

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA



Interferencia de la depresión en el tratamiento quimioterapéutico de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre 20 y 60 años en América, en el período 2017 al 2021

Nombre de los Sustentantes:

Francinie Castro Arroyo

Mauricio Guzmán Obando

Tutor:

Dr. Tony Fabián Ruiz Chavarría

Año 2022

I. Resumen

Según la OMS² el cáncer de mama afecta a más de 20 millones de mujeres, y la depresión afecta cerca de un 5% de la población mundial. Convirtiendo ambas patologías de gran importancia para la salud pública. Por su parte, la depresión afecta a la población oncológica producto de los cambios propios de la enfermedad.

Objetivo General: Analizar la interferencia entre la depresión y la respuesta a la quimioterapia oral/ I.V. en las pacientes con cáncer de mama, durante el período del 2017 al 2021, en América. Metodología de la investigación: es tipo cualitativa con un enfoque narrativo.

Resultados: La prevalencia de la depresión en pacientes con cáncer varía dependiendo de la zona geográfica estudiada, el período y el tiempo desde el diagnóstico. En general, los pacientes con cáncer que sufren depresión se encuentran alrededor de un 20-40%. En Latinoamérica la prevalencia varía de un 14 a un 50%. En Costa Rica, no se encontraron datos sobre la prevalencia de la depresión en las pacientes con cáncer de mama.

En cuanto a los principales agentes quimioterapéuticos utilizados, depende del tipo y características del tumor el enfoque terapéutico que se quiera seguir. Las antraciclinas como doxorubicina y epirrubicina, los taxanos como paclitaxel y docetaxel, el 5-FU, la ciclofosfamida y el carboplatino se utilizan tanto para terapia neoadyuvante como para terapia adyuvante. Antes de escoger la terapia elegida, se deben realizar distintos estudios y considerar la mejor opción para cada paciente³⁵.

Las intervenciones en los tratamientos causado por factores psíquicos y farmacológicos, se basan principalmente en los efectos secundarios de la quimioterapia, principalmente los síntomas gastrointestinales, y las afecciones en los estados de ánimo causado por la depresión, todo junto produce un deterioro en la calidad de vida de las pacientes, y al mismo tiempo esto afecta la evolución de la enfermedad, llevando a disminuir la adherencia terapéutica y hasta el abandono de tratamiento algunas veces. traduciéndose en malos resultados a nivel de sobrevida y supervivencia.

Conclusiones: La prevalencia identificada de la depresión en la población oncológica se encuentra entre el 20 y 50%, varía de acuerdo con la zona geográfica específica.

Los quimioterapéuticos descritos en los principales regímenes del tratamiento del cáncer de mama son los pertenecientes a los grupos de las mostazas nitrogenadas, etileniminas, complejos de coordinación de platino, análogos del ácido fólico, análogos de pirimidinas, alcaloides de la vinca, taxanos y antraciclinas.

La terapéutica está basada de acuerdo con las características de cada tumor individual, en general las neoplasias con características de inmunohistoquímica HER2 positivo deben incluir dentro de su régimen aparte de antraciclinas, medicamentos de terapia hormonal como trastuzumab al igual que los tumores triple-negativo.

Los principales factores psíquicos que interfieren en la respuesta al tratamiento determinados son la afectación en la calidad de vida de las pacientes y los síntomas depresivos que causan injerencia en la toma de decisiones, disminuyen la adherencia al tratamiento, afectan el estado inmunológico y, por lo tanto, altera la evolución de la patología.

Los principales factores relacionados con la terapia farmacológica determinados son los efectos secundarios de la quimioterapia que producen los mismos problemas, repulsión al tratamiento, deseos de abandonar la terapia e impacto en el estado general de las pacientes.

IV. Tabla de contenido

I. Resumen.....	II
II. Agradecimientos	IV
III. Dedicatoria	V
IV. Tabla de contenido.....	VI
V. Lista de Tablas	XI
VI. Lista de Figuras	XII
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.3 Objetivos	5
1.3.1. Objetivo General:	5
1.3.2. Objetivos Específicos:	5
1.4 Justificación	6
1.5 Antecedentes	8
1.5.1 Antecedentes Históricos	8
1.5.2. Antecedentes Internacionales	13
1.5.3. Antecedentes Nacionales	14
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	15
2 Definiciones y Conceptos	16
2.1 Salud	16
2.1.2 Bienestar	16
2.2 Enfermedad	16
2.2.1 Afección.....	16
2.2.2 Dolencia/dolor.....	16
2.2.2.1 Dolor Agudo.....	16
2.2.2.2 Dolor Crónico	17
2.2.2.3 Dolor Neuropático.....	17
2.2.2.4 Dolor Nociceptivo.....	17
2.2.2.5 Dolor Somático.	17
2.2.2.6 Dolor Visceral.....	18
2.2.3 Curso del Dolor	18
2.2.3.1 Intensidad del Dolor	18
2.2.3.1.2 Escala analgésica del dolor.....	18

2.2.3.1.3 Escala Visual Análoga	19
2.3 Analgésicos.....	19
2.3.1 Opiáceos y Opioides.....	19
2.3.2 AINES.....	20
2.3.3 Manejo Invasivo del Dolor Crónico	20
2.4 Psicoterapia	20
2.5 Cuidados Paliativos	20
2.6 Calidad de Vida	20
2.7 Salud Mental	20
2.8 Depresión	21
2.8.1 Depresión Mayor	21
2.8.2 Trastorno Depresivo Persistente o Distimia.....	21
2.8.3 Fisiología de la Depresión	21
2.8.4 Criterios Diagnósticos para la Depresión	22
2.8.5 Clasificación de la Depresión	23
2.9 Tratamientos Antidepresivos.....	24
2.9.1 Antidepresivos Tricíclicos	24
2.9.2 Antidepresivos Inhibidores de la Recaptura de Serotonina	24
2.9.3 Antidepresivos Duales.....	25
2.9.4 Inhibidores de la MAO.....	25
2. 10 Célula.....	25
2.10.1 Ciclo celular.....	25
2.10.2 Fases de la Mitosis	26
2.10.3 ADN	26
2.11 Embriología Mamaria.....	28
2.12 Anatomía de Mama.....	29
2.13 Drenaje Mamario	30
2.14 Fisiología de la Mama.....	31
2.15 Fisiopatología de la Mama.....	32
2.16 Patologías Benignas de Mama	32
2.16.1 Quistes	32
2.16.2 Fibroadenoma.....	33
2.16.3 Tumores Filoides	33

2.16.4 Secreción por el Pezón.....	34
2.16.5 Mastalgia	35
2.16.6 Mastopatía Proliferativa Benigna.....	36
2.17 Hiperplasia Ductal y Lobular	36
2.18 Cáncer o Neoplasia.....	37
2.18.1 Factores de Riesgo para cáncer	37
2.19 Cáncer de Mama	38
2.19.1 Carcinoma Lobular In Situ	38
2.19.2 Carcinoma Ductal In Situ.....	39
2.19.3 Enfermedad de Paget de Mama	40
2.19.4 Cáncer Mamario Inflamatorio	41
2.20 Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama.....	42
2.21 Características Tumorales.....	42
2.22 Métodos Diagnósticos	42
2.22.1 Detección por Medio de Exploración Física.....	43
2.22.2 Mastografía de Detección	43
2.22.2.1. Clasificación de BI-RADS	43
2.22.3 Biopsia Mamaria	44
2.22.3.1 Perfil inmunohistoquímico.....	45
2.22.3.1.2 Subtipos moleculares.....	45
2.22.3.1.3 HER2	45
2.22.4 Ecografía de Detección	46
2.22.5 Resonancia Magnética de Detección	46
2.22.6. Prueba Triple.....	47
2.23 Sistema estadificación TNM del cáncer de mama	48
2.24 Tratamiento Médico.....	49
2.25 Tratamiento Farmacológico	50
2.25.1 Tolerancia Farmacológica	50
2.26 Tratamiento Antineoplásico	50
2.27 Quimioterapia.....	50
2.27.1 Monoterapia y Poli quimioterapia	50
2.27.1.1 Fármacos Citotóxicos	51
2.27.1.2 Fármacos Citostáticos	51

2.27.1.2.1 Fármacos Alquilantes.....	51
2.27.1.2.1.1 Mecloretamina	51
2.27.1.2.1.2 Ciclofosfamida	52
2.27.1.2.1.3 Melafán.....	52
2.27.1.2.1.4 Cisplatino, Carboplatino y Oxiplatino.....	52
2.27.1.2.2 Fármacos Antimetabolitos	53
2.27.1.2.2.1 Análogos del ácido fólico.....	53
2.27.1.2.2.2 Fluorouracilo	54
2.27.1.2.2.3 Capecitabina.....	54
2.27.1.2.3 Antibióticos antitumorale	54
2.27.1.2.4 Alcaloides de las plantas	54
2.27.2 Quimioterapia Neoadyuvante.....	55
2.27.3 Quimioterapia Adyuvante	55
2.27.4 Quimioterapia de Conversión o Inducción.....	55
2.27.5 Quimioterapia Paliativa.....	55
2.28 Tratamiento Hormonal y Tratamientos Dirigidos.....	55
2.29 Efectos Secundarios	56
2.30 Recurrencia.....	56
2.31 Recidiva	56
2.32 Seguimiento.....	56
2.33 Seguimiento activo.....	56
2.34 Supervivencia	57
2.35 Supervivencia sin enfermedad.....	57
2.36 Tasa de sobrevida	57
2.37 Tasa de sobrevida global	57
2.38 Tasa de sobrevida observada.....	57
2.39 Tasa de Prevalencia.....	58
2.40 Tasa de Incidencia	58
2.40.1 Incidencia de la Depresión	58
2.40.2 Incidencia del Cáncer de Mama en Mujeres	58
CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO.....	59
3.1. Enfoque	60
3.2. Tipo de Investigación.....	61

3.3. Fuentes de información	62
3.4. Población y muestra	63
3.5. Criterios de búsqueda de la información	64
3.6 Criterios de inclusión.....	64
3.7 Criterios de exclusión	64
3.8 Variables de la investigación.....	65
3.9. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos.....	66
3.10 Descripción de instrumentos y técnicas.....	67
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	76
4.2 Describir los principales tratamientos quimioterapéuticos usados en pacientes con cáncer de mama.	85
4.3 Determinar los principales factores psíquicos o relacionados con la terapia farmacológica que interfieren en la respuesta al tratamiento de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.....	115
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	124
5.1 Conclusiones.....	125
5.2 Recomendaciones	127
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	128

V. Lista de Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión.....	65
Tabla 2. Criterios de exclusión.....	65
Tabla 3. Variables de la Investigación.....	66
Tabla 4. Descripción de instrumentos y técnicas.....	68
Tabla 5. Factores asociados a la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con cáncer de mama.....	84

VI. Lista de Figuras

Figura 1. Escala analgésica de la OMS	20
Figura 2. Reparación de una cadena de ADN.....	28
Figura 3. Reparación de dos cadenas de ADN.....	29
Figura 4. Histología de un lóbulo mamario normal.....	30
Figura 5. Anatomía mamaria	31
Figura 6. Drenaje linfático.....	32
Figura 7. Tipos de Quistes	34
Figura 8. Ductografía y ecografía de una mujer con secreción en el pezón	36
Figura 9. Tumoración en mama.....	39
Figura 10. Lamina histopatológica de carcinoma ductal in situ	41
Figura 11. Enfermedad de Paget de mama	42
Figura 12. Cáncer de mama inflamatorio	42
Figura 13. Biopsia guiada por resonancia magnética	46
Figura 14. Ultrasonido de mama	47
Figura 15. Resonancia magnética de mama	48
Figura 16. Fármacos quimioterapéuticos y su relación con la extravasación.....	90
Figura 17. Criterios clínicos para la valoración de la respuesta a la quimioterapia.....	91
Figura 18. Resumen del sitio de acción de los antineoplásicos, según el ciclo célula	107
Figura 19. Factores asociados a depresión en pacientes oncológicos.....	117

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La depresión es una enfermedad mental que afecta el estado de ánimo de las personas que la padecen, alterando la percepción propia y de todas las actividades que se realicen. Según la Asociación Americana de Psiquiatría¹ los trastornos depresivos se pueden clasificar en: trastorno depresivo mayor y trastorno distímico, el cual lo definen como “Los síntomas depresivos que persisten durante más de 2 años sin remisión se clasifican como trastorno depresivo persistente”. Por otro lado, la depresión mayor, se caracteriza por estado de ánimo deprimido, insatisfacción a la hora de realizar actividades que antes disfrutaban, trastornos del sueño como insomnio, trastornos del apetito como anorexia, por un período mayor a 2 semanas, en el cual se ven afectada las actividades cotidianas.

