con otros inmunosupresores. • Digestivos: Las náuseas y los vómitos son ocasionales y autolimitados. • Pulmonares: Es el más grave y se presenta como neumonitis, que progresa hasta fibrosis pulmonar. Se ha comunicado una incidencia del 10%, con una mortalidad por fibrosis pulmonar del 1% de todos los pacientes tratados. • Dermatológicos: Son muy frecuentes, presentándose en un 50% de los pacientes tratados. Consisten en eritema, rash, formación de vesículas y ulceraciones, hiperpigmentación, hiperqueratosis, alopecia, prurito, estomatitis y alteraciones en las uñas entre otras. Estas reacciones se presentan con mayor frecuencia con dosis acumuladas de 150-200 UI. • Hipersensibilidad: Reacciones idiosincráticas, clínicamente similares a las reacciones anafilácticas: aparecen en un 1% de los pacientes con linfoma y se presentan inmediatamente después de la administración o bien retrasarse varias horas. • Otros: Frecuentemente fiebre, escalofríos y vómitos. Menos frecuente anorexia y pérdida de peso. Raramente flebitis.
	Mitomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular severa (nadir a las 3-4 semanas). Es acumulativa. La recuperación es lenta (6-8 semanas) y a veces es irreversible. La anemia puede aparecer después del 3o o 4o ciclo. • Gastrointestinales: Las náuseas y vómitos son frecuentes cuando se usa a altas dosis. Es frecuente la estomatitis. • Cardiotoxicidad: Puede aparecer varios meses después de finalizar el tratamiento. Realizar ecocardiograma a los 3, 6, 12 meses del fin del mismo. • Dermatológicos: La alopecia es frecuente. Eritema palmar descamativo (vía intravesical). Reacciones de rellamada. • Renales: Irritación local, cistitis (vía intravesical), nefrotoxicidad. Síndrome hemolítico urémico (anemia hemolítica microangiopática, glomerulonefritis, necrosis tubular). • Locales: Flebitis química, celulitis por extravasación. • Toxicidad pulmonar: Neumonitis intersticial, fibrosis crónica. • Otros: Se han descrito fiebre, cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, edema tromboflebitis, hematemesis, diarrea.

<p>ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina</p>	<p>Vinblastina</p>	<p>Son dosis dependientes y reversibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Depresión medular. La neutropenia es el factor limitante de la dosis, con un máximo a los 7-10 días, y recuperación a partir del día 14. La anemia y trombocitopenia ocurre menos frecuentemente. • Digestivos: Náuseas y vómitos muy frecuentes. Además anorexia, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y epigástrico, íleo paralítico, faringitis, estomatitis que en ocasiones puede ser severa, enterocolitis hemorrágica, hemorragia rectal. • Dermatológicos: La alopecia es frecuente pero leve y otros como dermatitis. • Neurológicos: Ocurre ocasionalmente en pacientes recibiendo altas dosis o terapias prolongadas pero son menos frecuentes que con vincristina. Estas incluyen parestesias, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, neuritis periférica, disfunción autonómica, depresión, cefalea, convulsiones. • Cardiovasculares: Hipertensión. Se han comunicado casos inesperados de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares en pacientes recibiendo quimioterapia combinada con vinblastina, bleomicina y cisplatino. • Respiratorios: Disnea y broncoespasmos cuando se combina con mitomicina. • Otros: Dolor mandibular, malestar, dolor óseo, mareos, fenómeno de Raynaud.
	<p>Vincristina</p>	<p>Son dosis dependientes y reversibles.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: La depresión medular es ligera y normalmente sin significación clínica. • Digestivos: Estreñimiento, calambres abdominales, diarrea, íleo paralítico (especialmente en niños pequeños), necrosis y/o perforación intestinal y anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y mucositis oral. • Dermatológicos: La alopecia es común. Celulitis y necrosis en la extravasación. • Neurológicos: La neuropatía periférica es el efecto que limita la dosis. Se presentan de forma secuencial. Al principio puede observarse sólo daño sensorial y parestesia. Al continuar con el tratamiento se pueden presentar neuralgias y después trastornos motores, así como disfunción autónoma. • Cardiovasculares: Hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio (en pacientes que previamente recibieron irradiación mediastínica). • Respiratorios: Disnea y broncoespasmos cuando se combina con mitomicina. • Otros: Hiperuricemia y en alguna ocasión secreción inadecuada de ADH.

ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina	Vindesina	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: La granulocitopenia es el factor que limita la dosis. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes a la dosis usual. • Digestivos: Náuseas, vómitos. • Dermatológicos: La alopecia es frecuente. Celulitis y necrosis en la extravasación. • Neurológicos: La neuropatía periférica es dosis-dependiente y acumulativa. Consiste en estreñimiento, íleo paralítico, parestesias, mialgias y astenia. La severidad es intermedia entre la producida por vincristina y vinblastina. • Respiratorios: Disnea y broncoespasmos cuando se combina con mitomicina. • Otros: Ocasionalmente escalofríos y fiebre.
	Vinorelbina	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: La granulocitopenia es el efecto tóxico más frecuente y dosis limitante. La anemia y trombocitopenia ocurre menos frecuentemente. • Neurológicos: Neuropatía periférica, hiporreflexia. Es el derivado de la vinca menos neurotóxico. • Digestivos: Estreñimiento, náuseas, vómitos, mucositis. Elevación de transaminasas y bilirrubina. • Respiratorios: Disnea y broncoespasmos, generalmente después de la inyección. • Otros: Dolor mandibular, flebitis.
TAXOIDES Docetaxel Paclitaxel	Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatológicos: Alopecia, rash, dermatitis tóxica (toxicidad específica). • Hematológico: Anemia, neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. • Hepatobiliares: Alteraciones de los enzimas hepáticos. • Neurológicos: Neuropatía periférica. • Alérgicos: Angioedema, fiebre, urticaria. • Cardiovasculares: Arritmia cardiaca, bradicardia, hipotensión, taquicardia, hipertensión. • Gastrointestinales: Anorexia, diarrea, estreñimiento, estomatitis, náuseas, vómitos. • Osteomusculares: Artralgias y mialgias. • Constitucionales: Astenia, fiebre, ganancia de peso, retención hídrica y edema periférico, generalmente a partir del tercer o cuarto ciclo.
	Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de hipersensibilidad: Anafilaxis y reacciones alérgicas. • Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, pancreatitis.

		<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: Bradicardia, hipotensión, alteraciones ECG (19-30%). • Otros: Flebitis, eritema, disconfort, alopecia. • Hematológicos: Mielosupresión. Neutropenia universal dosis-limitante, trombopenia y anemia menos frecuentemente. • Musculares: Mialgias, artralgias. • Hepáticas: Alteraciones enzimas hepáticas, poco frecuente. • Neurológicos: Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva. • Dermatológicos: La alopecia es común, con frecuencia universal.
<p>DERIVADO DE LA CAMPTOTECINA Irinotecan</p>	Irinotecan	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicos: Dosis-limitante. Nadir 8 días. Sobre todo neutropenia, más raro anemia y trombocitopenia. • Gastrointestinales: Toxicidad limitante de la dosis. Náuseas y vómitos (se recomienda administración de antagonistas HT-3), estomatitis, flatulencia, pancreatitis, constipación. Se puede presentar síndrome colinérgico con diarrea precoz, dentro de las primeras 24 horas. La diarrea tardía (a partir de las 24 horas, generalmente a los 5 días de la dosis) es el efecto adverso más frecuente y puede llegar a ser grave y prolongada, con riesgo de deshidratación. Se recomienda la administración precoz de loperamida a dosis altas (4 mg al inicio y 2 mg cada 2 horas durante un mínimo de 12 horas y hasta desaparición de la diarrea). Esta medida junto con la abundante hidratación oral y reposición adecuada de electrolitos, reduce su gravedad. También puede aparecer alteración de los enzimas hepáticas y anorexia. • Neurológicos: En el síndrome agudo de tipo colinérgico, la diarrea precoz se acompaña de hipersudoración, calambres abdominales, lagrimeo, miosis, hipersalivación y otros trastornos. • Dermatológicos: Alopecia frecuente, que llega a ser total en la mitad de los casos. Rash, reacciones de sensibilización en el lugar de la infusión (poco frecuentes). • Otros: Disnea, tos, neumonitis, insomnio, cefalea, astenia, mareo.
	Tamoxifeno	<p>Son usualmente transitorios y relativamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurológicos: Cefalea, confusión, depresión, vértigo • Hematológicos: Trombocitopenia, leucopenia. • Hepáticas: Alteraciones en los parámetros en la función hepática, y muy raramente, anomalías hepáticas severas (incluyendo necrosis hepática, falla hepática, y cáncer hepatocelular).

<p>ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromatasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Dermatológicos: Alopecia, prurito vulvar, urticaria y piel seca. • Digestivos: Náusea y/o vómito, diarrea. • Disturbios oculares (visión borrosa, agudeza visual disminuida, cambios en la córnea, cataratas, retinopatía). • Otros: Leucorrea, bochornos, irregularidades menstruales (incluyendo amenorrea), sangrado o descarga vaginal, aumento de peso, dolor musculoesquelético, calambres abdominales.
	Toremifeno	<ul style="list-style-type: none"> • Digestivos: Náusea, vómito, diarrea. • Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones alérgicas. • Otros: Bochornos, sudoración, leucorrea y edema, anorexia, fatiga y dolor óseo, pigmentación corneal reversible, hipercalcemia y sangrado vaginal, hiperplasia endometrial.
	Aminoglutetimida	<ul style="list-style-type: none"> • Raros: Heces negras y alquitranadas, sangre en la orina o en las heces, tos o ronquera con fiebre o escalofríos, fiebre o escalofríos, dolor en la parte baja de la espalda o en el costado con fiebre o escalofríos, dolor o dificultad al orinar, con fiebre o escalofríos, pequeños puntos rojos en la piel, falta de aire, sangrado o moretones inusuales, ojos o piel amarillos. • Más comunes: Pérdida del apetito, náuseas, sueño, salpullido o comezón tipo sarampión en la cara y/o las palmas de las manos. • Menos comunes: Torpeza, mareos, especialmente al levantarse de una posición recostada o sentada, latidos rápidos, depresión mental, estremecimiento, balbuceo, movimientos incontrolados de los ojos, cansancio o debilidad inusual, engrosamiento de la voz en las mujeres, dolor de cabeza; aumento en el crecimiento del pelo en las mujeres, períodos menstruales irregulares; dolor muscular, vómitos.
	Letrozol	<ul style="list-style-type: none"> • Raros: Tromboembolismo (dolor en el pecho y piernas, especialmente en los tobillos, dolor de cabeza repentino y severo, dificultad para hablar, dificultad para respirar inexplicable y repentina, pérdida de la coordinación repentina, debilidad o adormecimiento de los brazos o piernas severa y repentina, cambios en la visión), síntomas específicos dependientes del sitio en el cual ocurre el tromboembolismo, sangramiento vaginal. • Más comunes: Náuseas. • Menos comunes: Dolor en el pecho, disnea, edema periférico (hinchazón de los pies o parte inferior de las piernas), hipertensión, usualmente asintomática, depresión mental, anorexia, ansiedad, artralgia (dolor articular), astenia (debilidad), constipación, tos, diarrea,

<p>ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromatasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano</p>		mareos, dolor de cabeza, sofocos (sudoración y sensación de calor repentinos), aumento de la sudoración, mialgia (dolor muscular), rash cutáneo o prurito, somnolencia, dolor o trastornos estomacales, cansancio inusual, vómitos, aumento de peso, alopecia.
	Anastrozol	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones generales: Astenia, sistema musculoesquético, tejido conjuntivo y huesos: Dolor/rigidez articulares • Sistema reproductor y mamario: Sequedad vaginal • Piel y tejido subcutáneo: Adelgazamiento del cabello, erupciones cutáneas, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson. • Reacciones alérgicas: Pueden incluir edema angioneurótico, urticaria y anafilaxia. • Aparato digestivo: Náuseas, diarrea, vómito. • Sistema nervioso: Cefalea, somnolencia. • Sistema metabólico y nutricional: Anorexia, hipercolesterolemia.
	Exemestano	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema metabólico y nutricional: Anorexia. • Psiquiátricos: Insomnio, Depresión. • Sistema nervios: Dolor de cabeza, mareos, síndrome de túnel carpiano. • Vasculares: Tuforadas de calor. • Sistema gastrointestinal: Náuseas, dolor abdominal, vómitos, constipación, dispepsia, diarrea • Piel y el tejido subcutáneo: Sudoración aumentada, erupción cutánea, alopecia. • Musculoesqueléticos y óseos: Dolor articular y musculoesquelético (incluye: artralgia y menos frecuentemente dolor en las extremidades, artrosis, dolor de espalda, artritis, mialgia y rigidez articular), osteoporosis y fractura. • Reacciones generales y condiciones en el sitio de administración: Fatiga, dolor, edema periférico o de piernas.
<p>PROGESTAGENOS Megestrol</p>	Megestrol	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso que ha sido asociado con un incremento en el apetito. • Fenómenos tromboembólicos: Incluyendo tromboflebitis y embolia pulmonar. • Otros: Náuseas, vómito, edema, disnea, tumor, hiperglucemia, alopecia, hipertensión, síndrome del túnel del carpo y rash.

<p>ANALOGOS DE LH-RH Goserelina Triptorelina Leuprorelina Buserelina</p>	<p>Goserelina</p> <p>Triptorelina</p> <p>Leuprorelina</p> <p>Buserelina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de hipersensibilidad: Rubefacción, prurito, erupciones cutáneas (incluyendo urticaria) y asma alérgica con disnea; así como, en casos aislados, que pueden producir choque anafiláctico anafilactoide. • Neurológicos: Cefalea, palpitaciones, nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, somnolencia, alteraciones de la memoria y de la concentración, inestabilidad emocional, ansiedad. • Hepáticas: Elevación de las enzimas hepáticas (por ejemplo: transaminasas) o de la bilirrubina. • Hematológicas: Trombocitopenia, leucopenia. • Digestivos: Náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, alteración del apetito, aumento o pérdida de peso. • Otros: Trastornos auditivos, alteraciones de la visión como visión borrosa, sensación de presión retroocular, cambios en el cuero cabelludo e incremento o disminución del vello corporal, reducción de la tolerancia a la glucosa, cambios en la concentración de lípidos sanguíneos, dolor y molestias musculoesqueléticas.
<p>ANTICUERPOS MONOCLONALES Trastuzumab</p>	<p>Trastuzumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: Alteraciones ventriculares, alteraciones del miocardio, infarto, hipotensión, taquicardia. • Hematológicas: Neutropenia febril, leucopenia (más frecuente junto a paclitaxel), hemorragias. • Sistema Nervioso Central: Astenia, dolor de cabeza e insomnio. • Gastrointestinal: Náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. • Sistema respiratorio: Distress respiratorio, broncoespasmo, disnea, infiltración pulmonar, edema, hipoxia, insuficiencia pulmonar, tos, disnea, rinitis, faringitis, sinusitis. • Dermatológica: Angioedema, urticaria, acné, rash. • Otros: Dolor, infección, fiebre, artralgias. • Inmunológicos: Formación de anticuerpos (raro). • Reacciones relacionadas con perfusión: Reacciones de hipersensibilidad (se han detectados reacciones anafilácticas de carácter mortal), estas pueden aparecer hasta 12-24 horas tras su administración. • Neurológicos: Hipertonía, insomnio, neuropatía, parestesia, neuritis periférica.

Tabla 11. Interacciones medicamentosas de citostáticos utilizados en cáncer de mama [59-65]

Fármaco	Interacciones medicamentosas
<p>AGENTES ALQUILANTES Mostazas nitrogenadas Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Nitrosoureas Lomustina</p>	<p>Ciclofosfamida</p> <ul style="list-style-type: none"> • INHIBIDORES DEL METABOLISMO HEPÁTICO como el CLORANFENICOL, PREDNISONA (y probablemente otros corticoides): Posible prolongación de su vida media incrementando así su potencial toxicidad. • ALOPURINOL: Posiblemente disminuyen los metabolitos activos. • INDUCTORES HEPÁTICOS (BARBITURICOS Y BENZODIAZEPINAS): Posible aumento de la acción y/o toxicidad. • INDOMETACINA: Posible potenciación de la toxicidad, por adición de sus efectos a nivel renal. • PENTOSTATINA: Toxicidad cardiaca grave a dosis elevadas de ciclofosfamida. • QUINOLONAS (ciprofloxacina, ofloxacina): Posible disminución de la absorción de las quinolonas, con disminución de su actividad terapéutica. • TAMOXIFENO: Posible aumento del riesgo de tromboembolismo. • SUXAMETONIO: Posible inhibición de pseudocolinesterasa, con prolongación del efecto neuromuscular. • WARFARINA: Posible potenciación del efecto anticoagulante. • CARDIOTOXICOS: Pueden potenciar los efectos de drogas cardiotoxicas. • CITARABINA: Se han descrito miocarditis hemorrágicas en regímenes de preparación para trasplantes. • La combinación con diuréticos que acidifican la orina como la FUROSEMIDA, podría disminuir la toxicidad vesical lo mismo que con MESNA. • La combinación con ADRIAMICINA puede aumentar la toxicidad renal. • La ACTIMONICINA, ADRIAMICINA, CARMUSTINA, METOTREXATO y FLUOROURACILO, incrementan la citotoxicidad de la ciclofosfamida. • Administrada conjuntamente con la DIGOXINA produce una disminución de los niveles sanguíneos de ésta. • Administrada simultáneamente con INSULINA se han observado graves hipoglucemias.
	<p>Clorambucilo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrado conjuntamente con SUCCINILCOLINA puede provocar una apnea prolongada debido a la inhibición de la colinesterasa plasmática. Es necesario disminuir la dosis de SUCCINILCOLINA.

	<p>Ifosfamida</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CISPLATINO: Aumento de la toxicidad de Ifosfamida. • CENTROFENOXINA: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. • CLORPROMAZINA: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. • PREDNISONA: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. • SUCCINILCOLINA: Potenciación de apnea prolongada. • SULFONILUREAS: Aumento de la hipoglucemia. • TRIYODOTIRONINA: Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad. • ANTICOAGULANTES CUMARINICOS: Potenciación del efecto anticoagulante. • FENOBARBITAL: Riesgo de encefalopatía.
	<p>Lomustina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interacciona con CIMETIDINA, la cimetidina puede disminuir el metabolismo de la lomustina potenciando su mielotoxicidad.
<p>COMPLEJOS DE PLATINO Cisplatino</p>	<p>Cisplatino</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ALDESLEUKINA: Aumento del riesgo de hipersensibilidad. • AMINOGLUCOSIDOS, DIURÉTICOS, IFOSFAMIDA: Aumenta la toxicidad renal y ótica. • BLEOMICINA, METOTREXATO: aumenta la toxicidad de éstos por disminución de la eliminación. • DOXORRUBICINA: Incremento en el riesgo para desarrollar leucemia. • DOCETAXEL: Aumento de la neurotoxicidad. • PACLITAXEL: Disminución del aclaramiento de paclitaxel si se administra el cisplatino previamente. • TOPOTECAN: Aumento de la mielotoxicidad. La secuencia de administración es importante. Debe administrarse el topotecan previo al cisplatino para evitar este efecto. • VINOURELBINA: Aumento del riesgo de granulocitopenia. • RITUXIMAB, TACROLIMUS: Aumenta la toxicidad renal. • FENITOINA, CARBAMACEPINA: Disminución del efecto por disminución de la absorción e incremento del metabolismo. • ALOPURINOL, COLCHICINA Y OTROS ANTIGOTOSOS: Ajustar dosis para controlar la hiperuricemia. • PROBENECID: Disminución del aclaramiento del cisplatino. • LITIO: Alteración de la farmacocinética del litio.

		<ul style="list-style-type: none"> • ANTIHISTAMÍNICOS: Pueden enmascarar ototoxicidad. • TACROLIMUS: Incrementa la nefrotoxicidad. • ETOPOSÍDO: Disminuye el aclaramiento del etopósido.
<p>ANTIMETABOLITOS Análogos de pirimidinas Tegafur Fluorouracilo Capecitabina Gemcitabina Análogos de ácido fólico Metotrexato</p>	Tegafur	<ul style="list-style-type: none"> • VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: La vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos • FENITOINA: disminución del metabolismo hepático y la unión a proteínas, con aumento de la concentración plasmática de fenitoína y riesgo de toxicidad.
	Fluorouracilo	<ul style="list-style-type: none"> • ALOPURINOL: Reduce eficacia y toxicidad de 5-FU. • DIURÉTICOS TIAZÍDICOS: Aumentan los efectos tóxicos hematológicos. • METRONIDAZOL: Disminuye la eliminación de 5-FU aumentando la toxicidad. • VACUNAS DE VIRUS VIVOS: Posibilidad de infección grave. • TAMOXIFENO: Aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica. • WARFARINA: Aumento del riesgo de hemorragia por disminución de la eliminación de warfarina.
	Capecitabina	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICOAGULANTES ORALES: Aumento del riesgo de hemorragia. • FENITOINA: Aumento de concentraciones séricas de fenitoína. • SORIVUDINA Y ANÁLOGOS: Aumento de toxicidad de fluopropirimidinas por inhibición de dihidropirimidin dehidrogenasa.
	Gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> • VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS: Puede desencadenar la aparición de infecciones graves. • WARFARINA: Aumento del riesgo de hemorragia (control semanal INR).
	Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> • SALICILATOS, SULFONAMIDAS, FENITOINA, TETRACICLINAS, CLORANFENICOL PABA: Desplazan al metotrexato desunión a proteínas plasmáticas provocando un aumento de toxicidad. • PENICILINAS, PROBENECID, SALICILATOS: Interfieren en la excreción renal provocando

		<p>un aumento de toxicidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMIODARONA, CISPLATINO, FENILBUTAZONA, AINES, PIRIMETAMINA, FENITOINA: Puede aumentar los efectos citotóxicos del metotrexato. • AC. FÓLICO Y DERIVADOS: Pueden alterar la respuesta al metotrexato. • WARFARINA: Aumento del efecto anticoagulante por inhibición de su metabolismo.
<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>	<p>Daunorrubicina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CITARABINA, TIOGUANINA, PIRIMETAMINA: Aumento de la toxicidad de daunorrubicina por aumento de sus niveles plasmáticos. • TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca. • VERAPAMILO: Aumenta ABC y disminuye el aclaramiento de daunorrubicina. También aumentan los niveles intracelulares de daunorrubicina en linfocitos de pacientes con cáncer. • CICLOSPORINA: Actúa como modificador de la resistencia <i>in vitro</i> a daunorrubicina, aumentando su captación en líneas celulares multirresistentes. • VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.
	<p>Doxorrubicina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca. • VERAPAMILO: Aumentan los niveles plasmáticos, la vida media terminal y el volumen de distribución de doxorubicina. • CICLOSPORINA: Actúa como modificador de la resistencia a doxorubicina (mieloma múltiple). Efecto sinérgico en SNC. Algún estudio ha demostrado aumento de los niveles de doxorubicina, con posible potenciación de su cardiotoxicidad. • VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia. • ANTICONVULSIONANTES: Fenitoína, carbamazepina, valproato: doxorubicina y cisplatino utilizados de forma concomitante con fenitoína IV disminuyen la efectividad de ésta al incrementar su metabolismo. Fenobarbital: puede disminuir la eficacia del citostático, al aumentar su eliminación. También posible con otros inductores enzimáticos (rifampicina). • INHIBIDORES ENZIMÁTICOS (cimetidina): Posible aumento de niveles plasmáticos con aumento de la toxicidad. • CICLOFOSFAMIDA: Aumenta el riesgo de cistitis hemorrágica y la toxicidad cardíaca.

<p>ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS <i>Antraciclinas</i> Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina</p>		<ul style="list-style-type: none"> • MERCAPTOPURINA: Incremento de la toxicidad hepática. • AMSACRINA: Aumento de la eliminación biliar de amsacrina con disminución importante de sus niveles plasmáticos (demostrado en animales y presumible en humanos). • INTERFERÓN: Interferón y doxorubicina demuestran sinergia antitumoral. • MELFALÁN: Doxorubicina aumenta el transporte y concentración intracelular de melfalán en algunos sistemas experimentales. • ESTREPTOZOCINA: Disminuye el metabolismo de doxorubicina y aumenta su toxicidad. • TAMOXIFENO: Sinergia. • RADIOTERAPIA, OTROS AGENTES CITOTÓXICOS (mitramicina, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina, dactinomicina): Incremento cardiotoxicidad. La mitomicina administrada después de doxorubicina aumenta la incidencia de ICC. • CISPLATINO: Dolor precordial, disnea, alteraciones ECG típicas de isquemia sin traducción enzimática. • DIGITAL: Disminución de los niveles séricos de digoxina. Prevención de la cardiotoxicidad: resultados contradictorios, algún estudio demuestra que el pretratamiento con digoxina la reduce, pero otros no. También para el propranolol. • QUINOLONAS: Disminuye la absorción y el efecto de las quinolonas. • PROGESTERONA: Posible potenciación de la mielotoxicidad de doxorubicina. • WARFARINA: Posible pérdida del control anticoagulante. • ZIDOVUDINA: Aumento de la toxicidad hematológica.
	Epirubicina	<p>Deben tenerse en cuenta las descritas para doxorubicina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca. • VERAPAMILLO: Disminución del ABC (Área Bajo la Curva) y vida media de epirubicina en un estudio, en otro no se demostró alteración. • VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia. • CIMETIDINA: Posible aumento de niveles plasmáticos con aumento de la toxicidad. • PACLITAXEL: Aumento de la toxicidad de epirubicina (hematológica y cardíaca) • QUININA: Disminuye el ABC de epirubicina.
	Mitoxantrona	<ul style="list-style-type: none"> • AGENTES ANTINEOPLÁSICOS, CARDIOTÓXICOS O RADIOTERAPIA en la región del mediastino puede potencializar la toxicidad cardiaca de la mitoxantrona.

ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS Antraciclinas Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Mitoxantrona Otros Bleomicina Mitomicina		<ul style="list-style-type: none"> • Se puede incrementar el riesgo de mielosupresión de la mitoxantrona cuando se utiliza en combinación con otros MEDICAMENTOS QUE PRODUCEN DEPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA. • Debido a la inmunosupresión que produce la mitoxantrona, la administración de VACUNAS DE VIRUS VIVOS puede potencializar la replicación viral, incrementar los efectos adversos de las vacunas y disminuir la respuesta de los pacientes. • La mitoxantrona no debe ser mezclada con ningún otro medicamento incluyendo HEPARINA.
	Bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> • CISPLATINO: Aumento de las concentraciones de bleomicina. • FENITOINA, DIGOXINA: Disminución de las concentraciones de estos fármacos. • OXÍGENO: Aumento de la toxicidad pulmonar.
	Mitomicina	<ul style="list-style-type: none"> • ANTINEOPLÁSICOS (etopósido, fluorouracilo, tamoxifeno, vinblastina, vindesina): Posible potenciación de la toxicidad con aparición de anemia, trombocitopenia y síndrome hemolítico urémico. El Laboratorio fabricante recomienda no usar con quimioterapia inmunodepresora o después de radioterapia. • ALCALOIDES DE LA VINCA: Produce broncoespasmo que puede aparecer al cabo de unos minutos u horas de su administración. • DOXORRUBICINA: Aumento de la incidencia de fallo cardíaco congestivo en pacientes tratados con mitomicina. • VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia. • PIRIDOXINA: Disminuye la toxicidad de mitomicina. • DICUMAROL: Aumento de la eficacia. Mitomicina es bioactivada por la enzima xantina deshidrogenasa, la cual es estimulada por el dicumarol. • ANTIBIÓTICOS: Sinergia con betalactámicos frente a bacilos gram negativos.
	Vinblastina	<ul style="list-style-type: none"> • MITOMICINA: Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente que pueden aparecer de minutos a horas después de la administración. • FENITOINA: Se requiere determinación de niveles y ajuste de dosis, debido a que en la

<p>ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina</p>		<p>administración conjunta se han determinado concentraciones menores en suero. Esta interacción puede ser debida tanto a una disminución de la absorción de la fenitoína como a un aumento de la tasa de metabolismo y eliminación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZIDOVUDINA: Aumento de la toxicidad hematológica. Se recomienda disminuir la dosis de vinblastina. • FÁRMACOS INHIBIDORES DE CITOCROMO P450 (eritromicina, itraconazol): Pueden dar lugar a un aumento de la toxicidad de vinblastina.
	Vincristina	<ul style="list-style-type: none"> • MITOMICINA: Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente. • FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CITOCROMO P450 ISOENZIMA CYP3A: La administración conjunta con Itraconazol, potente inhibidor de esta isoenzima, puede dar lugar a un incremento de los efectos adversos severos neuromusculares, probablemente por inhibición del metabolismo de Vincristina. • ASPARRAGINASA puede disminuir el aclaramiento de Vincristina. Debe administrarse la vincristina 12- 24 horas antes. • ANTIEPILÉPTICOS (FENITOINA, CARBAMAZEPINA): Se requiere determinación de niveles y ajuste de dosis, debido a que en la administración conjunta se han determinados concentraciones menores en suero, por reducción en la absorción. • DIGOXINA: Posible disminución de la actividad del digitálico, por reducción de su absorción. • ZIDOVUDINA: Aumento de la toxicidad hematológica. Se recomienda disminuir la dosis de vincristina.
	Vindesina	<ul style="list-style-type: none"> • MITOMICINA: Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente. • WARFARINA. Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de su metabolismo. • FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CITOCROMO P450 ISOENZIMA CYP3A: La administración conjunta con Itraconazol, potente inhibidor de esta isoenzima, puede dar lugar a un incremento de los efectos adversos severos neuromusculares, probablemente por inhibición del metabolismo de Vindesina.
	Vinorelbina	<ul style="list-style-type: none"> • CISPLATINO: Incremento de la granulocitopenia cuando se asocian.

