



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS

**FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES
CLÍNICAS ASOCIADAS A LA ADMINISTRACIÓN
DE TAMOXIFENO EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de
especialista en: ginecología y
obstetricia.

P R E S E N T A
E I

DR. SAÚL GUZMÁN LAGUNA

ASESOR:
DR. FERNANDO E. MAINERO RATCHELOUS
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGÍA DE MAMA
HGO No 4 "LUIS CASTELAZO AYALA"



MÉXICO, D.F. 2005



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

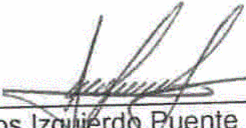
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS


Frecuencia de manifestaciones clínicas asociadas a la administración de
tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama

VoBo

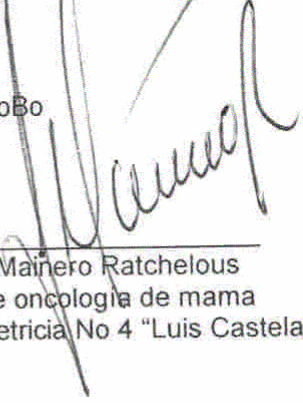

Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente
Director general

Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala"

VoBo


Dr. Gilberto Tena Alavez
Director de Educación e Investigación
Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala"

VoBo


Dr. Fernando E. Mainero Ratchelous
Jefe de servicio de oncología de mama
Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala"

AGRADECIMIENTOS

La gratitud es una virtud que engrandece al ser humano, y debe demostrarse en toda circunstancia y hacia todas las personas que contribuyen de cualquier manera en la superación de todo individuo, institución, comunidad o de la humanidad, en este caso particular quiero agradecer de manera muy especial a las siguientes personas.

Al Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous por su desinteresada disposición para la enseñanza de los extensos conocimientos y experiencia que tiene en oncología de mama, por su gran capacidad para las relaciones humanas, por su disposición para el trabajo asistencial y de investigación, todo lo cual me ha servido como ejemplo, y por aceptar asesorarme en el presente trabajo.

También agradezco a los doctores Juan Carlos Martínez Chequer, Sebastián Carranza Lira, Uriban Israel Aguilar Gallegos, Marco Antonio Buenrostro Pineda, Abel Bernechea Miranda, Juan Manuel Vargas Solano y Gilberto Tena Alavez.

A mis padres Baldomero y Antonia, mi esposa Elvia y mis hijos Saúl y Nadia Jaquelin por el apoyo moral que me brindaron.

A mis compañeros y amigos José de Jesús Vázquez Velásquez, Adriana Pedrero, Guillermo Sánchez Huerta y Hortensia Alvarado.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de contenidos.....	II
Agradecimientos.....	III
Resumen.....	IV
Introducción.....	1
Antecedentes científicos.....	2
Farmacología y propiedades farmacológicas.....	4
Planteamiento del problema.....	10
Definición operacional de las variables.....	10
Justificación.....	13
Objetivos del estudio.....	14
Hipótesis.....	14
Material y Métodos.....	15
Universo de trabajo.....	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	15
Criterios de eliminación.....	16
Aspectos éticos.....	16
Descripción del programa de trabajo.....	16
Ámbito geográfico.....	17
Recursos humanos.....	17
Análisis y presentación de los resultados.....	17
Resultados.....	18

Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Índice de Anexos	
Anexo1	26
Cuadro 1 frecuencia de manifestaciones clínicas.....	27
Cuadro 2 Síntomas más frecuentes.....	28
Cuadro 3 Edad de las pacientes estudiadas con cáncer de mama.....	29
Cuadro 4 Tiempo de tratamiento.....	30
Cuadro 5 Menopausia al inicio del tratamiento	31
Cuadro 6 Quimioterapia de las pacientes con cáncer de mama.....	32
Cuadro 7 Radioterapia de las pacientes con cáncer de mama.....	33
Cuadro 8 Enfermedades concomitantes de las pacientes con cáncer.....	34
Cuadro 9 Tratamiento concomitantes de las pacientes de cáncer.....	35

RESUMEN

El presente estudio se realizó en el servicio de oncología de mama del hospital de ginecobstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" del IMSS en México D.F. para evaluar las manifestaciones clínicas secundarias al uso de tamoxifeno como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama, a dosis de 20 mg diarios.

Es un estudio transversal, observacional, descriptivo y no controlado, en el cual se incluyeron a 196 pacientes. Mediante entrevista telefónica o personal se investigó sobre síntomas o efectos secundarios asociados a tamoxifeno en función a variables como edad, tiempo de tratamiento, menopausia, quimioterapia, radioterapia, enfermedades y tratamientos asociados.