Según la OMS², la depresión afecta a más de 300 millones de personas, principalmente a mujeres. Es la principal causa de discapacidad a nivel mundial, y es una de las principales comorbilidades. Podría conducir, en el peor de los casos, al suicidio, el cual es la segunda causa de muerte entre las personas de 15-29 años. Por otro lado, las neoplasias o tumores, pueden ser malignos o benignos, ambos tipos caracterizados por la proliferación descontrolada de células, con la diferencia que los tumores benignos crecen de forma lenta y bien delimitados, carecen de habilidad de propagarse a otros tejidos u órganos. En cambio, las tumoraciones malignas se caracterizan por el potencial de generar metástasis a cualquier otra zona³.

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, en el 2020 fallecieron 10 millones de personas por esta causa. 70% de las muertes por esta causa se producen en países en vía de desarrollo. Esto debido a que estos países no cuentan con los medios de detección avanzada y los tratamientos integrales sólo están disponibles en aproximadamente el 15% de estos países. Los tipos de neoplasias que más muertes causaron en este año fueron: el cáncer pulmonar, el cual causó 1,8 millones de muertes, colorrectal, hepático, gástrico y de mama. En cuanto a incidencia el principal es el cáncer de mama

responsable de 2,26 millones de casos nuevos sólo en el 2020, seguido por el cáncer pulmonar, colorrectal, de próstata, de piel y por último el gástrico⁴.

Dentro de las causas se encuentran los carcinógenos físicos (radiación UV), químicos (aflatoxinas, tabaco y arsénico), biológicos (virus, bacterias y hongos, como por ejemplo el VPH, VHB o VHC), genéticos, y estilos de vida poco saludables, como el sedentarismo, consumo de tabaco y alcohol. El tabaco es el responsable del 25% de las muertes por cáncer, representando el principal factor de riesgo⁵.

Como se puede observar, ambas enfermedades afectan a una gran cantidad de la población a nivel global. Implicando numerosos gastos a nivel sanitario, convirtiendo a ambas patologías en problemas de salud pública. Lo cual hace imperativo el estudio del tema. El diagnóstico de cáncer por sí sólo es sumamente impactante no sólo para el que lo padece, sino también para sus familiares y seres queridos. Suele ser reconocido casi como una sentencia de muerte, debido a la complejidad de los tratamientos, y al hecho de que no existe certeza de que funcionen, a pesar de que algunos tienen resultados favorables según las estadísticas. La mayoría de los tratamientos constan de períodos largos de distintos planes de quimioterapia y/o radioterapia, más cirugías. Y todos los cambios negativos que producen en el organismo estas terapias, contribuyen al temor de no poder sobrellevar esta enfermedad.

A esto, se le debe sumar la angustia de otro diagnóstico que también causa temor debido a la afectación en la funcionalidad como lo es la depresión, lo cual acarrea un impacto en la calidad de vida de estas personas aún mayor. Cuando el organismo se encuentra con un estado de ánimo deprimido, que no puede controlar, pierde las ganas de realizar cualquier actividad, afectando la percepción de lo importante, las actividades que anteriormente se realizaban casi por inercia, ahora requieren de un gran esfuerzo por parte del afectado para llevarlas a cabo.

1.2 Planteamiento del problema

La depresión es un trastorno mental, caracterizado por un estado de ánimo deprimido, producto de la disminución de la serotonina. Por otro lado, el cáncer es una patología causada por la división incontrolable de las células de cualquier tejido u órgano del cuerpo. Ambas patologías presentan mayor incidencia en las zonas de nivel socioeconómico moderado o bajo. Sin embargo, la depresión afecta más a las mujeres, y cada tipo de cáncer, según la zona afectada, tiene predilección por algún género.

Esta investigación, planea aclarar la afectación en la respuesta a los tratamientos antineoplásicos de los pacientes oncológicos con depresión. A través de la indagación en investigaciones realizadas previamente durante los últimos años sobre la relación de ambos temas (depresión y cáncer), a modo de revisión bibliográfica.

Durante la búsqueda de los antecedentes, se evidenció que existen varias carencias respecto a la información sobre la relación entre estos temas. Se sabe que existen varios factores asociados, pero no está claro cuáles factores son determinantes para la aparición de depresión en pacientes con cáncer. No existen estudios estandarizados actualizados sobre la prevalencia e incidencia de la de la depresión en pacientes oncológicos.

Por eso es importante investigar la relación que existe entre la depresión y la respuesta a los tratamientos antineoplásicos de los pacientes con cáncer, dado a que el estado mental influye en la calidad de vida y en las decisiones que se vayan a tomar, respecto al tratamiento y forma de enfrentarse a dicha patología.

¿Interfiere la depresión en la respuesta a los tratamientos quimioterapéuticos de las pacientes oncológicas con cáncer de mama?

1.3 Objetivos

1.3.1. Objetivo General:

Analizar la interferencia entre la depresión y la respuesta a la quimioterapia oral/ I.V en las pacientes con cáncer de mama, durante el período del 2017 al 2021, en América.

1.3.2. Objetivos Específicos:

- A. Identificar la prevalencia de depresión mayor en pacientes con cáncer de mama.

- B. Describir los principales tratamientos quimioterapéuticos usados en pacientes con cáncer de mama.

- C. Determinar los principales factores psíquicos o relacionados con la terapia farmacológica que interfieren en la respuesta al tratamiento de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

1.4 Justificación

La investigación surge de la necesidad de contar con estudios científicos recientes que valoren la relación de la depresión en la respuesta a la quimioterapia, la afectación a la calidad de vida y la evolución de los pacientes con cáncer, en específico para este caso, de las mujeres con cáncer de mama.

Distintos autores han demostrado la importante relación que existe entre el cáncer y la depresión tal es el caso de Rivist et al⁵, quienes indican que “Los síndromes depresivos como la depresión mayor y la depresión menor son más comunes en pacientes con cáncer que en la población general”. Siendo esto de suma importancia, debido a que la depresión no sólo afecta el tratamiento, sino también a la evolución clínica del cáncer⁶.

De acuerdo con la OMS⁴ el cáncer de mamá es el tipo más frecuente en las mujeres, siendo la causa principal de muerte en esta población. En el año 2020 fallecieron cerca de 685 000 mujeres a causa de esta enfermedad, las cuales se registraron en su mayoría en países de bajos y medianos ingresos. A parte de esto, la supervivencia es mayor en países desarrollados, rondando un 90%. Mientras que en países poco desarrollados la supervivencia se encuentra entre el 40-60%, dejando un gran margen entre estos países.

Dado lo anterior, disponer de este tipo de estudios permite a los países en desarrollo tener una perspectiva amplia sobre cuales factores hace más susceptible a sus poblaciones femeninas de contraer cáncer en algún momento de sus vidas. Esto es importante porque permite establecer medidas preventivas. Aunque, según la OMS⁴ el controlar los factores de riesgo modificables reduciría el riesgo de cáncer de mama apenas un 30%, ese porcentaje es bastante amplio. También, permite el establecimiento de pautas terapéuticas que tomen en cuenta todas las implicaciones que representan en la calidad de vida de esas mujeres.

Con esta investigación se busca atender la escasez de estudios que identifiquen los factores de riesgo para padecer depresión en pacientes con cáncer y como esta enfermedad afecta la evolución de la enfermedad, así como los pocos estudios específicos realizados a nivel nacional, para facilitar el desarrollo de estrategias preventivas, así como el diagnóstico temprano de la misma.

En relación con los trastornos psiquiátricos, Rivest et al⁵ indican que “La prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos y angustia psicológica clínicamente significativa entre los pacientes con cáncer puede llegar hasta el 85 por ciento”. Evidenciar estos datos, contribuye a la toma de conciencia de lo urgente y pertinente de su atención. La revisión bibliográfica permitirá conocer las variables consideradas, su relevancia y seguimiento en futuras investigaciones. Y presentará un margen más claro sobre la asociación de estas dos patologías.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Para poder referirse a la depresión y la relación de esta en el diagnóstico de pacientes oncológicos, es importante primero hacer una mención histórica al desarrollo de ambos diagnósticos, datando los inicios de estas patologías. Mandal⁷, atestó que los primeros registros oncológicos fueron los tumores óseos encontrados en momias humanas en el antiguo Egipto. La palabra cáncer no era utilizada, pero, la descripción más cercana al concepto actual de cáncer se remonta aproximadamente al año 3000 a.C, en lo que se conoce como el Papiro de George Ebers, el cual recopila algunos posibles casos de cáncer de mama y útero.

Además, menciona lo importante que es la detección temprana del cáncer para un mejor manejo de estos pacientes. Luego de iniciar con el Papanicolau como prueba que podría ayudar en el diagnóstico temprano del cáncer de cérvix, en 1976 la sociedad estadounidense de cáncer inicia con la mamografía como método de detección temprana del cáncer de mama.

Se puede observar que existe un porcentaje importante de pacientes con cáncer que presentan síntomas de trastornos afectivos, entre ellos la depresión. Recalcando la fuerte asociación que existe entre estas afecciones mentales y el cáncer. También, cabe mencionar que los pacientes con síntomas físicos constantes son más propensos a mantener y expresar síntomas de fatiga, ansiedad y depresión asociados Zhu L et al.,⁸.

Bernal et al.,⁹ en el 2016, en su estudio del Tratamiento Farmacológico de la Depresión en Cáncer dataron que la depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente en

pacientes con cáncer. Que empeora la calidad de vida, reduce el apego al tratamiento antineoplásico, puede conducir al suicidio, prologar el tiempo de hospitalización y, además, es una carga psicológica para la familia y cuidadores. Aparte de ser una patología infradiagnosticada, la terapia farmacológica para pacientes con cáncer no se encuentra bien establecida.

Esos mismos autores, dividen los tratamientos farmacológicos en dos, biológicos en los cuales se encuentran los psicofarmacológicos y la terapia electroconvulsiva. Y los psicológicos dentro de los cuales están la psicoterapia individual, grupal y grupos de apoyo.

Moreno¹⁰ menciona la afectación en la calidad de vida que sufren los pacientes con cáncer debido a las limitaciones que la enfermedad les produce, muchas veces estos pacientes pasan de tener una vida activa completamente normal, a necesitar ayuda para asearse, alimentarse, vestirse, entre otras cosas. Esta situación puede generar la sensación de inutilidad y pérdida del control, e incentivar la aparición de los síntomas afectivos negativos. Todo eso influyen en el control que ejerce cada paciente sobre su enfermedad y tratamiento.

Fresche et al.,¹¹ miden la asociación de los síntomas depresivos y la exposición a quimioterapia en mujeres con cáncer de mama, encontraron que las mujeres que son sometidas al tratamiento con quimioterapia tienen mayor incidencia de síntomas depresivos, lo cual podría estar asociado a la disminución de estrógenos durante la quimioterapia, aparte de los demás síntomas como trastornos del sueño, estados inflamatorios y el dolor, el cual no es sencillo de manejar, todo eso contribuye a la aparición de la depresión en las pacientes con cáncer de mama.

Salaverry¹², escribió un artículo sobre la etimología y el curso histórico del cáncer, en el cual describe la historia desde las primeras menciones del cáncer. En el Corpus

Hippocraticum, obras creadas por Hipócrates, en el cual menciona lesiones ulcerosas crónicas, endurecidas que se desarrollaban lentamente y sin control, expandiéndose por los tejidos en forma de patas de cangrejo, de ahí el término “*Karnikos*” que significa cangrejo en griego, y de ahí proviene la palabra cáncer, utilizada como término médico para describir tipos determinados de lesiones.