		<ul style="list-style-type: none"> • MITOMICINA: Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente, requiriendo la administración de broncodilatadores, corticoides y/o oxígeno. • PACLITAXEL: Posible aumento de síntomas de neuropatías. • ITRACONAZOL: Posible aumento del riesgo de neurotoxicidad e íleo paralítico.
<p>TAXOIDES Docetaxel Paclitaxel</p>	<p>Docetaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ADRIAMICINA: Incrementa el ABC del docetaxel por interferir en su metabolismo hepático. Administrar al menos con una 1 hora de intervalo. • CISPLATINO: Aumento riesgo de neuropatía. • EPIRRUBICINA: Incrementa la exposición a los metabolitos activos de la epirrubicina. • ETOPÓSIDO: Disminuye el aclaramiento del docetaxel. • IFOSFAMIDA: Cuando se administra en primer lugar el docetaxel, se asocia con un incremento en el aclaramiento de la ifosfamida y una disminución de su ABC. • INDUCTORES ENZIMÁTICOS: Disminución efecto terapéutico. • INHIBIDORES ENZIMÁTICOS: Aumenta toxicidad docetaxel.
	<p>Paclitaxel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CISPLATINO: Disminuye el aclaramiento del paclitaxel, por lo que si se administra antes que este, se ve incrementada su toxicidad. • ANTRACICLINAS (epirrubicina, adriamicina). El paclitaxel disminuye el aclaramiento de las antraciclinas, por lo que se recomienda administrar estas primero. • INDUCTORES ENZIMÁTICOS: Disminución efecto terapéutico. • INHIBIDORES ENZIMÁTICOS: Aumenta toxicidad del paclitaxel. • KETOCONAZOL: Bloqueo del metabolismo hepático y aumento de la toxicidad.
<p>DERIVADO DE LA CAMPTOTECINA Irinotecan</p>	<p>Irinotecan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • OTROS ANTINEOPLÁSICOS: Posible potenciación de efectos adversos. Oxaliplatino: aumento del riesgo de síndrome colinérgico. • CICLOSPORINA: Disminución del aclaramiento de irinotecan, pudiendo ser necesario modificar la posología. • DEXAMETASONA Y TOBRAMICINA: Aumento del riesgo de linfocitopenia y/o hiperglucemia. • PROCLORPERAZINA: Cuando se administran el mismo día, puede aumentar la incidencia de acatisia. • AGENTES BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES: El laboratorio fabricante advierte de

		<p>la posibilidad de interacción.</p> <ul style="list-style-type: none"> • VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.
<p>ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromataasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano</p>	<p>Tamoxifeno</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DIURÉTICOS TIAZÍDICOS: Pueden disminuir la excreción renal de calcio, pueden incrementar el riesgo de que se presente hipercalcemia. • ANTICOAGULANTES CUMARÍNCOS (WARFARINA): Puede ocurrir un incremento significativo en el efecto anticoagulante, degenerando en riesgo de sangrado. • AMINOGLUTETIMIDA: Los niveles séricos de tamoxifeno y sus metabolitos se encuentran marcadamente reducidos después de la administración de aminoglutemida debido al incremento en la depuración del tamoxifeno. • BROMOCRIPTONA: Incremento en los niveles séricos de tamoxifeno y su metabolito desmetilado.
	<p>Toremifeno</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DIURÉTICOS TIAZÍDICOS: Disminuyen la excreción renal de calcio, pueden incrementar el riesgo de hipercalcemia. • INDUCTORES ENZIMATICOS (FENOBARBITAL, FENITOÍNA Y CARBAMACEPINA): Pueden aumentar la velocidad de metabolización del toremifeno, disminuyendo, en consecuencia, la concentración estado-estable en suero. • ANTICOAGULANTES CUMARÍNCOS (WARFARINA): Grave incremento en el tiempo de sangrado. • KETOCONAZOL Y OTROS ANTIMICÓTICOS SIMILARES: El metabolismo de toremifeno es inhibido, puesto que estos fármacos inhiben el sistema enzimático CYP 3A4-6 que se conoce como responsable de las rutas metabólicas principales para el toremifeno.
	<p>Aminoglutetimida</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ANTICOAGULANTES ORALES: Puede inhibir la acción de los anticoagulantes orales. • DEXAMETASONA: Puede inhibir la acción de la dexametasona. • GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS: Puede inhibir la acción de los glucósidos cardiotónicos. • PROGESTÁGENOS: Puede inhibir la acción de progestágenos como la medroxiprogesterona. • TAMOXIFENO: Puede inhibir la acción del tamoxifeno. • TEOFILINA: Puede inhibir la acción de la teofilina.

ANTAGONISTAS DE ESTROGENOS Bloqueantes de receptores Tamoxifeno Toremifeno Inhibidores de la aromatasa Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Exemestano	Letrozol	La revisión de la base de datos de estudios clínicos no mostró evidencia de interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos comúnmente prescritos.
	Anastrozol	<ul style="list-style-type: none"> • TERAPIAS ESTROGÉNICAS: Anularían el efecto farmacológico de anastrozol. • TAMOXIFENO: Disminución de la acción farmacológica del anastrozol. • Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas simultáneamente con Anastrozol y con fármacos prescritos de forma habitual.
	Exemestano	<ul style="list-style-type: none"> • ANTIBIÓTICOS: la concentración plasmática de exemestano posiblemente es reducida por la rifampicina.
PROGESTAGENOS Megestrol	Megestrol	No se han reportado hasta la fecha
ANALOGOS DE LH-RH Goserelina Triptorelina Leuprorelina Buserelina	Goserelina	Hasta el momento no se ha informado de interacciones medicamentosas, excepto durante el tratamiento con buserelina puede atenuarse el efecto de los fármacos antidiabéticos.
	Triptorelina	
	Leuprorelina	
	Buserelina	
ANTICUERPOS MONOCLONALES Trastuzumab	Trastuzumab	<ul style="list-style-type: none"> • ANTRACICLINAS (adriamicina, epirrubicina): Incrementa la toxicidad cardiaca al administrarse junto con trastuzumab. • PACLITAXEL: Incrementa 1.5 veces la concentración sérica de trastuzumab, al inhibir su aclaramiento. • WARFARINA: Puede incrementar la formación de hemorragia. • CICLOFOSFAMIDA: Incrementa la incidencia y severidad de alteraciones cardiacas al administrarse junto con trastuzumab.

3.4.2. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

3.4.2.1. Alimentación durante el tratamiento de quimioterapia

Muchas veces, ya sea por la propia enfermedad, o por los efectos secundarios del tratamiento, la ingesta de alimentos se ve afectada y aparece una serie de trastornos que pueden empeorar el estado nutricional de la persona, aparte de crear una cierta ansiedad o inquietud. Algunos de los consejos que a continuación se detallan pueden ayudar a paliar los problemas que aparecen con más frecuencia.[51]

Si aparecen náuseas y vómitos

- a) Empezar el día tomando alimentos secos como tostadas o galletas bajas en grasas.
- b) Comer poco y a menudo, porque el ayuno puede causar más sensación de náuseas.
- c) Escoger alimentos con poca grasa y tomarlos en porciones pequeñas.
- d) Algunas veces se toleran mejor los alimentos salados que los dulces.
- e) Es mejor no beber mientras se come para no aumentar el volumen del estómago. Se puede esperar a beber entre media o una hora después de las comidas.
- f) Comer poco a poco y masticar bien.
- g) No mezclar alimentos de diferente temperatura en la misma comida.
- h) Evitar los alimentos de olores fuertes.
- i) Es mejor comer sentada o semiincorporada, siempre en reposo y en un ambiente agradable.

Si aparecen diarreas

Las diarreas se caracterizan por una aceleración del tránsito intestinal, que ocasiona más de tres deposiciones al día, más fluidas y más abundante.

- a) Mantener una buena hidratación, por eso es aconsejable beber a menudo fuera de las comidas. Se pueden preparar bebidas a base de agua, zumo de limón, agua de arroz o de zanahoria.
- b) Evitar alimentos ricos en fibra, como por ejemplo verdura, fruta y cereales integrales, y también alimentos fritos, especias, alcohol, lácticos, café, legumbres y embutidos.
- c) Realizar una dieta astringente: arroz hervido, zanahoria, pescado o pollo hervido o a la plancha, manzana sin piel, plátano o membrillo.

Si aparece estreñimiento

Se considera como hábito intestinal normal desde una deposición cada dos días hasta dos o tres deposiciones al día. También depende de la consistencia y la dificultad de evacuar.

- a) Beber aproximadamente entre 1.5 y 2 litros de agua al día. Suele ser útil tomar en ayunas un vaso de agua tibia u otras bebidas calientes. Evitar bebidas con gas.
- b) Consumir verduras, frutas, cereales integrales y legumbres.
- c) Realizar algún tipo de ejercicio físico de forma habitual.
- d) Probar remedios sencillos caseros: zumo de naranja, kiwis, dos o tres ciruelas y agua tibia en ayunas.
- e) Hacer masaje abdominal en sentido de las agujas del reloj.

Si tiene pérdida del apetito

El hambre se puede perder por muchos motivos, como por ejemplo, el estrés, el dolor, la fatiga, la preocupación por el tratamiento, etc. A veces, incluso se alternan episodios de pérdida del hambre con otros en que se tiene incluso demasiado.

- a) Intentar variar los menús, consiguiendo una presentación atractiva.
- b) Es mejor comer a menudo y menos cantidad y en un ambiente agradable.
- c) Utilizar técnicas culinarias sencillas (hervidos, plancha, vapor, horno...) en lugar de fritos y guisados.
- d) Aprovechar comer en los momentos que más se apetece y hacerlo poco a poco masticando bien.
- e) Intentar evitar alimentos grasos que producen sensación de saciedad.
- f) Evitar alimentos con mucho volumen, pero con poco contenido energético, como por ejemplo caldos y ensaladas.
- g) Procurar hacer algún tipo de ejercicio físico antes de cada comida.

3.4.2.2. La actividad física

Una vez finalizados los tratamientos complementarios es muy importante que, además de los ejercicios físicos (ver Figura 23), se dedique parte del tiempo a realizar una actividad física moderada y regular: andar una hora diaria, nadar o hacer excursiones cortas en contacto con la naturaleza. También volver a realizar los deportes que antes se practicaban, evitando únicamente aquellos que supongan un esfuerzo excesivo o la utilización del brazo del lado afectado. La actividad física mejorará la imagen corporal y producirá sensación de bienestar.[51]

Figura 23. Ejercicios diarios a practicar lentamente y con perseverancia



- Abrir y cerrar la mano del lado afectado.
- Mover los dedos de la mano en todas las direcciones.
- Hacer movimientos como si limpiase los cristales, hacia la derecha y hacia la izquierda con el codo doblado.
- Peinarse sin inclinar la cabeza.
- Tocarse la oreja del lado opuesto, sin inclinar la cabeza.
- Hacer andar los dedos por la pared hasta la distancia máxima que le permita el brazo afectado.

3.4.2.3. La alimentación

Una dieta rica y variada es conveniente para todos. Pero ahora, más que nunca, se debe cuidar la alimentación:

1. No saltarse ninguna comida.
2. Comer con tranquilidad.
3. Mantener el peso sin adelgazar ni engordar.
4. Si se tienen temporadas de poco apetito, comer lo que se apetezca en pequeñas cantidades.

Alimentos con fibra

La dieta debería estar compuesta básicamente por alimentos ricos en fibra, como las verduras frescas, las frutas y los cereales integrales. La fibra mejora el funcionamiento del aparato digestivo y además, este conjunto de alimentos aporta un contenido elevado de vitaminas y minerales esenciales para el buen funcionamiento del cuerpo y para tener suficiente energía.

Evitar el exceso de grasa

Es importante evitar el exceso de grasas. Consumir aceite de oliva y comer carne con moderación, substituyéndola en parte por pescado y alternando aves y huevos.

Importancia de los líquidos

Procurar beber agua y sustituir el alcohol por zumos de fruta naturales e infusiones calientes o frescas. Comer poca sal y beber café con moderación, ya que ambos favorecen la formación de edemas.

Prevenir la descalcificación tomando productos lácteos

Es posible que los tratamientos complementarios avancen la menopausia. Para prevenir la descalcificación ósea es muy importante tomar productos lácteos como yogures, quesos y leche descremada.

3.4.2.4. Cuidarse más a una misma

La experiencia de muchas mujeres afectadas de cáncer de mama indica que el hecho de tener cuidado de la propia imagen es una buena vía para dejar de sentirse incómoda y poco atractiva, y volver a aceptarse.[51]

Cuidados corporales

Es muy posible que después de los tratamientos la piel se haya vuelto más seca y áspera, que tenga un tono menos rosado o luminoso y que las arrugas se vean más marcadas. Si se incorpora a la rutina diaria algunos cuidados corporales, no solamente se recuperará la piel que se tenía antes, sino que incluso se podrá mejorarla.[51]

1. Higiene del cuerpo: Forma parte de la higiene eliminar la queratina que hay en la parte externa de la piel y que da el aspecto rugoso y poco suave a la piel. Por ello, es necesario que cada día se frote en seco, suave, pero enérgicamente, todo el cuerpo con un guante de crin o de fibra natural y después ducharse.
2. Higiene facial: Durante y también después de los tratamientos, la piel se reseca y aparecen pequeñas arrugas, pero si se cuida diariamente y se utilizan productos adecuados y se hace un peeling semanal, la piel recuperará totalmente la suavidad y elasticidad.
3. Baños de sol: Tomar el sol sin protección es peligroso para todo el mundo, pero en especial para quienes han recibido tratamiento. El médico decidirá cuándo podrá realizarse, siempre en períodos cortos de exposición, y será imprescindible

utilizar cremas con “factor de protección adecuado al tipo de piel” renovando la aplicación con frecuencia. Es aconsejable no aplicarse colonias, perfumes o cremas perfumadas si a continuación se piensa tomar el sol, ya que pueden aparecer manchas en la piel.

4. La depilación: Para la depilación es aconsejable utilizar las ceras tibias de un solo uso, y después aplicar un aceite limpiador vitaminado. Es peligroso utilizar hojas de afeitar. Cuando haya cicatrizado la herida quirúrgica se podrán depilar las axilas.
5. Vestidos y complementos: En general, se podrá utilizar la misma ropa que antes, pero conviene que no lleve nada que apriete el brazo del lado afectado ya que podría hacer más lenta la circulación linfática.

3.4.2.5. Atención Psicológica

Actualmente, el diagnóstico precoz y los avances médicos han hecho aumentar la posibilidad de tratar con éxito la enfermedad de cáncer.

Sin embargo, para conseguir la recuperación completa se necesitará además, la rehabilitación psicológica.

Nuestro cuerpo y mente están intrínsecamente unidos. La terapia y rehabilitación psicológica, se hacen necesarias para aprender a afrontar o resolver la ansiedad, tristeza, preocupación y miedos cuando se da un diagnóstico de enfermedad. El apoyo psicológico podrá ayudar a adaptar un diagnóstico difícil, afrontar una intervención quirúrgica, unos tratamientos curativos o paliativos complementarios y adentrarse de nuevo en la actividad familiar, laboral y social para obtener en estas circunstancias adversas, una vida plena y satisfactoria.[66]

3.5. EDUCACIÓN SANITARIA

Prevención primaria[67, 68]

1. La prevención primaria del cáncer de mama se debe realizar mediante la información, orientación y educación a toda la población femenina sobre los factores de riesgo y la promoción de conductas favorables a la salud.
2. Las actividades de prevención están encaminadas al conocimiento de los siguientes factores de riesgo:
 - Mujer mayor de 40 años,
 - Historia personal o familiar de cáncer de mama,
 - Nuligesta,
 - Primer embarazo a término después de los 30 años de edad,
 - Antecedentes de patología mamaria benigna (proceso proliferativo, hiperplasia atípica),
 - Vida menstrual de más de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años), y
 - Obesidad.
3. Se debe orientar a las mujeres sobre su responsabilidad en el autocuidado de su salud y la importancia de valorar y disminuir los factores de riesgo cuando sea posible y promover estilos de vida sanos.
4. La promoción se debe realizar por los sectores público, social y privado, a través de los medios de comunicación grupal e interpersonal.

Prevención secundaria[67, 68]

1. La prevención secundaria del cáncer de mama se debe efectuar mediante la autoexploración, el examen clínico y la mastografía. Una vez detectada la lesión a través de estos procedimientos, se procede al diagnóstico confirmatorio y al tratamiento adecuado de manera oportuna (ver Tabla 12).[68]

Tabla 12. Alternativas de detección temprana del cáncer de mama		
Alternativas de detección	Edad recomendada	Frecuencia
Autoexamen de las mamas	Mujeres en edad reproductiva (desde la menarquia) y posmenopáusicas.	Mensual
Examen clínico de las mamas	Mujeres a partir de los 25 años.	Anual
Mamografía	Mujeres entre los 40 a 49 años asintomáticas	Cada dos años
	Mujeres de 50 a 69 años	Anual

2. La autoexploración se deberá recomendar en forma mensual a partir de la menarca; entre el séptimo y décimo día de iniciado el sangrado en la mujer menstruante y en la postmenopáusica se debe realizar en un día fijo elegible por ella.
3. Es función del prestador de servicios de salud enseñar la técnica de autoexploración a todas las mujeres que acudan a la unidad de salud. Además, debe organizar actividades extramuros para la difusión de la misma de acuerdo con los lineamientos de cada Institución.
4. El examen clínico de las mamas debe ser realizado por médico o enfermera capacitados, en forma anual, a todas las mujeres mayores de 25 años que asisten a las unidades de salud, previa autorización de la usuaria.
5. La toma de mastografía se debe realizar anualmente o cada dos años, a las mujeres de 40 a 49 años con dos o más factores de riesgo y en forma anual a toda mujer de 50 años o más, por indicación médica y con autorización de la interesada, de existir el recurso. En las unidades médicas de la Secretaría de Salud el servicio de mastografía no se debe negar a ninguna mujer por razones de tipo económico.
6. A toda mujer que haya tenido un familiar (madre o hermana) con cáncer de mama antes de los 40 años; se le debe realizar un primer estudio de mastografía diez años antes de la edad en que se presentó el cáncer en el familiar y

posteriormente de acuerdo a los hallazgos clínicos, el especialista determinará el seguimiento.

7. Al detectar patología mamaria, por clínica, y de existir el recurso, con la toma de mastografía y/o ultrasonido, se debe referir a la paciente a consulta ginecológica en un segundo nivel de atención médica.
8. Todas las pacientes que sean sospechosas de tener patología maligna de la mama, deben ser canalizadas al siguiente nivel de atención médica en forma oportuna.
9. La vigilancia de pacientes, con antecedentes personales de patología mamaria, debe ser establecida en los tres niveles de atención médica.

Prevención terciaria[67, 68]

1. La prevención terciaria del cáncer de mama se debe realizar en los casos necesarios mediante la rehabilitación reconstructiva, estética y psicológica de las usuarias que reciben tratamiento quirúrgico, quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia, según lo ameriten.
2. Se debe orientar sobre la existencia de grupos de apoyo para mujeres con cáncer de mama.

Participación Social[67]

1. Las actividades de participación social debe realizarlas el personal de acuerdo con su nivel de competencia.
2. Se debe promover la participación de grupos organizados y de líderes de la comunidad, para que actúen como informadores y promotores en su núcleo de influencia.
3. Se debe establecer concertación y coordinación con el sector educativo, especialmente del nivel medio y superior, para que el tema se trate en el ámbito de la educación formal.
4. Se debe invitar a las agrupaciones gremiales y centros laborales a organizar campañas intensivas de detección oportuna de cáncer de la mama entre su población femenina.
5. Se debe capacitar a promotores institucionales y voluntarios, de acuerdo con los lineamientos y contenidos de esta norma.

6. Se debe encauzar la participación activa de los médicos en las actividades relacionadas con campañas educativas para la detección temprana del cáncer mamario.

Autoexploración mamaria

Lo ideal es que se examinen las mamas una vez por mes y es aconsejable que se elija siempre el mismo momento del mes para hacerlo, ya que las mamas suelen modificarse con el ciclo menstrual. El mejor momento para realizar un autoexamen mamario es alrededor de una semana después del inicio del período.

El autoexamen mamario se divide en dos partes: el aspecto de las mamas y la manera en que se sienten.[66, 68, 69]

1. Inspección visual

Frente a un espejo, observar con atención el aspecto de los senos, en diferentes posiciones: (ver Figura 24)[68]

1. Con los brazos junto al cuerpo.
 2. Con las manos en la cintura.
 3. Con los brazos estirados sobre la cabeza.
- Buscar algo inusual, como un cambio en el aspecto de los pezones, cambios en la piel, etc.
 - Es necesario aprender a conocer el aspecto de las mamas.
 - Comparar ambos pechos, buscar alteraciones en su contorno, nódulos, durezas, retracción del pezón o la piel, ulceraciones, eczemas o secreción de leche (aunque nunca se haya amamantado).

Figura 24. Posiciones adecuadas para el examen mamario mensual

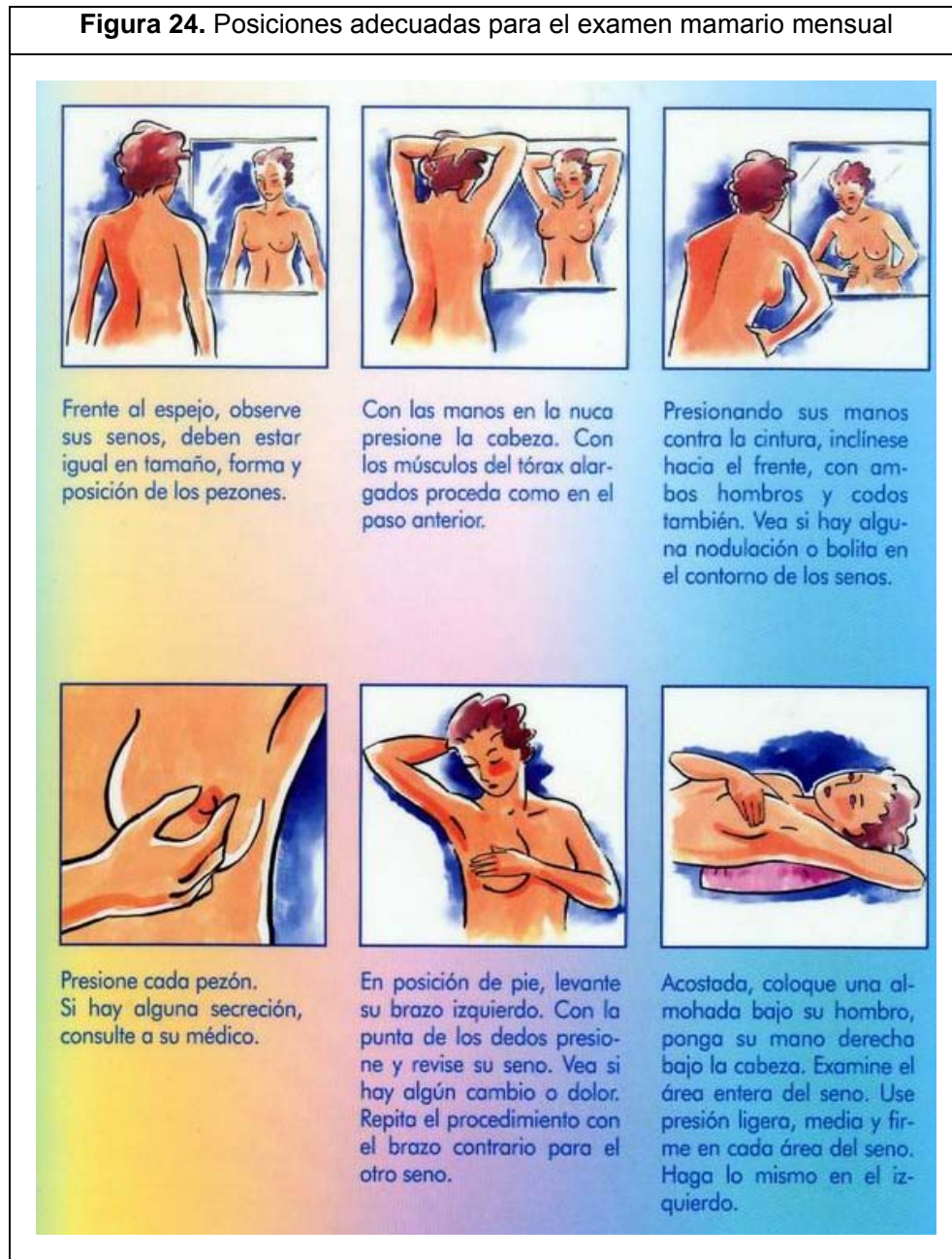


Imagen tomada de:

<http://www.sanofiaventis.com.mx/live/mx/sp/layout.jsp?scat=E62A12D2-859D-4923-831E-DA02BE99779B>

2. Palpación: La segunda parte consiste en ver cómo se sienten las mamas.

Acostada

Es ideal que se realice acostada para que los músculos se relajen. Si se comienza con la mama derecha, se levanta el brazo derecho, se coloca la mano derecha detrás de la cabeza y se usa la mano izquierda para palpase la mama. Un modo de examinar las

mamas es pensar en ellas como círculos. Mover los dedos con un movimiento en espiral desde el exterior hacia el interior del círculo, acercándose gradualmente al pezón, para percibir que se siente normal o que se siente diferente en relación con la última vez que se examinaron las mamas. Se aplican distintos niveles de presión: leve, moderada y fuerte. Esto permitirá sentir las distintas capas de tejido de las mamas. Se comienza con una presión leve, sigue con una moderada y termina con una presión fuerte para sentir el tejido más profundo; se presiona el pezón con los dedos para observar si existe secreción, después se levanta el pezón para comprobar si tiene buena movilidad y no tiene adherencias, y por último se presiona sobre la axila de manera firme, para poder localizar algún posible nódulo (ver Figura 25).

Luego repetir el mismo procedimiento, pero colocando el brazo izquierdo detrás de la cabeza para palpar la mama izquierda.

Mientras se practica el autoexamen, lo ideal es no sacar la mano de la mama, para no dejar de percibir alguna anormalidad.[68]

Durante el baño

En este momento, es más sencillo practicar la palpación de la mama, esto no sólo es cómodo, sino que, además, el jabón y el agua ayudan a que las manos se muevan con mayor facilidad sobre las mamas; con las manos enjabonadas y los dedos extendidos se examinan ambas mamas usando la misma técnica descrita en el paso "acostada" [68].

Figura 25. Exámen mamario mensual.

Cada mes, revise la apariencia y sensibilidad de sus senos. El objetivo de la autoexaminación mamaria es identificar algún cambio como retracciones, hundimientos, secreciones (pezón), aspecto de la piel, consistencia, nodulaciones o bolitas, lunares, color, etc. Su revisión periódica es importante, así como la práctica de la técnica con supervisión médica.



Usando las puntas de los dedos, sienta su seno en áreas que no sobrepasen el tamaño de una moneda.

Círculos: Haga círculos en su seno siguiendo en línea espiral hasta el pezón. También en axilas y parte superior del tórax.



Zig-Zag: Mueva sus dedos en la forma indicada, comenzando a la altura de la axila. También en axilas y parte superior del tórax.

Márgenes: Mueva sus dedos en la forma que indica el dibujo. También en axilas y parte superior del tórax.



Imagen tomada de:

<http://www.sanofi-aventis.com.mx/live/mx/sp/layout.jsp?scat=E62A12D2-859D-4923-831E-DA02BE99779B>

4. METODOLOGÍA

El estudio que se realizó fue un estudio prospectivo longitudinal observacional de Atención Farmacéutica en pacientes con Cáncer de Mama.

Los pacientes que se incluyeron en este caso fueron pacientes adultas cuyo diagnóstico confirmatorio fue cáncer de mama en cualquiera de sus etapas.

Se llevó a cabo el estudio durante seis meses en el servicio de Oncología, de un Centro Médico privado del D.F., estas pacientes fueron evaluadas realizándoles una anamnesis farmacológica y un perfil farmacoterapéutico de manera que fue factible revisar la seguridad de la terapéutica que estaban recibiendo y la eficacia que mostraron las pacientes a ella; para ello se realizó un trabajo de entrevista a la paciente o a el médico, revisión de la historia clínica, seguimiento de la terapia y vigilancia por si se llegara a presentar alguna reacción adversa.

En el proceso de Atención Farmacéutica se tuvieron tres ejes principales que se cumplieron en esta investigación:

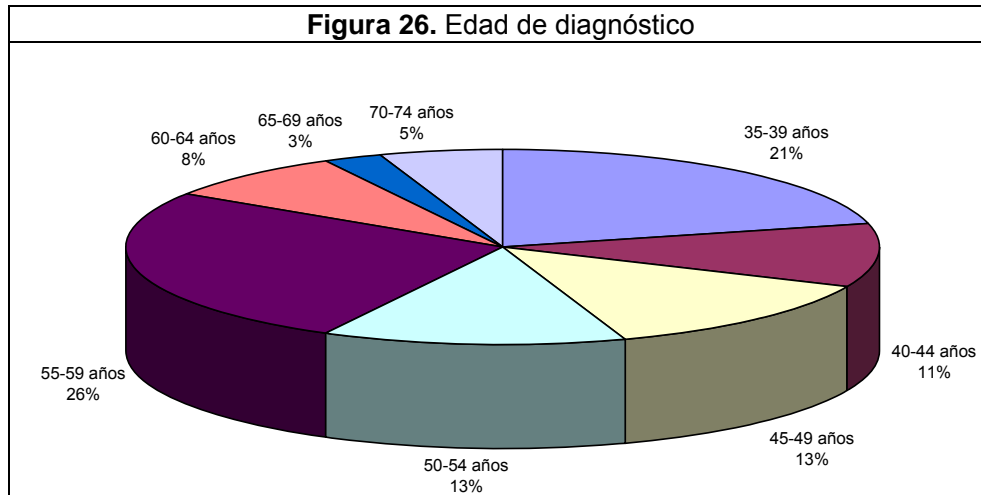
- Garantía de la seguridad, educación sanitaria y un compromiso profesional por parte del farmacéutico con la paciente.
 - La Garantía de la seguridad se llevó a cabo mediante una evaluación constante tanto personal como a través de su historia clínica y de la evolución de la paciente buscando el uso racional de su medicación.
 - La Educación Sanitaria se llevó a cabo como un proceso constante siempre que se atendió a la paciente, teniendo como principal objetivo en primer lugar la adhesión de la paciente a su terapia a través de un cumplimiento adecuado, el conocimiento de los riesgos que tanto enfermedad como terapia pueden tener y la mejor manera de prevenirlos.
 - El compromiso profesional farmacéutico – paciente se resolvió de la siguiente forma: Se le solicitó a la paciente su autorización para participar en el proceso de atención farmacéutica; se llevó a cabo un seguimiento por el tiempo que fue

necesario no mayor a seis meses para el apoyo, consejo, evaluación y seguridad de la terapia de la paciente.