El tamoxifeno es considerado como un modulador por su efecto antiestrogénico, a este se atribuye su efecto protector en mama; y estrogénico, por su acción sobre endometrio, hueso y lípidos séricos.

Observamos que el tamoxifeno provoca sintomatología en aproximadamente una quinta parte de las pacientes, los más frecuentes en orden decreciente son bochornos, aumento de peso, irritabilidad, cefalea, pérdida de la libido y malestar estomacal, el síntoma menos frecuente observado en este estudio es el sangrado genital anormal, pero éste es la causa principal de abandono del tratamiento. El síntoma que se observa con mayor severidad es la disminución de la libido seguido de enrojecimiento facial y bochornos.

INTRODUCCIÓN

El tamoxifeno es actualmente el medicamento más utilizado como adyuvante para el tratamiento del cáncer de mama, por sus propiedades antiestrogénicas; sin embargo éstas y su acción estrogénica, ocasionan efectos secundarios los cuales se manifiestan como bochornos, enrojecimiento facial, síntomas digestivos, efectos tromboembólicos, disminución de la libido, entre otros; así como un riesgo incrementado para cáncer de endometrio. También tiene efectos benéficos como disminución del colesterol circulante y efectos favorables sobre el hueso.

Se han estudiado poco las manifestaciones clínicas asociadas al tamoxifeno, en nuestro medio no se encontraron estudios al respecto.

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia y prevalencia de cada uno de los síntomas asociados al uso de tamoxifeno como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama, con relación a variables como edad, tiempo de tratamiento, menopausia, quimioterapia, radioterapia, enfermedades y tratamientos asociados y si estos síntomas son causa de abandono del tratamiento o incrementa el riesgo de patología que signifique mayor riesgo que beneficio como el cáncer de endometrio.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En 1958 Lerner y colaboradores describieron las propiedades del primer antiestrógeno no esteroideo, el etamoxitriphenol (MER 25), e inauguraron una nueva era en el tratamiento del cáncer de mama. Subsiguientemente se desarrollo el tamoxifeno (ICI46.474, Nolvadex), que inicialmente fue evaluado como agente antifertilidad en ratas y que hoy representa el tratamiento endocrino de elección para el cáncer de mama. La droga permite obtener un control efectivo de aproximadamente la tercera parte de todos los canceres de mama y alrededor del 80% de los cánceres de mama con receptores de estrógeno positivo y receptor de progesterona positivo. ¹

En ocasiones las pacientes tratadas con tamoxifeno presentan síntomas neurológicos inespecíficos por ejemplo depresión, cefalea, insomnio, fatiga, irritabilidad o mareo, episodios tromboembólicos o alteraciones visuales secundarias a una neuritis óptica, una retinopatía o un edema macular. Síntomas digestivos como nausea o diarrea y fenómenos alérgicos.

El tamoxifeno también induce una disminución significativa del nivel de colesterol circulante sobre todo el colesterol LDL.

Durante los últimos años varias comunicaciones de casos y resultados de ensayos clínicos asociaron la administración de tamoxifeno con una incidencia aumentada de cáncer de endometrio. Varios análisis de estos datos permitieron llegar a la conclusión de que durante el tratamiento con tamoxifeno tiene lugar un aumento apenas modesto de la incidencia de carcinoma de endometrio, es decir 2/1000

mujeres tratadas con tamoxifeno por año versus 1/1000 mujeres por año en la población de riesgo normal.

En un estudio de 140 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con ganglios negativos, en remisión (promedio de la menopausia 9.3 años) enroladas en un estudio de toxicidad aleatorizado placebo control.

Las pacientes que recibieron tamoxifeno reportaron síntomas vasomotores de moderados a severos en 4% más frecuente que los sujetos con placebo. Los efectos secundarios reportados persistentemente fueron vasomotores, ginecológicos y otros, en un 48% para las pacientes con tamoxifeno y de 21% para las pacientes con placebo, esta cuidadosa colección de datos sugiere significativa percepción de síntomas “costo”.

Los datos acerca de los efectos secundarios del tamoxifeno solo, están dispersos; se encontró alta frecuencia de síntomas moderados y severos.

Los síntomas incluyeron bochornos, enrojecimiento facial, síntomas ginecológicos (uno o más de los siguientes: descarga vaginal, irritación o sangrado), fatiga, dolor articular, malestar estomacal, náusea, depresión o cefalea.