Además, indica que Galeno, fue el primero en utilizar el término *oncos*, refiriéndose a los tumores para describir la hinchazón, esta palabra toma importancia al ser la raíz de la ciencia que estudia el cáncer. Virchow fue quien sentó las bases para el estudio patológico, ya que correlacionó la patología microscópica con el cáncer.

Moncayo et al.,¹³ determinaron que cerca de un 47% de los pacientes con cáncer presentan signos de trastornos mentales en algún momento de la enfermedad cancerígena. Además, los pacientes con cáncer más sintomáticos presentan mayor prevalencia de afecciones mentales, y no hay diferencia en cuanto a la evolución del cáncer, ya que se hallan en pacientes recién diagnosticados tanto como en pacientes con enfermedad avanzada o terminal. Los síntomas más asociados son la astenia, desesperanza, impotencia y resignación.

Los factores de riesgo para padecer depresión en pacientes oncológicos son de suma importancia, se deben incluir dentro de los puntos a observar y controlar por parte del equipo integral encargado del tratamiento oncológico, debido a su alta prevalencia como comorbilidades asociadas al cáncer. Basados en Maté et al.,¹² se puede resumir los factores de riesgo de la siguiente manera: las mujeres son el sexo más afectado por la depresión, por más del doble que los hombres. Es más común en mujeres jóvenes. Los antecedentes de depresión y trastornos del estado de ánimo previo son importantes. El consumo de sustancias tóxicas, el bajo apoyo social, la incapacidad física o funcional, síntomas del cáncer como el dolor y los regímenes de tratamiento son factores determinantes para la aparición de los trastornos depresivos.

Al referirse a los síntomas de depresión en pacientes oncológicos, Rodríguez et al.,¹⁵ mencionan la relación existente entre el cáncer y la depresión mayor inicia en 1983 con un estudio multicéntrico, el cual demuestra que 47% de los pacientes oncológicos mostraban síntomas de enfermedad psiquiátrica. A partir de este punto, se inicia con amplios estudios que permitan determinar cuáles son los síntomas psiquiátricos a los que estos pacientes se pueden ver expuestos. Cabe resaltar que un 68% de los pacientes estudiados, mostraba depresión.

Se menciona de manera cronológica como el estudio de la depresión relacionada al cáncer ha tenido avances al demostrar factores asociados. En 1983, se implementó una escala llamada HADS, por sus siglas en inglés. Esta, corresponde a la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria, la cual, consiste en un método de autoevaluación extrahospitalaria de estos síntomas. El uso de esta ha tomado mayor importancia con el paso del tiempo en pacientes oncológicos.

En 1990 se identifica que la edad avanzada de los pacientes, así como la gravedad de la enfermedad oncológica son importantes factores asociados a la sintomatología depresiva. Para el año 1998 Leopold et al.,¹⁶ lograron demostrar que la prevalencia de la ansiedad y la depresión en pacientes que son sometidos a tratamientos radioterapéuticos alcanza un nivel del 50%, además, en pacientes que se someten a quimioterapia estos valores también alcanzan gran significancia.

En 1996, Lazcano et al.,¹⁷ describieron varios métodos para referirse al viaje del cáncer a través de los años. El primero a tratar es el modelo Hipocrático, del cual menciona lo siguiente:

El estudio de restos egipcios antiguos de la necrópolis cerca de Gizeh demostró que hace unos cinco mil años se documentaron tumores óseos. Sin embargo,

a pesar de su diseminación, el cáncer parece ser poco común a principios de nuestra era, quizás se deba a la corta expectativa de vida. No obstante, los tumores son mencionados en la medicina egipcia, en el Papiro de Ebers, en el Papiro de Edwin Smith, el antecedente más antiguo conocido en cirugía.

Precedentes importantes que clarifican que esta patología ha existido desde el inicio de los tiempos, más, sin embargo, su incidencia no era tan común como en la actualidad.

El mismo artículo comenta que Galeno, alrededor del año 200 d.C, continuó estudiando la evolución del cáncer, influenciado por Hipócrates. Sin embargo, predominaba la teoría del origen humoral del Ca de Mama, en cual realizó varias descripciones empíricas, relaciona los estrógenos con el desarrollo del cáncer, intervenciones en la dieta como tratamiento, aporte realizado por primera vez, y observó que el cáncer de mama era más frecuente en postmenopáusicas.

Bajo la perspectiva del análisis de la enfermedad nació el modelo biologicista, en el cual ejercieron esfuerzos por reproducir tumoraciones en animales para estudiar su causalidad biológica, dichos estudios sobre la carcinogénesis se llevaron a cabo a finales del siglo XIX. Posteriormente, el modelo higienista-preventivo, en el que finalmente se comprende que el cáncer presenta etiología multicausal, y se desarrollan medidas preventivas, siguiendo la historia natural de la enfermedad.

Al referirse a trastornos mentales, las causas de estos estaban muy asociadas o influidas por la creencia de fenómenos sobrenaturales. La ideología mágico-religiosa, consiste en un intento por introducir racionalidad, necesidad sociológica.

1.5.2. Antecedentes Internacionales

Cáncer, una mirada desde la depresión, Martínez et al¹⁸, por ese lado, la investigación se enfoca en analizar la incidencia de los estados depresivos en los pacientes con cáncer, a través del estudio de la transición de salud a enfermedad y todos los factores psicológicos, neurológicos, inmunológicos, y endocrinos que interfieren en ello. Con el fin de comprender todos los procesos por los que atraviesa el paciente durante la etapa de enfermedad. Y si eso puede afectar la recuperación de los pacientes.

Tratamiento Farmacológico de la Depresión en Cáncer, Bernal y Muñoz et al.,⁹ analizaron:

La depresión es una de las principales afecciones psicológicas que afectan a los pacientes oncológicos. Cuando los síntomas interfieren en la funcionalidad del paciente es necesario iniciar tratamiento farmacológico, siendo los antidepresivos los de primera línea. Por lo cual, se centraron en valorar la eficacia de este grupo de tratamientos en dichos pacientes. Concluyeron que los IRS, la mirtazapina, y los antidepresivos duales presentaban mayor eficacia.

Mujeres con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapéuticos: síntomas depresivos y adhesión al tratamiento, Fresche et al.,⁹:

Analizan la adherencia al tratamiento de las pacientes que con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia. La interferencia de los síntomas depresivos en cuanto a la toma responsable de los medicamentos. y la afectación global al cabo de cada ciclo quimioterapéutico.

Ansiedad y depresión después del diagnóstico de cáncer: tasas de prevalencia por tipo de cáncer, sexo y edad, Linden et al.,¹⁹:

Los autores investigaron la prevalencia de la ansiedad y la depresión en pacientes hombre y mujeres, recién diagnosticados con cáncer. En el cual se dató que los cáncer pulmonares, ginecológicos y hematológicos son los que están más relacionados a presentar

síntomas psicoafectivos. Siendo las mujeres las más afectadas, y en algunos casos la afección era inversamente proporcional a la edad.

1.5.3. Antecedentes Nacionales

Abordaje psiquiátrico del paciente oncológico, Barquero²⁰ menciona:

Los pacientes oncológicos son altamente propensos a presentar síntomas psiquiátricos, lo que requiere un diagnóstico temprano y claro, que contemple todas las complicaciones y afectaciones en otras áreas que implica.

En ese caso se analizó la correlación de cáncer y trastornos psiquiátricos desde un punto de vista de incidencia de síntomas psicoafectivos en pacientes oncológicos. Concluyendo que no todos los pacientes con cáncer presentan síntomas psiquiátricos, sin embargo, un alto porcentaje de estos se ven afectados por estas patologías.

Cáncer de mamá y depresión: un modelo inflamatorio, Urruela²¹ analiza:

La existencia de relación entre los procesos inflamatorios del cáncer de mama y la depresión. Enfocado en la epidemiología, factores de riesgo, y tratamientos utilizados para el cáncer de mamá. También en la etiología de la depresión y los factores no modificables asociados. Y la confluencia de todo eso para afectar a los pacientes con cáncer.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2 Definiciones y Conceptos

2.1 Salud: según la OMS²². La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.

2.1.2 Bienestar: según la RAE²³, existen 3 definiciones de bienestar. Las cuales son: el conjunto de las cosas necesarias para vivir bien. Vida holgada o abastecida que conduce a pasarlo bien y con tranquilidad. Y estado de la persona en el que se le hace sensible el buen funcionamiento de su actividad somática y psíquica. Las 3 son aplicables para fines del estudio.

2.2 Enfermedad: según la RAE²⁴ Es la alteración más o menos grave de la salud. Incluye definiciones de distintos tipos de enfermedades como enfermedad avanzada, enfermedad específica, enfermedad carencial, enfermedad ocupacional, entre otras.

2.2.1 Afección: se define como un sinónimo de enfermedad, pero también como una impresión que hace algo en otra cosa, causando un cambio, alteración o mudanza²⁵.

2.2.2 Dolencia/dolor: la RAE²⁶, define el dolor como una sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo de causa exterior o interior, pero también lo define como un sentimiento de pena y congoja. Por su lado la dolencia se refiere a un estado de indisposición, achaque o enfermedad.

2.2.2.1 Dolor Agudo: se refiere a la respuesta fisiológica que actúa como mecanismo de alerta ante una agresión química, física o traumática. En cuanto al tiempo de evolución,

es aquel dolor que se presenta hasta que el proceso de curación y cicatrización de tejidos haya concluido, por lo que se extiende no más de 3 a 6 meses. Por su ubicación, puede clasificarse como superficial, profunda y visceral²⁷.

2.2.2.2 Dolor Crónico: se trata del dolor que dura más de 3 a 6 meses y que no está directamente relacionado con la causa directa del dolor, pasa de ser un síntoma a una enfermedad y tiene un importante componente en los cambios del comportamiento psíquico de los pacientes. Por su presentación puede clasificarse como benigno o maligno si está asociado a malignidad²⁷.

2.2.2.3 Dolor Neuropático: el dolor, también puede ser dividido en una amplia gama de tipos. Uno de ellos se relaciona con el mecanismo patogénico. El dolor neuropático es el que da un estímulo directo sobre el sistema nervioso central o bien, por lesión de las vías periféricas, es descrito como dolor punzante, que se puede entender como el dolor que aparece de manera repentina y no permanece²⁸.

2.2.2.4 Dolor Nociceptivo: corresponde al tipo más común y está dividido en somático y visceral²⁸.

2.2.2.5 Dolor Somático: es el dolor que está dado por la excitación anormal de los nociceptores somáticos, sean estos superficiales o profundos. Presenta la peculiaridad de estar localizado, es punzante y sigue trayectos nerviosos²⁸.

2.2.2.6 Dolor Visceral: también está dado por la excitación anormal de nociceptores a nivel visceral. Este dolor no está bien localizado, es continuo y profundo, además, puede irradiar a zonas distintas o bien alejadas a las de origen²⁸.

2.2.3 Curso del Dolor: según la Sociedad Gallega de dolor y cuidados paliativos²⁷ corresponde a la presencia de dolor durante el día, se habla de dolor continuo cuando está la mayor parte del día y no desaparece, mientras que dolor irruptivo es aquel presenta exacerbaciones transitorias.

2.2.3.1 Intensidad del Dolor: se relaciona directamente a la funcionalidad y actividades de la vida diaria. El dolor leve permite realizar actividades habituales, mientras que el dolor moderado interfiere con estas. Por último, el dolor severo es el que interfiere con el descanso²⁷.

2.2.3.1.2 Escala analgésica del dolor: Con el uso de esta tabla se puede conseguir controlar de manera adecuada el 80% de los casos de dolor²⁸.

Figura 1: Escala analgésica de la OMS.

TABLA II			
Escala analgésica de la O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
-----	Escalón I	-----	
Paracetamol AINE Metamizol	- Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Fuente: imagen tomada de revista de oncología de Barcelona²⁸.

2.2.3.1.3 Escala Visual Análoga: según el Instituto Nacional del cáncer²⁹, se trata de una herramienta que permite cuantificar de manera objetiva la intensidad del dolor. Corresponde a una línea directa dónde un extremo implica la ausencia de dolor y el otro, es el peor dolor experimentado.