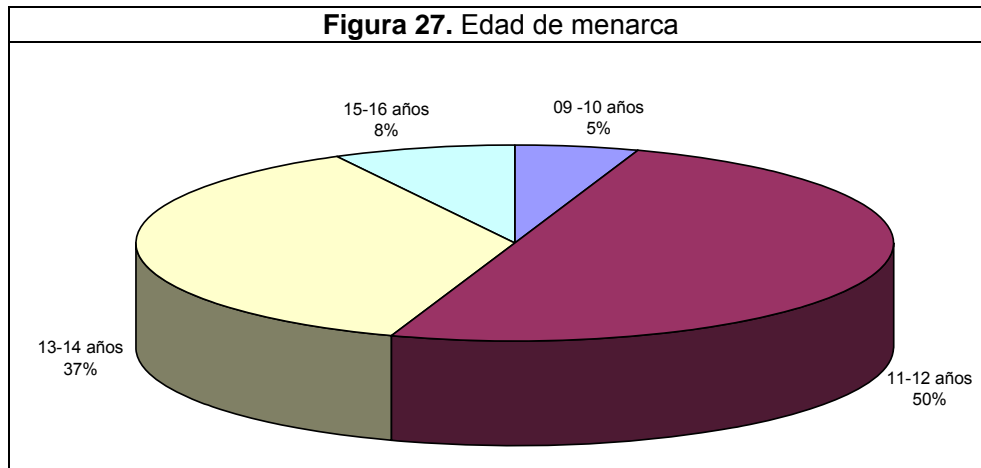
Los resultados obtenidos se expresaron en estudios de frecuencia los cuales nos permitieron conocer la eficacia del procedimiento de Atención Farmacéutica que se llevó a cabo.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

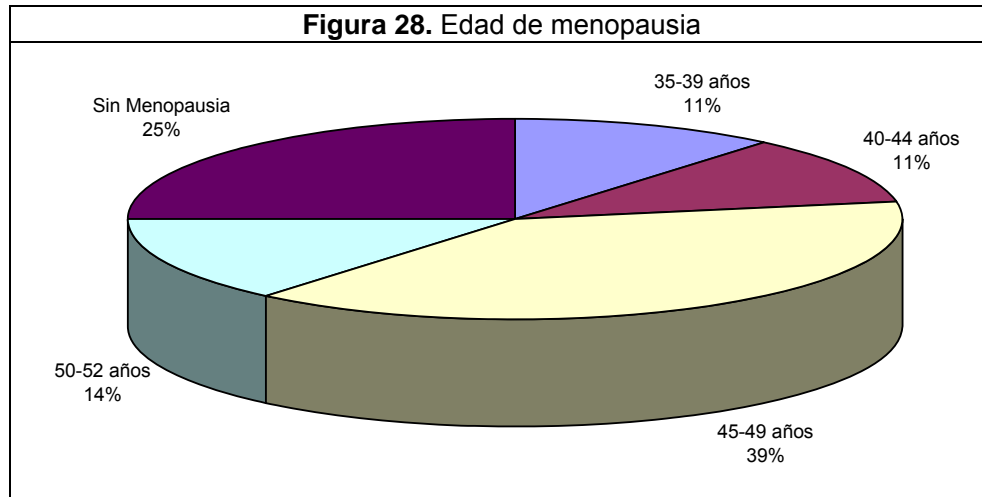
5.1. POBLACIONAL



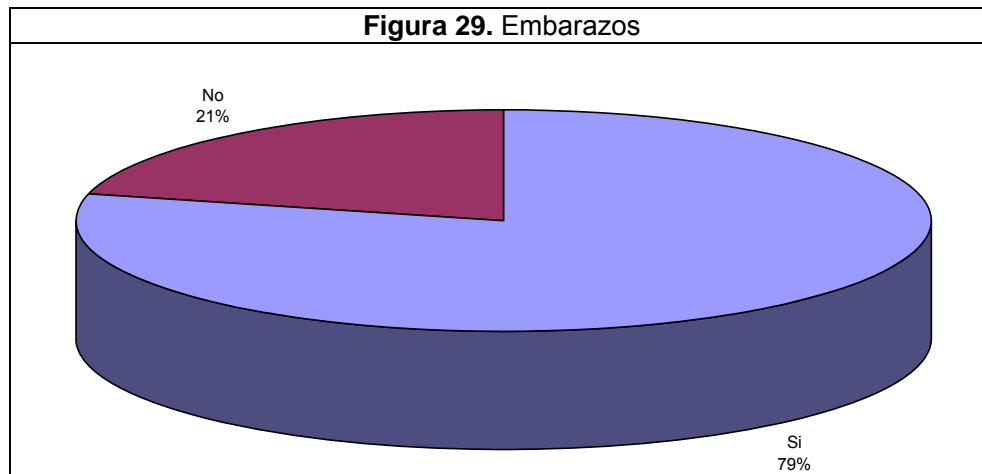
En la figura 26 se observa que la edad con mayor incidencia para cáncer de mama fue entre los 55 y 59 años, y con una menor frecuencia entre los 65 y 69 años.



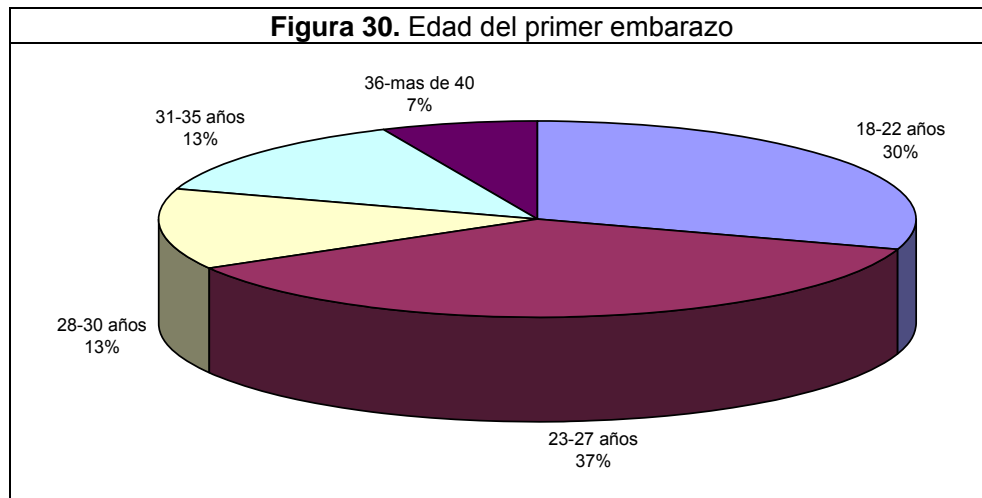
En la figura anterior se reporta que un 55% de las pacientes presentó menarca temprana, lo que representa un mayor número de ciclos ovulatorios.



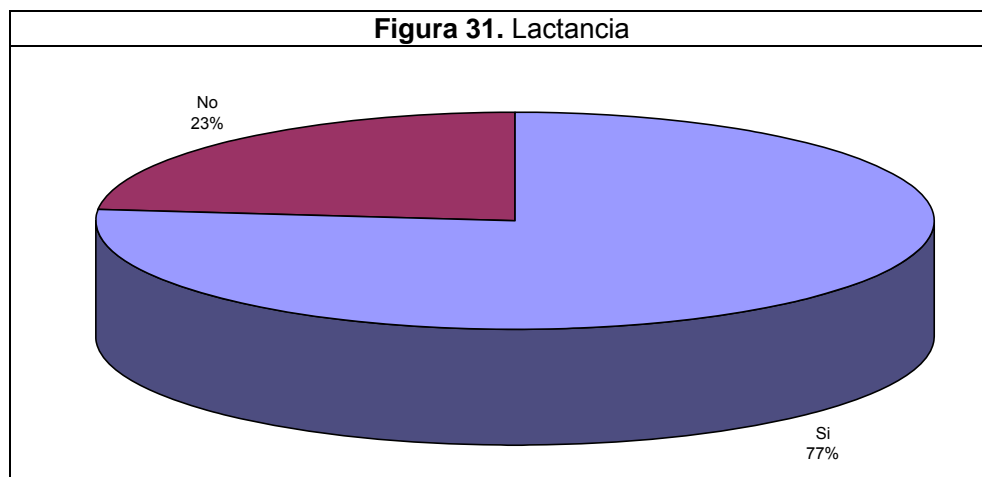
En la figura 28 se observa que no se reportaron casos de menopausia tardía, puesto que en la mayoría de las pacientes la edad de la menopausia fue entre los 45 y 49 años, con un 39%.



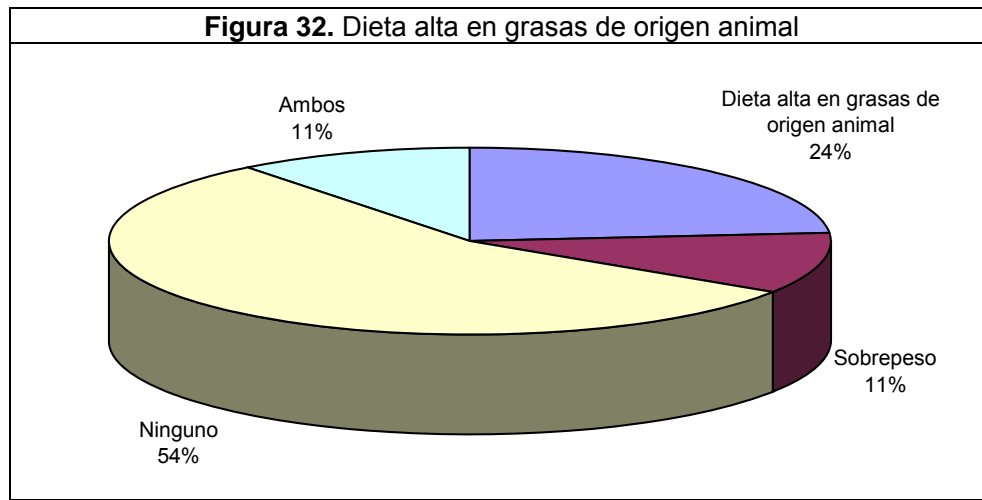
En la figura 29 se observa un alto porcentaje de embarazos y solo el 21% de mujeres nulíparas.



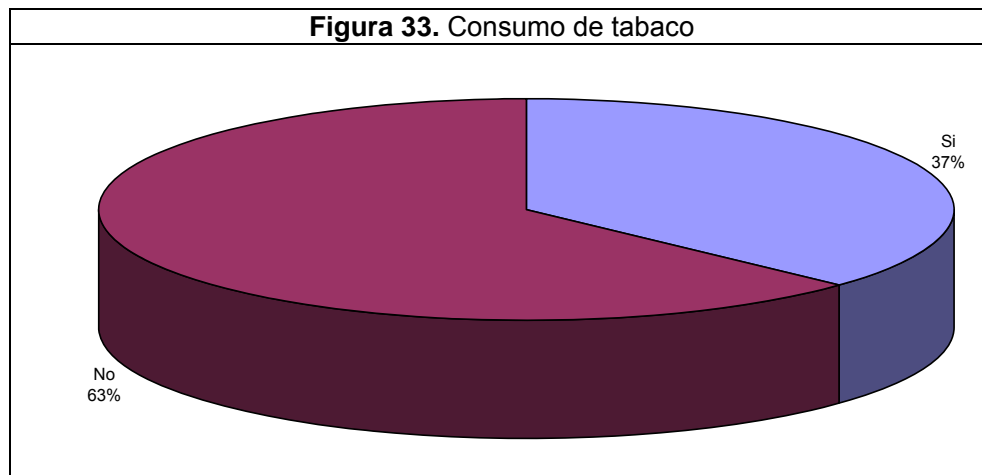
En la figura 30 se reporta que un alto porcentaje de embarazos oscila a edades ideales e incluso tempranas, esto es 18 y 30 años, sumando un 80%.



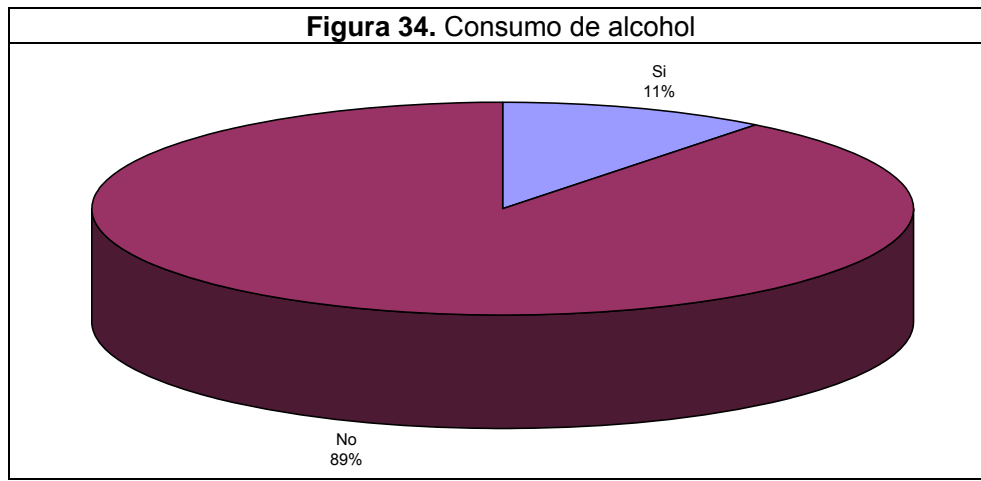
En la figura anterior se muestra que sólo un 23% de las pacientes no amamantó a su(s) hijo(s).



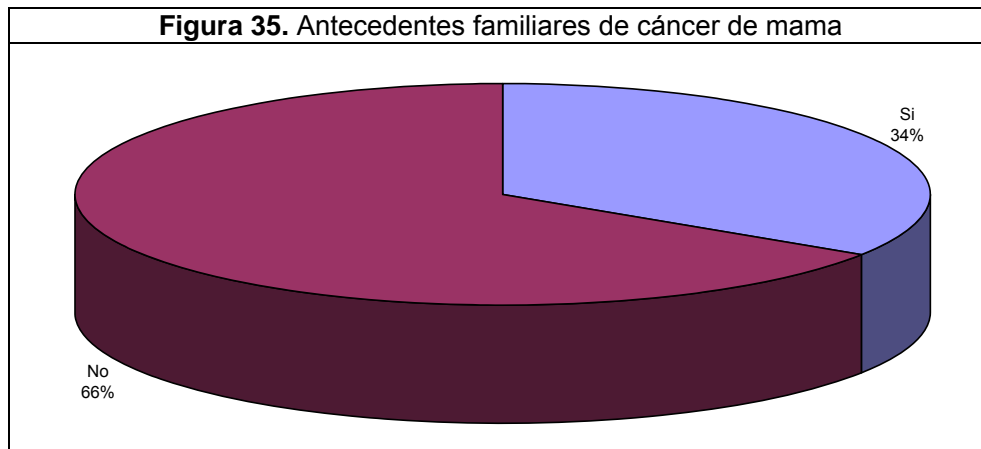
En la figura 32 se observa que un alto porcentaje (54%) no tiene sobrepeso y no reporta tener una dieta alta en grasas de origen animal.



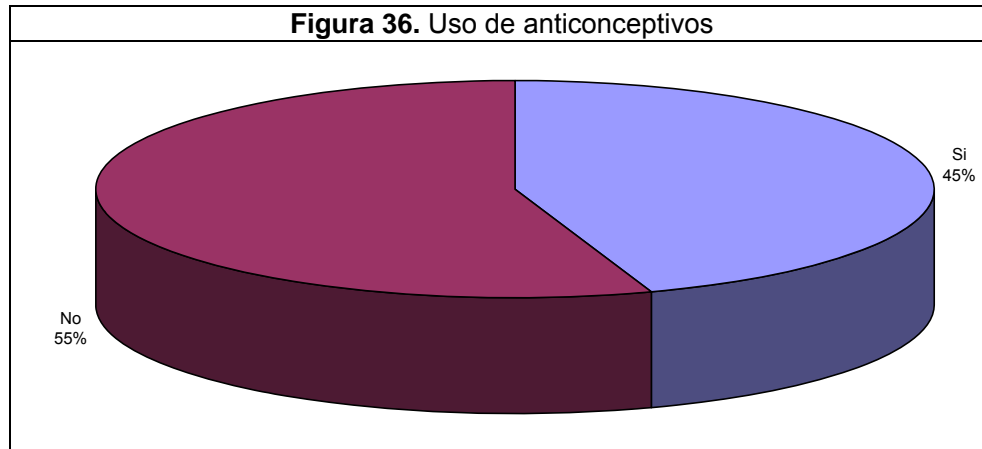
En la figura 33 se muestra que un 63% de las pacientes dice no haber tenido el mal hábito del tabaco.



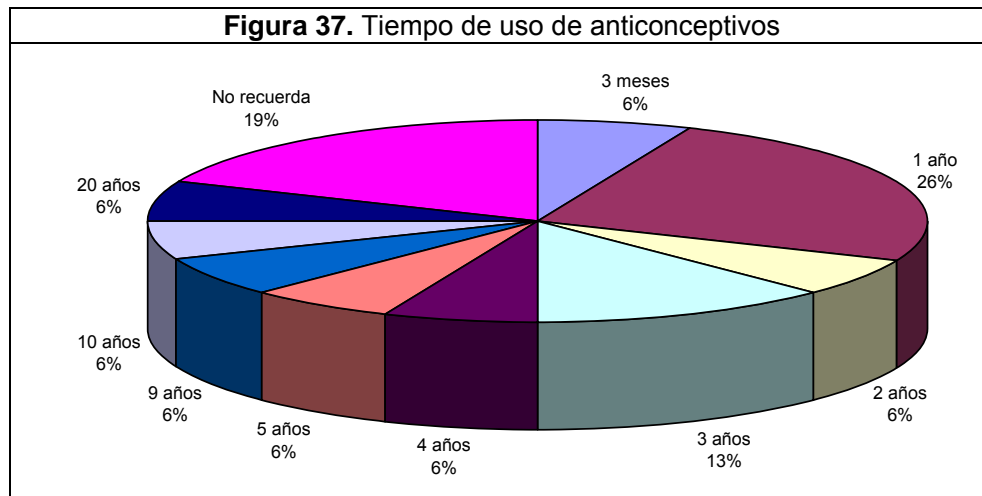
En la figura 34 se observa que solo un 11% tuvo un alto consumo de alcohol y el 89% restante solo lo hacía de forma ocasional o social.



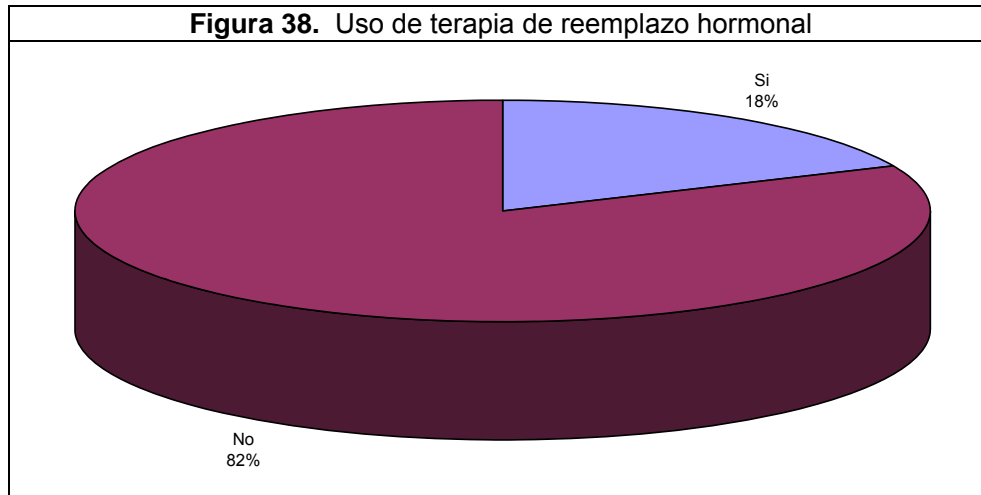
Un 66% de las pacientes no tiene antecedentes de cáncer de mama en la familia.



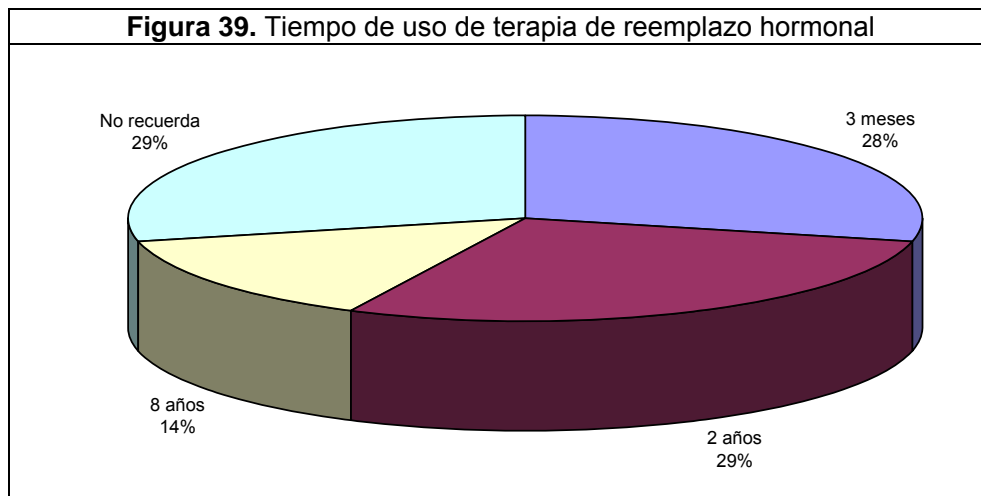
En la figura anterior se reporta que las pacientes que utilizaron anticonceptivos en alguna etapa de su vida corresponde a un 45%.



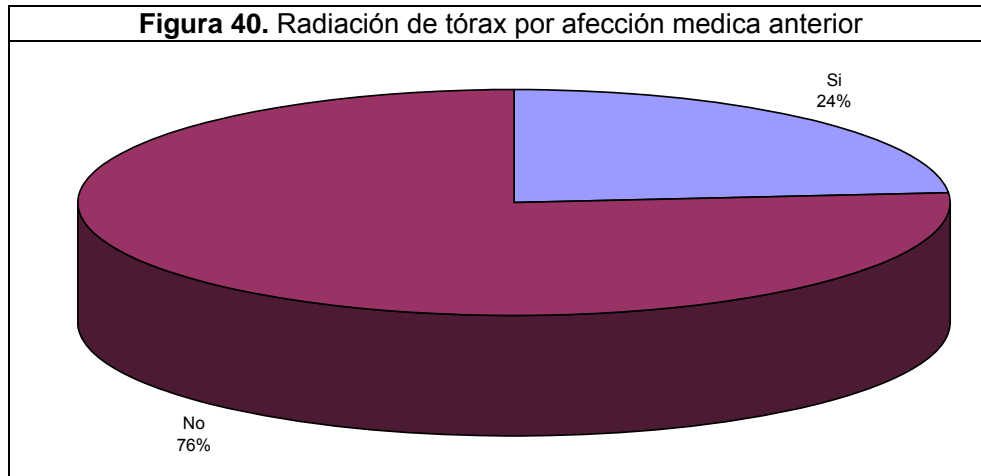
En la figura 37 se observa que el mayor porcentaje de duración en cuanto a uso de anticonceptivos es de 26% correspondiente a 1 año.



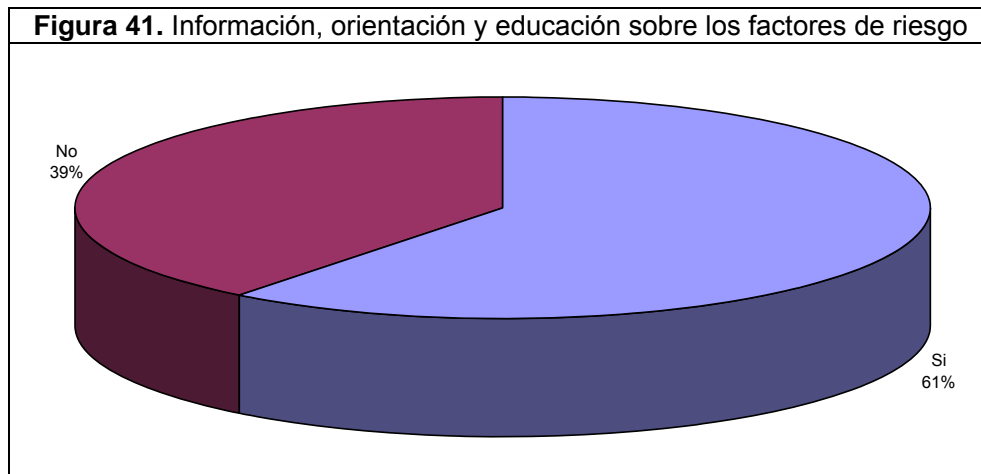
En la figura 38 se reporta que sólo el 18% de las pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal.



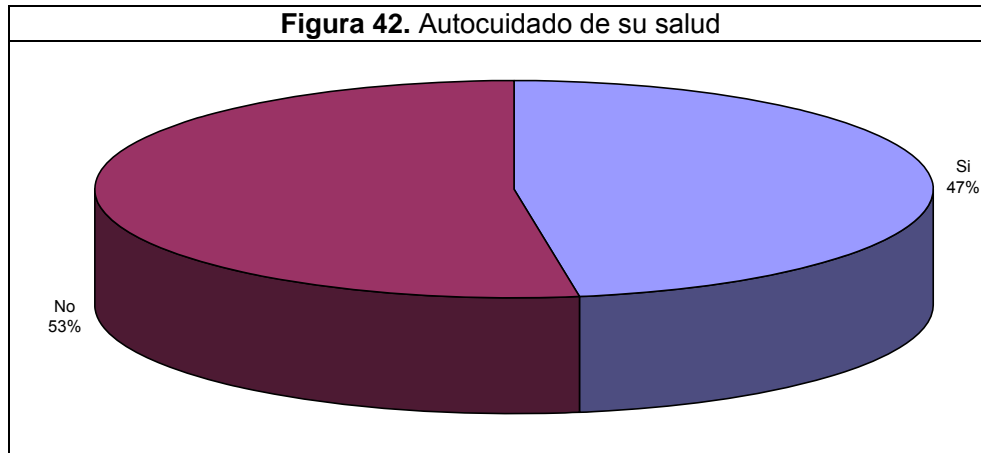
En la figura anterior se muestra que desafortunadamente el 29% de las pacientes no lo recuerda, y los dos siguientes porcentajes mayores corresponden a 2 años (29%) y 3 meses (28%).



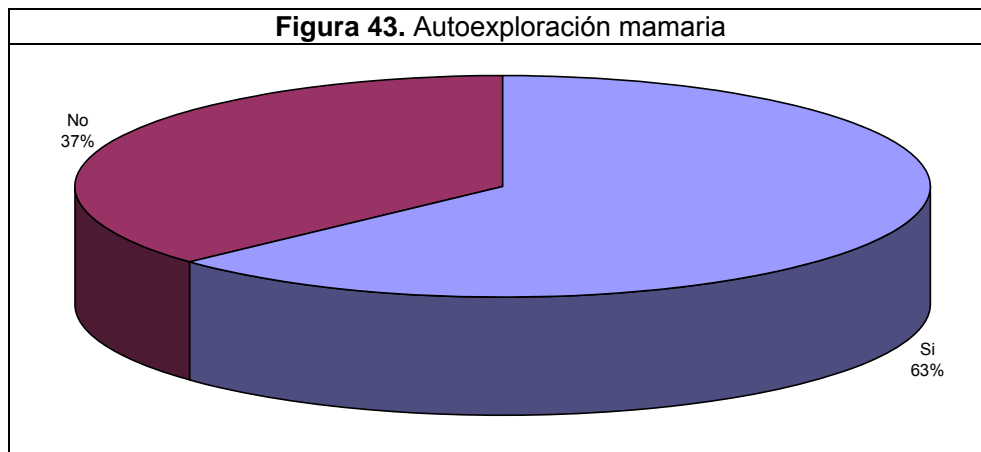
En la figura 40 se observa que el porcentaje correspondiente a mujeres que recibieron radiación de tórax por afecciones médicas anteriores es de tan solo un 24%.



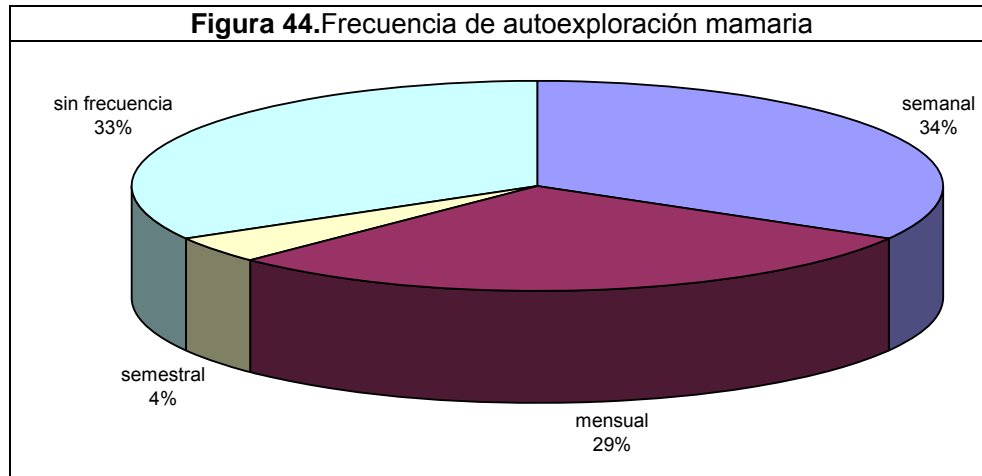
En la figura anterior se muestra que el 61% de las pacientes afirma haber recibido la información, orientación y/o educación sobre los factores de riesgo.



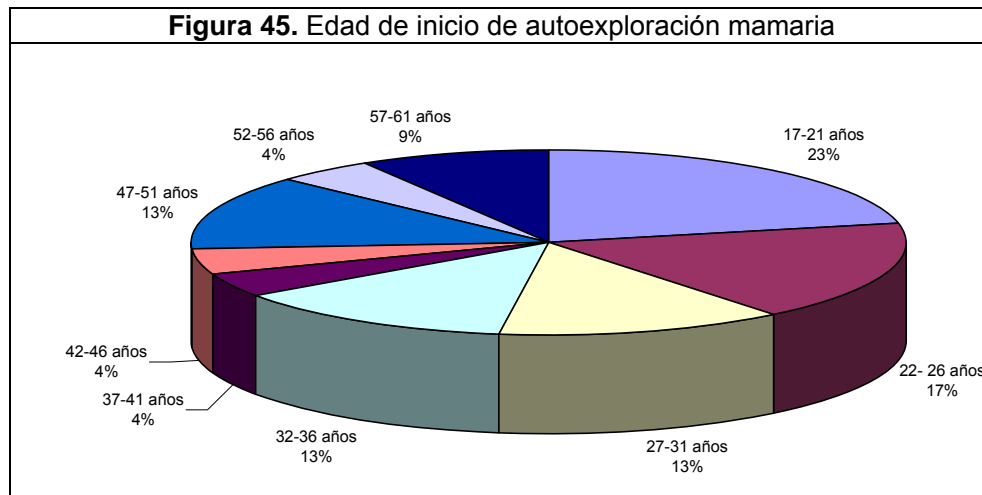
En la figura 42 se reporta que un 53% corresponde a mujeres que no tenían información de como autocuidar su salud, o bien no le dieron la mayor importancia a esta información.



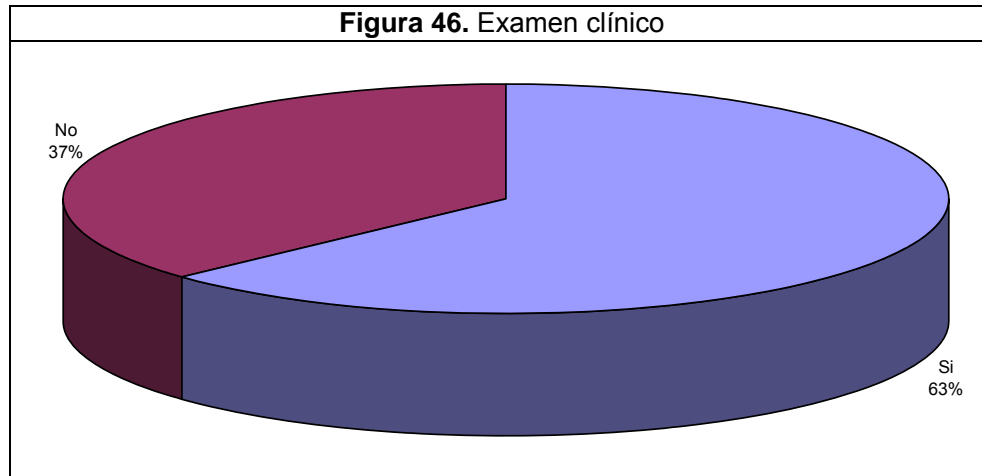
En la figura 43 se observa que el 63% de las pacientes, tiene el hábito de realizarse autoexploración y solo un 37% no.



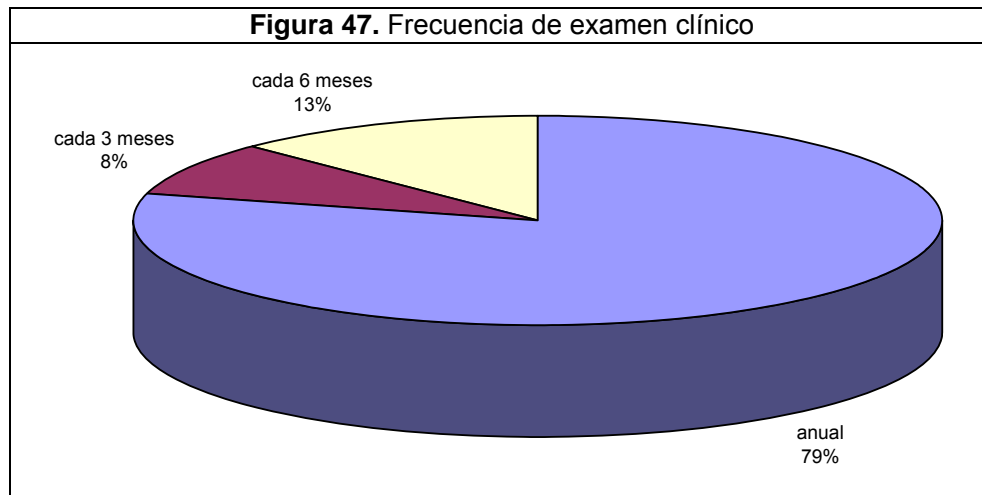
En la figura anterior se observa que el 29% de ellas se realiza autoexploración con una frecuencia adecuada, esto es, mensual.