Casi la mitad de las tratadas con tamoxifeno reportaron síntomas de moderados a severos, la magnitud de esta toxicidad y su impacto en el bienestar psicológico demanda el entendimiento de los clínicos y la discusión con los pacientes sobre los costos beneficio de la terapia con tamoxifeno.²

El tamoxifeno aumenta la síntesis de anticuerpos, incrementa la actividad de las células killer naturales, inhibe la proteinasa C y la AMP fosfodiesterasa

dependiente de la calmodulina, inhibe la angiogénesis y reduce la síntesis de nitrógeno del cáncer de mama, como el factor de crecimiento insulínico I (IGF-I), el factor de crecimiento transformador alfa (TGF α); el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)³

Farmacología y propiedades farmacológicas

El componente administrado a las pacientes es trans-tamoxifen (como la sal citrato), por que este isómero tiene mayor afinidad por los receptores estrogénicos que el isómero cis, estos receptores tienen factores de transcripción nuclear presentes en la mama normal y en otros tejidos y en 60 a 70% en cánceres de mama.

El trans-tamoxifen no tiene solo propiedades antiestrogénicas, también tiene propiedades estrogénicas, dependiendo la especie del tejido y el gene, las drogas como el tamoxifeno son propiamente referidas como moduladores selectivos de receptores estrogénicos debido a sus múltiples actividades, la base molecular de estas propiedades es poco entendida pero la actividad agonista estrogénica puede explicar sus efectos favorables sobre el hueso y concentración de lípidos séricos y su habilidad para estimular el endometrio, su actividad antagonista estrogénica en el tejido mamario se debe a su habilidad para inhibir el crecimiento del tumor.

Los metabolitos mayores del tamoxifeno en humanos son N desmetiltamoxifen y trans-4-hidroxitamoxifeno.

El tamoxifeno es rápidamente absorbido después de administración oral, su vida media sérica y de sus metabolitos mayores están en rangos de 7 a 14 días permitiendo su administración una vez al día, la dosis usual es de 20 mg al día en tratamiento a largo plazo la concentración de tamoxifeno y sus metabolitos en suero permanecen constantes por diez años, la reducción de su biodisponibilidad no es causa de resistencia adquirida a la droga. El tamoxifeno puede ser detectado en el suero por varias semanas y en el tejido del tumor por varios meses después de que el tratamiento es suspendido, como resultado algunos meses después de que el tratamiento con tamoxifeno es suspendido ligando ligadura de receptores estrogénicos en tejido tumoral pueden dar resultados falsos negativos por que el receptor está ocupado por la droga, el tamoxifeno se metaboliza principalmente en el hígado y se elimina predominantemente en las heces.

Las concentraciones séricas de tamoxifeno varían ampliamente de paciente a paciente, sin embargo la respuesta al tratamiento no está relacionada con las concentraciones séricas y dosis mayores de 20 mg no son más efectivas que esta dosis.

El tamoxifeno incrementa la acción de la warfarina por competencia con su enzima metabolizadora, el citocromo P450 3 A 4 una circunstancia que puede conducir a sangrado potencial, así pacientes que reciben tamoxifeno deben recibir menos warfarina. La eritromicina, ciclosporina, defedipina y ditiagem pueden inhibir el metabolismo del tamoxifeno por un mecanismo similar.

El nivel de receptores estrogénicos debe ser medido en todos los casos de cáncer de mama esto es usualmente hecho por un ensayo ligando-ligadura, inmunoensayo enzimático o análisis inmunohistoquímico.

El tamoxifeno es un fármaco muy bien tolerado y solo en casos raros es necesario interrumpir el tratamiento debido a la toxicidad asociada. Los efectos colaterales más frecuentes consisten en rubores calientes, los cuales son bien tolerados en la mayoría de los casos, otros efectos secundarios consisten en náusea, vómito, aumento de peso corporal, y sangrado o secreciones vaginales.⁴

Se ha demostrado que el tamoxifeno en el endometrio humano in vivo tiene un efecto agonista al estradiol como evidencia para la activación de receptores de estrógeno y la regulación de ambos receptores, de estrógeno y progesterona.

Estos hallazgos indican que el endometrio postmenopáusico es sensible al tamoxifeno. Se ha reportado estimulación de células cancerosas en el endometrio, así como carcinoma endometrial en animales de laboratorio. En ausencia de estrógenos, el endometrio promueve el crecimiento de células endometriales pero con la presencia de estradiol el crecimiento se inhibe. Las acciones de tamoxifeno por largo tiempo en el útero humano no son claras, se ha informado que tiene ambos efectos, estimulador e inhibidor en el endometrio, inicialmente se documentó que produce cambios estrogénicos en el epitelio vaginal de pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama por incremento en el índice cariopicnotico. También se ha reportado que la hiperplasia endometrial se presenta en pacientes postmenopáusica con cáncer de mama que han sido tratadas continuamente con la droga, así mismo se describen diferentes tipos de

pólipos endometriales en pacientes que recibieron tamoxifeno: pedunculados, esferoides, cilíndricos y lisos, o bien únicos o múltiples y que a la microscopia presentan estroma de tejido fibroso denso edematoso con pared engrosada con cambios vasculares, focos de células inflamatorias, glándulas endometriales con dilatación quística y áreas pequeñas de necrosis del estroma, documentándose reacciones semejantes a la decidua en pacientes que utilizaron tamoxifeno y acetato de megestrol. También se describen casos de miomatosis y adenomiosis en pacientes tratadas con el medicamento.⁵