2.3 Analgésicos: son aquellos medicamentos que pueden suprimir o aliviar la sensación del dolor, a través de distintos mecanismos de acción, dependiendo del grupo farmacológico del que se hable³⁰.

2.3.1 Opiáceos y Opioides: es un grupo de fármacos que tratan el dolor de gran intensidad. La diferencia está basada en su origen, los opiáceos son naturales, mientras que los opioides son sintéticos. Estos medicamentos, actúan como moléculas biológicas en receptores opiáceos de las neuronas³⁰.

2.3.2 AINES: corresponde a los antiinflamatorios no esteroides y se trata de una gran familia de fármacos que puede presentar actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria, el grado de cada una de estas actividades, varía en cada uno de ellos. Principalmente alivian el dolor somático de intensidad leve a moderada³⁰.

2.3.3 Manejo Invasivo del Dolor Crónico: como su nombre lo indica, se trata de métodos para brindar tratamiento en caso de dolor crónico y esto se logra a través de diversas técnicas, menciona que trata desde métodos sencillos como infiltraciones de puntos sensibles hasta procesos complejos de tipo neuro destructivo³¹.

2.4 Psicoterapia: se trata del abordaje integral de trastornos de salud mental de la mano de un profesional certificado y capacitado que permite a los pacientes tener herramientas óptimas para hacer frente a las situaciones de la vida diaria³².

2.5 Cuidados Paliativos: son todos los cuidados dirigidos a mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedad grave o bien que pone en peligro directo la vida, como lo es el cáncer, se les llama también cuidados de apoyo³³.

2.6 Calidad de Vida: conjunto de condiciones que contribuyen al bienestar de los individuos y a la realización de sus potencialidades en la vida social, también según la OMS es la percepción que una persona tiene de su situación de vida en relación con su contexto (cultura, sistema de valores), sus objetivos, aspiraciones y preocupaciones³⁴.

2.7 Salud Mental: la salud mental se define como un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales

de la vida, puede trabajar de forma productiva y satisfactoria y es capaz de hacer una contribución a su comunidad³⁵.

2.8 Depresión: la depresión puede causar síntomas graves que afectan cómo se siente, piensa y coordina actividades diarias como dormir, comer o trabajar. Es una enfermedad que puede afectar a cualquier persona, sin importar la edad, la raza, los ingresos, la cultura o el nivel educativo. Hay investigaciones que sugieren que los factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos desempeñan una función en la depresión³⁷.

2.8.1 Depresión Mayor: implica síntomas de depresión la mayoría del tiempo durante por lo menos dos semanas. Estos síntomas interfieren con la capacidad para trabajar, dormir, estudiar y comer³⁷.

2.8.2 Trastorno Depresivo Persistente o Distimia: incluye síntomas de depresión menos graves que duran mucho más tiempo, generalmente por lo menos durante 2 años³⁷.

2.8.3 Fisiología de la Depresión: La depresión es un trastorno producto de la afección del sistema límbico, los ganglios basales y el hipotálamo. En el tronco encefálico hay neuronas secretoras de norepinefrina y en los núcleos del rafe medio de la protuberancia y el bulbo se encuentran neuronas productoras de serotonina, ambos grupos neuronales envían estos neurotransmisores hacia el sistema límbico y otras áreas encefálicas. El sistema límbico y los ganglios basales están estrechamente relacionados y cumplen la función de producir emociones. Cuando se producen daños en la comunicación neuronal entre estas zonas es probable que aparezcan síntomas de depresión. Además, los síntomas asociados al estado de ánimo que presentan los pacientes sugieren una disfunción hipotalámica³⁷.

2.8.4 Criterios Diagnósticos para la Depresión: Según el manual DSM-V de la Asociación Americana de Psiquiatría¹ los criterios son los siguientes:

A. Cinco o más de los siguientes síntomas, presentes por 2 o más semanas, que representan un cambio en el funcionamiento previo, y al menos 1 de los síntomas es estado de ánimo deprimido o pérdida del interés. Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según lo que refiere el paciente, información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan afectación clínica y en los aspectos social, laboral u otras áreas significativamente.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco. Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.

2.8.5 Clasificación de la Depresión: La depresión se puede clasificar de acuerdo con si es un episodio único o recurrente, si es de características leves o graves, si presenta características psicóticas o si se encuentra en estado de remisión¹.

2.9 Tratamientos Antidepresivos: Los tratamientos antidepresivos mejoran la transmisión serotoninérgica y/o noradrenérgica. Dependiendo del fármaco utilizado. Se pueden clasificar en varios grupos dependiendo de su mecanismo de acción. Los principales son los antidepresivos tricíclicos, los Inhibidores de la recaptura de serotonina, los antidepresivos atípicos y los inhibidores de la MAO (enzima monoamino-oxidasa)³⁸.

2.9.1 Antidepresivos Tricíclicos: El mecanismo de acción de los TCA es inhibir los transportadores SERT y/o NET. Algunos fármacos de este grupo inhiben SERT de forma selectiva y otros bloquean a ambos transportadores. También bloquea otros receptores como H1, 5HT2, α 1, M1³⁸.

2.9.2 Antidepresivos Inhibidores de la Recaptura de Serotonina: los ISRS son efectivos para el tratamiento de la depresión mayor. Además, algunos fármacos de este grupo están aprobados para tratar otras patologías como la sertralina y paroxetina que están aprobados para el tratamiento de TEPT. Los ISRS son ansiolíticos por lo cual se utilizan también en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada, pánico, ansiedad social y en TOC. También, se utilizan para el tratamiento de síndrome disfórico premenstrual y para la prevención de los síntomas vaso vágales detonados en la menopausia.

La inhibición de estos transportadores mejora la neurotransmisión. Al disminuir la recaptura del neurotransmisor, el neurotransmisor está en mayor concentración en la hendidura sináptica, generando mayor interacción del neurotransmisor con su receptor postsináptico.

El transportador Sert regula la recaptura de 5HT en las terminales presinápticas, es el primer proceso equilibrante de la serotonina localizada en la hendidura sináptica. Al bloquear la recaptura y prolongar la neurotransmisión serotoninérgica inducen a la estimulación de los autorreceptores 5HT1A y 5HT7 en los núcleos del rafe, y los autorreceptores 5HT1D en las terminales serotoninérgicas, provocando la reducción de la síntesis y liberación de serotonina³⁸.

2.9.3 Antidepresivos Duales: son los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina. Los IRSN inhiben los transportadores SERT y NET, mejorando la neurotransmisión de serotonina y norepinefrina. El mecanismo de acción es muy similar al de los ISRS, inducen la activación de los autorreguladores 5HT1A y 5HT1D, activando un mecanismo de retroalimentación negativa³⁸.

2.9.4 Inhibidores de la MAO: las MAO A y MAO B son enzimas mitocondriales distribuidas por todo el organismo con distintas funciones. En las terminales nerviosas presinápticas la MAO metaboliza los neurotransmisores monoamino mediante la desaminación oxidativa. La MAOA metaboliza la serotonina y la norepinefrina, y la MAOB metaboliza la serotonina y la adrenalina. El mecanismo de acción de los MAOI es inhibir estas enzimas, permitiendo la permanencia de la 5HT y NE en los espacios sinápticos. Presentan una eficacia similar a los TCA, pero comúnmente no se utilizan en la práctica clínica debido a su toxicidad y las amplias e importantes interacciones medicamentosas que presentan³⁸.

2.10 Célula: unidad más pequeña que sobrevive por sí sola y es el componente básico de todos los seres vivos. Las partes principales son la membrana celular, el núcleo y el citoplasma³⁹.

2.10.1 Fases del Ciclo Celular: es el a través del cual las células se dividen o duplican para formar 2 células nuevas. El cual consta de 4 fases llamadas: G1, S, G2 y M. En la fase G1 la célula se prepara para dividirse. En la fase S la célula sintetiza una copia de su ADN. En la fase G2 la célula condensa y organiza el material genético, preparándose para la división. La fase M es donde ocurre la división celular⁴⁰.

2.10.2 Fases de la Mitosis: La primera es la prometafase durante la cual se condensa el ADN, los centriolos se posicionan en polos opuestos y se forma el huso mitótico. En la metafase el huso mitótico se une a los centrómeros de cada cromosoma y los ordena en un plano ecuatorial. Durante el anafase cada par de cromosomas se separa por la mitad en el centrómero y se mueven hacia lados opuestos. En la Telofase las cromátidas llegan a lados opuestos y se forman las membranas nuevas alrededor de los nuevos núcleos. Posterior a esto ocurre la citocinesis que se refiere la separación del citoplasma y la separación en dos células hijas con el mismo número de cromosomas que su madre⁴⁰.

2.10.3 ADN: Se trata de una molécula que se encuentra en el interior de las células, principalmente en el núcleo y alberga toda la información genética, es responsable del desarrollo y el funcionamiento de los organismos. La importancia esta molécula es transmitir toda la información genética de una generación a la otra⁴¹.

Está compuesto por una estructura en forma de doble hélice que están unidos por puentes de hidrógeno entre los pares de bases nitrogenadas⁴¹.

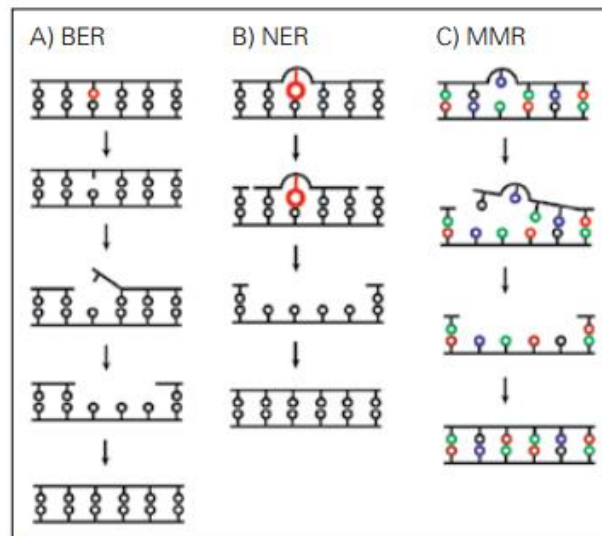
2.10.3.1 Reparación del ADN: Corresponde a una serie de mecanismos que buscan contrarrestar toda noxa que pueda generar alteraciones en la replicación del ADN. Existen distintos mecanismos encargados del proceso de reparación del ADN, estos pueden variar el modo en que se actúan dependiendo si se trata de una o ambas cadenas del ADN.

Los mecanismos que responden a una de las cadenas se tratan de la reparación por escisión de bases donde se eliminan todos los nucleótidos que eventualmente pueden causar mutaciones, sean estas por mecanismo de apareamiento o bien, ruptura directa del ADN durante la replicación. Este proceso se da de mano de enzimas que generan cortes a nivel del ADN, primero actúa la ADN girasa quien se encarga de reconocer los daños y recortar la base alterada. Un segundo recorte se produce gracias a la acción de la AP endonucleasa, quien actúa a nivel de los azúcares, esto, con el fin de eliminar completamente el nucleótido afectado.

El segundo mecanismo de reparación de ADN a nivel de una única cadena se trata de escisión de nucleótidos, el cual actúa principalmente a nivel de la afectación que genera la radiación solar, sin embargo, no es la única forma que altere el ADN.

Finalmente, sobre una cadena de ADN actúa la reparación por mal apareamiento de las bases, en este caso, existen cambios en la secuencia normal y esperada a nivel de bases nitrogenadas. Funciona de manera similar a la reparación por escisión de nucleótidos, con la diferencia que el segmento recortado corresponde a un fragmento en la secuencia 41.

Figura 2. Reparación de una hebra de ADN.



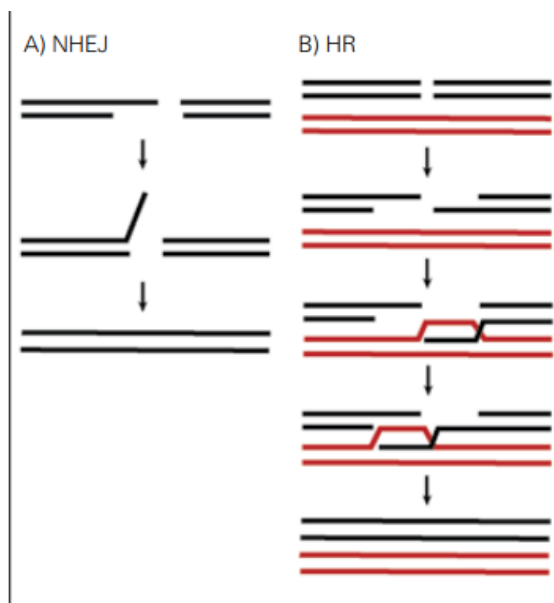
Fuente: imagen tomada de daño y reparación del ADN⁴¹.