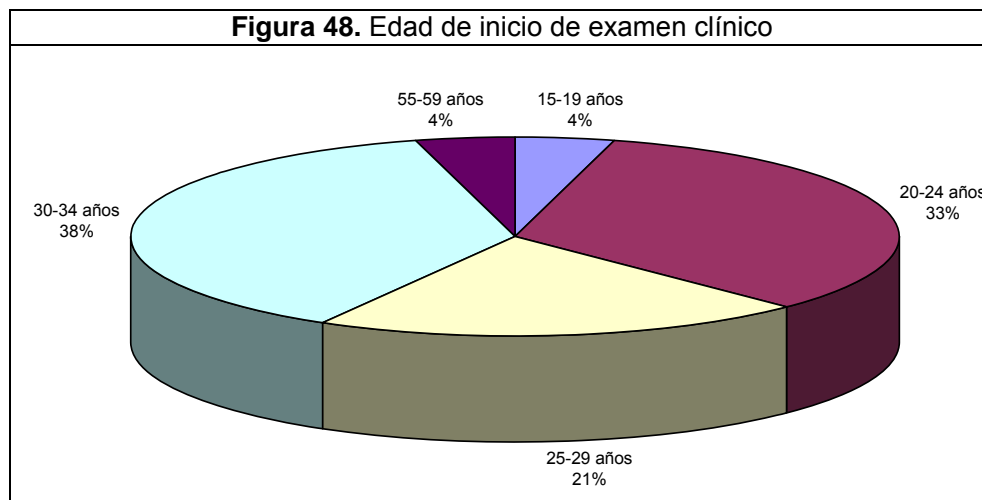
En la figura 45 se observa que el rango que tuvo mayor porcentaje es aquel formado entre mujeres de 17 a 21 años, con un 23%.



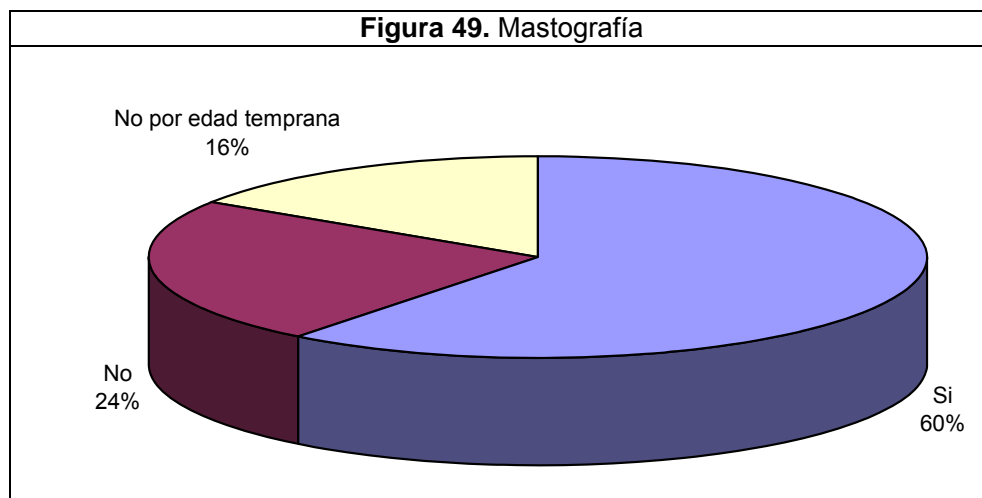
En la figura 46 se muestra que un alto porcentaje (63%) solía acudir con un profesional médico a exploración de mamas.



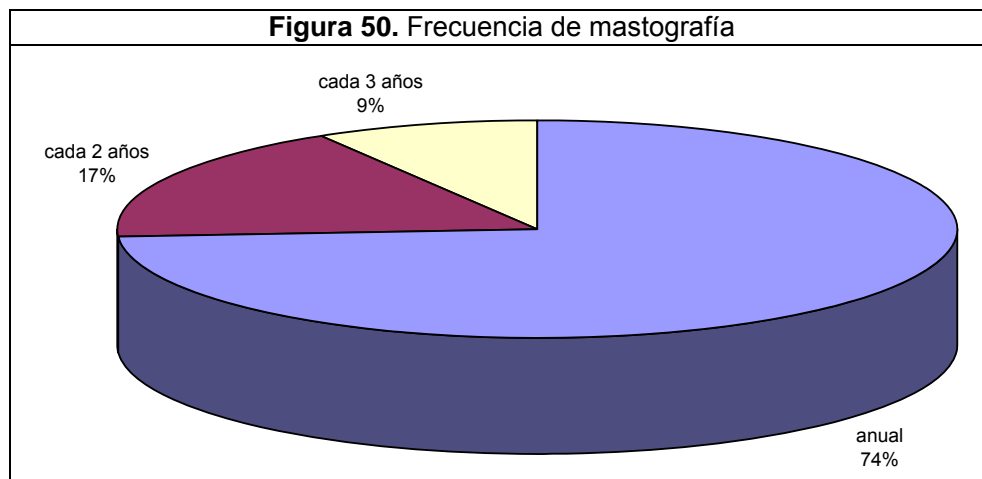
En la figura 47 se observa que el porcentaje con mayor incidencia es de un 79% y correspondiente a una frecuencia anual.



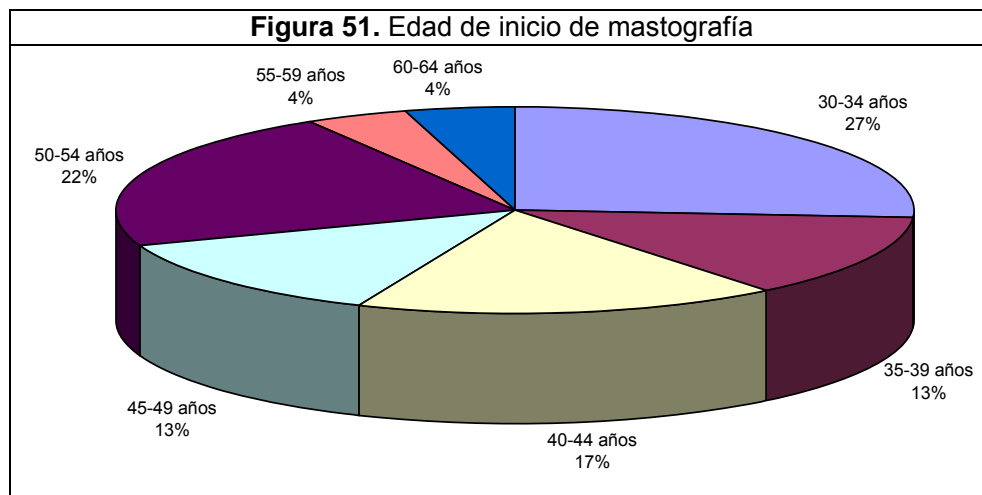
En la figura anterior se observan altos porcentajes correspondientes a edades tempranas e ideales para iniciar con el examen clínico.



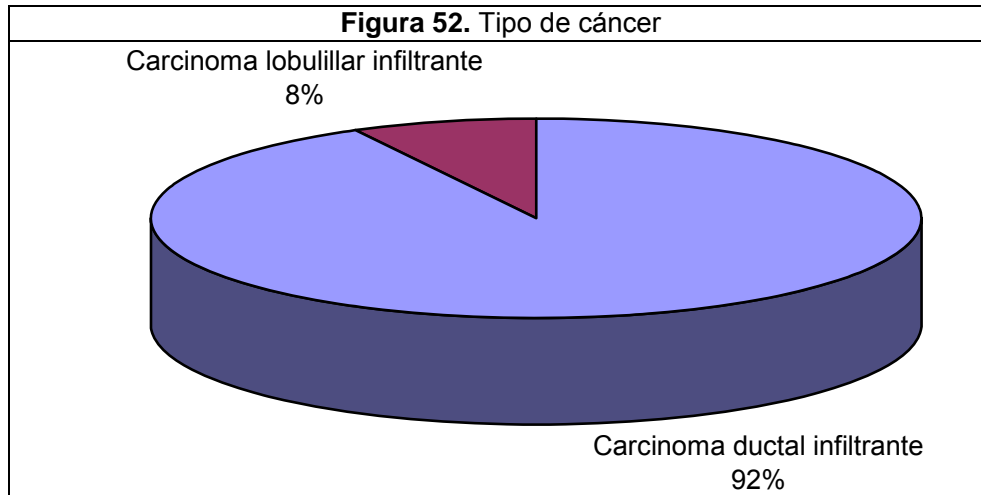
En la figura 49 se observa que un 16% nunca se había realizado mastografías, puesto que tenían edad temprana para ello, esto es antes de los 40 años.



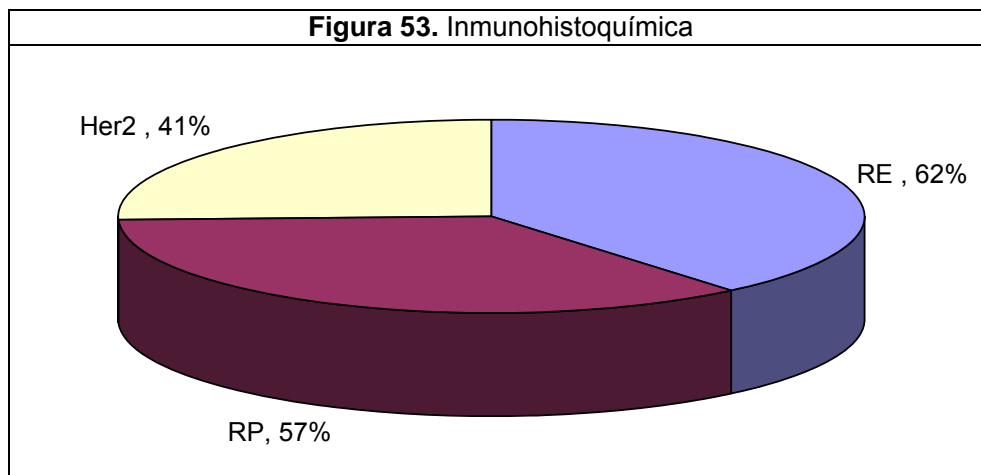
En la figura 50 se muestra que la mayor frecuencia que se observó para toma de mastografía es de un 74% correspondiente a la forma anual.



En la figura 51 se observa que el rango de edad que reporta un mayor porcentaje (27%) corresponde a mujeres entre los 30 y 34 años.



En la figura 52 se observa que carcinoma lobulillar infiltrante ocupa apenas el 8%.



En la figura 53 se muestran solo los porcentajes positivos de receptor de progesterona (RP), receptor de estrógeno (RE) y receptor para Her2.

En base a los resultados obtenidos se observa que la población que presenta un mayor porcentaje de cáncer de mama, es aquella que se ubica entre los 55 y 59 años de edad con un 26%, la edad promedio reportada en la literatura es alrededor de los 57 años, en contraste con el porcentaje del 21% correspondiente al rango entre 35 y 39 años, el rango de edad en el que se presentaron menos casos de cáncer de mama fue entre los 65 y 69 años, con un 3%. A pesar de que se reporta que el cáncer de mama se da en mujeres mayores de 50 años, se observa que la frecuencia entre las mujeres jóvenes esta en aumento.

Un 55% de las pacientes tuvo una menarca temprana, entre los 9 y 12 años lo cual es un factor de riesgo que hace mas probable la aparición de cáncer de mama, ya que existe un estímulo estrogénico a edad temprana y por lo tanto un mayor número de ciclos ovulatorios. Ya que se sabe que el estrógeno estimula la actividad proliferativa del epitelio ductal, debido a la unión de estrógeno con los receptores de membrana plasmática, por lo tanto, los estrógenos son hormonas sexuales mitogénicas pero no oncogénicas, dicha actividad tiene un efecto significativo en el riesgo de cáncer mamario y es considerada de importancia crítica para la carcinogénesis.

En ningún caso se presentó menopausia tardía, puesto que en la mayoría de las pacientes la edad de la menopausia fue entre los 45 y 49 años con un 39%, la mayoría de las pacientes que presentaron menopausia temprana fue por la exposición a los antineoplásicos, o bien a una histerectomía.

Solo el 21% de las pacientes no ha tenido o no tuvo embarazos, sin embargo, altos porcentajes de los embarazos que se reportan son a edades ideales e incluso tempranas, los rangos de edades oscilan entre los 18 y 30 años, sumando un 80%, solo un 13 y 7% corresponden a embarazos tardíos con rangos de edades entre 31 y 35 años, y de 36 a mas de 40 años, respectivamente. El hecho de que una mujer sea nulípara o que su primer embarazo haya sido después de los 30 años, no significa que vaya a tener cáncer de mama, no obstante, si puede haber un aumento en el riesgo de desarrollarlo. De tal suerte, que el tener un primer embarazo antes de los 30 años puede tener un efecto protector el cual pueda disminuir el desarrollo de cáncer de mama.

No existe relación alguna de que una mujer que haya tenido mas de un embarazo tenga mayor protección que aquella que solo tuvo uno, ya que el número de embarazos y las edades posteriores al primer embarazo no son importantes.

El 77% del total de las pacientes que tuvieron embarazos si dieron lactancia y sólo un 23% de ellas no amamantó a su(s) hijo(s). La lactancia puede ofrecer protección adicional debido a una disminución súbita de estrógeno y progesterona, lo cual ofrece protección contra los tumores receptores de estrógeno y progesterona positivos y negativos.

La menopausia tardía, la nuliparidad, la edad del primer embarazo y la no lactancia, afectan de la misma forma en que lo hace la menarca temprana, estos factores resultan ser tal vez de los más predisponentes y desencadenantes para cáncer de mama.

Una dieta alta en grasas de origen animal, así como el sobrepeso, promueven la producción de estrógenos, ya que el colesterol es el precursor de esta hormona, 24% de las pacientes tenían y/o tienen un alto consumo de alimentos de origen animal, un 11% tiene sobrepeso y un 11% tiene ambos, el 54% restante no tiene ninguno de estos factores.

Se muestra que un 63% de las pacientes dice no haber tenido el mal hábito del tabaco, la literatura reporta que el cigarro contiene sustancias químicas como son el dibenceno y las nitrosaminas que son capaces de llegar al tejido mamario y causar mutaciones en las mujeres fumadoras, aunque este tema aun sigue siendo de controversia.[70, 71]

Apenas un 11% de ellas tuvo el hábito de un alto consumo de alcohol, el cual se sabe que incrementa la actividad metabólica del tejido mamario al actuar como solvente facilitando el transporte de carcinógenos menos solubles interfiriendo con la integridad de la membrana celular y con la comunicación intercelular, generando así un aumento en el nivel de estrógenos.

Un 66% de las pacientes no tiene antecedentes de cáncer de mama en la familia, lo cual nos demuestra que el tener dichos antecedentes no son el factor primordial para desarrollar el cáncer, aumenta el riesgo aunado a muchos otros factores, mas no es sinónimo de que se tenga que padecer la enfermedad.

El porcentaje de pacientes que utilizó anticonceptivos en alguna etapa de su vida fue de un 45%, sin embargo, el 19% de ellas no recuerda el tiempo de uso de estos, un 26% más corresponde a un tiempo de uso de un año y el 55% restante, lo conforman mujeres que utilizaron anticonceptivos orales por largos periodos de tiempo esto es, mayores a un año, no se pudo definir si esto pudo o no haber contribuido en el desarrollo de esta enfermedad, puesto que hizo falta un dato importante, que es el saber desde hace cuanto

tiempo se abandono el uso de estos anticonceptivos, ya que la bibliografía reporta una relación directamente proporcional entre el aumento del riesgo por el uso de anticonceptivos y su uso por largos periodos de tiempo, sin embargo, pasados mas de 10 años de no utilizar el anticonceptivo, el riesgo que había aumentado en algún momento, desaparece y regresa al mismo nivel como si no se hubiera utilizado nunca. [70, 72]

Tan sólo un 18% de las pacientes recibieron tratamiento de terapia de reemplazo hormonal, desafortunadamente el 29% de ellas no recuerda por cuanto tiempo estuvo bajo este tratamiento y los dos siguientes porcentajes mayores corresponden a 2 años (29%) y 3 meses con un 28%. Actualmente se desaconseja el uso de este tipo de terapia, ya que por lo regular se combinan estrógenos y progesterona por largos periodos de tiempo, estudios realizados demuestran que existe un aumento significativo en el incremento de esta enfermedad por esta causa.[73]

Se reportó que un 24% de las pacientes tuvo radiación de tórax por afecciones médicas anteriores, las radiaciones ionizantes pueden ser iniciadoras de carcinogénesis, el riesgo puede incrementar con la edad en que recibieron la radiación, la dosis recibida en cada exposición a los rayos y el número de veces que estuvieron expuestas.

Muchos de los factores de riesgo que se han mencionado anteriormente, podrían disminuir la frecuencia de incidencia si las mujeres contaran con información básica, como lo es la autoexploración, la exploración realizada por un profesional o bien, una mastografía, así como los factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de adquirir la enfermedad, ya que muchas veces la falta de información, orientación y/o educación, resulta ser crucial.

El 61% de las pacientes afirma haber recibido la información necesaria de lo que es el cáncer de mama y como prevenirlo, aun cuando es un porcentaje alto, resulta alarmante que un 39% no haya recibido nunca este tipo de información. Es obligación de los sectores de salud proveer la información necesaria como medida de prevención ya sea primaria, informando, orientando y educando a las mujeres sobre los factores de riesgo o bien, una prevención secundaria impulsando a las mujeres a que se realicen una correcta autoexploración, que acudan a un examen clínico de mamas o bien, la realización de una mastografía, todo esto con el fin de fomentar un cuidado en la salud.

Las pacientes que aseguraron tener autocuidado en su salud, esto es, en cuanto a un estilo de vida sano, así como las medidas de prevención secundaria antes mencionadas,

corresponde a un 47% de las pacientes, el 53% restante lo conforman mujeres que no recibieron la información de como autocuidar su salud o bien pacientes que tenían esa información, pero simplemente no le dieron mayor importancia.

Un 63% de las pacientes, tiene el hábito de realizarse autoexploración, aunque solo un 29% la realiza con la frecuencia adecuada, esto es, mensual, un 34% afirma que se realiza autoexploración semanal, esto no quiere decir que una autoexploración tan frecuente este mal, sin embargo, con realizarla una vez al mes de forma correcta, es suficiente. Las pacientes que no acostumbran realizarse autoexploración conjuntan el 33%, muchos son los casos de cáncer de mama que se detectan en etapas avanzadas a causa de una mala rutina de autoexploración o bien, de no realizarla.

Es recomendable que se de inicio a la autoexploración mamaria a partir de la menarca, ya que a partir de ese momento se comienzan a tener variaciones estrogénicas que pudieran alterar la función mitótica de las células del epitelio ductal. Los rangos de edades que tuvieron mayores porcentajes para el comienzo de autoexploración fueron entre los 17 y 21 años con un 23%, seguido de un 17% conformado por mujeres entre 22 y 26 años, el 60% restante lo conforman mujeres cuyas edades se encuentran entre los 32 y 61 años, el hecho de iniciar rutinas de autoexploración a estas edades no significa que ya no sean útiles, sino todo lo contrario, la autoexploración siempre será necesaria e importante, sin embargo, entre mas joven se comience, se tendrá una mejor y mayor prevención.

Como examen clínico mamario se entiende a aquella exploración realizada por un profesional médico (ginecólogo), el 63% de las pacientes asienten que acudían a este examen, el 79% de ellas lo hace anualmente, mientras que un 13% cada seis meses y un 8% cada tres meses. El 38% de las pacientes dio inicio a este examen entre los 30 y 34 años, un 33% entre los 20 y 24 años, el 21% edades entre 25 y 29 años, porcentajes altos que corresponden a edades idóneas para comenzar con este examen. La visita a un profesional médico es de gran trascendencia ya que el podrá distinguir con mayor facilidad cualquier alteración palpable en las mamas, la edad ideal para comenzar con el examen clínico mamario es a partir de los 25 años con una frecuencia de una o dos veces al año.

El 60% de las pacientes afirmó que acude a alguna unidad radiológica para toma de mastografía, el 40% restante, lo conforman pacientes que nunca se tomaron una

mastografía, el 16% de ellas porque tenían edad temprana y el 24% tenían la edad adecuada para la toma, mas nunca le dieron importancia.

La frecuencia para la toma de mastografía es en un 74% de ellas de forma anual, 17% más cada dos años y finalmente 9% cada 3 años. El rango de edad que reporta un mayor porcentaje es aquel que se encuentra entre 30 y 34 años, con un 27%, lo conforman mujeres jóvenes que probablemente la razón por la que comenzaron con toma de mastografía a edad temprana fue tal vez porque tuvieron problemas o molestias previas. No obstante porcentajes menores lo constituyen rangos de edades como son 35 a 39 años (13%), 45 a 49 años (13%) y 40 a 44 años (17%), edades que en promedio podrían considerarse aceptables, ya que la edad apropiada para iniciar con toma de mastografía es a partir de los 40 años una vez al año, o bien aquellas mujeres menores que detecten algún abultamiento o cambio en las mamas. Antes de los 40 años, la mastografía no suele ser muy recomendada debido a la presencia de tejido glandular en exceso, que muchas veces no permite ver las lesiones, por lo que en esos casos se requiere realizar un ultrasonido para complementar el estudio.

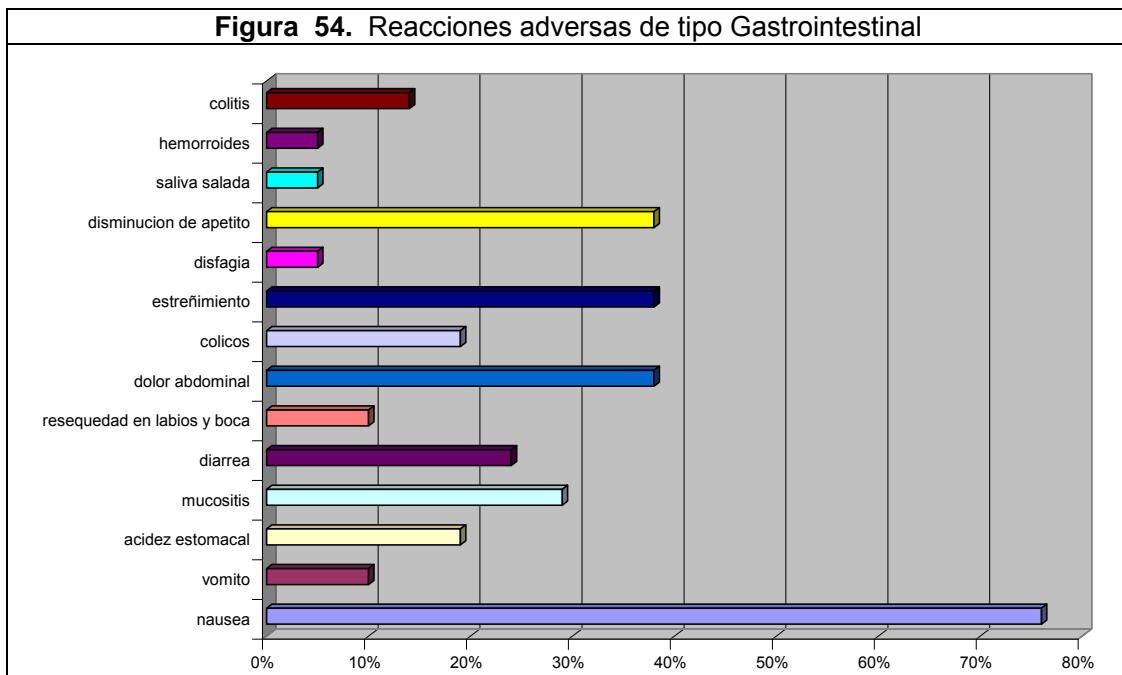
El tipo de cáncer que mayor frecuencia tuvo fue carcinoma ductal infiltrante con 92% y tan sólo el 8% restante corresponde a carcinoma lobulillar infiltrante. El primero se inicia en conductos mamarios, consigue atravesarlos y pasar a tejido adiposo donde después podrá extenderse hacia otras partes del cuerpo y el segundo, comienza en glándulas (lóbulos) mamarias aunque también se puede propagar hacia cualquier parte del cuerpo.

Más de un 50% de los cánceres tuvo receptores hormonales positivos, (RE 62% y RP 57%), éstos tipos de cáncer son sensibles a tratamientos hormonales, cuyo mecanismo de acción es interrumpir la unión del estrógeno con la célula, para así poder detener su crecimiento. Aquellos carcinomas con receptores hormonales negativos son más agresivos puesto que no responden a tratamientos hormonales. El 41% de los carcinomas tuvo sobreexpresión del receptor Her2, esta sobreexpresión es la responsable del crecimiento anormal de las células del cáncer de mama.

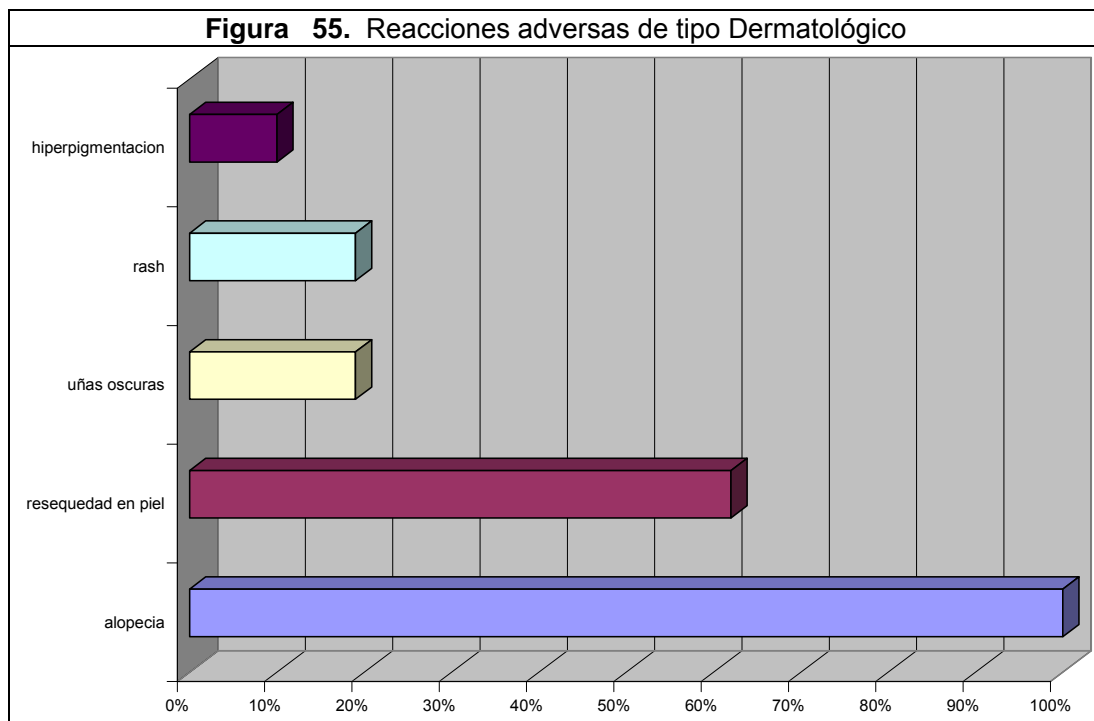
Cabe mencionar que para el análisis poblacional se incluyeron a las 38 pacientes con las cuales se trabajo en este estudio, aunque siete de ellas tenían esquemas diferentes a los que a continuación se analizarán, motivo por el cual no pudieron ser incluidas en ninguno de ellos; sin embargo, si fueron anexadas a la tabla 26 correspondiente a características de la población en estudio.

5.2. REACCIONES ADVERSAS

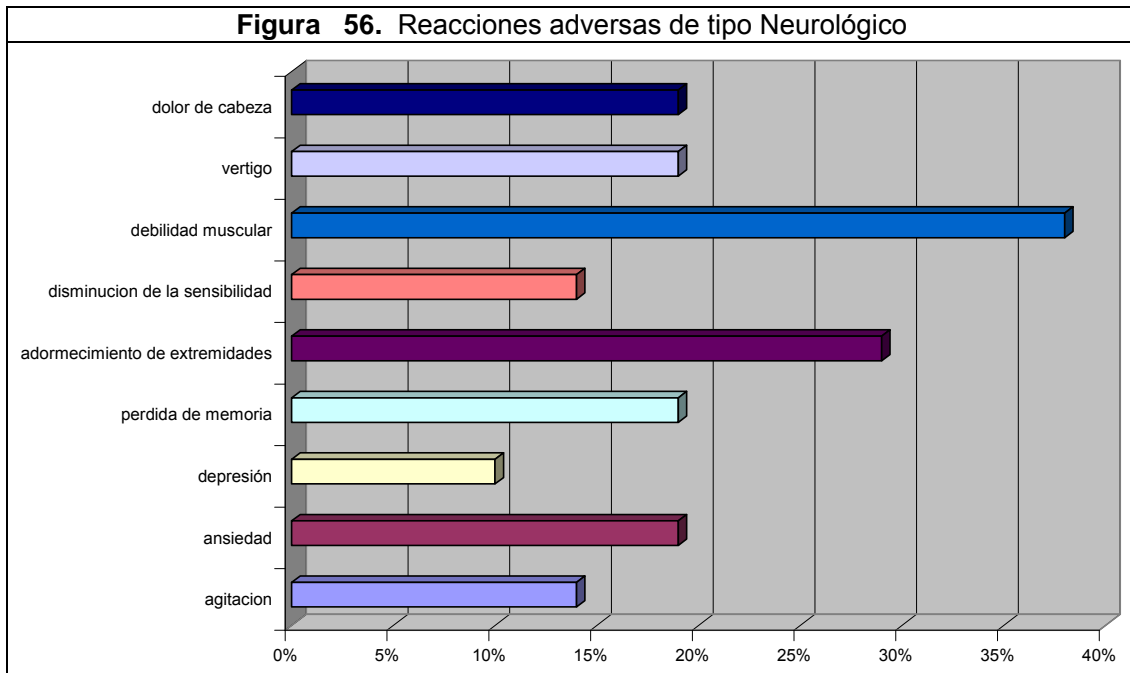
5.2.1. Tratamiento con Ciclofosfamida – Doxorrubicina



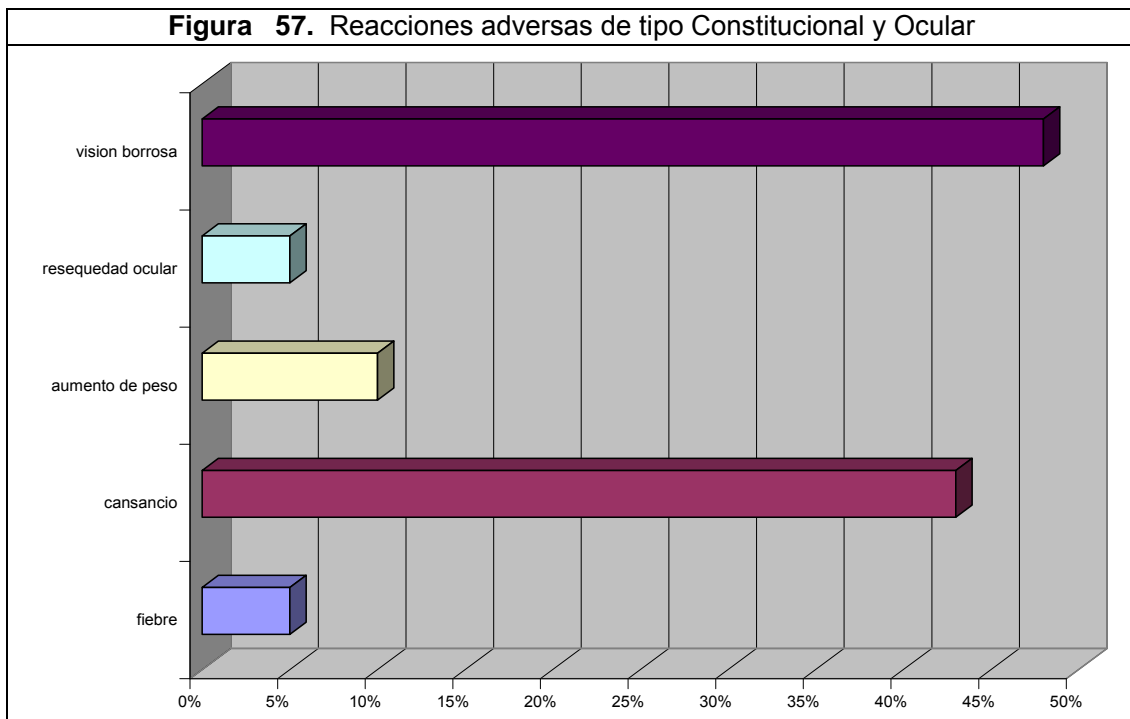
En la figura 54 se observa que las reacciones más frecuentes son náusea, dolor abdominal, estreñimiento y disminución del apetito.