La primera evaluación clínica preliminar con el tamoxifeno para el tratamiento del cáncer de mama avanzado fue llevada a cabo por Cole y cols., en Christie Hospital de Manchester. La eficacia del tamoxifeno demostró ser similar a la de los andrógenos o los estrógenos en altas dosis reducidas y observó que los efectos colaterales eran insignificantes.

Este fármaco fue aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento del cáncer metastático RE positivo y el cáncer de mama metastático en hombres.⁶

En un estudio sobre terapia adyuvante con tamoxifeno se consideraron varias variables como las características sociodemográficas incluyendo la edad, estado de salud, estado emocional, aspectos relacionados con el cáncer de mama y su tratamiento primario y por último el proceso de elegir el tratamiento. El tamoxifeno había sido tomado por el 65%, pero solo el 88% proporciono información relacionada con sus efectos colaterales, 63% reportaron al menos un efecto colateral, en el 45% bochornos, 16% vaginitis, 13% retención de líquidos, 15%

depresión, 7% náusea, 5% fatiga, 2% tromboflebitis, 2% problemas relacionados con la visión, 2% sangrado vaginal y 17% otros efectos, 37% no reporto efecto relacionado con los efectos colaterales del uso del tamoxifeno.

Las pacientes mayores de 75 años de edad y las que tenían un mejor estado de salud y emocional se observó que tenían menores efectos adversos, el nivel educacional tuvo también relación con un mayor reporte de efectos adversos.

El efecto colateral observado con mayor frecuencia fueron los bochornos.

En general las personas mayores toleran de mejor manera los tratamientos para el cáncer que las personas jóvenes.

Los efectos individuales que tuvieron significancia y que orillaron a la suspensión del medicamento fueron: depresión, náusea, efectos visuales y sangrado vaginal.⁷

Hay poca literatura que compare la percepción de pacientes en términos de efectos colaterales, los cuales no son médicamente serios pero que afectan la calidad de vida de las pacientes, este estudio sugiere que las pacientes experimentan significativa morbilidad con tamoxifeno pero lo toleran por sus efectos benéficos. Los efectos estrogénicos del tamoxifeno producen otras acciones potencialmente benéficas, particularmente en las mujeres postmenopáusicas, la incidencia de enfermedad isquémica y de osteoporosis puede ser reducida, hay un pequeño pero significativo riesgo de cáncer de endometrio y también se puede incrementar el riesgo de enfermedad tromboembólica y toxicidad ocular.

Se realizó un cuestionario que incluía preguntas sobre la percepción, prevalencia y severidad de síntomas debidos a tamoxifeno con los siguientes resultados: los síntomas que afectaron al 39% al 66% de las pacientes fueron: bochornos, ganancia de peso, sudores nocturnos, hinchazón, irritabilidad y pérdida de la libido, menos comunes fueron (24% a 39%), vértigo, descarga o sequedad vaginal, cambios de carácter, sensibilidad mamaria y cefalea; síntomas raros fueron: dispareunia, sudor frío, diarrea, sangrado vaginal y vomito.⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hay poca literatura sobre la percepción de efectos secundarios que tienen las pacientes en terapia adyuvante con tamoxifeno para cáncer de mama. En nuestro medio no se encontró literatura al respecto.

El tamoxifeno fue aprobado en los 70s para tratamiento de cáncer de mama metastático y en los 80s como terapia adyuvante, su uso como tratamiento a largo plazo ha permitido identificar la aparición de efectos secundarios los cuales en un alto porcentaje no son graves pero afectan la calidad de vida de las pacientes y en algunos casos son causa de abandono del tratamiento.

¿Cuál es la frecuencia de efectos adversos por tamoxifeno en nuestra población de estudio?

¿Cuáles son los efectos más comunes?

¿Estos efectos secundarios son causa de abandono del tratamiento?

¿Son mas frecuentes en mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas?

Estas son algunas de las interrogantes que se tratará de contestar con esta investigación.