Al tratarse de las alteraciones que afectan a ambas cadenas, existen otros mecanismos de reparación. Sin embargo, al verse afectadas ambas, no existe una cadena que guíe la reparación de la otra cadena, lo que a su vez se correlaciona con la eventual pérdida de material genético. Se presentan dos formas para explicar este tipo de reparación; unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga.

El primero, se trata de un mecanismo que actúa de manera eficaz, sin embargo, con eficacia dudosa ya que no se asegura totalmente que los extremos que se unen estuvieran cercanos antes de esta acción.

Por último, la reparación por recombinación homóloga. Este consiste en un mecanismo que busca utilizar una copia del cromosoma como base para reparar el fragmento afectado, además de la acción de enzimas que corten cada cadena, también hay enzima recombinasa que genera un orden lógico en la secuencia del ADN⁴¹.

Figura 3. Reparación de ambas cadenas de ADN.

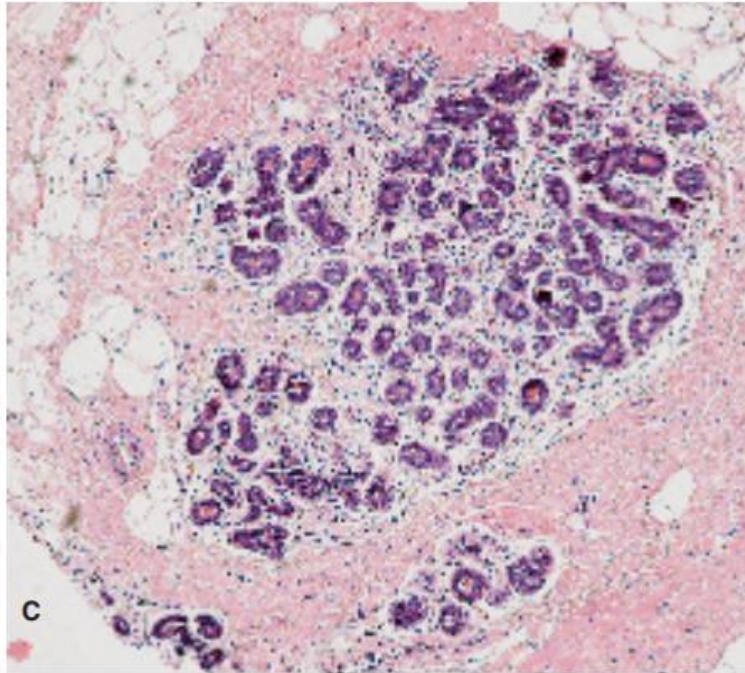


Fuente: imagen tomada de daño y reparación del ADN⁴¹.

2.11 Embriología Mamaria: durante el desarrollo fetal, los botones mamarios se originan en la capa basal de la epidermis. Antes de la pubertad, la mama es un botón básico formado por varios conductos ramificados recubiertos de yemas alveolares, yemas terminales o pequeños lóbulos. Durante la pubertad, generalmente entre los 10 y los 13 años, hay un intercambio organizado de estrógeno y progesterona ovárica directamente entre las células

epiteliales mamarias y las células mesenquimales, lo que hace que el sistema ductal se ramifique mucho y forme lóbulos⁴².

Figura 4. Histología de un lóbulo mamario normal.



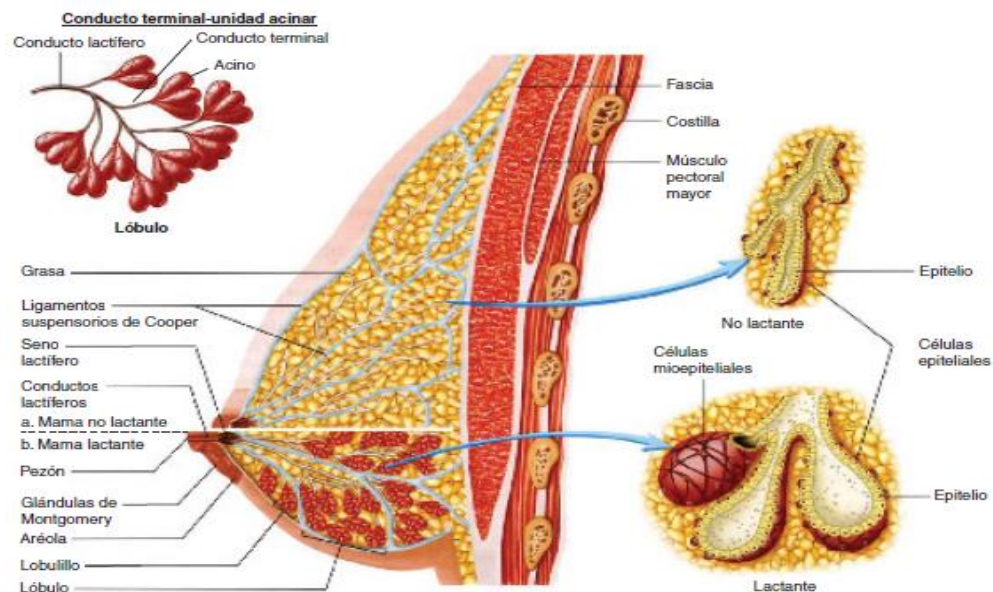
Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.12 Anatomía de Mama: sistema de conductos: la porción glandular de la mama se compone de 12 a 15 sistemas de conductos separados, cada uno de los cuales drena alrededor de 40 lóbulos. Cada lóbulo consta de 10 a 100 acinos productores de leche que desembocan en pequeños conductos terminales. Histológicamente, los acinos y los conductos terminales están revestidos por una capa externa de epitelio cúbico y células mioepiteliales. Los conductos terminales se unen al conducto colector más grande, que se une al conducto más grande, mostrando una dilatación quística debajo del pezón llamada seno galactóforo⁴².

Generalmente, solo se observan seis u ocho aberturas en la superficie del pezón, lo que da como resultado un sistema ductal dominante, equivalente al 80% del volumen

glandular de la mama. Los pequeños conductos terminan debajo de la superficie del pezón conducen a la areola cerca de sus bases. Contiene muchas glándulas de Montgomery (productoras de grasa), a menudo vistas como puntos elevados. Además de la estructura epitelial, la mama tiene proporciones variables de estroma, colágeno y tejido adiposo. La distribución y abundancia de estos componentes determina la consistencia de la mama a la palpación y su caracterización en los estudios de imagen⁴².

Figura 5. Anatomía mamaria.

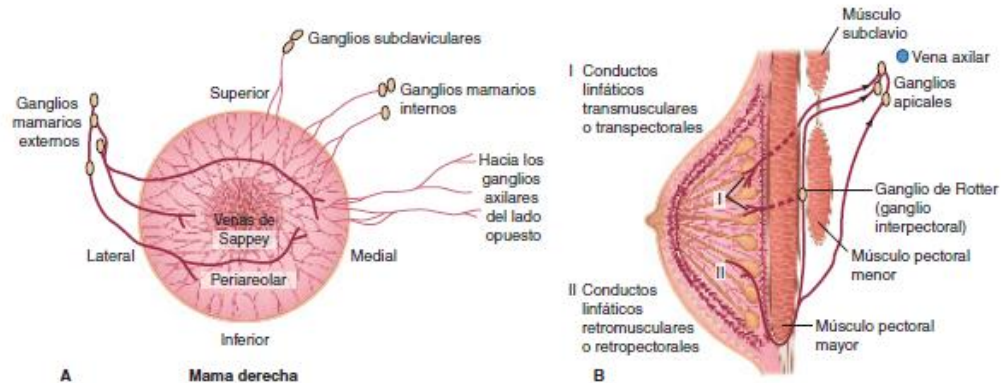


Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.13 Drenaje Mamario: el drenaje linfático aferente a la mama proviene de los sistemas dérmico, subcutáneo, interlobulillar y pre torácico. Cada uno de estos puede preferir como una red de conductos sin válvulas que se conectan a otros sistemas y, en última instancia, conducen a uno o dos ganglios linfáticos axilares (ganglios linfáticos centinela). Debido a que todos estos sistemas están interconectados y el seno drena como una unidad, la inyección de un coloide de tinte en cualquier área puede hacer que se acumule en los mismos ganglios linfáticos centinelas axilares. Reciben la mayor parte del líquido linfático de la mama y, por lo tanto, son el líquido linfático más frecuentemente implicado en la metástasis

del cáncer de mama. Sin embargo, existen otras vías alternas de drenaje que al parecer no se conectan con otras redes y que desembocan de forma directa en los ganglios linfáticos mamarios internos, supraclaviculares, axilares contralaterales o abdominales⁴².

Figura 6. Drenaje linfático.



Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.14 Fisiología de la Mama: durante la edad fértil, los acinos y los conductos terminales son sensibles a las hormonas ováricas y a la prolactina. Por eso, las células epiteliales mamarias proliferan cuando aumenta la concentración de estrógenos y progesterona, esto es, durante la fase lútea del ciclo menstrual. Al final de dicha etapa sufren muerte celular programada al descender la concentración de estas hormonas. Este efecto es controlado por señales paracrinas inducidas por la activación de los receptores estrogénicos y se acompaña de un incremento en el contenido de agua de la matriz extracelular. Con frecuencia este fenómeno se percibe como hinchazón y dolor mamario la semana anterior a la menstruación.

Durante la menopausia, cuando cesa la producción ovárica de estrógenos, los lóbulos mamarios se involucionan y el estroma colagenoso es sustituido por grasa. La expresión de los receptores estrogénicos es inversamente proporcional a la concentración de sus ligandos, de manera que después de la menopausia aumenta la expresión de dichos receptores. Pese al descenso en la producción de estrógenos en los ovarios, las mujeres posmenopáusicas siguen

produciendo dichas hormonas a partir de los andrógenos suprarrenales por acción de la enzima aromatasas. Ésta se encuentra en los tejidos adiposo, muscular y mamario⁴².

2.15 Fisiopatología de la Mama: durante la fase lútea del ciclo menstrual, las células epiteliales proliferan. Es en esta etapa donde se inicia el desarrollo de las patologías benignas y malignas de mama. Causado por una proliferación descontrolada e indiferenciada de los tejidos. Conlleva, desde fibromas y quistes hasta cáncer⁴².

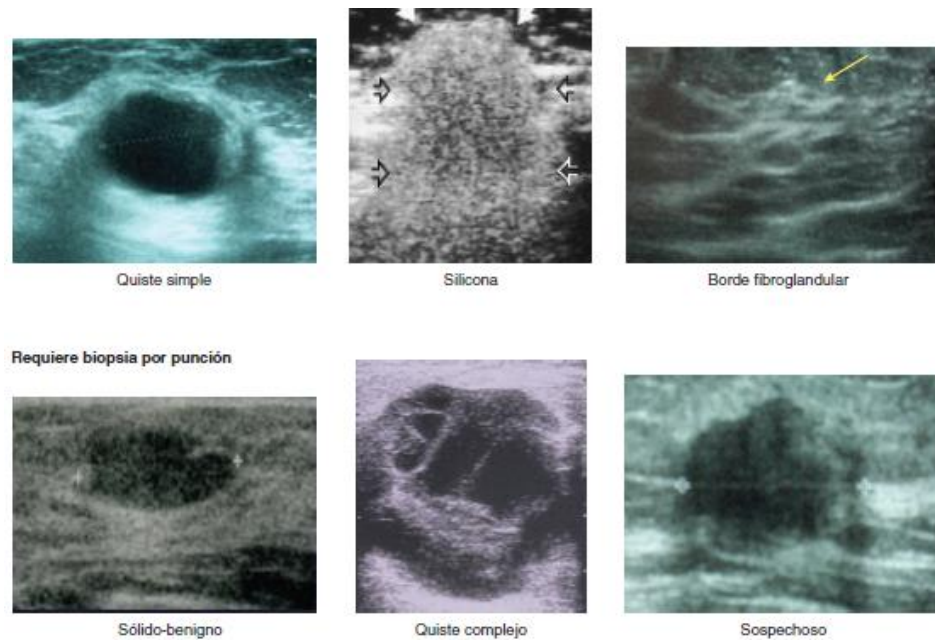
2.16 Patologías Benignas de Mama.