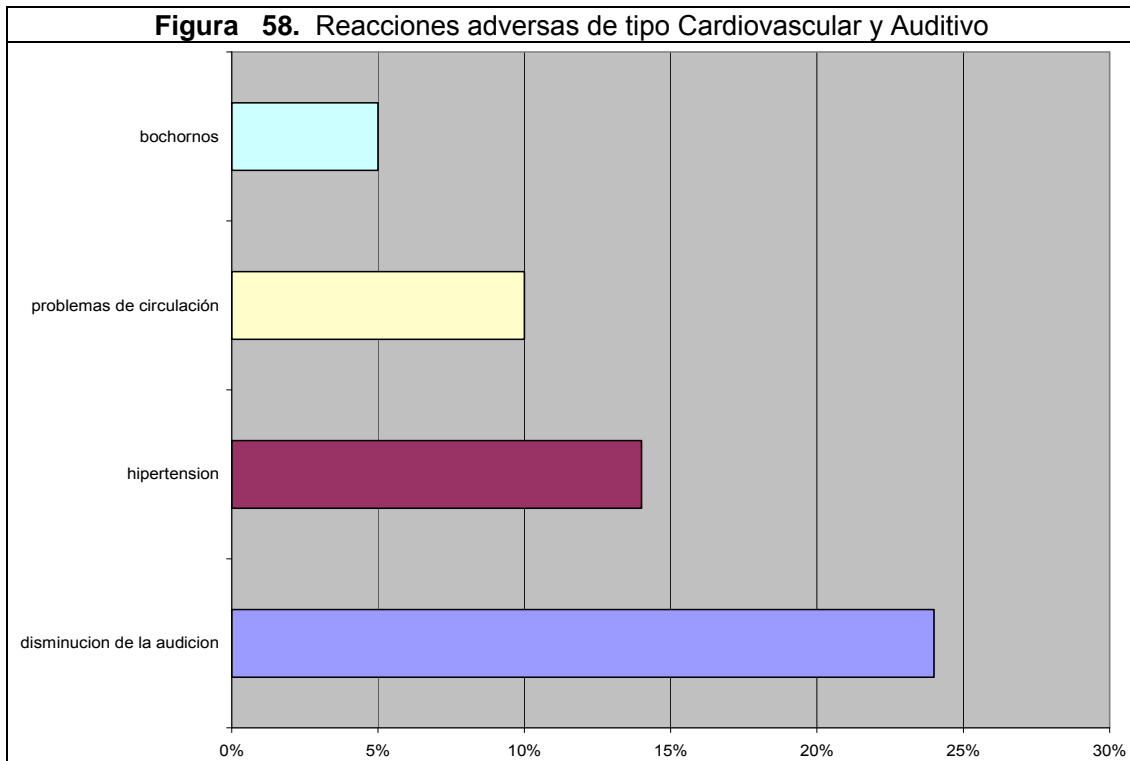
En esta figura observamos que la alopecia es una de las más frecuentes reacciones adversas de tipo dermatológico, seguida de resequeidad en piel.



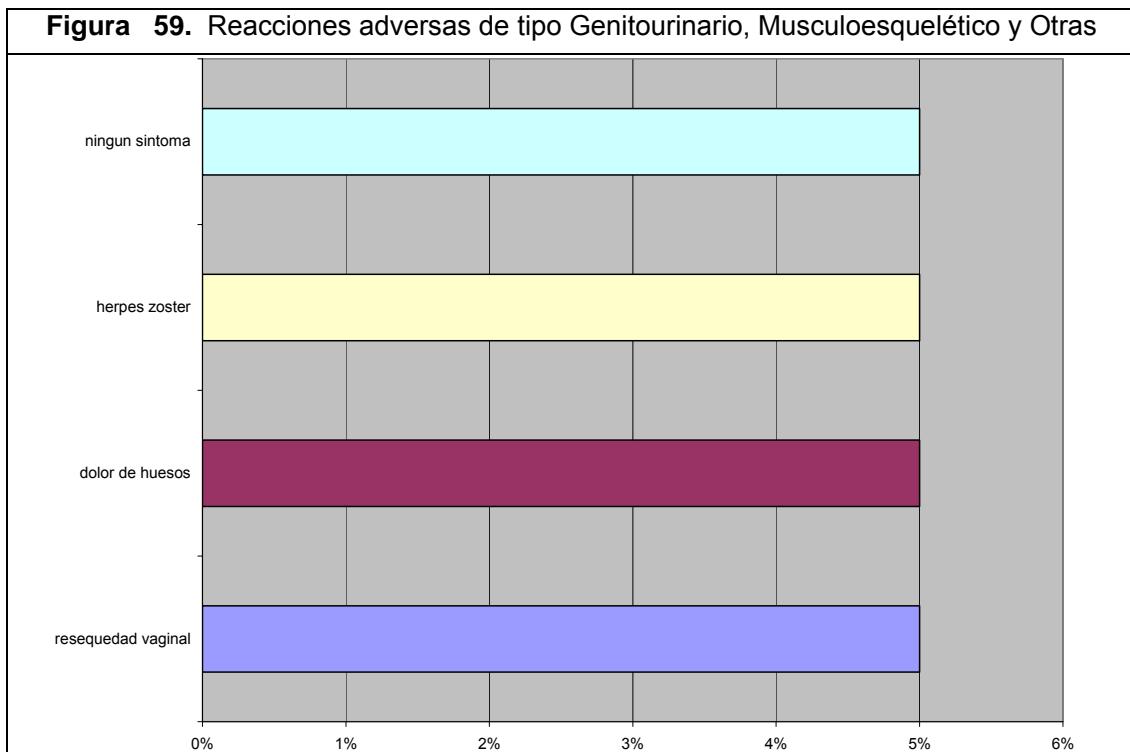
En la figura 56 se observa que la reacción adversa más común de tipo neurológico es debilidad muscular, seguida de adormecimiento de extremidades con un 29%.



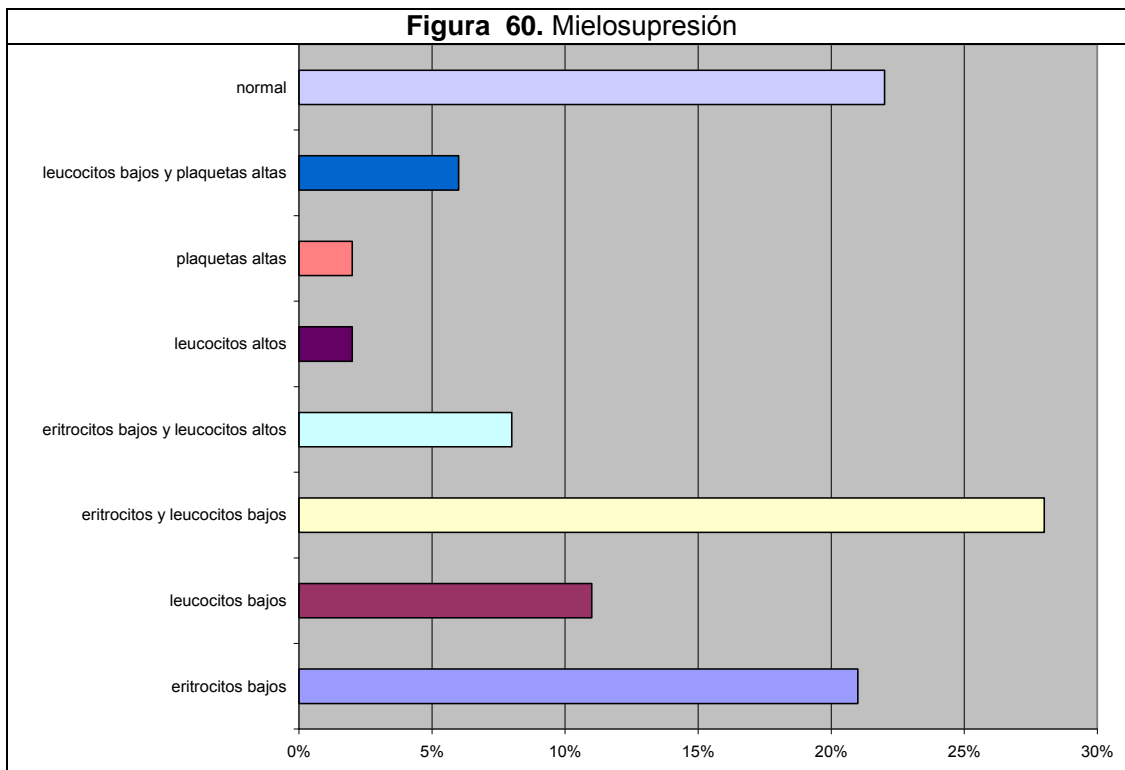
En la figura 57 se observa que visión borrosa y cansancio son las reacciones adversas muy comunes en aquellas pacientes sometidas a este tratamiento.



En esta figura se observa que las reacciones adversas de tipo cardiovascular y auditivo suelen ser poco frecuentes.



Al igual que en la figura anterior, las reacciones que se observan en esta figura suelen tener una frecuencia mínima.



En esta figura observamos que el 28% de las pacientes presentaban al mismo tiempo eritrocitos y leucocitos bajos.

Antes de comenzar con el análisis de las figuras anteriores, cabe comentar que el método que se utilizó fue considerar como el 100% a la suma de los ciclos que tuvieron las pacientes sometidas a este tratamiento, es decir, se sumaron las veces (ciclos) en los que se entrevistó a cada una de las pacientes, por ejemplo, si el número total de ciclos entre todas era de 20, esto corresponderá a el 100%. El porcentaje para cada una de las reacciones adversas que observaremos de aquí en adelante se obtendrá por medio de conversiones, por ejemplo, si solo en 8 ciclos se observó náusea ¿a que porcentaje equivale?

$$\left| \frac{20 \text{ ciclos} \parallel 100\%}{8 \text{ ciclos} \parallel X} \right| = 40\%$$

Ahora bien para decidir que tipo de reacción adversa (gastrointestinal, dermatológica, neurológica, constitucional, etc.) tuvo mayor frecuencia se realizó la suma de porcentajes correspondientes a las reacciones adversas que se encontraban dentro de cada tipo, por ejemplo si la suma de las reacciones adversas de tipo neurológico era de un 400% y las

de tipo dermatológico 280%, se consideró que las que tenían mayor frecuencia eran las de tipo neurológico.

Para poder analizar la parte de mielosupresión se tomó como un 100% a la suma de las biometrías hemáticas entre todas las pacientes que recibieron un mismo tratamiento quimioterapéutico y se prosiguió a realizar conversiones como ya se mencionó.

Este método se realizó para cada uno de los tratamientos quimioterapéuticos que se analizaron.

Ya explicado el método que se utilizó comenzaré con el análisis de las figuras anteriores correspondientes a el tratamiento quimioterapéutico Ciclofosfamida – Doxorubicina.

Se observa que las reacciones adversas más comunes son aquellas de tipo gastrointestinal, y dentro de estas las que mayor frecuencia tuvieron fueron náusea (76%), dolor abdominal, estreñimiento y disminución del apetito estas tres últimas cada una con un 38%, con una frecuencia un poco menor se encuentran mucositis con un 29%, diarrea (24%), acidez estomacal y cólicos con un 19% cada una, vómito y resequedad en labios y boca con un 10% cada una y colitis (14%) y las que menos frecuencia tuvieron fueron hemorroides, saliva salada y disfagia con solo un 5% cada una de ellas.

El segundo lugar lo ocupan las reacciones adversas de tipo dermatológico que obtuvieron también altos porcentajes, tal es el caso de alopecia que se presento en el total de las pacientes, seguido de resequedad en piel con un 62% y con porcentajes menores rash (19%), ungueales (19%) y de hiperpigmentación (10%).

Las reacciones adversas que ocuparon el tercer lugar son las de tipo neurológico, observando que debilidad muscular fue la de mayor incidencia con un 38%, seguida de adormecimiento de extremidades con un 29%, dolor de cabeza, vértigo, pérdida de memoria y ansiedad cada una con un 19% y por ultimo, aquellas de menor incidencia fueron disminución de la sensibilidad y agitación con un 14% cada una y depresión en un 10% de los ciclos.

A pesar de que las reacciones adversas de tipo dermatológico obtuvieron un mayor porcentaje que las de tipo neurológico, estas últimas se consideran de mayor importancia por las repercusiones que pudieran traer a la paciente oncológica.

En cuarto lugar se tuvieron las reacciones de tipo constitucional y ocular donde se encontraron reacciones como visión borrosa y cansancio con un 48% y 43% respectivamente, aumento de peso con un 10% y por último resequedad ocular y fiebre con solo un 5% cada una.

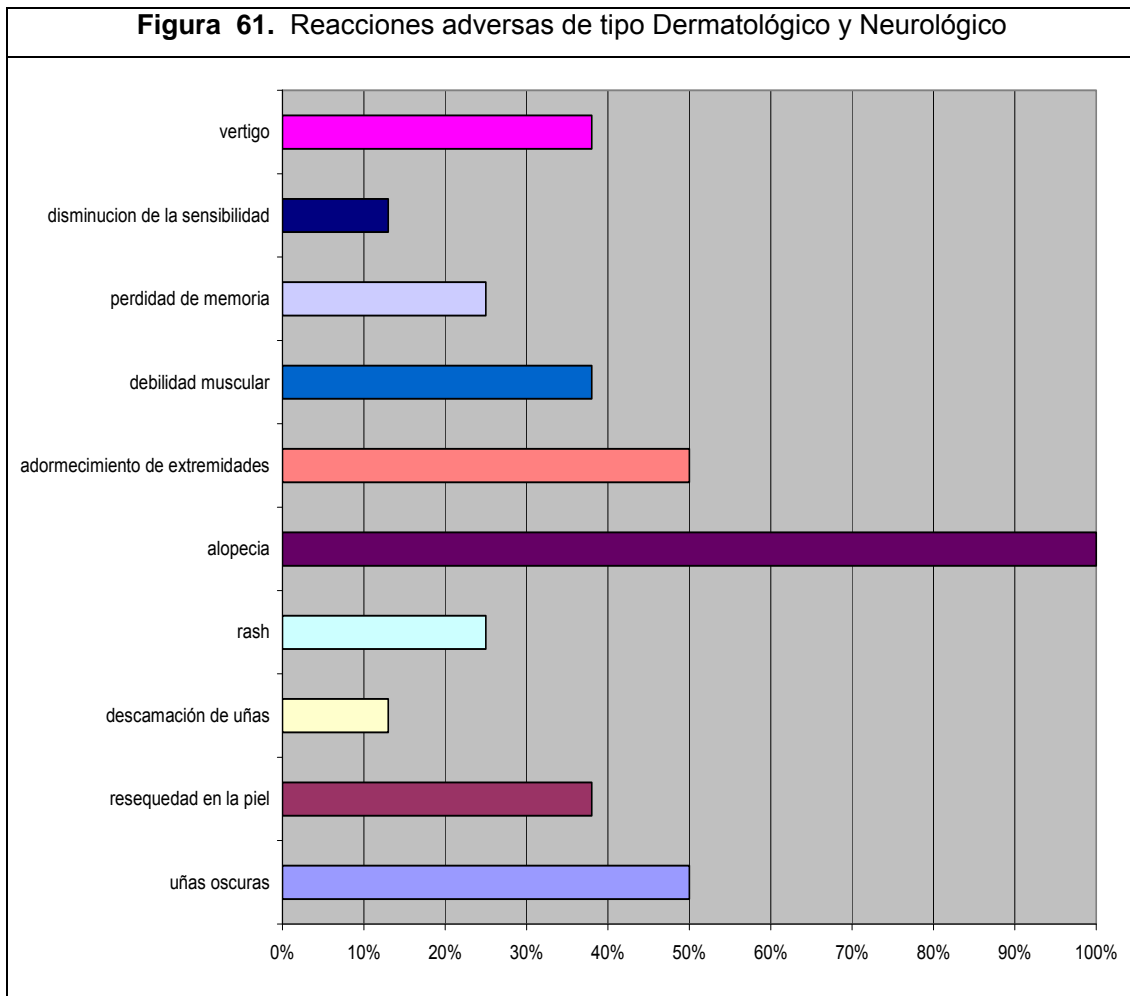
Las reacciones que ocupan el quinto lugar son las de tipo cardiovascular y auditivo donde se ubica disminución de la audición con un 24%, hipertensión con un 14%, problemas de circulación con un 10% y finalmente bochornoso con un 5%.

Las reacciones que ocuparon el último lugar son las que se observan en la figura 59 donde encontramos solo un reacción de tipo genitourinario que es resequedad vaginal con un 5% y sólo una de tipo musculoesquelético (dolor de huesos) con 5%. Se reporto también herpes zoster con un 5% y en solo un 5% de los ciclos no se presentaron reacciones adversas.

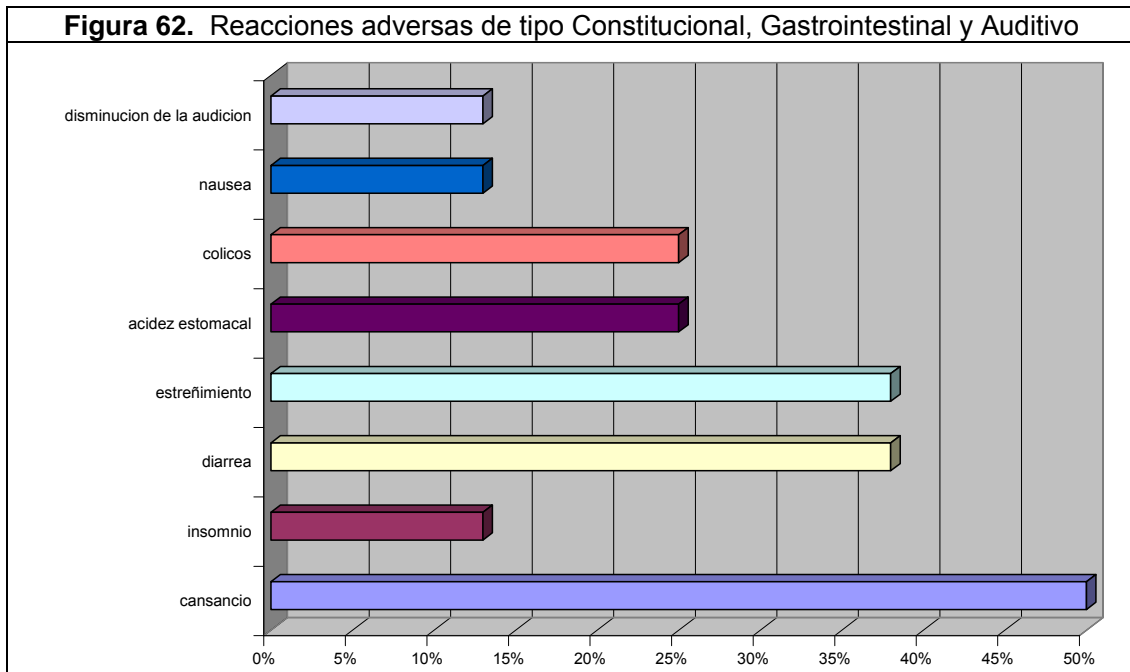
Sin embargo, las reacciones que tuvieron mayores porcentajes individuales fueron alopecia (100%), náusea (76%), resequedad en piel (62%), visión borrosa (48%), cansancio (43%) y finalmente debilidad muscular, disminución de apetito, estreñimiento y dolor abdominal cada una con 38%.

En cuanto a mielosupresión se observó una alteración en un 78% de las biometrías hemáticas, donde un 28% corresponde a eritrocitos y leucocitos bajos al mismo tiempo, 21% solo eritrocitos bajos, 11% leucocitos bajos y con porcentajes menores eritrocitos bajos y leucocitos altos (8%), leucocitos bajos y plaquetas altas (6%) y por último plaquetas altas y leucocitos altos con apenas un 2% cada uno.

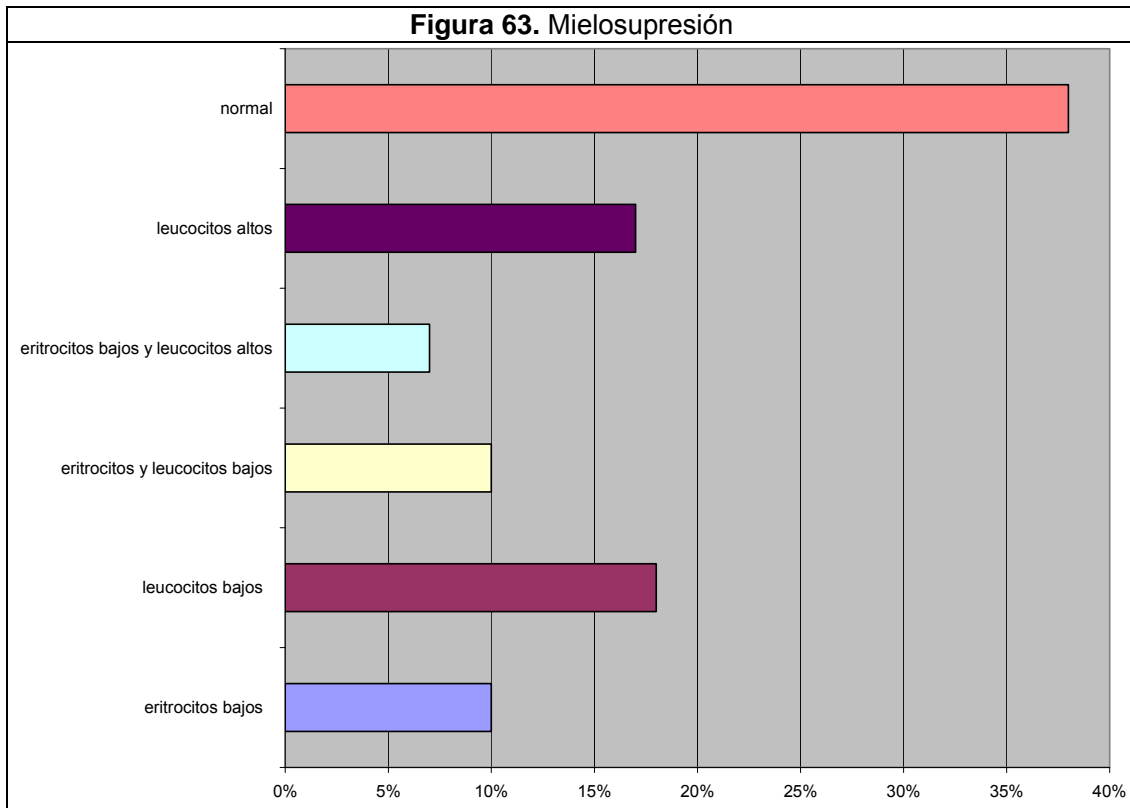
5.2.2. Tratamiento con Paclitaxel



En la figura 61 se observa que la reacción que se presentó en todos los ciclos fue alopecia, y con porcentajes menores pero altos adormecimiento de extremidades y uñas oscuras.



En esta figura se observa que la reacción que tuvo un mayor porcentaje es de tipo constitucional con un 50%.



En la figura 63 se observa que un alto porcentaje de las pacientes no presentó problemas de mielosupresión.

Los tipos de reacciones que tuvieron los más altos porcentajes al administrar Paclitaxel fueron las de tipo dermatológico y neurológico. Las de tipo dermatológico acumularon un mayor porcentaje puesto que la alopecia se presentó en la totalidad de los ciclos, seguida de uñas oscuras con un 50%, resequedad en piel, rash y descamación de uñas con un 38%, 25% y 13% respectivamente.

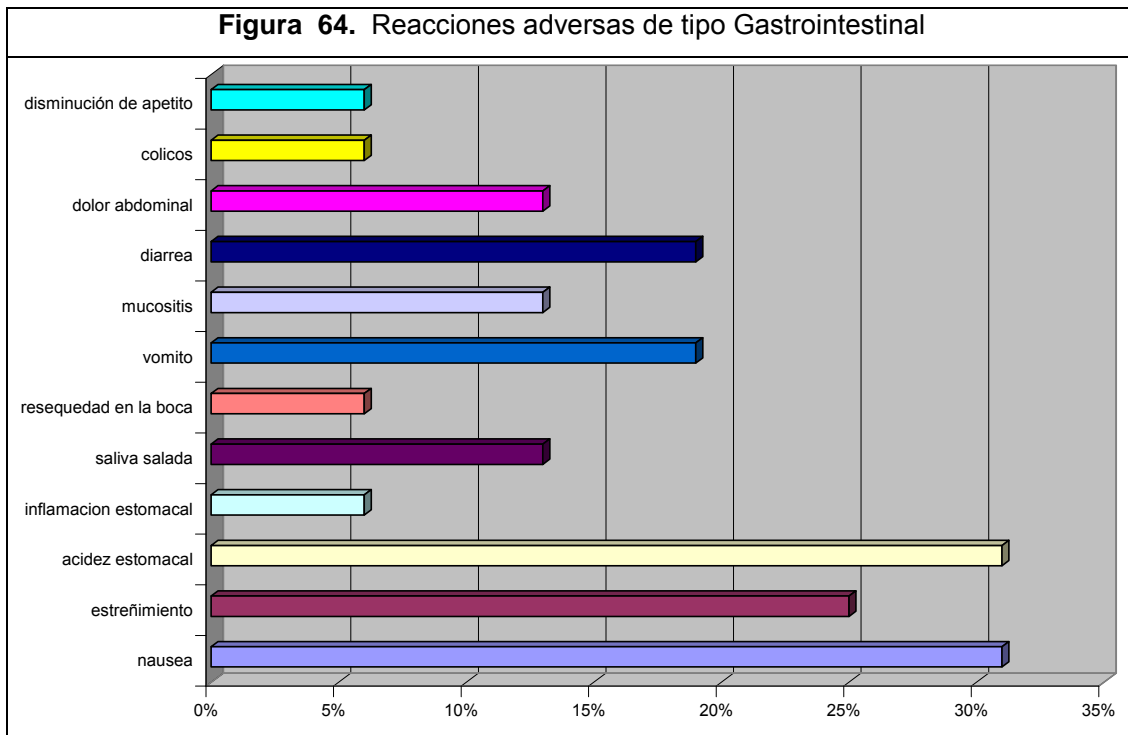
Sin embargo con porcentajes menores se encontraron las de tipo neurológico, que a pesar de haber acumulado un porcentaje menor comparado con las dermatológicas tienen una mayor importancia. En este tipo de reacciones se encuentra adormecimiento de extremidades con un 50% seguido de debilidad muscular y vértigo con un 38% cada una y finalmente pérdida de la memoria y disminución de la sensibilidad con un 25% y 13% respectivamente.

Las reacciones que se presentaron con menor frecuencia en relación a las anteriores son las de tipo gastrointestinal, constitucional y auditivo, en orden descendente de porcentajes, en las de tipo gastrointestinal se reportó diarrea y estreñimiento cada una con un 38%, seguido de acidez estomacal y cólicos con 25% cada una y náusea con sólo 13%. En las de tipo constitucional se encuentra cansancio con un 50% e insomnio con 13% y finalmente la de tipo auditivo con apenas 13%.

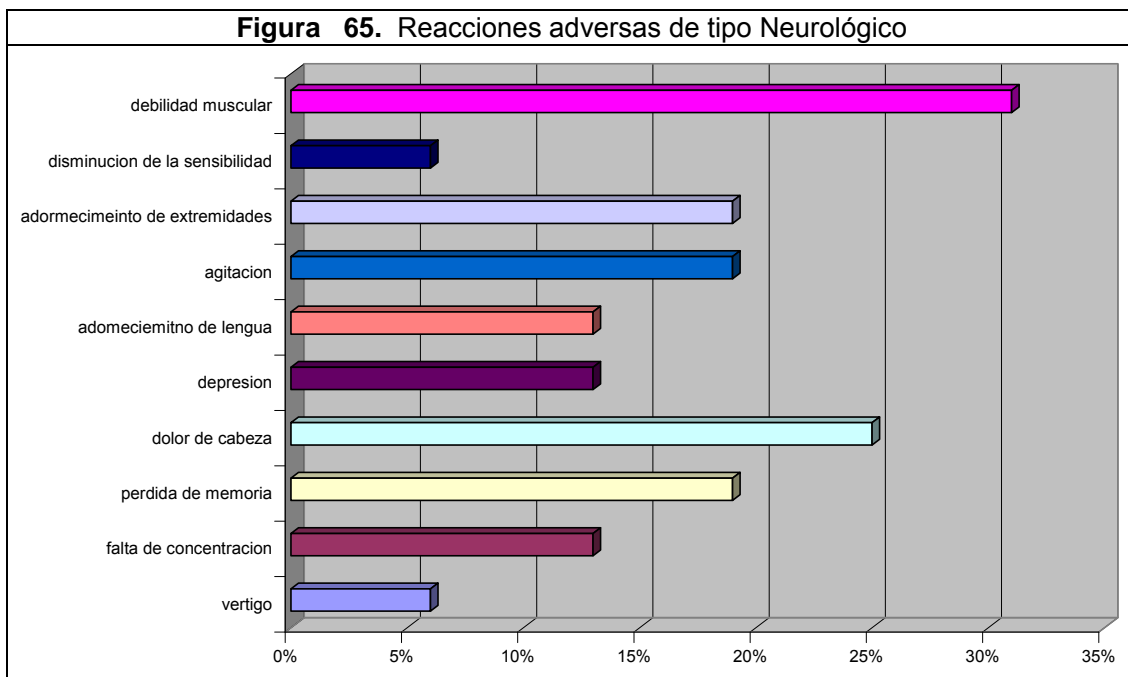
Las reacciones adversas que tuvieron altos porcentajes de incidencia sin importar si son o no del mismo tipo son: alopecia (100%), uñas oscuras, cansancio y adormecimiento de extremidades con 50% cada una y finalmente vértigo, resequedad en piel, estreñimiento, diarrea y debilidad muscular con 38% cada una.