Definición operacional de las variables

Los síntomas se evaluarán como variables dicotómicas, con si o no y en caso de síntomas preexistentes se tomara como efecto por el tamoxifeno si la percepción

del síntoma se incrementa al doble, es decir de manera significativa. Se definirá para fines de este estudio a las variables de la siguiente manera:

a) bochornos es la sensación de calor súbito y de intensidad variable frecuentemente acompañado de sudoración , en todo el cuerpo.

b) enrojecimiento facial, la sensación de calor, acompañada de enrojecimiento localizado únicamente a la cara.

c) aumento de peso, el incremento ponderal manifestado objetivamente mediante la balanza o subjetivamente mediante la talla en la ropa.

d) hinchazón el incremento de volumen predominantemente en las zonas declives como pies, tobillos etc.

e) Sangrado genital anormal, el sangrado que se presenta fuera del ciclo menstrual y de características físicas y en volumen que no correspondan con la menstruación habitual.

f) descarga vaginal, la secreción vaginal serosa en mayor cantidad que la habitual para cada paciente y que no produzca síntomas locales.

g) sequedad vaginal, la ausencia de flujo vaginal lubricante habitual y que produzca malestar o incomodidad.

h) sudores nocturnos, la presencia de sudoración nocturna sin causa aparente manifiesta.

i) pérdida de libido, falta de deseo sexual.

j) cefalea, dolor de cabeza sin otra causa aparente manifiesta.

k) dispareunia, dolor o malestar durante las relaciones sexuales, específicamente durante la penetración.

l) malestar estomacal; sensación de incomodidad abdominal.

m) náusea, sensación de vomito.

n) problemas de visión, se refiere a la disminución de la agudeza visual, visión borrosa o defectos en el enfoque de los objetos.

Se agrupara a las pacientes de acuerdo al tiempo de tratamiento, de la siguiente manera: 1 a 12 meses, 13 a 36 meses y 37 a 60 meses, para evaluar los efectos secundarios en diferentes periodos de uso de tamoxifeno.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio es de tipo transversal, observacional, descriptivo y no controlado.

Se conoce que el tamoxifeno produce toxicidad subjetiva o efectos secundarios, sin embargo en nuestro medio no se conoce la frecuencia, distribución y consecuencias de los mismos, por tal motivo conocer estos datos sería útil para el manejo oportuno y adecuado de las pacientes.

También se pretende que el estudio sirva como base o referencia para protocolos de investigación prospectivos los cuales permitan una evolución en el conocimiento de los efectos secundarios del tamoxifeno, en la población manejada con tratamiento adyuvante a largo plazo.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Identificar aparición y prevalencia de toxicidad subjetiva en mujeres en tratamiento adyuvante con tamoxifeno, para cáncer de mama, su frecuencia, cuales son las más comunes y si provocan abandono del tratamiento.

HIPÓTESIS

No requiere por tratarse de un estudio descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de trabajo

Se incluirán pacientes tratadas durante los meses de noviembre y diciembre del 2003, además de las existentes en una base de datos del servicio de oncología de mama del hospital de gineco obstetricia No. 4 “ Luis Castelazo Ayala” del IMSS, todas en tratamiento adyuvante con tamoxifeno en dosis de 20 mg diarios, sin incluir la etapa clínica del cáncer de mama.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes en tratamiento adyuvante con tamoxifeno a dosis de 20 mg diarios por periodos de 1 a 60 meses.
- 2.- Sin datos de recurrencia o enfermedad metastático actual.
- 3.- Premenopáusicas o postmenopáusicas.
- 4.- No ooforectomizadas.
- 5.- Pacientes que deseen participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes con datos de recurrencia o enfermedad metastática actual.
- 2.- Pacientes con enfermedades mentales como depresión, ansiedad angustia, etc.
- 3.- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Criterios de eliminación

1.- Pacientes que hayan suspendido el tamoxifeno temporal o definitivamente.

Aspectos éticos

A todas las pacientes se les informará detallada y ampliamente de la naturaleza del estudio, de que los datos proporcionados se utilizaran de manera confidencial y únicamente con propósitos estadísticos para los fines del presente estudio, se les solicitara su consentimiento y en caso de no aceptar se dejarán fuera del estudio.

Descripción del programa de trabajo

La investigación se realizará mediante una entrevista telefónica o personal de las pacientes en tratamiento adyuvante con tamoxifeno, del servicio de oncología de mama del hospital "Luis Castelazo Ayala" del IMSS, durante los meses de noviembre y diciembre de 2003. La clasificación y manejo estadístico de la información se realizará en la primera quincena de enero de 2004, se utilizará estadística descriptiva a través del uso de medidas de tendencia central, promedios e intervalos de confianza, la presentación se realizará en la segunda quincena de enero de 2004 en forma de tesis.