2.16.1 Quistes: la mayor parte de los quistes mamarios se originan por metaplasia apocrina de los acinos lobulares. Por lo general se revisten de una sola capa de epitelio que puede ser plano o cilíndrico. Un examen ecográfico permite diagnosticar y clasificar los quistes mamarios, que pueden ser de tres tipos: simples, complicados y complejos. Los primeros son anecoicos, poseen bordes uniformes y muestran imágenes con reforzamiento acústico posterior. Estas lesiones no requieren de un tratamiento especial ni tampoco es necesario vigilarlas, pero se pueden aspirar cuando son dolorosas.

Los quistes complicados muestran ecos internos (causados por restos proteínicos) en la ecografía y algunas veces son idénticos a los tumores sólidos. Todos se deben aspirar y es necesario cultivar el material cuando es purulento o someterlo a un estudio citológico cuando existen características clínicas o imagenológicas preocupantes.

Los quistes complejos presentan tabiques o masas internas en la ecografía que casi siempre son papilomas, sin embargo, en ocasiones se pueden confundir con carcinoma medular, carcinoma papilar y algunos carcinomas ductales infiltrantes. Lo más recomendable es extirpar todos los quistes complejos⁴².

Figura 7. Tipos de Quistes.



Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.16.2 Fibroadenoma: los fibroadenomas representan anomalías embrionarias focales de los lóbulos mamarios y, por lo tanto, no son verdaderos tumores. Histológicamente, consisten en estructuras epiteliales glandulares y quísticas rodeadas por una matriz celular.

Según una serie de autopsias, entre el 7 % y el 13 % de las consultas por enfermedades mamarias se debieron a fibroadenomas, con una prevalencia del 9 %. Suelen aparecer durante la adolescencia, se diagnostican con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas y suelen desaparecer espontáneamente durante la menopausia⁴².

2.16.3 Tumores Filoides: desde el punto de vista histológico, los tumores filoides son similares a los fibroadenomas en el sentido de que los espacios revestidos por epitelio se encuentran rodeados por estroma celular. Sin embargo, en los primeros, las células de la trama de tejido son monoclonales y neoplásicas. Los tumores filoides se clasifican en

benignos, intermedios o malignos, según el grado de atipia del estroma, la abundancia de sus células, el número de ellas en mitosis y las características de los bordes del tumor.

La radiografía y la tomografía computarizada (CT) del tórax constituyen métodos adecuados para clasificar los casos malignos en estadios. Los tumores filoides rara vez se propagan a los ganglios linfáticos, por lo que no es necesario estadificar los axilares a menos que se sospeche que alguno es positivo con base en las manifestaciones clínicas.

El tratamiento consiste en la resección amplia con un margen mínimo de 1 centímetro. En algunos casos es necesario recurrir a la mastectomía para lograr este borde, puesto que el tamaño promedio del tumor inicial es de 5 cm⁴².

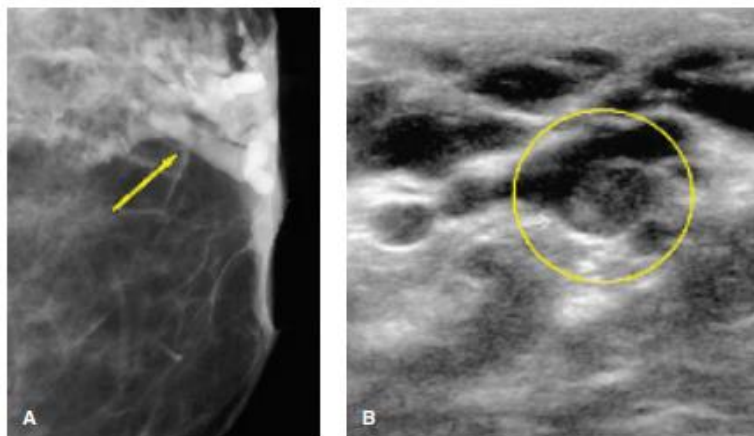
2.16.4 Secreción por el Pezón: el 40% de las mujeres premenopáusicas, 55% de las mujeres madres, y un 74% de las mujeres que lactaron en los 2 años anteriores pueden secretar líquido de los pezones. Generalmente, el líquido emana de más de un conducto, su color puede variar de blanco lechoso hasta verde oscuro o marrón. El líquido verde no se relaciona a infecciones ni malignidad. Está altamente correlacionado con un alto contenido de colesterol.

Al hablar de secreciones debemos dividirlo en espontáneas y las que se producen después de la expresión manual, estas últimas no requieren valoraciones adicionales ya que se consideran fisiológicas, estas provienen de múltiples conductos. No obstante, las secreciones espontáneas requieren valoraciones adicionales. Entre ellas, la galactorrea es una causa común que puede ser producto de embarazos de corta data o de trastornos endocrinos.

La secreción espontánea por un sólo conducto pertenece a las secreciones patológicas, suelen ser de carácter seroso o sanguinolento. En el 2% de las mujeres jóvenes sin hallazgos clínicos o en estudios de gabinete se asocia cáncer subyacente y en el 20% de las mujeres de mayor edad con hallazgos clínicos asociados. La principal causa suele ser papilomas intraductales los cuales son pólipos simples benignos ubicados en los conductos galactóforos principales, generalmente a 2 cm del pezón, compuestos de epitelio papilar aterciopelado en un tallo central.

La evaluación de la secreción patológica del pezón comienza con un examen de los senos. Una evaluación cuidadosa a menudo puede revelar un punto gatillo en el margen de la areola que causa secreción cuando se presiona. El examen de sangre oculta y la microscopía de secreciones pueden proporcionar información adicional. Los portaobjetos que entran en contacto con las secreciones y se fijan inmediatamente con alcohol al 95 % se pueden utilizar para la evaluación citológica. Las muestras de líquido del pezón son acelulares en el 25% de los casos, por lo que no se puede descartar una malignidad subyacente; sin embargo, si se encuentran células malignas, están muy asociadas con el cáncer subyacente⁴².

Figura 8. Ducto grafía y ecografía de una mujer con secreción por el pezón.



Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.16.5 Mastalgia: la mastalgia corresponde al dolor en las glándulas mamarias, y no existe una causa definida que explique el proceso, pero se cree que está relacionado con cambios en la presión hidrostática dada por el estrés y la progesterona. Se puede dividir en periódica y acíclica. Este último no tiene nada que ver con el ciclo menstrual y suele ser causado por quistes simples y algunos cánceres de mama. Dada la relación con la patología maligna, es importante realizar una evaluación clínica detallada a través de estudios de

imagen, así como cualquier biopsia con aguja anormal. Por sí sola, la mastalgia cíclica se presenta de forma bilateral, es difusa y tiende a ser más intensa al final de la fase lútea, además, desaparece con el inicio de la menstruación. No requiere evaluación específica y puede tratarse sintomáticamente con AINES⁴².

2.16.6 Mastopatía Proliferativa Benigna: histológicamente, la mama se compone de tejido adiposo, estroma fibroso y estructuras epiteliales. Estos últimos son componentes sensibles a hormonas, aunque también existe una comunicación paracrina con la matriz fibrosa. Esto explica como la estimulación hormonal hace que los acinos lobulillares llenos de líquido se expandan, lo que hace que se interpreten como micro vesículas en secciones de tejido. Según la estructura epitelial y el estroma, este patrón se denomina cambio fibroquístico; la mama puede producir imágenes densas o mostrar nódulos a la palpación⁴².

2.17 Hiperplasia Ductal y Lobular: En los conductos terminales y acinos de los lóbulos mamarios se producen cambios proliferativos. Cuando ocurre el fenómeno proliferativo de exceso de células epiteliales, se producen conductos terminales o acinares con múltiples capas celulares, a esto se le denomina hiperplasia ductal o lobulillar, en su orden respectivo. A medida que avanza esta transformación, las estructuras se llenan de células que muestran atipia nuclear, un proceso de hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica.

Con más conductos terminales o acinos dañados, el fenómeno se denomina carcinoma ductal in situ (DCIS) o carcinoma lobulillar in situ (LCIS), según el origen de las células. Según el origen, la extensión y el grado de la célula, las categorías sugeridas incluyen neoplasia intraepitelial ductal (DIN) de bajo riesgo 1, 2 y 3 y neoplasia intraepitelial lobulillar (LIN) 1, 2 o 3⁴².

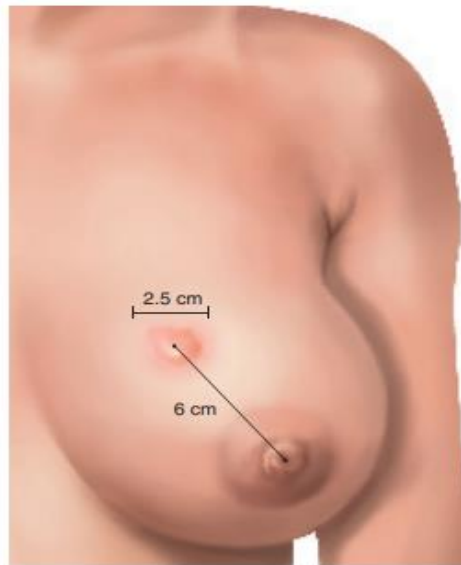
2.18 Cáncer o Neoplasia: es un término que describe las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos. Es posible que las células cancerosas también se diseminan a otras partes del cuerpo a través de los sistemas sanguíneo y linfático. Hay varios tipos de cánceres. El carcinoma es un cáncer que empieza en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos. El sarcoma empieza en el hueso, el cartílago, la grasa, el músculo, los vasos sanguíneos u otro tejido conjuntivo o de sostén. La leucemia afecta los tejidos donde se forman las células sanguíneas, como la médula ósea, y hace que se produzcan muchas células sanguíneas anormales. El linfoma y el mieloma múltiple afectan las células del sistema inmunitario. Los cánceres del sistema nervioso central empiezan en los tejidos del encéfalo y la médula espinal. También se llama neoplasia maligna⁴².

2.18.1 Factores de Riesgo para cáncer: algo que aumenta la probabilidad de tener una enfermedad. Los siguientes son ejemplos de factores de riesgo del cáncer: la edad, los antecedentes familiares de ciertos cánceres, el consumo de productos de tabaco, la exposición a la radiación u otras sustancias químicas, las infecciones por algunos virus o bacterias, y determinados cambios genéticos⁴².

2.18.2 Ciclos Ovulatorios: el ciclo menstrual ovulatorio expone las células epiteliales mamarias e intenta inducir su culminación al final de la fase lútea. Si no se produce la concepción, la muerte celular programada sigue a la emergencia. Cuanto más joven es la edad de la menarquia y cuanto antes comienza el ciclo de ovulación, aumenta el riesgo de cáncer de mama. Por el contrario, la menopausia temprana, ya sea natural o quirúrgica, se asoció con una menor probabilidad de desarrollar cáncer de mama. De hecho, el número de ciclos de ovulación a lo largo de la vida es directamente proporcional al riesgo de cáncer de mama. El embarazo conduce a concentraciones elevadas de estradiol circulante, que se asocian con un aumento transitorio del riesgo a corto plazo. Sin embargo, el embarazo detiene el ciclo ovárico, lo que reduce el riesgo⁴².

2.19 Cáncer de Mama: es el cáncer que se forma en los tejidos del seno. El tipo de cáncer de mama más común es el carcinoma ductal, que empieza en el revestimiento de los conductos delgados que llevan leche desde los lobulillos de la mama hasta el pezón. Otro tipo de cáncer de mama es el carcinoma lobulillar, que empieza en los lobulillos (glándulas lácteas) de la mama. El cáncer de mama invasivo es el que se diseminó desde el sitio donde empezó (conductos de la mama o lobulillos) hasta el tejido normal que los rodea. El cáncer de mama se presenta tanto en hombres como en mujeres, aunque el cáncer de mama masculino es poco frecuente⁴².