En cuanto a mielosupresión se observó que el 38% de las pacientes no presentó alteraciones en biometría hemática, 18% presentó leucocitos bajos, 17% leucocitos altos, eritrocitos bajos un 10% al igual que eritrocitos bajos con leucocitos bajos y finalmente eritrocitos bajos y leucocitos altos con escasamente un 7%.

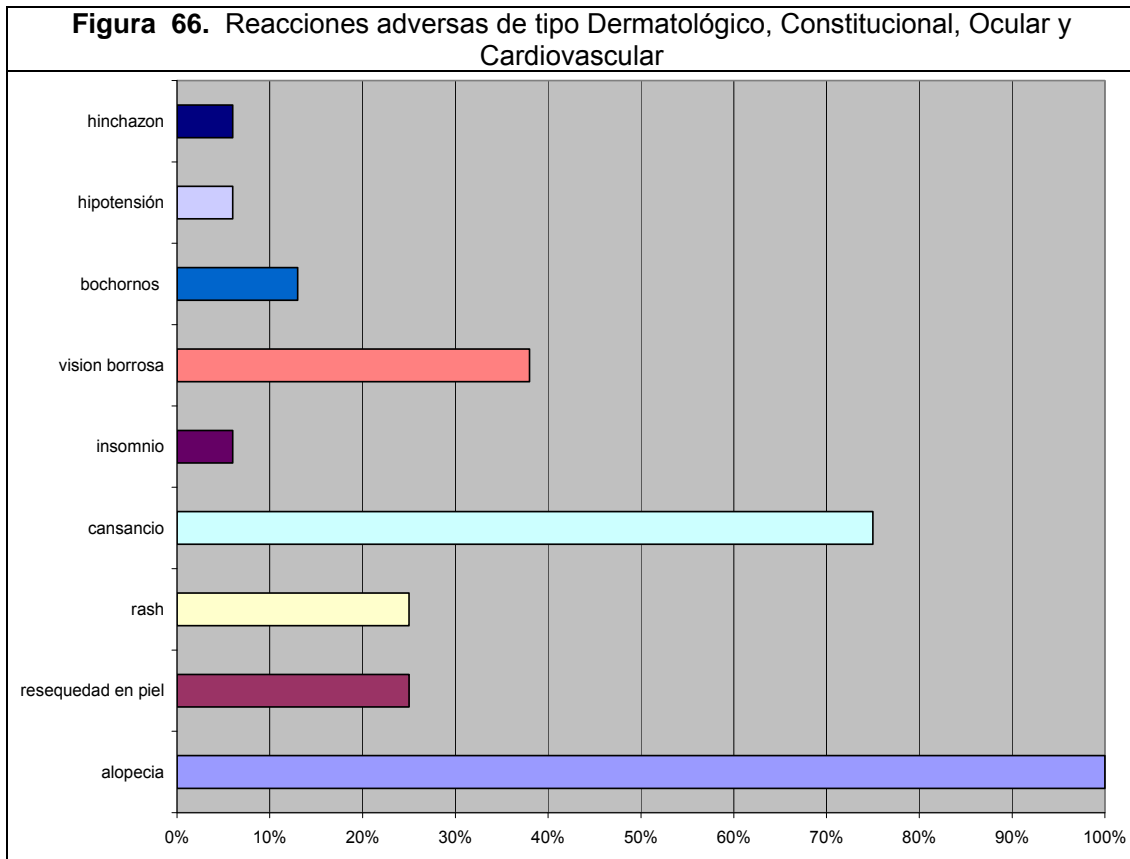
5.2.3. Tratamiento con Docetaxel



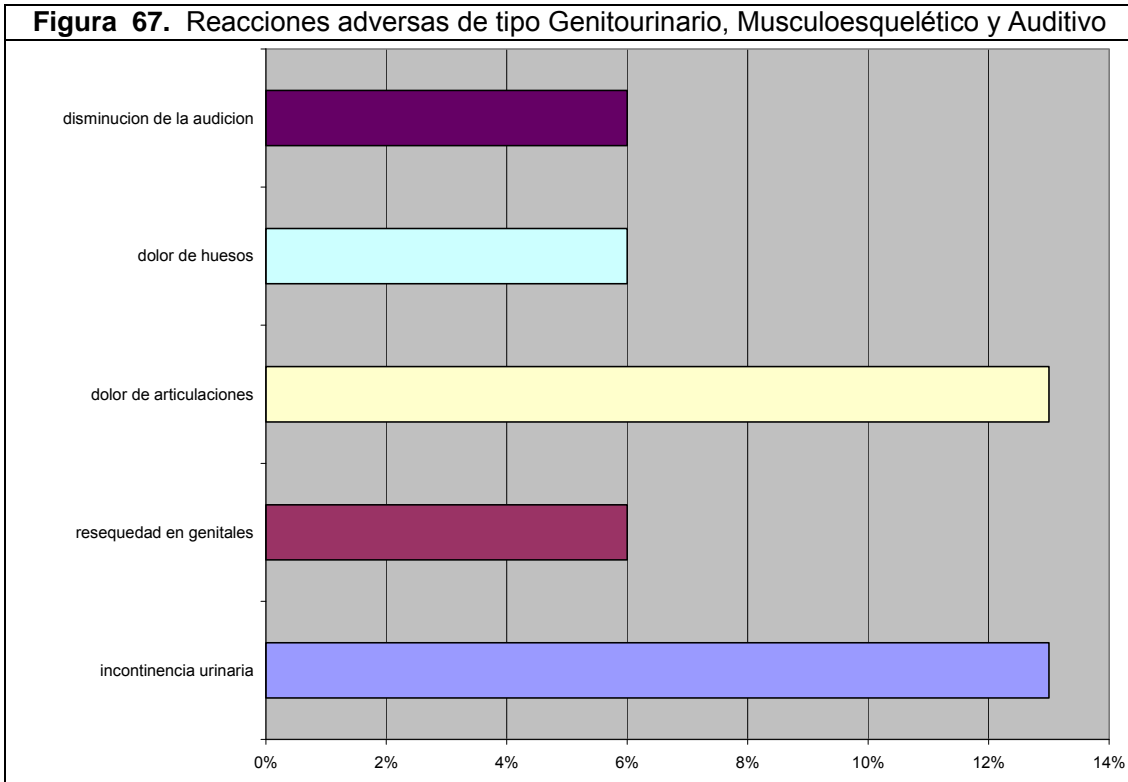
En la figura 64 se observa que los porcentajes mayores corresponden a náusea, acidez estomacal y estreñimiento.



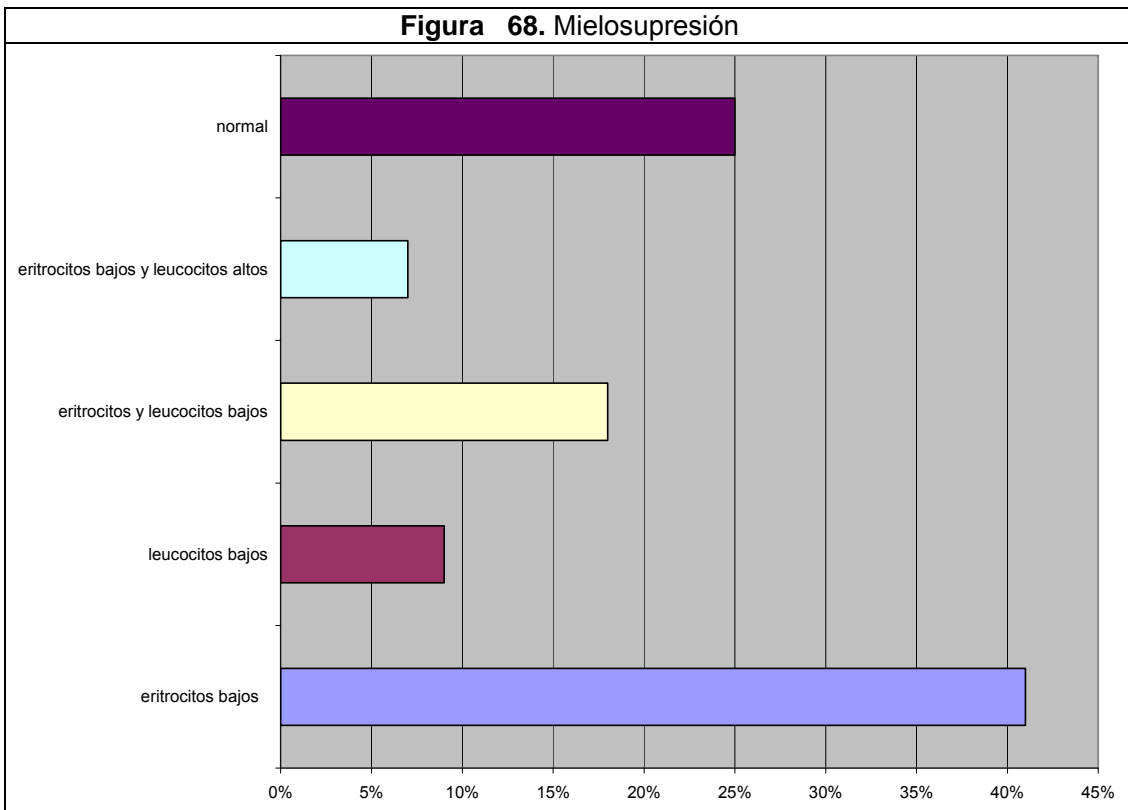
En esta figura se observa que la reacción adversa con más frecuencia fue debilidad muscular, seguida de dolor de cabeza y pérdida de memoria.



En la figura 66 se observa que las reacciones de menor incidencia son insomnio, hipotensión e hinchazón.



En esta figura se observa que estos tipos de reacciones suelen ser poco frecuentes.



En la figura 68 se observa que un alto porcentaje (41%) presento eritrocitos bajos.

Las reacciones que se presentaron con mayor frecuencia al administrar Docetaxel fueron las de tipo gastrointestinal, donde los más altos porcentajes corresponden a náusea y acidez estomacal con 31% cada uno, seguido de estreñimiento con 25%, vómito y diarrea con 19% cada una, saliva salada, mucositis y dolor abdominal con 13% cada una y el porcentaje más bajo lo conforma inflamación estomacal, resequedad en boca, cólicos y disminución de apetito con sólo 5% cada una.

El segundo tipo de reacciones que se presentaron con altos porcentajes fueron las de tipo neurológico, donde debilidad muscular tiene el mayor porcentaje (31%), seguido de dolor de cabeza con 25%, pérdida de memoria, agitación y adormecimiento de extremidades con 19% cada uno, falta de concentración, depresión y dolor de cabeza con 13% cada uno y finalmente vértigo y disminución de la sensibilidad con 6% cada uno.

Las reacciones que se presentaron con una incidencia media, en orden descendente son dermatológicas, constitucional, musculoesquelética y ocular.

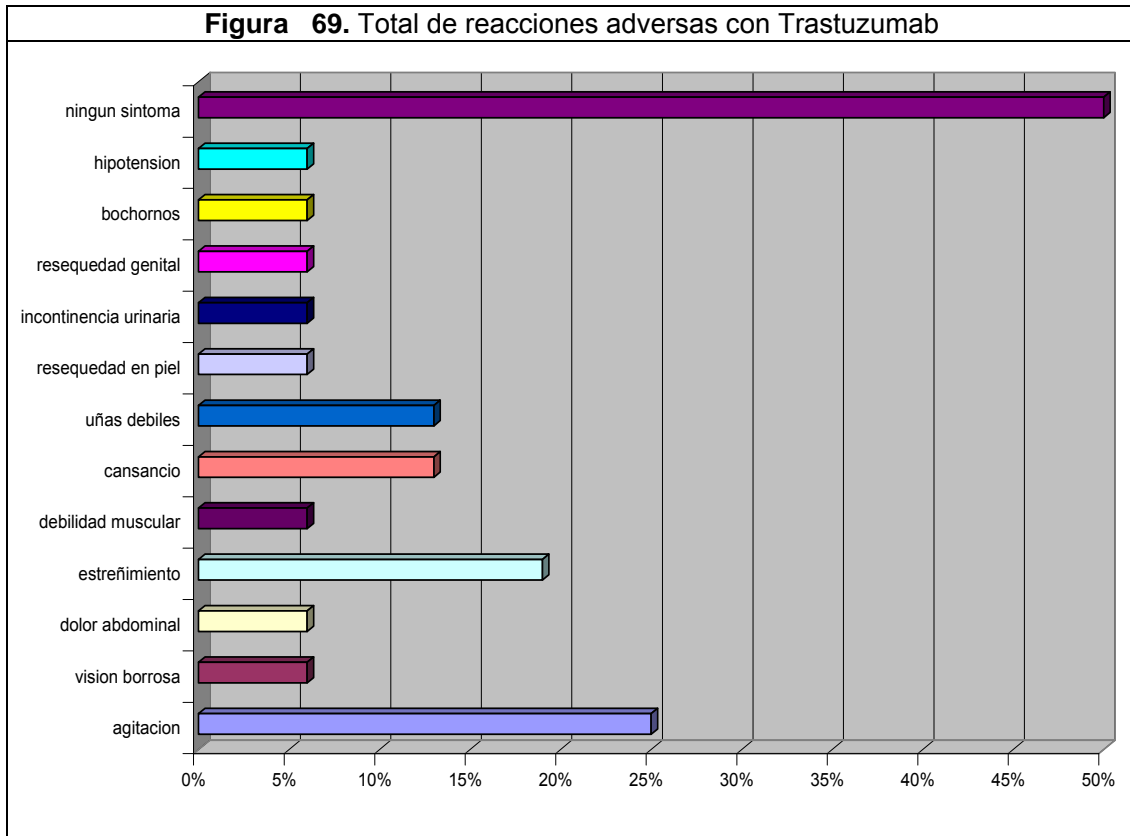
Las de tipo dermatológico acumularon un mayor porcentaje puesto que la alopecia se presentó en la totalidad de los ciclos, resequedad en piel y rash se presentaron cada una en solo un 25%. En las reacciones de tipo constitucional se reportó que en un 75% de los ciclos se presento cansancio y en solo un 6% insomnio. La de tipo ocular con 38%, y finalmente en las de tipo cardiovascular donde se reporta bochornos con 13% además de hinchazón e hipertensión con un 6% cada una.

Las reacciones de poca incidencia fueron aquellas de tipo musculoesquelético, genitourinario y auditivo, dentro de las de tipo musculoesquelético se encontraron dolor de articulaciones y de huesos con 13% y 6% respectivamente, en las de tipo genitourinario se reportaron incontinencia urinaria con 13% y resequedad de genitales con 6% y por último, la de tipo auditivo con 6%.

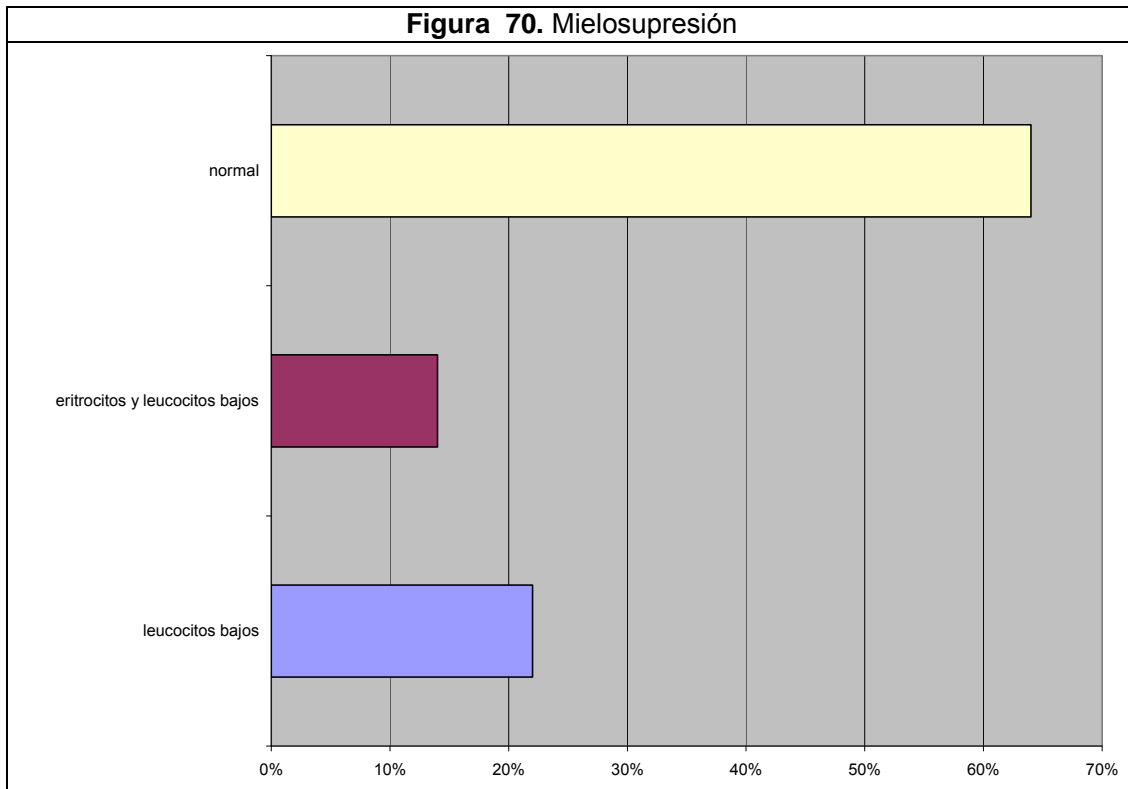
No obstante, la reacciones que tuvieron altos porcentajes, no importando si pertenecen o no al mismo tipo, tenemos alopecia con 100%, cansancio con 75%, visión borrosa 38%, debilidad muscular, acidez estomacal y náusea con 31% cada una.

En la figura 68 relacionada a la mielosupresión se observó que en un alto porcentaje (41%) de las biometrías hemáticas se encontraban los eritrocitos disminuidos, un 18% más tenía eritrocitos y leucocitos bajos, 9% leucocitos bajos, un 7% eritrocitos bajos y leucocitos altos y sólo el 25% de las biometrías se encontraban en parámetros normales.

5.2.4. Tratamiento con Trastuzumab



En la figura 69 se muestra que un muy alto porcentaje no presento ningún tipo de reaccion adversa.



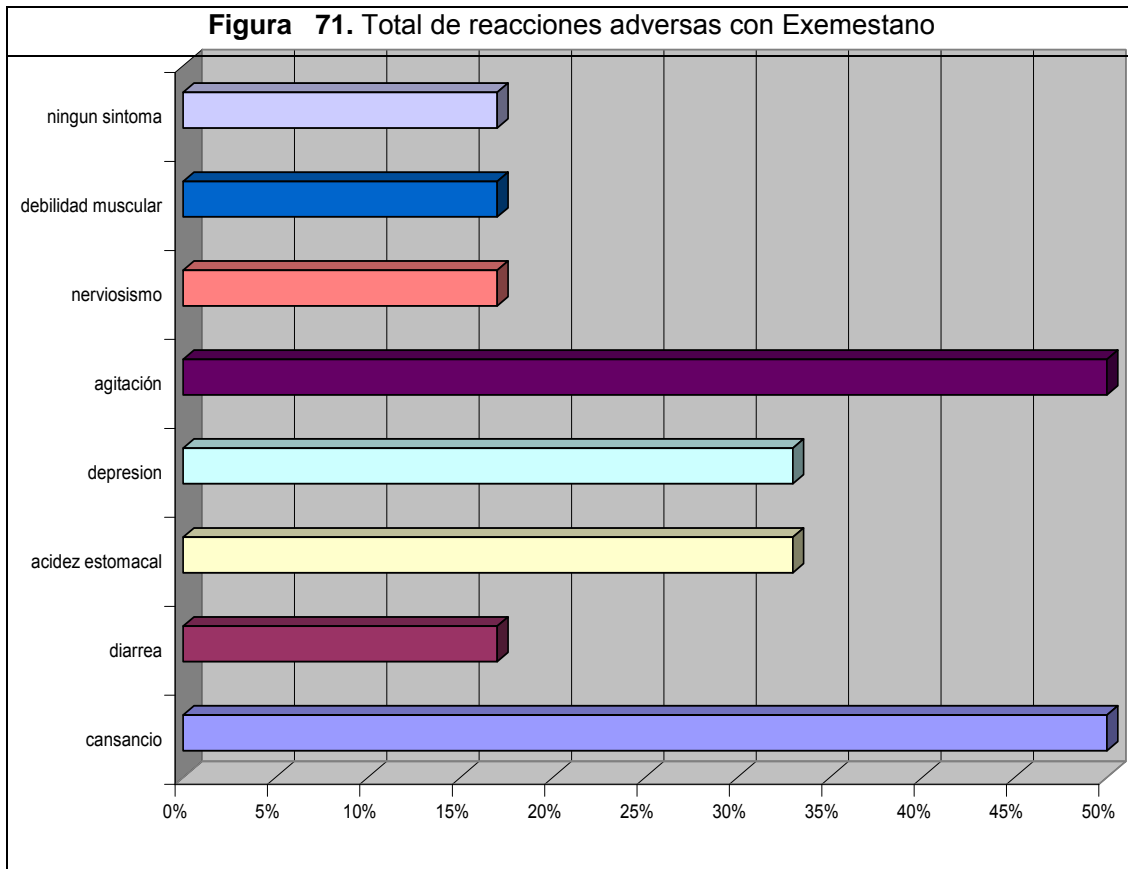
En la figura 70 se observa que el 64% de las biometrías hemáticas se encontraban en parámetros normales.

Se observó que en un 50% de los ciclos las pacientes no presentaron reacciones adversas, si bien, las reacciones que se reportan son de diversos tipos y en su mayoría con incidencias muy bajas a excepción de los siguientes: neurológico, donde se encontró agitación y debilidad muscular con un 25% y 6% respectivamente, las de tipo dermatológico, donde se tuvieron uñas débiles y resequedad en piel con un 13% y 6% respectivamente y finalmente, la reacción de tipo gastrointestinal donde se reportó estreñimiento y dolor abdominal con 19% y 6% respectivamente que sería la última reacción que pudiera ser considerada como tipo de reacción adversa con mayor incidencia en comparación con las que a continuación se mencionan:

La de tipo constitucional con 13%, la de tipo cardiovascular (bochornos e hipotensión) que acumula un 12% al igual que las de tipo genitourinario (resequedad genital e incontinencia urinaria) y finalmente la de tipo ocular con apenas el 6%.

En la parte de mielosupresión se observó que un alto porcentaje (64%) no presentó alteraciones en biometría hemática, un 22% más tuvo leucocitos bajos y el 14% restante eritrocitos y leucocitos bajos al mismo tiempo.

5.2.5. Hormonoterapia con Exemestano



En la figura 71 se observa que las reacciones con mayor frecuencia fueron agitación y cansancio con un 50% cada una.

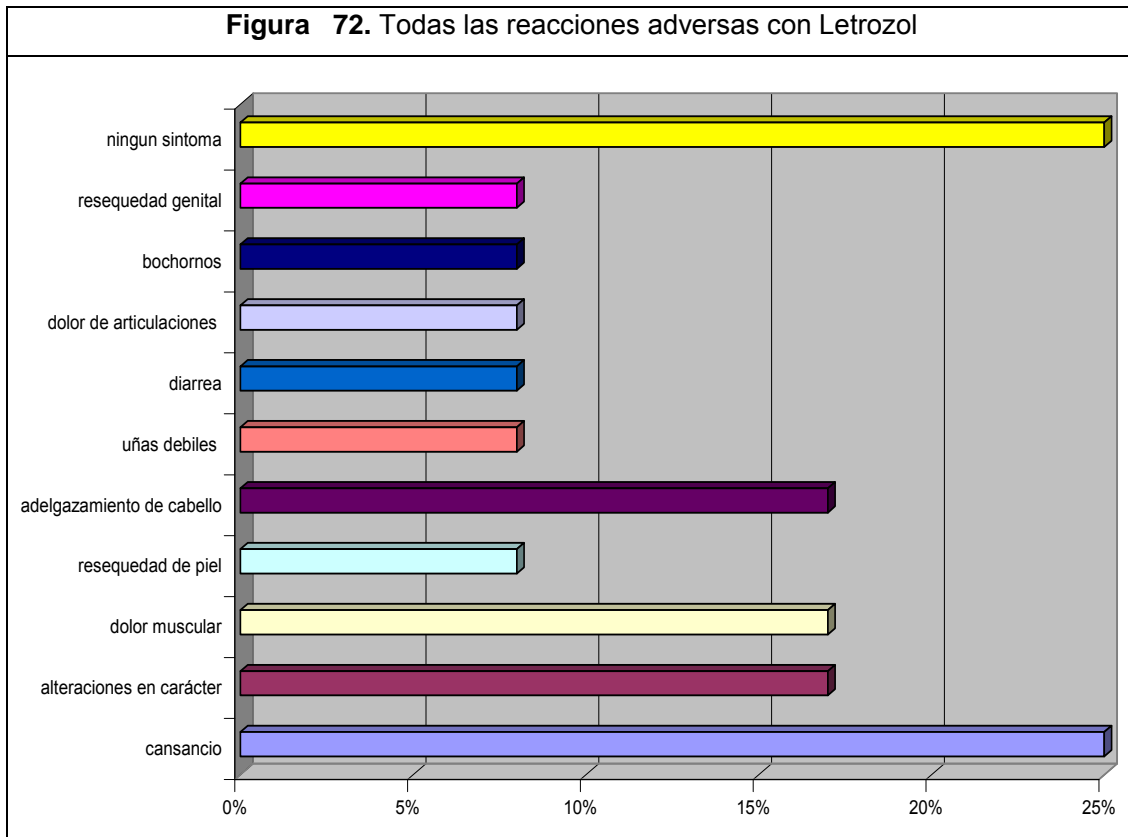
El método que se utilizó para realizar las gráficas correspondientes a Hormonoterapia fue el mismo que se utilizó para las gráficas de los tratamientos quimioterapéuticos, la única diferencia fue que en esta ocasión en lugar de tomar como el 100% a el número total de ciclos en los cuales se tuvo contacto con la paciente se tomó como el 100% el número de veces que acudieron las pacientes a consulta medica, o bien a llamadas telefónicas que se les realizó, aunque para fines prácticos me tomé la libertad de nombrarlos también como “ciclos”. Una vez descrito el método procederé con el análisis de dichos tratamientos de hormonoterapia.

Durante la hormonoterapia con Exemestano los tipos de reacciones adversas que se presentaron fueron realmente muy variados, pero a la vez escasos, donde se observaron reacciones de tipo constitucional (cansancio), gastrointestinal (diarrea y acidez estomacal) y neurológicas (depresión, agitación, debilidad muscular y nerviosismo). Las

pacientes presentaron en un 50% de los ciclos cansancio y en un 50% más agitación, en porcentajes menores (33%) se encontró acidez estomacal y depresión, se reportaron también reacciones como diarrea, nerviosismo y debilidad muscular con un 17% cada una y finalmente en un 17% de los ciclos la paciente no presentó ninguna reacción adversa.

En lo relacionado a mielosupresión sólo se encontraron dos biometrías hemáticas pertenecientes a cada una de las pacientes, estas biometrías se realizaron aproximadamente 15 ó 20 días de iniciado el tratamiento en las cuales se reportan linfocitos disminuidos, pero no hay alguna biometría posterior para saber si el problema persistió y realmente el exemestano es el responsable de esta baja de linfocitos, aunque en la literatura se reporta que en sólo un 20% de los pacientes sometidos a este tratamiento presentan problemas de mielosupresión, principalmente linfocitos bajos.

5.2.6. Hormonoterapia con Letrozol

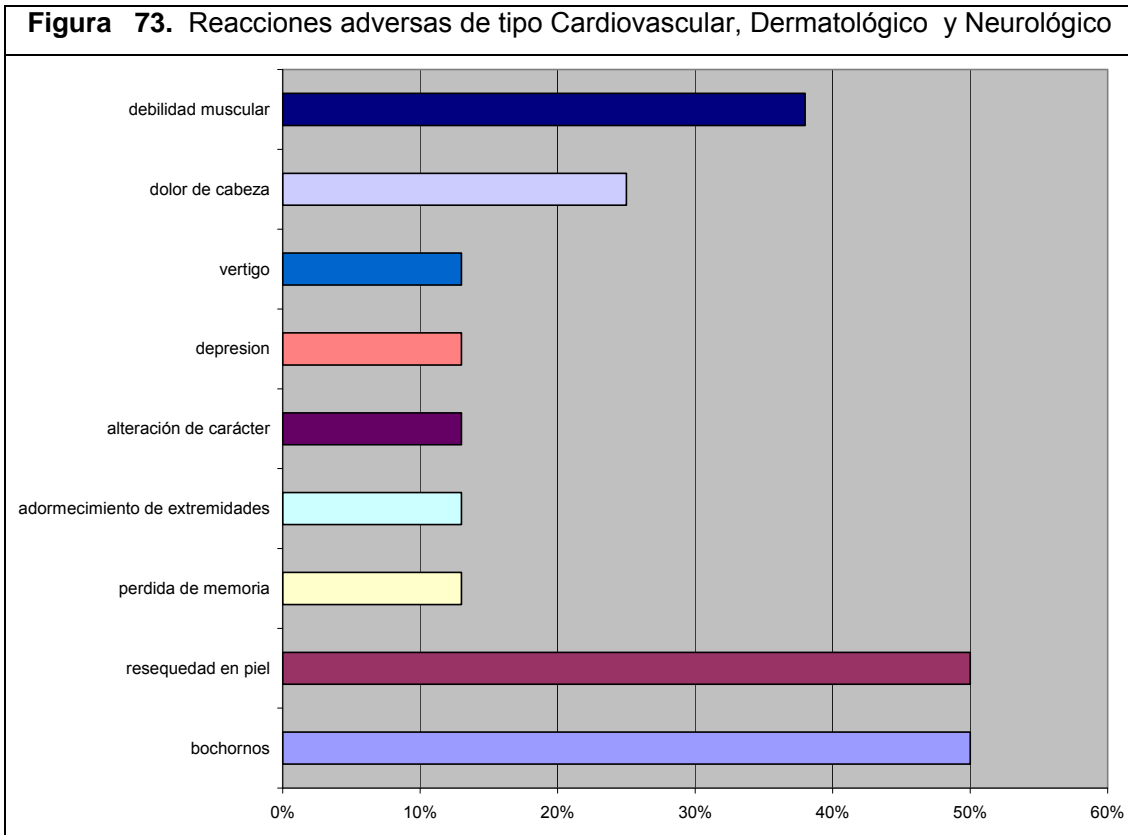


En esta figura se observa que las reacciones adversas de letrozol son variadas pero poco frecuentes.