El proceso de recolección de datos lo realizará el investigador con la colaboración de dos médicos del servicio antes mencionado.

Ámbito geográfico

La investigación se realizará en el servicio de oncología de mama del hospital de gineco obstetricia N0. 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual se encuentra en la delegación 3 suroeste del Distrito Federal en los Estados Unidos Mexicanos (México).

Recursos humanos

La investigación contará con el siguiente personal:

El investigador principal, dos asesores expertos en oncología de mama, un experto en análisis estadístico, dos médicos del servicio de oncología los cuales colaboraran en la recolección de datos, un asesor en sistemas computacionales, un asesor en protocolos de investigación y una secretaria.

Análisis y presentación de los resultados

Se analizará y presentará la información en forma tabular (cuadros) o gráficas, indicando porcentajes, índices y la prevalencia de cada una de las variables estudiadas.

RESULTADOS

Se realizó entrevista personal o telefónica a 196 pacientes en tratamiento adyuvante para cáncer de mama, a dosis de 20 mg diarios, del servicio de oncología de mama del hospital de Ginecobstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social, se interrogo sobre los parámetros contenidos en el anexo numero 1.

Se incluyó a pacientes en tratamiento durante periodos de 1 a 60 meses, sin datos de recurrencia o enfermedad metastática premenopáusicas o postmenopáusicas. Se excluyo a pacientes con recurrencia o enfermedad metastática, con enfermedades mentales como depresión, ansiedad o angustia, las que no desearon participar en el estudio y las que suspendieron el tamoxifen temporal o definitivamente.

Se interrogó sobre enfermedades y tratamientos concomitantes así como sobre quimioterapia y radioterapia para evaluar la repercusión e influencia de éstos sobre la sintomatología.

Se agrupó a las pacientes de acuerdo al tiempo de tratamiento en meses; 1 a 12 meses, 13 a 36 meses y de 37 a 60 meses.

Se interrogó sobre la severidad de la sintomatología clasificándola en leve, moderada y severa y otorgando un puntaje: 0 sin síntomas, 1 a 3 ,leve, 4 a 7 moderada y 8 a 10 severa, el momento de aparición en relación a tiempo de tratamiento, uso de quimioterapia y radioterapia, influencia de enfermedades

previas y tratamientos concomitantes. También se investigó sobre la relación de la menopausia y la edad en la aparición e intensidad de los síntomas.

Se obtuvieron los siguientes resultados. El 75.3% de las pacientes no presentaron ninguna sintomatología asociada con el tamoxifeno, el 20.3% presentó síntomas y el 4.01% no lo específico.

Los síntomas más frecuentes fueron; bochornos y aumento de peso en 67 pacientes, (34.18%), los bochornos se percibieron con una intensidad moderada y el aumento de peso se manifestó como leve. La irritabilidad se encontró en 58 pacientes (29.59%) manifestada como leve. La pérdida de libido y la cefalea la manifestaron 56 pacientes (28.57%), la primera se percibió de manera severa y la cefalea como leve. En la pérdida de la libido se encontraron 33 pacientes como “no específica “ debido a que refirieron no tener vida sexual activa. Los problemas de visión se manifestaron en 44 pacientes (22.4%), predominantemente como visión borrosa y de forma leve, hubo un caso de trombosis de vasos de la retina del ojo derecho. Sequedad vaginal y sudoración se encontró en 39 pacientes (19.89%), de manera leve. Descarga vaginal la refirieron 36 pacientes (18.3%) como síntoma leve. Náusea se manifestó en 35 pacientes (17.85 %) de forma leve. Hinchazón se encontró en 27 pacientes (13.7 %) percibido como leve. Dispareunia se encontró en 24 pacientes (12.24 %) manifestado como síntoma leve y también se reporta como “no específica” en 62 pacientes debido a que no tienen vida sexual activa. Enrojecimiento facial se manifestó en 16 pacientes (8.16 %) en forma leve. El sangrado genital anormal lo manifestaron 8 pacientes (4 %),

de las cuales 3 suspendieron el tratamiento por esta causa y una presentó cáncer de endometrio.

La edad en la que prevaleció el cáncer de mama en este estudio, fue en el grupo de 55 a 59 años con un 18 % de las pacientes. Observamos que a menor edad la intensidad de los síntomas fueron mayores y a mayor edad los síntomas son más leves.

El 24 % de las pacientes tenían menos de 12 meses de tratamiento con tamoxifeno, el 63 % de 13 a 36 meses y el 14 % de 37 a 60 meses, se observó que a mayor tiempo de tratamiento los síntomas son menos frecuentes y más leves.