Figura 9. Tumoración en mama.



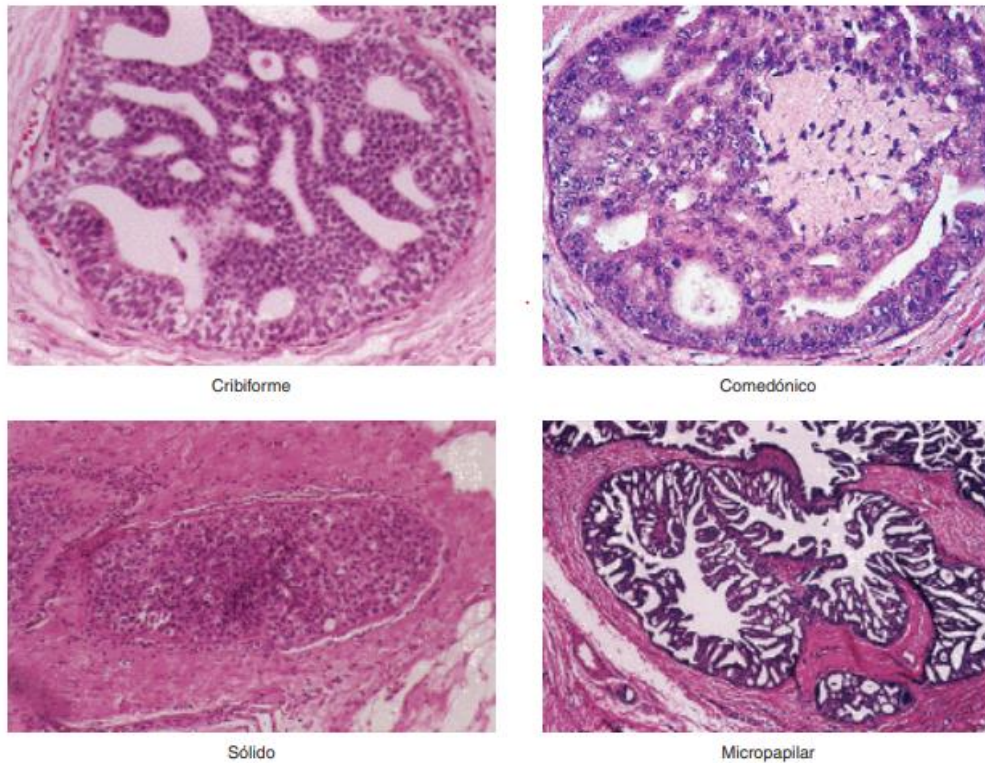
Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.19.1 Carcinoma Lobular In Situ: el carcinoma lobulillar in situ no se asocia con una mamografía específica o cambio palpable, por lo que se diagnostica de manera incidental. El CLIS clásico no se considera un precursor directo del cáncer de mama, sino un indicador de un mayor riesgo de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama posterior está cerca del 1% por año, pero aumenta si se diagnostica a una edad más temprana, si hay antecedentes familiares de cáncer de mama y si el problema está muy extendido. El carcinoma lobulillar

in situ tiende a ser multifocal y bilateral, por lo que la escisión local de los márgenes libres no suele ser posible ni necesaria⁴².

2.19.2 Carcinoma Ductal In Situ: el carcinoma ductal in situ es una enfermedad en la que las células cancerosas llenan varias partes del sistema ductal del seno sin invadir la membrana basal. Las células DCIS acumularon una variedad de cambios en el ADN compartido por los cánceres de mama invasivos, pero carecían de ciertas características clave que les permitieron persistir fuera de los conductos. El carcinoma ductal in situ se clasifica actualmente como cáncer de mama en estadio 0, generalmente diagnosticado mediante mamografía de detección y, a menudo, con calcificaciones pleomórficas lineales o ramificadas. Se clasifican según su tipo morfológico, presencia o ausencia de comedonecrosis y grado nuclear. La comedonecrosis consta de un centro necrótico eosinófilo, dentro de un conducto relleno de células cancerosas. Entre todas las variables, el grado nuclear es el que tiene mayor valor predictivo de cáncer invasor concomitante, de extensión de la enfermedad y de recurrencia después del tratamiento⁴².

Figura 10. Lámina histopatológica de carcinoma ductal in situ.



Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.19.3 Enfermedad de Paget de Mama: lesión escamosa, vesicular, ulcerada, que comienza en el pezón y se extiende a la areola. Suele ser unilateral y puede haber secreción sanguinolenta, dolor, ardor y prurito. Asocia masa palpable 50%, anomalías mamográficas 20% y cáncer subyacente en alrededor del 88%. El diagnóstico se realiza con una biopsia en cuña y una mamografía bilateral. El tratamiento depende de los hallazgos, basado en extirpar complejo areola-pezón y cáncer adyacente, con mastectomía o escisión local. Además, de radioterapia o quimioterapia, según sea necesario⁴².

Figura 11. Enfermedad de Paget de mama.



Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.19.4 Cáncer Mamario Inflamatorio: el cáncer de mama inflamatorio representa del 1% al 5% de los tumores malignos de mama. Se acompaña de cambios en la piel que van del eritema rojo claro al rojo oscuro, acompañado de edema cutáneo (piel de naranja). Se diferencia del cáncer de mama primario avanzado y desatendido por su rápido inicio y progresión en unas pocas semanas. Este cáncer se disemina rápidamente por todo el seno, provocando extensas induraciones. En unas pocas semanas, los senos cambiarán de dos a tres veces su tamaño original. Aunque la mastitis e incluso la insuficiencia cardíaca congestiva provocan manifestaciones clínicas similares, debe descartarse la posibilidad de un cáncer de mama inflamatorio. Se deben realizar mamografías de diagnóstico y perforaciones en la piel, pero a veces se requieren múltiples biopsias y otros estudios de imágenes⁴².

Figura 12. Cáncer de mama inflamatorio.



Fuente: imagen tomada de Williams Ginecología⁴².

2.20 Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama: Este síndrome representa del 5 al 7 por ciento de los cánceres de mama. El 45% y el 35% de las mujeres con este síndrome son portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2, respectivamente. Alrededor del 20% de las familias con síndromes hereditarios de cáncer de mama y de ovario no tienen cambios estructurales en las secuencias de nucleótidos descritas anteriormente, lo que sugiere que quedan otros genes por identificar. Las características de las variedades BRCA1 incluyen el diagnóstico temprano de cáncer de mama (mediana de edad 44 años), cáncer de mama con receptores negativos de estrógeno y progesterona de alto grado y cáncer de ovario agrupado.

Las mujeres con cambios en el gen BRCA2 desarrollan cáncer de mama a la misma edad que las mujeres con cáncer de mama esporádico, por lo que la edad al diagnóstico no es un criterio satisfactorio para identificar este síndrome. Puede acompañar al cáncer de ovario, pero es menos frecuente que en familias con choques en el gen BRCA1. Cáncer de mama en hombres con transformadores BRCA2 La misma frecuencia que las mujeres sin esta mutación; 4% a 40% de los cánceres de mama masculinos están asociados con los miembros BRCA2⁴².

2.21 Características Tumorales: el 97% de las neoplasias de mama son primarias, 3% de ella son metástasis provenientes de la mama contralateral, de cáncer de pulmón, linfomas o melanomas. Las características tumorales de los tumores primarios que repercuten en el pronóstico y decisiones terapéuticas son el estadio, expresar receptores hormonales, el grado de malignidad nuclear, la proliferación celular y la expresión de HER2⁴²

2.22 Métodos Diagnósticos: tipo de método o prueba que se usa como ayuda para diagnosticar una enfermedad o afección. Las pruebas de imagenología y las pruebas para medir la presión arterial, pulso y temperatura son ejemplos de técnicas diagnósticas⁴².

2.22.1 Detección por Medio de Exploración Física: Se encontró que la sensibilidad y la especificidad eran superiores a la mamografía en mujeres jóvenes. ACOG recomienda que las mujeres mayores de 19 años se hagan exámenes de los senos durante las pruebas regulares⁴².

2.22.2 Mastografía de Detección: Actualmente, este estudio radiológico es la mejor y la mejor prueba de validación para la detección del cáncer de mama. La Sociedad Estadounidense del Cáncer, el ACOG (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos) y el Colegio Estadounidense de Radiología recomiendan mamografías anuales a partir de los 40 años⁴².

2.22.2.1. Clasificación de BI-RADS: es un sistema que permite describir los hallazgos radiológicos en distintas categorías que van del 0 al 6, utilizado universalmente. Se clasifica de la siguiente manera:

0 = Incompleta o Inconclusa. Se requieren realizar estudios adicionales o comparar con estudios previos.

1 = Hallazgo negativo. No se encontró ninguna anomalía de importancia para reportar.

2 = Hallazgo benigno. Es un resultado negativo también, en cuanto a la ausencia de signos cancerígenos. Sin embargo, el radiólogo reportó hallazgos benignos como fibroadenomas o calcificaciones benignas.

3 = Hallazgo posiblemente benigno. En este caso se reporta el hallazgo de signos mayormente benignos que deben contar con seguimiento a corto plazo, con estudios de imágenes cada 6 meses por 2 años, para confirmar que los signos hallados son estables.

4 = Anomalía sospechosa. En este caso, se considera realizar una biopsia que determine si el hallazgo es cancerígeno.

4A: hallazgo con una baja probabilidad de ser cáncer (más del 2%, pero no más del 10%). 4B: hallazgo con una probabilidad moderada de ser cáncer (más del 10%, pero no más

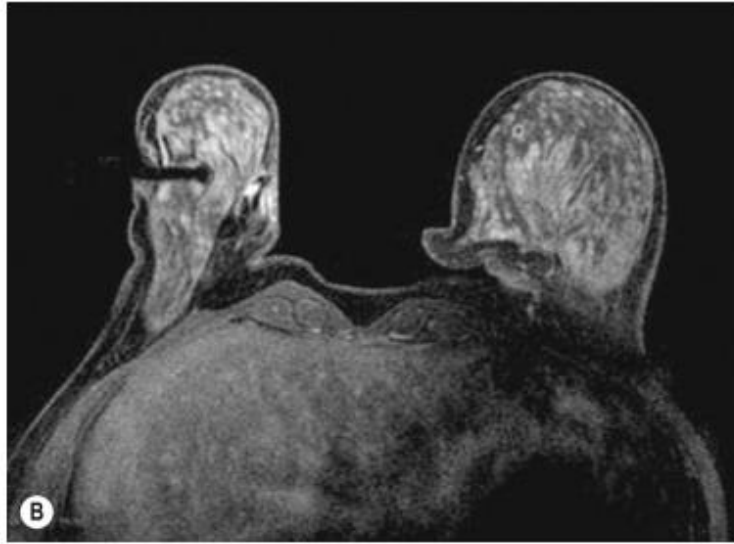
del 50%). 4C: hallazgo con una alta probabilidad de ser cáncer (más del 50%, pero menos del 95%), pero no tan alta como la Categoría 5.

5 = Anomalía que sugiere firmemente que se trata de un hallazgo maligno. Estos hallazgos presentan la apariencia de cáncer con una alta probabilidad, alrededor del 95% de que sea cáncer. Se recomienda realizar una biopsia.

6 = Resultados de biopsia conocidos con malignidad demostrada. Esta categoría se utiliza en los casos en los que una biopsia ya ha confirmado la presencia de cáncer. Y se realizan mamografías para ver la respuesta del cáncer al tratamiento⁴³.