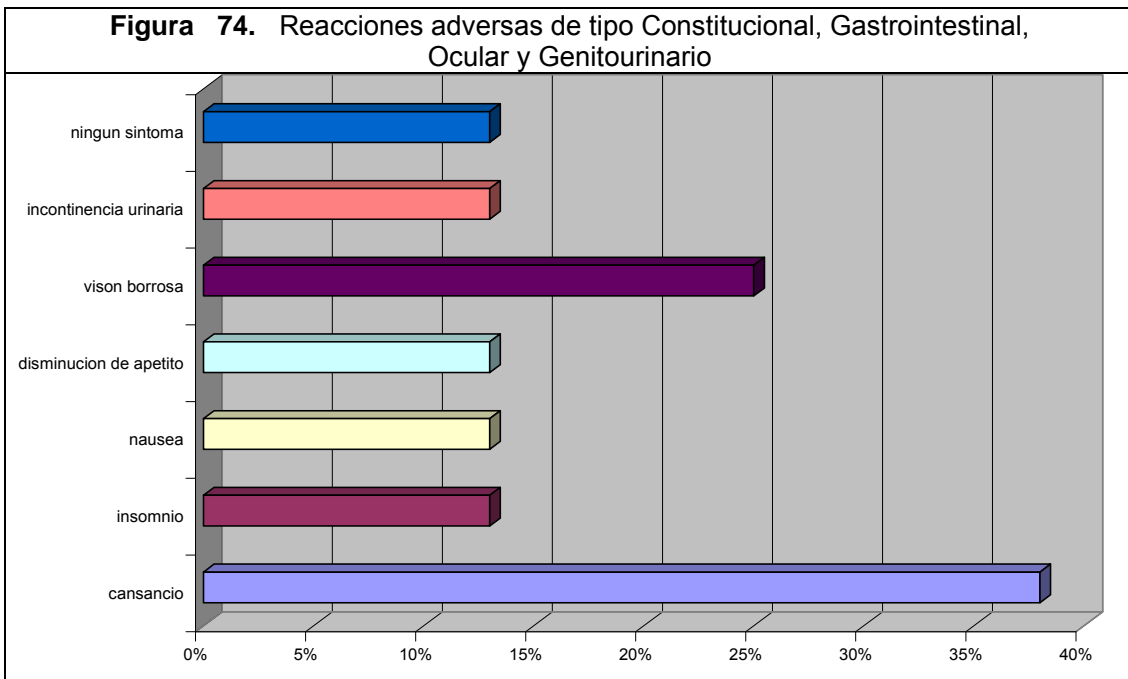
En las pacientes sometidas a hormonoterapia con Letrozol, se observaron reacciones adversas de diversos tipos aunque poco frecuentes, en un 25% de los ciclos las pacientes no presentaron ninguna reacción adversa, un 25% más presentó cansancio, se presentaron también alteraciones de carácter, dolor muscular y adelgazamiento de cabello con 17% cada una y finalmente con 8% cada una resequedad en piel, uñas débiles, diarrea, dolor de articulaciones, bochornos y resequedad genital.

En estas pacientes quedó descartada la mielosupresión, puesto que no había las suficientes biometrías hemáticas para poder afirmar que letrozol no había dañando médula ósea, el motivo por el cual tal vez no se encontraron dichas biometrías pudiera ser porque la bibliografía reporta solo casos aislados de leucopenia, por lo tanto no era necesario realizar biometrías de rutina.

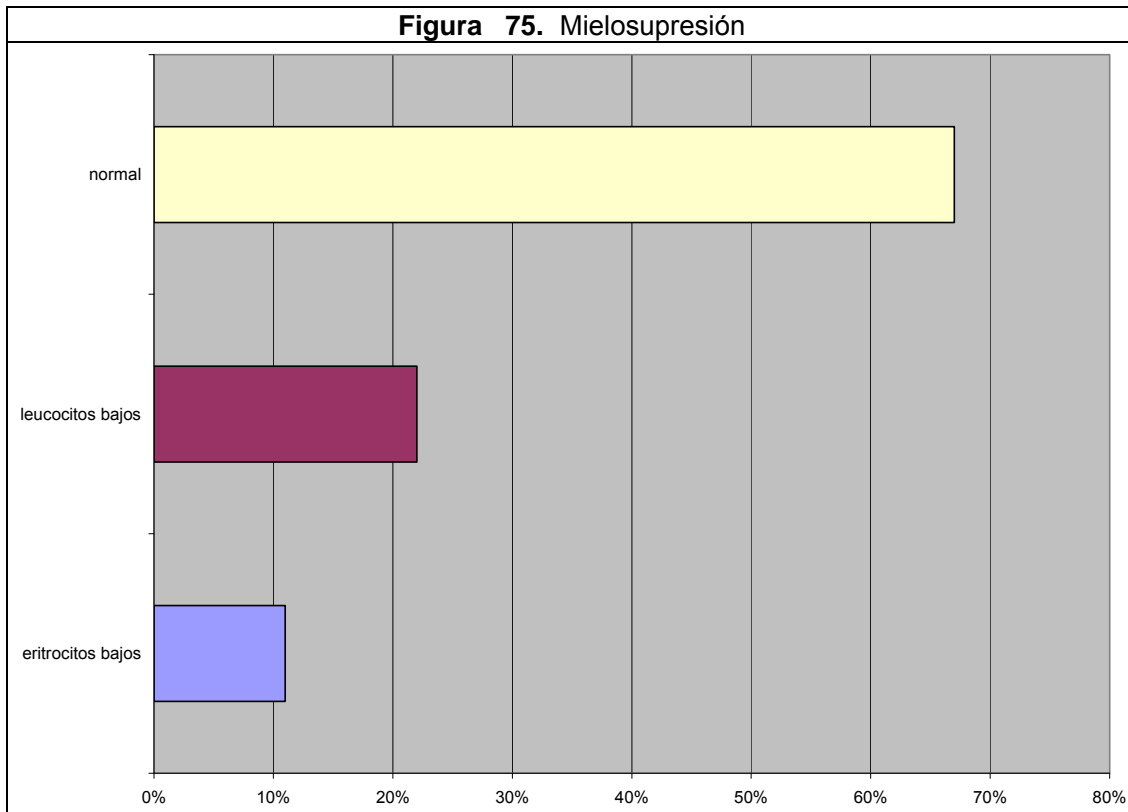
5.2.7. Hormonoterapia con Tamoxifeno



En la figura 73 se observan diversas reacciones de tipo neurológico pero con poca incidencia.



En la figura anterior se observa que solo en un 13% de los ciclos las pacientes no presentaron reacciones adversas.



En la figura 75 se observa que un alto porcentaje (67%) no tuvo alteraciones en médula ósea.

En el tratamiento con Tamoxifeno se observó que las reacciones adversas que más se presentaron aunque con poca incidencia son las de tipo neurológico, donde encontramos: pérdida de memoria, adormecimiento de extremidades, alteración de carácter, depresión y vértigo con 13% cada una, además de dolor de cabeza con 25% y debilidad muscular con 38%. Los otros dos tipos de reacción adversa que se presentaron con mayor incidencia fueron la de tipo cardiovascular, donde encontramos la reacción de bochornos con 50% y de tipo dermatológico (resequedad en piel) con 50% de incidencia.

Las reacciones que tuvieron una menor incidencia fueron las de tipo constitucional donde se encontró cansancio e insomnio con 38% y 13% respectivamente, se observaron también las de tipo gastrointestinal donde se reportó náusea y disminución de apetito con 13% cada una, la de tipo ocular con 25% y finalmente de tipo genitourinario con 13%, únicamente en un 13% del total de los ciclos las pacientes dijo no haber tenido ninguna reacción adversa.

Si embargo las reacciones que tuvieron mayor incidencia sin importar si pertenecen o no al mismo tipo de reacción adversa se encuentran: bochornos y resequedad en piel con 50% cada una y finalmente cansancio y debilidad muscular con 38% cada una.

Se observó también que un alto porcentaje (67%) no refirió alteraciones en médula ósea, sólo un 22% presentó leucocitos bajos y un 11% más eritrocitos bajos.

5.3. MEJOR TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO

Para poder determinar cual de los tratamientos quimioterapéuticos analizados (Ciclofosfamida-Doxorrubicina, Paclitaxel ó Docetaxel) se considera como el de menor riesgo, es decir, aquel que causa un menor número de reacciones adversas se realizó una comparación entre los tres de la siguiente forma:

Tabla 13. Tipos de reacciones adversas más frecuentes por tratamiento quimioterapéutico					
Ciclofosfamida-Doxorrubicina		Docetaxel		Paclitaxel	
Tipo de reacción adversa	%	Tipo de reacción adversa	%	Tipo de reacción adversa	%
Gastrointestinal	330	Gastrointestinal	188	Dermatológico	226
Dermatológico	210	Neurológico	164	Neurológico	164
Neurológico	181	Dermatológico	150	Gastrointestinal	139
Constitucional	58	Constitucional	81	Constitucional	63
Ocular	53	Ocular	38	Auditivo	13
Cardiovascular	29	Cardiovascular	25		
Auditivo	24	Genitourinario	19		
Genitourinario	5	Musculoesquelético	19		
Musculoesquelético	5	Auditivo	6		
Herpes	5				
Ninguna reacción adversa	5				
% Acumulado	905		690		605

En base a la tabla anterior podemos observar que el tratamiento con Paclitaxel fue el que acumuló un menor porcentaje de incidencia de reacciones adversas en comparación con los dos antineoplásicos restantes, además de que este fue también el que presentó solo cinco tipos de reacción adversa (dermatológico, neurológico, gastrointestinal, constitucional y auditivo) donde la de tipo dermatológico tuvo el mayor porcentaje, este tipo de reacción no resulta ser tan grave puesto que son reacciones que no afectan la salud de la paciente, sin embargo, si son reacciones que pudieran llegar a disminuir su autoestima, tal como lo es la alopecia.

Tabla 14. Reacciones adversas más frecuentes por tratamiento quimioterapéutico

Ciclofosfamida- Doxorrubicina		Paclitaxel		Docetaxel	
Reacción adversa	%	Reacción adversa	%	Reacción adversa	%
Alopecia	100	Alopecia	100	Alopecia	100
Náusea	76	Uñas oscuras	50	Cansancio	75
Resequedad de piel	62	Cansancio	50	Visión borrosa	38
Visión borrosa	48	Adormecimiento de extremidades	50	Debilidad muscular	31
Cansancio	43	Vértigo	38	Acidez estomacal	31
Debilidad muscular	38	Resequedad de piel	38	Náusea	31
Disminución de apetito	38	Estreñimiento	38		
Estreñimiento	38	Diarrea	38		
Dolor abdominal	38	Debilidad muscular	38		
% Acumulado	481		440		306

Tabla 15. Mielosupresión por tratamiento quimioterapéutico					
Ciclofosfamida- Doxorrubicina		Paclitaxel		Docetaxel	
Célula sanguínea	%	Células sanguínea	%	Células sanguínea	%
Eritrocitos bajos y leucocitos bajos	28	Leucocitos bajos	18	Eritrocitos bajos	41
Eritrocitos bajos	21	Leucocitos altos	17	Eritrocitos bajos y leucocitos bajos	18
Leucocitos bajos	11	Eritrocitos bajos	10	Leucocitos bajos	9
Eritrocitos bajos y leucocitos altos	8	Eritrocitos bajos y leucocitos bajos	10	Eritrocitos bajos y leucocitos altos	7
Leucocitos bajos y plaquetas altas	6	Eritrocitos bajos y leucocitos altos	7		
% Acumulado	74		62		75

En la tabla 14 se observa que Docetaxel presentó un menor porcentaje así como un menor número de reacciones adversas, comparado con paclitaxel y ciclofosfamida-doxorrubicina, sin embargo, en la tabla 15 nuevamente se observa que paclitaxel tuvo el menor porcentaje de mielosupresión, por lo tanto se puede afirmar que **Paclitaxel** fue el mejor antineoplásico, al ocasionar un menor número y porcentaje de reacciones adversas.

Trastuzumab no se anexó a este análisis, puesto que es un anticuerpo monoclonal indicado únicamente para el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión de la proteína HER2/neu, y no como los antineoplásicos analizados que están indicados para tratar otros tipos de cáncer además del de mama como puede ser de pulmón, ovarios, próstata entre muchos otros, además de que estos antineoplásicos no son anticuerpos monoclonales.

Simplemente para no dejar en duda y reafirmar que Trastuzumab tendrá menos reacciones adversas y una menor mielosupresión debido a que su especificidad es mayor, se realizó la comparación de éste con los porcentajes menores de cada una de las tres tablas anteriores.

Tabla 16. Comparación de Trastuzumab con otros tratamientos quimioterapéuticos			
Trastuzumab		Paclitaxel	
Tipo de reacción adversa	%	Tipo de reacción adversa	%
Neurológico	50	Dermatológico	226
Dermatológico	31	Neurológico	164
Gastrointestinal	25	Gastrointestinal	139
Constitucional	13	Constitucional	63
Cardiovascular	12	Auditivo	13
Genitourinario	12		
Ocular	6		
% Acumulado	149		605
Trastuzumab		Docetaxel	
Reacción adversa	%	Reacción adversa	%
Agitación	25	Alopecia	100
Estreñimiento	19	Cansancio	75
		Visión borrosa	38
		Debilidad muscular	31
		Acidez estomacal	31
		Náusea	31
% Acumulado	44		306
Trastuzumab		Paclitaxel	
Células sanguínea	%	Células sanguínea	%
Leucocitos bajos	22	Leucocitos bajos	18
Eritrocitos y leucocitos bajos	14	Leucocitos altos	17
		Eritrocitos bajos	10
		Eritrocitos bajos y leucocitos bajos	10
		Eritrocitos bajos y leucocitos altos	7
% Acumulado	36		62

Es más que clara la especificidad que tiene Trastuzumab en relación con los antineoplásicos anteriores, esto se ve reflejado simplemente en el análisis individual que

se realizó previo a estas comparaciones, donde en Trastuzumab se reporta que en un 50% de los ciclos no se presentaron reacciones adversas (las cuales son de tipo alérgico o relacionado con la infusión) y que un 64% del total de las biometrías hemáticas se encontraban dentro de los parámetros normales.

Para determinar que tratamiento de hormonoterapia fue el mejor, se siguió el mismo método que se utilizó para determinar cual fue el mejor tratamiento quimioterapéutico utilizado. Los fármacos analizados fueron los siguientes:

1. Letrozol y Exemestano, los cuales son inhibidores de la aromatasas y su mecanismo de acción es interferir con la aromatasas que convierte andrógenos en estrógenos
2. Tamoxifeno, un antiestrogénico cuyo mecanismo de acción es bloquear los receptores estrogénicos

Tabla 17. Tipos de reacciones adversas más frecuentes por tratamiento de hormonoterapia					
Letrozol		Exemestano		Tamoxifeno	
Tipo de reacción adversa	%	Tipo de reacción adversa	%	Tipo de reacción adversa	%
Dermatológico	33	Neurológico	117	Neurológico	128
Constitucional	25	Constitucional	50	Constitucional	51
Musculoesquelético	25	Gastrointestinal	50	Cardiovascular	50
Neurológico	17			Dermatológico	50
Cardiovascular	8			Gastrointestinal	26
Genitourinario	8			Ocular	25
Gastrointestinal	8			Genitourinario	13
% Acumulado	124		217		343

Tabla 18. Reacciones adversas más frecuentes por tratamiento de hormonoterapia

Letrozol		Exemestano		Tamoxifeno	
Reacción adversa	%	Reacción adversa	%	Reacción adversa	%
Cansancio	25	Cansancio	50	Bochornos	50
Alteraciones de carácter	17	Agitación	50	Resequedad en piel	50
Dolor muscular	17	Acidez estomacal	33	Cansancio	38
Adelgazamiento de cabello	17	Depresión	33	Debilidad muscular	38
				Dolor de cabeza	25
				Visión borrosa	25
% Acumulado	76		166		226

Tabla 19. Mielosupresión por tratamiento de hormonoterapia

Letrozol		Exemestano		Tamoxifeno	
Célula sanguínea	%	Células sanguínea	%	Células sanguínea	%
No había las suficientes biometrías hemáticas para poder determinar presencia o ausencia de mielosupresión		Ninguna	0	Leucocitos bajos	22
				Eritrocitos bajos	11
% Acumulado	–		0		33

En la tabla 17 se observa que Letrozol tuvo un menor porcentaje acumulado en comparación con Exemestano y Tamoxifeno, a pesar de que Exemestano presenta un número menor de tipos de reacciones adversas, el porcentaje en el cual se presentó la reacción de tipo neurológico fue alto. En la tabla 18 se puede observar que nuevamente Letrozol es quien acumuló un menor porcentaje en cuanto a reacciones adversas mas frecuentes se refiere, además de que estas se presentaron en porcentajes bajos y finalmente, en la tabla 19 se observa que Exemestano no causó mielosupresión a ninguna de las pacientes; sin embargo, a pesar de no haber las suficientes biometrías hemáticas para descartar mielosupresión bajo tratamiento con Letrozol, la literatura reporta solo casos aislados de leucopenia, por lo tanto, esto aunado a las comparaciones de las dos tablas anteriores se puede afirmar que **Letrozol** fue la mejor elección para tratamiento de hormonoterapia.

Sin embargo, tanto el letrozol como el exemestano parecen ser más efectivos que el tamoxifeno en los cánceres de mama positivos para HER2/neu, lo cual será decisión del médico tratante.

5.4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones que se presentaron durante el tratamiento con quimioterapia fueron interacciones que mas allá de tener un efecto nocivo para la paciente, resultaron todo lo contrario, puesto que estas interacciones se presentaron con medicamentos que fueron prescritos en premedicación o posmedicación, tales como antieméticos, antihistamínicos y corticoesteroides, los cuales tienen como fin eliminar o reducir las reacciones adversas provocadas por la quimioterapia.

El efecto de estos medicamentos ante el antineoplásico fueron los siguientes:

Tabla 20. Efecto de la interacción medicamentosa con antineoplásicos		
Antineoplásico	Premedicación o Posmedicación con...	Efecto
Ciclofosfamida Doxorrubicina Docetaxel Paclitaxel Trastuzumab	Antiemético - Dolasetrón (Anzemet) - Granisetrón (Kytril) - Ondansetrón (Zofran) - Palonosetrón (Onicit) - Aprepitant (Emend) - Dexametasona (Alin)	Se utilizan principalmente antagonistas de los receptores de serotonina, los cuales tienen un mayor índice terapéutico, debido a su gran capacidad para reducir el potencial emetógeno del antineoplásico.
Ciclofosfamida Doxorrubicina Docetaxel Paclitaxel Trastuzumab	Antihistamínico - Clorfeniramina (Clorotrimetón)	Los antihistamínicos son medicamentos que bloquean el efecto de una sustancia producida por el organismo llamada histamina, la cual es liberada por el cuerpo en respuesta a una reacción inmunitaria frente a una sustancia extraña, contrarrestando así la reacción adversa del antineoplásico, aunque también funcionan como antieméticos.
Ciclofosfamida Doxorrubicina Docetaxel Paclitaxel Trastuzumab	Corticoesteroide - Prednisona (Meticorten)	Lograr que las células cancerosas sean más reconocibles por el sistema inmunológico y por consiguiente, más susceptibles para su destrucción.

En la siguiente tabla se presentan diversos medicamentos que fueron prescritos a las pacientes, los cuales tienen interacción solo entre ellos y no con los antineoplásicos, puesto que estos medicamentos no se encuentran dentro de aquellos prescritos en premedicación o posmedicación. Se muestran solo las interacciones más importantes y que con mayor frecuencia se presentaron.

Tabla 21. Efecto de la interacción medicamentosa entre otros tipos de medicamentos		
Medicamento 1	Medicamento 2	Efecto
<p>Antipsicóticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haloperidol (Haldol) - Clorpromazina (Largactil) 	<p>Antidepresivos, ansiolíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flufenazina, Nortriptilina HCl (Motival) - Duloxetina (Cymbalta) - Clonazepam (Rivotril) - Diazepam (Valium) - Lorazepam (Ativan) 	<p>Aumentar el efecto sedante</p>
<p>Antihistamínico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Difenhidramina (Benadryl) - Clorfeniramina (Clorotrimetón) 	<p>Antidepresivos, ansiolíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flufenazina, Nortriptilina HCl (Motival) - Duloxetina (Cymbalta) - Clonazepam (Rivotril) - Diazepam (Valium) - Lorazepam (Ativan) 	<p>Aumentar el efecto sedante</p>
<p>AINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diclofenaco sódico (Voltaren) - Ibuprofeno (Motrin) - Ketorolaco (Dolac) 	<p>Corticoesteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prednisona (Meticorten) - Dexametasona (Alin, Decaron) 	<p>Aumenta el riesgo de hemorragia digestiva y ulceración gastrointestinal.</p>
<p>Corticoesteroides</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prednisona (Meticorten) - Dexametasona (Alin, Decaron) 	<p>IECA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maleato de enalapril e hidroclorotiazida (Corenitec) - Irbesartán (Aprovel) - Telmisartán, Hidroclorotiazida (Micardis plus) 	<p>El efecto hipotensor de los IECA es antagonizado por corticoesteroides.</p>

Estas interacciones pueden ser prevenidas por el médico, siempre y cuando esté enterado de todos los medicamentos que este recibiendo la paciente, de tal forma que, la paciente tiene también la obligación de recordarle al médico los medicamentos que tiene prescritos en ese momento.

5.5. COSTO POR DIA DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO

Debido a que el estudio se realizó en un centro médico privado, la paciente debe pagar además de su tratamiento, lo siguiente:

- 1) Honorarios médicos.
- 2) Costo por la preparación del medicamento en la central de mezclas intravenosas.
- 3) Costo de administración del medicamento por personal especializado.
- 4) Costo de estancia en sala de quimioterapia.

Lo cual nos da un costo total de **\$3,985** por cada día de tratamiento.

Los costos de los medicamentos antineoplásicos para un día de tratamiento son los siguientes:

1. Tratamiento con Ciclofosfamida – Doxorrubicina

Las pacientes ocuparon entre 700mg – 950mg de Ciclofosfamida, por lo tanto, se cotizaron las tres presentaciones existentes que son: frasco ampula de 1gr con un costo de \$169.15, presentación con 2 frascos ampula con 500mg cada uno cuyo costo es \$198.50, o bien la presentación de 5 frascos ampula con 200mg cada uno con un costo de \$204.

La Doxorrubicina que se administraba a la pacientes fue entre los 70mg – 95mg, sin embargo, la presentación que contiene mas principio activo fue el frasco ampula con 50mg, con un precio de \$634.34, pero como esta cantidad no es suficiente la dosis se tendrá que ajustar con 2 frascos ampula, o bien con frascos ampula de 10mg o de 20mg cuyos costos son \$158.58 y \$285.44 respectivamente.

Para poder determinar el costo aproximado de este esquema se realizó lo siguiente:

Se tomó como referencia el costo de Ciclofosfamida presentación de 5 frascos ampula con 200mg cada uno cuyo costo es de \$204, ya que si los frascos no se requieren en su totalidad, podrán ser utilizados para un próximo día de tratamiento.

Se sumo el costo de la presentación de Doxorubicina frasco ampula de 50mg más el costo de frasco ampula de 20mg para poder ajustar la dosis de 70mg y para la dosis de 95mg se duplico el costo de la presentación de 50mg, por lo tanto tenemos que el costo aproximado para este antineoplásico es de: \$917.78 a \$1,268.68.

Por lo tanto, el costo de este esquema quimioterapéutico se encuentra entre los **\$1,121.78** y los **\$1,472.68**.

2. Tratamiento con Paclitaxel

Las dosis de este antineoplásico fue entre los 240mg – 270mg, las presentaciones existentes son frasco ampula de 30mg y de 300mg con un costo de \$667.18 y \$6,671.89 respectivamente.

La dosis requerida se puede ajustar con 8 o 9 frascos ampula de 30mg, lo cual nos da un costo entre los **\$5,337.44** y los **\$6,004.62**.

3. Tratamiento con Docetaxel

Las pacientes bajo este antineoplásico recibieron entre 110mg – 270mg, las dos presentaciones existentes son de 20mg con un costo de \$2,992 y de 80mg cuyo costo es \$10,971.80

La dosis de 110mg se ajusto con 1 frasco ampula de 80mg y 2 frascos ampula de 20mg, y la dosis de 270mg se ajusto con 3 frascos ampula de 80mg y 2 frascos ampula de 20mg, por lo tanto el costo de este tratamiento se encuentra entre los **\$16,955.8** y los **\$38,899.4**.

4. Tratamiento con Trastuzumab

La dosis administrada a las pacientes bajo este tratamiento fue de 350mg – 400mg, sin embargo, solo existe una presentación, la cual es de un frasco ampola de 440mg, la ventaja de este es que si la solución reconstituida se conserva bajo las condiciones de almacenamiento adecuadas se podrá utilizar durante los próximos 28 días.

El costo del frasco ampola es de **\$ 29,075.60**.

5. Hormonoterapia con Letrozol

La dosis que se administra a pacientes bajo hormonoterapia es de una gragea al día, el costo de letrozol es de **\$2,339** caja con 30 grageas.

6. Hormonoterapia con Exemestano

El costo es de **\$2,251** caja con 30 grageas.

7. Hormonoterapia con Tamoxifeno

El costo de la caja con 15 tabletas es de \$163.11, para poder ajustar a terapia de un mes como en las presentaciones anteriores se necesitan dos cajas, lo cual nos da un costo de **\$326.22**.

En la siguiente tabla se realiza una comparación entre la terapia menos costosa y la más segura:

Tabla 22. Evaluación costo – riesgo – efectividad de cada tratamiento			
Tratamiento quimioterapéutico	Costo	Riesgo	Efectividad
Ciclofosfamida – Doxorrubicina	\$1,121.78 – \$1,472.68	Alto	Adecuada
Paclitaxel	\$5,337.44 – \$6,004.62	Bajo	Adecuada
Docetaxel	\$16,955.8 – \$38,899.4	Moderado	Adecuada
Trastuzumab	\$ 29,075.60	Muy Bajo	Adecuada
Hormonoterapia			
Letrozol	\$2,339	Bajo	Adecuada
Exemestano	\$2,251	Moderado	Adecuada
Tamoxifeno	\$326.22	Alto	Adecuada

Para poder resumir un poco la severidad del riesgo, se utilizó una escala que comprende solamente los términos alto, moderado, bajo y muy bajo.

Para poder determinar la severidad del riesgo, el cual se refiere al número y porcentaje de reacciones adversas que se tuvo en cada uno de los tratamientos sería conveniente revisar nuevamente las tablas 13-19, en las cuales se realizó la elección de mejor tratamiento quimioterapéutico y de hormonoterapia.

En base a la tabla 22 se observa que a pesar de que todos los tratamientos quimioterapéuticos tienen la eficacia adecuada para este cáncer, la diferencia radica en la evaluación costo – riesgo de cada uno de ellos, por ejemplo, para el esquema Ciclofosfamida – Doxorrubicina el costo es bajo, pero el riesgo que este representa para la paciente es alto, a diferencia de Docetaxel cuyo costo es elevado, pero representa un riesgo moderado, o bien Paclitaxel cuyo costo es menos elevado que el tratamiento anterior, pero éste representa un riesgo bajo para la paciente; Trastuzumab tiene un costo también elevado, aunque su riesgo fue el más bajo de los tratamientos analizados.

Para los antineoplásicos de hormonoterapia la mejor elección es Letrozol, dado que su costo no es tan elevado y su riesgo es bajo.

Se puede considerar que Paclitaxel fue el mejor tratamiento costo – riesgo, puesto que tiene un costo no tan elevado y un riesgo bajo para la paciente.

En la siguiente tabla se muestran los costos de los medicamentos prescritos en premedicación y/o posmedicación.

Tabla 23. Costo de los medicamentos prescritos en premedicación y/o posmedicación		
Antiemético	Presentación	Costo
Dolasetrón (Anzemet)	Ampolleta con 100mg caja c/1	\$510.00
	Grageas 100mg caja c/3	\$507.45
Granisetrón (Kytril)	Ampolleta con 3mg caja c/1	\$514.03
Ondansetrón (Zofran)	Ampolleta con 8mg caja c/1	\$441.15
Palonosetrón (Onicit)	Ampolleta con 0.25mg caja c/1	\$3,102.61
Aprepitant (Emend)	Cápsulas 125/80mg caja c/3	\$1306.46
Dexametasona (Alin)	Ampolleta con 4mg caja c/1	\$28.08
Antihistaminico		
Clorfeniramina (Clorotrimetón)	Ampolleta con 10mg caja c/5	\$76.46
	Tabletas 4mg caja c/20	\$47.00
Corticoesteroide		
Prednisona (Meticorten)	Tabletas 20mg caja c/20	\$203.53

El número de medicamentos que se prescribieron para prevenir a las pacientes de las reacciones adversas, depende mucho del tipo de agente quimioterapéutico que se vaya a administrar, es decir, a aquel que tenga un mayor riesgo se le prescribirá un mayor número de medicamentos que aquel que tiene un riesgo moderado o bajo.

Por ejemplo:

1. Tratamiento con Ciclofosfamida – Doxorubicina
Su premedicación o posmedicación puede ser:
Alin, Onicit y Meticorten*, dando un costo de **\$3,334.22.**

2. Tratamiento con Paclitaxel
Su premedicación o posmedicación puede ser:
Alin, Kytril y Meticorten*, dando un costo de **\$745.64.**

3. Tratamiento con Docetaxel
Su premedicación o posmedicación puede ser:
Alin, Emend y Meticorten*, dando un costo de **\$1,538.07.**

4. Tratamiento con Trastuzumab

Su premedicación o posmedicación puede ser:

Alin, Clorotrimeton (ampolleta) y Meticorten*, dando un costo de **\$308.07**.

Por lo tanto, el tratamiento que tuvo un menor costo, resulta ya no tenerlo, puesto que dado su alto riesgo, se necesita de medicamentos cuya potencia sea mayor, para poder prevenir o disminuir las reacciones adversas ocasionadas por el antineoplásico.

*Estos medicamentos pueden variar según el médico tratante lo requiera.

En las siguientes tablas se muestra el costo para cada uno de los tratamientos quimioterapéuticos; de hormonoterapia no, dado que estas pacientes no necesitan los servicios del centro médico que a continuación se suman al costo del antineoplásico.

Tabla 24. Costo aproximado para cada día de tratamiento			
Tratamiento quimioterapéutico	Costo antineoplásico	Servicios del Centro Médico**	Costo acumulado
Ciclofosfamida – Doxorrubicina	\$1,121.78 – \$1,472.68	\$3,985	\$5,106.78 - \$5,457.68
Paclitaxel	\$5,337.44 – \$6,004.62	\$3,985	\$9,322.44 - \$9,989.62
Docetaxel	\$16,955.8 – \$38,899.4	\$3,985	\$20,940.8 - \$42,884.4
Trastuzumab	\$ 29,075.60	\$3,985	\$33,060.6

**Honorarios médicos + Preparación del medicamento en la central de mezclas intravenosas + Costo de administración del medicamento por personal especializado + Costo de estancia en sala de quimioterapia = \$3,985

Tabla 25. Costo total para cada día de tratamiento			
Tratamiento quimioterapéutico	Costo acumulado	Costo premedicación o posmedicación	Costo total
Ciclofosfamida – Doxorubicina	\$5,106.78-\$5,457.68	\$3,334.22	\$8,441 - \$8,791.9
Paclitaxel	\$9,322.44-\$9,989.62	\$745.64	\$10,068.08 - \$10,735.26
Docetaxel	\$20,940.8-\$42,884.4	\$1,538.07	\$22,478.87 - \$44,422.47
Trastuzumab	\$33,060.6	\$308.07	\$33,368.67

5.6. EFICACIA EN FUNCION DEL TIPO DE CANCER Y EL TRATAMIENTO UTILIZADO

En la tabla 26 se muestran las características de la población en la cual se basó el estudio para determinar el mejor tratamiento de quimioterapia y de hormonoterapia.

Se consideró que estos tratamientos tienen la eficacia adecuada ya que así lo determinan protocolos preestablecidos cuyos resultados han sido evaluados estadísticamente, en los cuales se han tomado en cuenta características tales como el tipo de cáncer, etapa e inmunohistoquímica que presentan.