Las enfermedades asociadas se presentaron en 101 pacientes (52 %) , no presentaron otra enfermedad 78 pacientes (40 %) y 17 pacientes (8 %) no especificaron, las mas frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica en 59 pacientes (45 %) diabetes mellitus en 22 pacientes (17 %), hipotiroidismo y artritis en 7 pacientes (5 %) , el resto de la patología asociada no supero el 2 %. Las enfermedades asociadas al tratamiento con tamoxifeno no influyeron en la sintomatología.

Los medicamentos asociados con tamoxifeno tampoco influyeron en la sintomatología.

Hubo 169 pacientes postmenopáusicas (86 %), 21 pacientes (11 %) eran premenopáusicas y 6 (3 %) no especificaron debido a que se les había realizado histerectomía previamente. Se observó la aparición frecuente de la menopausia

secundaria a la quimioterapia. Las pacientes postmenopáusicas presentaron menor sintomatología asociada a tamoxifeno. Se aplicó radioterapia en 132 pacientes (67 %) y no tuvo ninguna influencia en la sintomatología.

DISCUSIÓN

El tamoxifeno debido a sus propiedades farmacológicas, antiestrogénicas y estrogénicas, tiene diversos efectos en el organismo por lo cual es llamado modulador selectivo de receptores estrogénicos, esto dependerá del tipo de tejido sobre el que actúe.

A su efecto estrogénico se debe su utilización como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama y la aparición de muchos de sus efectos secundarios; pero el efecto estrogénico, principalmente, sobre el endometrio, también es de gran importancia.

Se han reportado diversos síntomas asociados al uso de tamoxifeno y se han relacionado con variables diversas como edad, estado de salud y emocional, aspectos relacionados con el cáncer de mama y nivel socioeconómico entre otros.

Se ha reportado al menos un efecto colateral con el uso de tamoxifeno, el más frecuente, los bochornos, lo cual coincide con lo observado en el presente estudio, y que además lo percibieron como de moderada intensidad.

De acuerdo a la severidad del síntoma encontramos al enrojecimiento facial y pérdida de la libido como los que predominan.

El sangrado genital anormal fue el menos frecuente pero el de mayor causa de suspensión o abandono del tratamiento.

Se reporta que en general las personas mayores toleran de mejor manera los tratamientos para el cáncer, que las personas jóvenes, nosotros podemos agregar de acuerdo a los hallazgos de éste estudio que las posmenopáusicas y las que recibieron quimioterapia previa tuvieron mejor tolerancia al medicamento.

Los efectos secundarios reportados y que orillaron a la suspensión del medicamento fueron, depresión náusea, efectos visuales y sangrado vaginal, en éste estudio el sangrado vaginal fue la causa principal y solo una paciente lo suspendió debido a trombosis de vasos retinianos.

El tamoxifeno continua siendo un fármaco útil y adecuado como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, debido a su eficacia, buena tolerancia y bajo costo.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas asociadas a la administración de tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama se observó en una quinta parte de las pacientes estudiadas. Las pacientes de mayor edad, postmenopáusicas y las que recibieron quimioterapia tienen manifestaciones más leves y aparecen con menor frecuencia en comparación con las pacientes más jóvenes y premenopáusicas. A mayor tiempo de tratamiento la sintomatología es más leve y mejor tolerada. Las enfermedades y tratamientos concomitantes así como la radioterapia no tuvieron influencia sobre las manifestaciones clínicas.

La quimioterapia les indujo la menopausia y fue causa de sintomatología, principalmente bochornos, las pacientes que la recibieron ya habían tenido las manifestaciones clínicas y al iniciar el tamoxifeno la sintomatología fue leve.

Solo hubo 4 casos de suspensión del medicamento, una de ellas con diagnóstico de cáncer de endometrio y el resto por sangrado genital anormal sin confirmarse patología maligna.

El tamoxifeno es un medicamento que causa poca sintomatología, en la mayoría de los casos leve, es bien tolerado, pocas veces suspendido, no incrementa de manera significativa el cáncer de endometrio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jiang SY, Jordan VC. Antiestrógenos y tratamiento del cáncer de mama. Avances en oncología. Vol II: Argentina: Propulsora Literaria,1991.177-191.
- 2.- Love RR, Cameron L, Connell BL. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. Arch Intern Med 1991;151:1842-1847.
- 3.- Early breast cancer trialist collaborative group. Tamoxifen for early cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998;339:1452-1467.
- 4.- Osborne CK, Wood AJJ. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1998;339:1609-1618.
- 5.- Vidaños Diaz BP. Tamoxifen, efectos en el endometrio. Tesis de postgrado. México:1998;9-15.
- 6.- Gradishar WJ, Jordan VC. Terapéutica endocrina del cáncer de mama. La mama. Vol II: Segunda edición. Argentina: Editorial Medica Panamericana. 2000;1372-1378.
- 7.- Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects and discontinuation in older women. J Clin Oncol 2001;19(2):322-328.
- 8.- Adlar JW, Bishop CJM, Dodwell DJ. Morbidity of tamoxifen perceptions of patients and healthcare professionals. Breast 2002;11:335-339.
9. Sánchez Pérez TL, Tomasis García JN, Sáenz Martínez LP. Guía metodológica para la elaboración de un protocolo de investigación en el área de la salud. México: Editorial Prado, 2002.

ANEXO 1

Edad	Tiempo de Tx TAM (meses)	Enfermedades concomitantes	Tratamientos concomitantes	Menopausia al inicio TAM	RT	QT	Bochornos	Enrojecimiento facial	Aumento de peso	Hinchazón	S.G.A.	Descarga vaginal	Sequedad vaginal	Sudores nocturnos	Pérdida de libido	Irritabilidad	Cefalea	Dispareunia	Malestar estomacal	Nausea Vómito	Problemas de visión	Otros

CUADRO 1

Frecuencia de manifestaciones clínicas asociadas a la administración de tamoxifen en pacientes con cáncer de mama. Estudiadas en el H.G.O No. 4 del IMSS. México D.F 2004

	Frecuencia	%
Con síntomas	40	20.3
Sin síntomas	148	75.3
No específico	8	4.1
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 2

Síntomas más frecuentes asociados con la administración de tamoxifen en pacientes con cáncer de mama estudiadas en el H.G.O. N° 4 del IMSS, México D.F. 2004.

	Frecuencia	%	Como lo percibe
Bochornos	67	34.18	Moderado
Aumento de peso	67	34.18	Leve
Irritabilidad	58	29.59	Leve
Cefalea	56	28.57	Leve
Perdida del libido	56	28.57	Severo
Malestar estomacal	45	22.95	Leve
Problemas de visión	44	22.44	Leve
Sudores	39	19.89	Leve
Sequedad vaginal	39	19.89	Leve
Descarga vaginal	36	18.36	Leve
Nausea	35	17.85	Leve
Hinchazón	27	13.7	Leve
Dispareunia	24	12.24	Leve
Enrojecimiento facial	16	8.16	Severo
Sangrado genital anormal	8	4	Leve

Fuente: Entrevista

CUADRO 3

**“Edad de las pacientes con cáncer de mama estudiadas
en el H.G.O N°4 del IMSS, México D.F. 2004**

Edad	Frec.	%
40 – 44	14	7
45 – 49	8	4
50 – 54	26	14
55 – 59	36	18
60 – 64	33	17
65 – 69	20	10
70 – 74	31	16
75 – 79	10	5
80 – 84	14	7
85 – 89	4	2
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 4

**“Tiempo de tratamiento (meses) de las pacientes con
cáncer de mama estudiadas en el H.G.O N°4 del IMSS,
México D.F. 2004**

Tiempo (meses)	Frec.	%
1 - 12	46	23
13 - 36	124	63
36 - 60	26	14
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 5

“Menopausia al inicio del tratamiento con tamoxifen de las pacientes con cáncer de mama estudiadas en la H.G.O. N°4 del IMSS, México D.F. 2004

	Frec.	%
Postmenopáusicas	169	86
Premenopáusicas	21	11
No especifica	6	3
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 6

“Quimioterapia de las pacientes con cáncer de mama estudiadas en el H.G.O. N°4 del IMSS, México D.F. 2004.

Quimioterapia	Frec.	%
Si	112	57
No	84	43
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 7

**“Radioterapia de las pacientes con cáncer de mama
estudiadas en el H.G.O N°4 del IMSS,
México D.F. 2004**

Radioterapia	Frec.	%
Si	132	67
No	63	32
No Especifica	1	1
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 8

**“Enfermedades concomitantes de las pacientes con
cáncer de mama estudiadas en el H.G.O N°4 del IMSS,
México D.F. 2004**

Enfermedades	Frec.	%
Si	101	52
No	78	40
No especifica	17	8
Total	196	100

Fuente: Entrevista

CUADRO 9

“Tratamiento concomitante de las pacientes con cáncer de mama estudiadas en el H.G.O N°4 del IMSS, México D.F. 2004

Tratamiento	Frec.	%
Si	100	51
No	96	49
Total	196	100

Fuente: Entrevista