Tabla 26. Características de la población en estudio

EDAD	EDAD DX	DIAGNOSTICO	ETAPA CLINICA	TRATAMIENTO	INMUNOHISTOQUIMICA	EFICACIA
64	64	CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	T2N0M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
58	58	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
52	52	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N1M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (+), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
39	39	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
62	62	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N1M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
72	72	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N1M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
46	45	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (+), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
51	50	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T3N0M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (-), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
55	36	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Ciclofosfamida y Doxorubicina	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
48	48	CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	T2N1M0	Paclitaxel	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
52	51	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Paclitaxel	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
60	59	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N1M0	Paclitaxel	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
52	52	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N1M0	Docetaxel	RE (+), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
42	35	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Docetaxel	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
73	71	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Docetaxel	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
52	40	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Docetaxel	RE (-), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
38	38	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Docetaxel	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
54	53	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N1M0	Trastuzumab	RE (-), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada

51	49	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Trastuzumab	RE (-), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada
55	55	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Trastuzumab	RE (-), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada
48	47	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Trastuzumab	RE (+), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
66	66	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Exemestano	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
62	55	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Exemestano	RE (+), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada
61	58	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Letrozol	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
51	49	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Letrozol	RE (-), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada
48	47	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Letrozol	RE (+), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
68	64	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Letrozol	RE (+), RP(+) y HER2/neu (+)	Adecuada
60	58	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Tamoxifeno	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
39	39	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Tamoxifeno	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
40	39	CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE	T2N2M0	Tamoxifeno	RE (+), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
55	53	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N1M0	Tamoxifeno	RE (+), RP(+) y HER2/neu (-)	Adecuada
50	49	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Docetaxel + Carboplatino	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
39	39	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Ciclofosfamida + Doxorubicina + Docetaxel	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
59	57	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N0M0	Trastuzumab + Vinorelbina + Carboplatino	RE (-), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada
38	37	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T3N2M0	Trastuzumab + Docetaxel	RE (-), RP(-) y HER2/neu (+)	Adecuada
61	58	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T1N1M0	Carboplatino + Gemcitabina	RE (-), RP(-) y HER2/neu (-)	Adecuada
46	40	CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE	T2N0M0	Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatino	RE (+), RP(-) y HER2/neu (+)	

Se consideró que la eficacia es adecuada para cada uno de estos tratamientos, ya sea a base de quimioterapia u hormonoterapia, dado que no hubo necesidad de realizar ningún cambio ni de antineoplásico ni de dosis.

5.7. TIPO DE CANCER Y TRATAMIENTO UTILIZADO EN FUNCION DEL MENOR COSTO

La variación de costos en los tratamientos en cáncer de mama, más allá de depender del tipo de cáncer, depende de la inmunohistoquímica que el paciente tenga, es decir, un cáncer ya sea ductal o lobulillar infiltrante que no tenga receptores para HER2/neu requerirá de dos o mas tratamientos diferentes, pero no del tratamiento bajo el anticuerpo (Trastuzumab) cuyo costo es elevado en comparación con el resto de las demás quimioterapias, por lo tanto, se puede considerar que un cáncer con sobreexpresión HER2/neu tendrá un mayor costo que aquel que no tenga dicha sobreexpresión.

Ahora bien, en hormonoterapia pasa algo muy similar, puesto que el médico determinará qué medicamento es conveniente de acuerdo a la inmunohistoquímica que haya tenido la paciente, por ejemplo, se prescriben inhibidores de aromatasa a aquellas pacientes que tengan RE y/o RP positivos además de HER2/neu positivo ó negativo , caso contrario al uso de Tamoxifeno, si bien es de menor costo que los inhibidores de aromatasa, éste se recomienda utilizarlo en aquellos tipos de cáncer que no tengan sobreexpresión del receptor HER2/neu.

Por lo tanto se puede considerar que existe una relación inmunohistoquímica – costo en las pacientes con cáncer de mama de este estudio.

5.8. EDUCACION SANITARIA

La parte de educación sanitaria, se realizó a base de un folleto (ver anexo I), puesto que muchas de las pacientes decían que esta información ya no les era útil en esta etapa de su vida.

La idea del folleto fue dar la información básica y necesaria como medida de prevención a aquellas personas que acudieran a este centro médico.

6. CONCLUSIONES

En la población estudiada, el tipo de cáncer que mayor frecuencia tuvo fue el carcinoma ductal infiltrante con un 92% y el 8% restante correspondió a el carcinoma lobulillar infiltrante.

El 62% del total de las pacientes de este estudio tuvo receptor de estrógenos positivo, 57% receptor de progesterona positivo y un 41% de los carcinomas sobreexpresión del receptor HER2/neu.

La mayor incidencia de este tipo de cáncer se encontró entre los 55 y 59 años de edad, aunque su incidencia en mujeres jóvenes está en aumento.

Se comprobó la presencia de uno de los principales factores de riesgo, el cual es la aparición de una menarca temprana, esto es entre los 9 y los 12 años de edad, debido a la relación que existe entre el cáncer y una mayor exposición a ciclos estrogénicos.

Sólo un 21% de las pacientes de este estudio no ha tendido embarazos y el 23% de aquellas que si los tuvieron no dieron lactancia, si bien, son porcentajes bajos, se consideran de gran importancia.

El consumo de grasas de origen animal, se considera un factor de riesgo importante, así como el sobrepeso y peor aun si se presentan ambos, dichos factores estuvieron presentes en un 46% del total de la población del estudio.

El consumo de tabaco y alcohol son factores cuya magnitud de riesgo sigue en estudio, puesto que son tema de controversia.

La presencia de cáncer de mama en la familia no se considera un factor de riesgo determinante para padecer o no la enfermedad, debido a que el 66% de las pacientes no tuvo dichos antecedentes.

El porcentaje de las pacientes que utilizaron anticonceptivos fue de un 45%, de las cuales, 55% afirma haberlos utilizado por largos periodos de tiempo, esto es, más de un año. No se pudo determinar la importancia de este factor de riesgo, puesto que no se sabe desde hace cuanto tiempo dejaron de utilizarlos.

La terapia de reemplazo hormonal fue prescrita a tan sólo un 18% de las pacientes, factor de riesgo considerado de gran importancia en la bibliografía, el cual aumenta con el tiempo de uso de la misma.

La exposición a radiaciones de tórax por afecciones médicas anteriores, fue de tan sólo el 24%, factor de riesgo importante debido a que la radiación ionizante puede causar carcinogénesis.

El 61% de las pacientes sabían qué era el cáncer de mama y como prevenirlo, si bien es un porcentaje alto, resulta alarmante que un 39% nunca haya recibido este tipo de información.

Las pacientes que no acostumbraban realizarse autoexploración, fue de un 37%, porcentaje alto dado la importancia de ésta, no obstante, la edad y la frecuencia en que se realice también son importantes, gran parte de las pacientes de este estudio no se realizó autoexploración sino hasta después de los 30 años y solo un 29% de ellas la realiza con la frecuencia adecuada.

El 63% de estas pacientes afirmo acudir con un profesional médico (ginecólogo) para un examen clínico, con una frecuencia anual alta (79%), dando inicio a este tipo de examen a edades variables, pero idóneas (17 a 21 años).

El 24% de las pacientes no se realizó nunca una mastografía, sin embargo aquellas que si se la realizaban lo hacían con una frecuencia adecuada, esto es anual (74%), dando inicio a ésta a edades variables, pero adecuadas.

La quimioterapia que se consideró como la de menor riesgo fue Paclitaxel, debido al menor número de reacciones adversas que presentó comparada con el resto de las quimioterapias, dichas reacciones no ponen en riesgo la vida de la paciente, por lo que su severidad se determinó como leve.

El anticuerpo monoclonal Trastuzumab, tuvo mucho menor riesgo que Paclitaxel, a diferencia que el anticuerpo sólo puede ser administrado cuando existe sobreexpresión de la proteína HER2/neu.

El antineoplásico con menor riesgo en hormonoterapia fue Letrozol, el cual fue prescrito en aquellas pacientes que ya habían recibido algún(os) tipo(s) de quimioterapia

intravenosa, las reacciones adversas que presentaron estas pacientes no ponen en riesgo su vida, por lo que la severidad de estas se consideró como leve.

Las interacciones que se presentaron con el/los medicamento(s) de la quimioterapia y los medicamentos prescritos en premedicación o posmedicación están dirigidas a reducir o eliminar las reacciones adversas provocadas por la quimioterapia.

El tratamiento bajo Paclitaxel tuvo la mejor evaluación costo – riesgo, al igual que Letrozol.

Los tratamientos prescritos a las pacientes de este estudio tuvieron la eficacia adecuada de acuerdo al tipo de cáncer, etapa e inmunohistoquímica que presentaron.

Existió una relación inmunohistoquímica – costo en las pacientes con cáncer de mama de este estudio.

7. ANEXO I. FOLLETO PARA EDUCACIÓN SANITARIA


¿Crees que tú podrías presentar Cáncer de Mama?

Existen condiciones que te predisponen:

- ⊗ Si eres mujer de 40 años.
- ⊗ Si tienes antecedente familiar de Cáncer de Mama en línea materna.
- ⊗ Si nunca te embarazaste o tu primer embarazo fue después de los 30 años.
- ⊗ Si tu primera regla fue antes de los 12 años.
- ⊗ Si tu menopausia apareció después de los 55 años.
- ⊗ Si tomaste hormonas, especialmente después de la menopausia.
- ⊗ Si comes alimentos ricos en grasa.
- ⊗ Si consumes carnes rojas frecuentemente.
- ⊗ Si tomas alcohol en grandes cantidades o fumas mucho.
- ⊗ Si eres gordita (Obesidad).

¿La mejor lucha es una detección temprana?

En México, se registran alrededor de 10 muertes diarias por Cáncer de Mama, el cual constituye la segunda causa de mortalidad femenina por cáncer en las mujeres y su tratamiento es de los más costosos.



Es de importancia fundamental la incorporación del hombre en la detección de esta patología por ser proclive a padecerla, aunque en muy baja proporción, y sobre todo porque puede ser un fuerte motivador en la mujer para que se realice el autoexamen y motor para que se realice los controles necesarios por un profesional.

Sin dejar de olvidar que en principio la patología cancerosa si bien es personal, en el tiempo pasa a ser familiar y social, pues afecta no sólo al que la padece sino a su familia y entorno.

Páginas web recomendadas

Se adjuntan algunas páginas web en español e inglés para aquellas personas que deseen ampliar su información sobre el cáncer de mama.

- ⊗ www.todocancer.org
- ⊗ www.geicam.org
- ⊗ www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno
- ⊗ www.nationalbreastcancer.org/en_espanol
- ⊗ www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/breastcancer.html
- ⊗ www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama.html
- ⊗ www.cancer.org

Recuerda

Tú puedes contribuir a mantener tu salud. Practica la autoexploración una vez al mes y tómate una mastografía al año.

iCuidate!

Elaborado por: pOFFB Alma Soria Arceo
email: almasori@gmail.com

¿Cómo se puede prevenir el cáncer?

La detección temprana ofrece mejores posibilidades de curación; para ello se pueden utilizar tres métodos:

1. Autoexploración

La autoexploración consiste en revisarse los senos mensualmente, entre el séptimo y el décimo día después del inicio de la menstruación (puesto que los senos se encuentran menos sensibles y hay menos actividad hormonal que ocasione ciertos cambios normales en el seno).

En las mujeres postmenopáusicas, la autoexploración debe hacerse el mismo día cada mes.

Inspección

Frente al espejo, observe sus senos, deben estar igual en tamaño, forma y posición de los pezones.



Con las manos en la nuca presione la cabeza. Con los músculos del tórax, alargados proceda como en el caso anterior.



Presionando sus manos contra la cintura, inclínese hacia el frente, con ambos hombros y codos también. Vea si hay alguna nodulación o bulta en el contrario de los senos.



Presione cada pezón para observar si existe alguna secreción.



En posición de pie, levante su brazo izquierdo. Con la punta de los dedos presione y revise su seno. Vea si hay algún cambio o dolor. Repita el procedimiento con el brazo contrario para el otro seno.



Palpación

Acostada, coloque una almohada bajo su hombro ponga su mano derecha bajo la cabeza. Examine el área entera del seno. Use presión ligera, media y firme en cada área del seno. Repita el procedimiento con el brazo contrario para el otro seno.



Usando las puntas de los dedos, sienta su seno en áreas que no sobrepasen el tamaño de una moneda.



Haga círculos en su seno siguiendo en línea espiral hasta el pezón. También en axilas y parte superior del tórax.



Mueva sus dedos en la forma indicada, comenzando a la altura de la axila. También en axilas y parte superior del tórax.



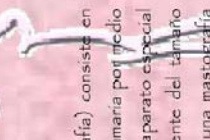
Mueva sus dedos en la forma que indica el dibujo. También en axilas y parte superior del tórax.

El objetivo de la autoexaminación mamaria es identificar algún cambio como retracciones, hundimientos, secreciones (pezón), aspecto de la piel, consistencia, nodulaciones o bultas, lunares, color, etc. Su revisión periódica es importante, así como la práctica de la técnica con supervisión médica.

2. Exploración clínica por personal de salud capacitado

Se recomienda realizarla cada 6 meses a partir de los 25 años. En caso de encontrarse algún tipo de lesión, el médico indicará un ultrasonido mamario.

En mujeres mayores de 40 años, se sugiere hacerse una mastografía cada año.



3. Estudio mastográfico

El estudio mastográfico (o mastografía) consiste en obtener una imagen de la glándula mamaria por medio de rayos X, para lo cual se utiliza un aparato especial llamado mastógrafo. Independientemente del tamaño del busto, es importante practicarse una mastografía anual a partir de los 35 años.

El estudio consiste en lo siguiente: cada seno es colocado en una plataforma y comprimido entre dos platos de acrílico para tomar la imagen. Es un poco molesto tener el seno oprimido, pero se trata de una sensación temporal. Recuerda no aplicar desodorante el día que te tomes una mastografía.



8. ANEXO II. FICHA DE MEDICACION UTILIZADA DURANTE EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

Ficha de Medicación	
Datos generales:	
Nombre: _____	
Edad: _____ años Diagnosticada a los: _____ años Teléfono: _____	
Tipo de cáncer de mama:	
<input type="checkbox"/> Carcinoma in situ <input type="checkbox"/> – Carcinoma lobulillar in situ (LCIS), <input type="checkbox"/> – Carcinoma ductal in situ (DCIS) <input type="checkbox"/> Carcinoma ductal infiltrante (o Invasivo [IDC]) <input type="checkbox"/> Carcinoma lobulillar infiltrante (o Invasivo [ILC])	
Estadificación: _____	
Factores de riesgo:	
<p><u>Factores menstruales</u> Edad de la menarca: _____ años Edad de la menopausia: _____ años</p> <p><u>Factores reproductivos</u> Edad del primer parto: _____ años Edad del ultimo parto: _____ años G: _____ Para: _____ A: _____ C: _____</p> <p><u>Lactancia</u> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p><u>Factores dietarios</u> <input type="checkbox"/> Dieta alta en grasas de origen animal <input type="checkbox"/> Sobrepeso</p> <p><u>Exposición a tóxicos</u> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p><u>Tabaco</u> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p>	<p><u>Consumo de alcohol</u> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p><u>Antecedentes Genéticos</u> Tipo de cáncer y parentesco: _____ Tipo de cáncer y parentesco: _____ Tipo de cáncer y parentesco: _____ Tipo de cáncer y parentesco: _____</p> <p><u>Uso de anticonceptivos orales</u> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p><u>Terapia de reemplazo hormonal</u> <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No</p> <p><u>Radiación</u> <input type="checkbox"/> De tórax por cánceres anteriores <input type="checkbox"/> De tórax por afecciones médicas</p>

Pruebas tumorales:		
<p style="text-align: center;">Receptor de estrógeno</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo </div> </div>	<p style="text-align: center;">Receptor de progesterona</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo </div> </div>	<p style="text-align: center;">HER-2/neu</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo </div> </div>
Reacciones adversas de la Quimioterapia:		
<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vómito <input type="checkbox"/> Emesis <input type="checkbox"/> – Aguda <input type="checkbox"/> – Tardía <input type="checkbox"/> – Anticipatorio </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> Nefrotoxicidad <input type="checkbox"/> Hepatotoxicidad <input type="checkbox"/> Cardiotoxicidad <input type="checkbox"/> Alopecia <input type="checkbox"/> Hiperpigmentación </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> Mielosupresión <input type="checkbox"/> – Neutropenia <input type="checkbox"/> – Trombocitopenia <input type="checkbox"/> – Anemia <input type="checkbox"/> – Leucopenia <input type="checkbox"/> – Linfopenia </div> </div>	<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> Mucositis <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Necrosis tisular <input type="checkbox"/> – Irritación <input type="checkbox"/> – Necrosis </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> Hipersensibilidad <input type="checkbox"/> – Urticaria <input type="checkbox"/> – Rash <input type="checkbox"/> – Broncoespasmo <input type="checkbox"/> – Agitación <input type="checkbox"/> – Ansiedad <input type="checkbox"/> – Hipotensión <input type="checkbox"/> – Dermatitis </div> </div>	<p style="text-align: center;">Neurotoxicidad</p> <div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> <u>Cerebro:</u> confusión , pérdida de memoria delirio, psicosis, convulsiones </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> <u>Nervios periféricos sensoriales:</u> Adormecimiento, comezón/hormigueo, disminución de la sensibilidad, dolor abdominal, ataxia </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> <u>Nervios periféricos motores:</u> debilidad muscular </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> <u>Sistema autonómico:</u> incontinencia urinaria, dolor cólico, estreñimiento </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> <u>Nervios craneales:</u> Visión borrosa, ceguera, parálisis facial, disminución de la audición, vértigo, disfagia </div> </div>
Medicación prescrita para contrarrestar las reacciones adversas:		
<div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 5px;"> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Anzemet, Kytril, Zofran, Motival, Navobán, Aloxi, Emend, Onicit </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Decadrón, Alin, Decorex, Solu-merol, Microsona, Nositrol, Nutracort </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Pimperán, Prepulsid </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Largactil </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Inapsina, Haldol </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Valium, Ativan </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Benadryl, Imodium, Lomotil, Clorotrimeton </div> <div style="display: flex; gap: 5px;"> <input type="checkbox"/> – Losec, Pantozol </div> </div> <p>Otros: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>		
Automedicación:		
<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>		

9. BIBLIOGRAFIA

1. Lostao Lourdes, *Detección precoz del cáncer de mama. Factores asociados a la participación en un programa de screening*. 2001, España: Díaz de Santos.
2. A. Senra Varela, *El cáncer. Epidemiología, etiología, diagnóstico y prevención*. 2002, España: Harcourt.
3. Todocancer.Org. Aecc (Asociación Española Contra El Cáncer), *Tasas mundiales*. Fecha de consulta 20-04-2007: <http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Estadistica/tasas+mundiales/Tasas+mundiales.htm>.
4. M. Pollán, *Cáncer de mama en mujeres y ocupación: revisión de la evidencia existente*. Gaceta Sanitaria, 2002. **15**(4): p. 3-22.
5. Pasqualini Jorge R., *Breast cancer. Prognosis, treatment, and prevention*. 2002, EUA: Marcel Dekker, Inc.
6. Eduardo César Lazcano-Ponce, Olga López-Ríos, Víctor Tovar-Guzmán and Mauricio Hernández-Avila, *La epidemia de cáncer de mama en México. ¿Consecuencia de la transición demográfica?* Salud pública de México, 1997. **39**(4): p. 1-7.
7. Antoni Font and Eva Rodríguez, *Eficacia de la terapia de grupo en cáncer de mama: variaciones en la calidad de vida*. Psicooncología, 2004. **1**(1): p. 67-86.
8. Ministerio De Salud, *Guía clínica cáncer de mama en personas de 15 años y más*. 1a ed. 2005, Santiago: Minisal.
9. Peretta Marcelo Daniel, *Reingeniería farmacéutica. Principios y protocolos de atención del paciente*. 2da ed. 2005, Buenos Aires, Argentina: Medica Panamericana.
10. María José Faus Dader and Francisco Martínez Romero, *La atención farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos , necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha*,. Pharmaceutical Care. España, 1999. **1**: p. 52-61.
11. Atención Farmacéutica En Internet. Fecha de consulta 30-04-2007: http://www.atencion-farmaceutica.com/atencion_farmaceutica.htm.
12. Fundacion Pharmaceutical Care, *Atención Farmacéutica*. Fecha de consulta 05-05-2007: <http://www.pharmaceuticalcare.org/contenido.php?mod=estatico&menu=1.4&contenido=atencionfarmaceutica>.

13. Sociedad Española De Farmacia Hospitalaria, *Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Fecha de consulta 30-04-2007: http://sefh.interquias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-1.pdf.
14. Portal De Farmacia. Organización Farmacéutica Colegial., *Desarrollo Metodológico*. Fecha de consulta 30-04-2007: [www.portalfarma.com/.../voDocumentos/73CCC188B3FEE9D9C1256C4B00398D49/\\$File/4_DESARROLLO_METODOLOGICO.pdf](http://www.portalfarma.com/.../voDocumentos/73CCC188B3FEE9D9C1256C4B00398D49/$File/4_DESARROLLO_METODOLOGICO.pdf).
15. Peretta Marcelo Daniel and Ciccía Graciela, *Reingeniería de la práctica farmacéutica. Guía para implementar atención farmacéutica en la farmacia*. 1998, Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
16. Hall Ramírez Victoria, *Atención farmacéutica. Seguimiento del tratamiento farmacológico*. 2003: Centro Nacional de Información de Medicamentos.
17. *Farmacia profesional. Consenso sobre atención farmacéutica. Dirección general de farmacia y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ars Pharmaceutica*, 2001. **42**(3-4): p. 221-241.
18. Digest De Información Científica Atención Farmacéutica, *Seguimiento Farmacoterapéutico Personalizado*. Fecha de consulta 09-05-2007: <http://www.dicaf.es/casos/sft.pdf>.
19. Gobierno De Canarias. Consejería De Sanidad., *Cumplimiento Terapéutico* Fecha de consulta 08-05-2007 http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/6/6_1/cardiovascular/pdf/ANEXO_VIII_CUMPLIMIENTO_T.pdf.
20. Sociedad Cubana De Farmacología., *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. Fecha de consulta 09-05-2007: <http://www.scf.sld.cu/pdf/noticias/farmacovig.pdf>.
21. The Uppsala Monitoring Centre, *Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia*. Fecha de consulta 10-05-2007: www.who-umc.org/graphics/4808.pdf.
22. Wikipedia. La Enciclopedia Libre, *Cáncer*. Fecha de consulta 08-05-2007: <http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer>.
23. Instituto Nacional Del Cáncer. Institutos Nacionales De La Salud, *Entendiendo al Cáncer y Temas Relacionados*. Fecha de consulta 08-05-2007: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/entendiendo/cancer/allpages>.
24. Mariscal Martínez Antonio, *Detección precoz del cáncer de mama*. Medicina Clínica, 1997. **108**(20): p. 779-780.

25. Rodríguez Cuevas Sergio A. and Capurso García Marino, *Epidemiología del cáncer de mama*. Ginecología y Obstetricia de México, 2006. **74**(11): p. 585-593.
26. Medlineplus. Información De Salud Para Usted., *Cáncer*. Fecha de consulta 30-04-2007: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001289.htm>.
27. Mch Neighborhood, *Do you have cancer in your family? Cancer genetic counseling may be helpful to you*. Fecha de consulta 07-05-2007: mchneighborhood.ichp.edu/pacnorgg/media/CANCER.pdf.
28. Todocancer.Org. Aecc (Asociación Española Contra El Cáncer), *El cáncer*. Fecha de consulta 09-05-2007: <http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/El+c%C3%A1ncer/>.
29. Elmundo.Es, *Todo sobre el cáncer*. Fecha de consulta 30-04-2007: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/dieta0.html>.
30. Shirley E. Otto, *Enfermería Oncológica*. 3ra ed. 1999, Madrid, España: Harcourt Brace.
31. Cancer - Oncología - Libros Gratis Online, *Grado de un tumor: preguntas y respuestas*. Fecha de consulta 15-05-2007: www.medicinainformacion.com/oncologia_libros.htm.
32. Cancer - Oncología - Libros Gratis Online, *Marcadores tumorales*. Fecha de consulta 15-05-2007: www.medicinainformacion.com/oncologia_libros.htm.
33. The Cancer Council Victoria, *Tratamiento del cáncer*. Fecha de consulta 21-04-2007: <http://www.cancervic.org.au/cancer1/multilingualInformation/spanish.htm>.
34. Elmundo.Es, *Terapias contra el cáncer*. Fecha de consulta 29-04-2005: <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2003/11/terapias/quimioterapia5.html>.
35. Delgado Bueno Santiago and Tejerina Armando, *Medicina legal en patología mamaria*. 2002, Madrid, España: Fundación Tejeina. Díaz de Santos.
36. Fefoc (Fundación Para La Educación Y La Prevención Sobre El Cáncer), *Lo que necesita saber sobre cancer de mama*. Fecha de consulta 16-03-2007: www.fefoc.org/educacion/publicaciones_fefoc/pdfs/loque.pdf.
37. I. Bland Kirby and M. Copeland Edward, *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. 2da ed. Vol. I. 2000, Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
38. Wikipedia. La Enciclopedia Libre, *Cáncer de mama*. Fecha de consulta 07-03-2007: http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer_de_mama
39. Philip Rubin, *Oncología Clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes*. 8a ed. 2003, España: Saunders.

40. Cancer - Oncología - Libros Gratis Online, *Cáncer del seno. Guías de tratamiento para pacientes*. Fecha de consulta 15-05-2007: www.medicinainformacion.com/oncologia_libros.htm.
41. Hernández Muñoz Gerardo, T. L. Bernardello Edgardo and Aristodemo Pinotti José, *Cáncer de mama*. 1998, Venezuela: McGraw-Hill Interamericana.
42. Engel June, *El libro del pecho sano. Todo lo que necesitas saber para cuidarte y prevenir*. 2004, España: Paidós.
43. Carswell Elizabeth, *Cáncer mamario. El reto de hoy*. 2002, México: Trillas.
44. M.D. Mark H. Beers, Y Robert Berkow, M.D. , *El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento* 10a en español, correspondiente a la 17a edición original ed. 1999, Madrid, España: Ediciones Harcourt, S. A.
45. Medlineplus. Información De Salud Para Usted., *Cáncer de mama*. Fecha de consulta 05-03-2007: www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000913.htm
46. Elmundo.Es, *Cáncer de mama*. Fecha de consulta 08-03-2007: www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama.html.
47. Hernández Muñoz Gerardo, T. L. Bernardello Edgardo, Aristodemo Pinotti José and S. D. Barros Alfredo, *Tratamiento conservador en cáncer de mama*. 2002, Colombia: McGraw-Hill Interamericana.
48. J.A. Vassallo and E. Barrios, *Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer*. 2003, Montevideo, Uruguay: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.
49. Sociedad Argentina De Mastología, *Algunos Datos acerca del Cáncer de Mama*. Fecha de consulta 25-05-2007: http://www.samas.org.ar/index.php?option=com_content&task=view&id=248&Itemid=41.
50. Instituto Nacional Del Cáncer. Institutos Nacionales De La Salud, *Cáncer del seno (mama)* Fecha de consulta 08-03-2007: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno>
51. *LAS MUJERES Y EL CÁNCER DE MAMA. Información para mujeres afectadas*. 3a ed. 2004, Barcelona, España.: Servei Català de la Salut. Institut Català d'Oncologia.
52. Mednews Treatment Statement for Patients.Nacional Cancer Institute, *Cáncer del seno (mama)*. Fecha de consulta: 12-05-2007: www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000256762.html

53. Rockville Md, *Las primeras etapas del cáncer de seno ¿Cuáles son sus opciones si tiene que operarse?* 2005, EUA: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
54. University of Virginia, *La Salud del Seno. Tratamiento Quirúrgico para el Cáncer del Seno.* Fecha de consulta: 12-05-2007: www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/adult_breast_sp/surgery.cfm.
55. Enfermeria21.Com, *Farmacología antineoplásica.* Fecha de consulta: 01-06-2007: <http://www.enfermeria21.com/Generalitats/ficheros/verFichero.php?NzAwMjU4ODU%3D>.
56. Who Essential Medicines Library - Emlib. Formulario Modelo De La Oms 2004, *Antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos utilizados en los cuidados paliativos.* Fecha de consulta: 01-06-2007: mednet3.who.int/EMLib/wmf/Spanish/pdf/Sec8-04.pdf.
57. Rincón Del Vago., *Antineoplásicos.* Fecha de consulta: 01-06-2007: <http://pdf.rincondelvago.com/antineoplasicos.html>.
58. Tu Enfermeria .Net :: Tu Portal De Enfermeria, *Antineoplásicos.* Fecha de consulta: 01-06-2007: www.tuenermeria.net/modules.php?op=modload&name=Downloads&file=index&req=getit&lid=60.
59. Plm, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* 50a ed. 2004, México, D.F.: Thomson. PLM.
60. *Vademécum Farmacéutico IPE: Versión Digital.* 2002, México, D.F.: IPE (Información Profesional Especializada)
61. Castro Núñez Inés, Echarri Arrieta Eduardo, Ferriols Lisart Francisco, García Silva Ana, Martínez Cutillas Julio, Oliveras Arenas María and De Puig De Cabrera Emilia, *Medicamentos Citostáticos.* 4a Edición Electronica ed. 2006, Madrid, España: S.E.F.H. (Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales).
62. Fundación Femeba, *Quimioterapéuticos Antineoplásicos.* Fecha de consulta: 06-06-2007: www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/pdf_formulario/cap18rt.pdf.
63. H.W. Griffith, *Guia para el uso de medicamentos.* 9a ed. Vol. 1 y 2. 1993, México: Interamericana McGraw-Hill.
64. Plm, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* 52a ed. 2006, México, D.F.: Thomson. PLM.
65. Flórez Jesús, *Farmacología humana.* 3a ed. 1997, Barcelona, España: MASSON, S.A.

66. Cancer - Oncología - Libros Gratis Online, *Guía de cuidados para mujeres mastectomizadas*. Fecha de consulta 15-05-2007: www.medicinainformacion.com/oncologia_libros.htm.
67. Secretaría De Salud., *Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de la mama*. 2002.
68. Ministerio De Salud Pública Y Asistencia Social.Gerencia De Atención Integral En Salud a La Mujer Y La Niñez, *GUÍA TÉCNICA DE PREVENCIÓN Y CONTROL DEL CÁNCER DE MAMA* 2006, El Salvador.
69. *Cáncer de mama*. Práctica Médica Efectiva. Subsecretaría de prevención y control de enfermedades, 1999. 1(1): p. 1-4.
70. Inc. American Cancer Society, *What Are the Risk Factors for Breast Cancer?* Fecha de consulta 16-04-2008 www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_2X_What_are_the_risk_factors_for_breast_cancer_5.asp.
71. Environmental Health Perspectives (Ehp), *Secondhand Suspicions: Breast Cancer and Passive Smoking*. Fecha de consulta 16-04-2008: <http://www.ehponline.org/members/2007/115-3/focus.html>.
72. National Cancer Institute, *Oral Contraceptives and Cancer Risk: Questions and Answers*
Fecha de consulta 16-04-2008: www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/oral-contraceptives.
73. Health Canada, *Benefits and risks of hormone replacement therapy (estrogen with or without progestin)* Fecha de consulta 16-04-2008: www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/med/estrogen_e.html.