2.22.3 Biopsia Mamaria: La evaluación de una masa mamaria sólida se realiza con una biopsia mamaria; dicha biopsia debe realizarse después o al menos dos semanas antes del estudio de imágenes. Esto se debe a que el trauma tisular puede producir artefactos de imagen que simulan malignidad. Las opciones incluyen aspiración con aguja fina (FNA) o biopsia con aguja gruesa. La tendencia en los últimos años es a favor de la biopsia con aguja gruesa. Aunque la aspiración con aguja fina consume menos tiempo y es menos costosa que la biopsia central, es menos probable que proporcione un diagnóstico específico y tiene una tasa más alta de submuestreo. La aspiración con aguja fina puede extraer grupos de células epiteliales que pueden interpretarse como benignas o malignas, pero no pueden distinguir de manera confiable las lesiones proliferativas benignas de los tumores fibroepiteliales o el carcinoma ductal in situ del carcinoma invasivo. Las biopsias con aguja gruesa se realizan utilizando un dispositivo automatizado que obtiene un cilindro de tejido a la vez, o un dispositivo de conexión al vacío que, una vez colocado, proporciona varios cilindros. Se debe realizar una biopsia con aguja de masas sólidas antes de la escisión, ya que la biopsia puede ser de gran ayuda en la planificación quirúrgica⁴⁴.

Figura 13. Biopsia guiada por resonancia magnética.



Tomado de: imagen tomada de James J et al., Patología mamaria⁴⁴.

2.22.3.1 Perfil inmunohistoquímico: Corresponde al estudio anatomopatológico de la biopsia o la pieza quirúrgica para obtener orientación terapéutica, el estudio corresponde a la expresión de receptores tumorales, los cuales incluyen receptores de estrógenos y progesterona. La expresión de estos receptores es un factor que da buen pronóstico. La expresión de HER2 es un factor de peor pronóstico. Por último, el Ki67 es un marcador que se relaciona con la proliferación celular⁴⁵.

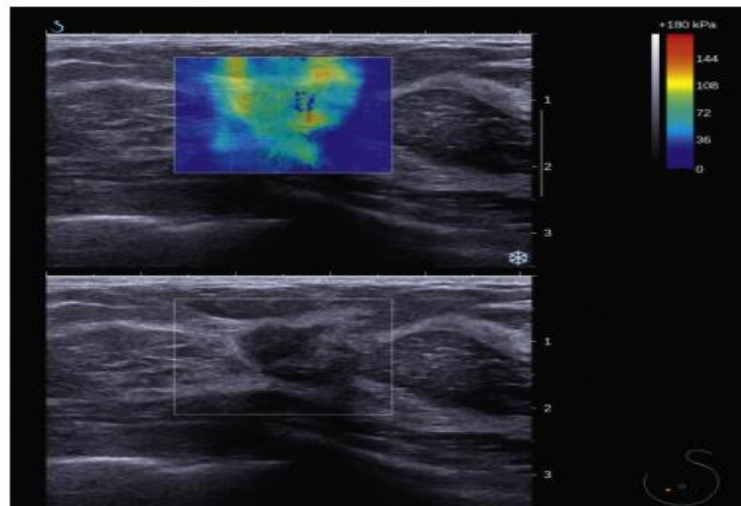
2.22.3.1.2 Subtipos moleculares: Es la clasificación de los distintos biomarcadores para brindar datos pronósticos y terapéuticos. Luminal A, positivo para receptores Estrogénicos y Ki67 menor al 14%. El luminal B puede ser HER2 negativo o HER2 positivo, ambos expresan receptores estrogénicos. El tipo HER2 puro, que no expresa receptores estrogénicos ni de progesterona. El último tipo, corresponde al triple negativo que no expresa ningún biomarcador⁴⁵.

2.22.3.1.3 HER2: es el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2 por sus siglas en inglés. Es una proteína involucrada en el crecimiento celular, normalmente se encuentra en cantidades pequeñas en algunas células como las de la mama, el estómago y la vejiga. Sin embargo, cuando algunas células cancerosas cuentan con grandes cantidades

de esas proteínas se denominan HER2 positivas, y son factor de peor pronóstico, que las células HER2 negativas (las que no cuentan con sobreexpresión de esas proteínas)⁴⁵.

2.22.4 Ecografía de Detección: Este método puede identificar el cáncer de mama oculto (de vista de mamografía) en menos del 1% de las mujeres. Sin embargo, según un gran estudio clínico, esta cifra representa un aumento del 42 % en los cánceres detectados mediante pruebas de detección. Sin embargo, el ultrasonido de detección es un estudio largo y su precisión depende en gran medida del operador⁴⁴.

Figura 14. Ultrasonido de mama.

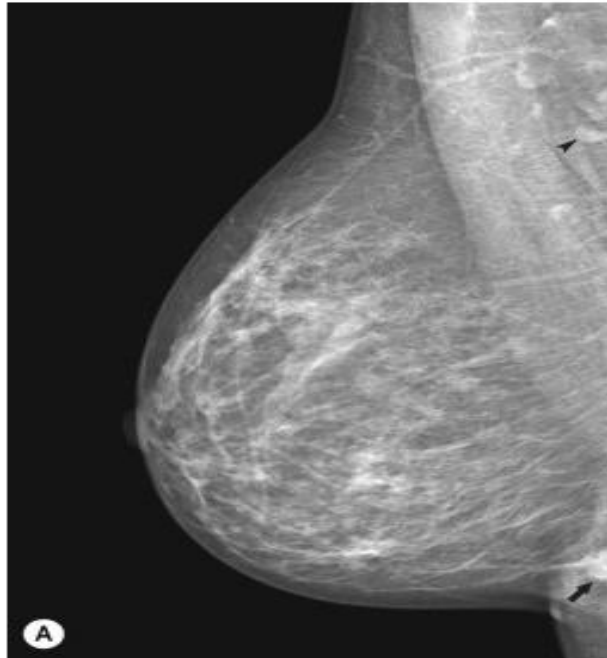


Tomado de: imagen tomada de James J et al., Patología mamaria⁴⁴.

2.22.5 Resonancia Magnética de Detección: Este enfoque ha sido evaluado en mujeres con alto riesgo genético. Esto es muy atractivo para este grupo de mujeres, que desarrollan cáncer de mama a una tasa del 2% anual entre los 25 y los 50 años, cuando la sensibilidad de la mamografía se reduce por la densidad del tejido mamario. En general, la resonancia magnética es más sensible y específica que la mamografía. La resonancia magnética de mama requiere radiólogos especialmente capacitados y equipo especializado (bobinas de mama e imanes de alta resolución). Se realizan con o sin gadolinio intravenoso

como agente de contraste. Las áreas sospechosas en la resonancia magnética se evalúan con guía ecográfica y la biopsia debe realizarse con guía ecográfica⁴⁶.

Figura 15. Resonancia magnética de mama.



Tomado de: imagen tomada de Adam A et al., Diagnostic Radiology⁴⁶.

2.22.6. Prueba Triple: La combinación de examen clínico, imágenes y biopsia con aguja se denomina detección triple. Se dijo que la prueba triple era consistente cuando los tres títulos sugerían lesiones benignas o los tres títulos sugerían cáncer de mama. La detección triple benigna constante tiene una precisión >99 %, y las masas mamarias solo pueden controlarse mediante un examen clínico cada 6 meses. Si alguna de estas pruebas sugiere cáncer, se debe extirpar el bulto independientemente de los resultados de las otras dos pruebas. La extirpación de un bulto en el seno que ha sido completamente evaluado siempre es apropiada, incluso después de una benigna de triple concordancia, ya que los bultos en el seno pueden causar ansiedad severa⁴².

2.23 Sistema estadificación TNM del cáncer de mama: este sistema se basa en responder tres preguntas de acuerdo con los resultados obtenidos en las pruebas diagnósticas y las exploraciones. Las cuales son:

- Tumor (T): ¿Cuál es el tamaño del tumor y cuáles son sus marcadores?
- Ganglios (N): ¿El tumor se ha diseminado a los ganglios? ¿Cuántos, a dónde y qué tan grandes son?
- Metástasis (M): ¿El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo?

Existen 5 estadios del cáncer, del 0 al 4. Estadio 0 se refiere al carcinoma in situ. Del estadio 1 al 4 se refiere a cáncer invasivo. Puede ser clínico basado en los estudios de gabinete y exploraciones físicas, o patológico basado en los hallazgos postquirúrgicos.

En ese sistema de TNM, se utiliza la letra T, N o M, más un número que va del 0 al 4, para crear los distintos estadios y subestadios.

Para la T se mide el tumor en centímetros, y se divide de la siguiente manera: primero TX, indica que el tumor primario no es evaluable. T0 no hay evidencia de cáncer de mama. Tis indica presencia de carcinoma in situ, este puede ser carcinoma ductal in situ o enfermedad de Paget. T1 el tumor mide 20 mm o menos. Se subdivide en 4 subestadios de acuerdo con el tamaño del tumor. T1mi \leq 1 mm, T1a 1-5 mm, T1b 5-10 mm, T1c 10-20 mm. T2 el tumor mide de 20 a 50 mm. T3 el tumor mide más de 50 mm. Y T4, T4a el tumor ha crecido hasta afectar la pared torácica, T4b el tumor afecta la piel, T4c el tumor afecta la pared torácica y la piel, T4d es un cáncer inflamatorio de mama.

La N correspondiente a la afectación de ganglios linfáticos regionales (ubicados alrededor de la zona mamaria). NX indica que no se pudo evaluar los ganglios linfáticos, N0 no se encontró presencia de cáncer en los ganglios o la presencia de este es inferior a los 0.2 mm, N1 afecta de 1-3 ganglios linfáticos axilares o mamarios internos, N1mi significa que la afectación es micro metastásica ya que mide de 0.2-2 mm. N2 presenta una afectación de 4-9 ganglios axilares o ganglios mamarios internos, pero no ambos. N3 10 o más ganglios axilares, o afección de ganglios infraclaviculares o supraclaviculares.

Por último, la M corresponde a la valoración de la diseminación del cáncer a otras zonas del cuerpo. MX indica que no se puede valorar la diseminación a distancia. M0 indica ausencia de metástasis. M0i se refiere a la ausencia de evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero presencia de células cancerosas en sangre, médula ósea o ganglios linfáticos menos a 0.2 mm. M1 presencia de células cancerosas en otras zonas del cuerpo.

Con base en lo anterior se describen los estadios de cáncer de la siguiente manera.

- Estadio 0: se refiere al carcinoma in situ con Tis, N0 y M0.
- Estadio IA: tumor pequeño, invasivo, sin afectación a ganglios, T1, N0, M0.
- Estadio IB: T0 o T1, N1 y M0, Tumor menor de 20 mm, con afectación de ganglios linfáticos entre 0.2-2 mm.
- Estadio IIA: hay 3 escenarios posibles en esta etapa. Primero que no haya evidencia de tumor en mama, pero con afectación ganglionar, T0, N1, M0. Segundo el tumor mide menos de 20 mm con afectación ganglionar, T1, N1 y M0. Tercero tumor mide menos de 50 mm sin afectación ganglionar, T2, N0 y M0.
- Estadio IIB: T2, N1 y M0, tumor entre 20 y 50 mm con afectación ganglionar. O T3, N0, y M0, tumoración mayor a los 50 mm sin afectación ganglionar.
- Estadio IIIA: neoplasia de cualquier tamaño con diseminación de 4-9 ganglios axilares o mamilares internos. Equivalente a T0-3, N2, y M0. O T3, N1, M0.
- Estadio IIIB: tumoración que afecta pared torácica, o cáncer inflamatorio. T4, N0-2, M0.
- Estadio IIIC: cualquier T, N3 y M0. Afectación de 10 o más ganglios, incluyendo los infraclaviculares.
- Estadio IV: neoplasia de cualquier tamaño con cualquier afectación ganglionar, que se ha diseminado a cualquier otro órgano o zona corporal, cualquier T y N con M1⁴⁷.

2.24 Tratamiento Médico: según el diccionario de la Real Academia Española⁴⁸ el tratamiento es el conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.

2.25 Tratamiento Farmacológico: también se le conoce como terapia farmacológica y consiste en la administración de cualquier sustancia usada para prevenir, diagnosticar, tratar o bien, aliviar los síntomas de alguna enfermedad o estado anormal⁴⁹.

2.25.1 Tolerancia Farmacológica: Se refiere a aquel estado o momento en el que es necesario administrar o una dosis del fármaco más elevada, o bien, cambiar el tratamiento farmacológico que se administra ya que el organismo se ha acostumbrado al medicamento⁵⁰.

2.26 Tratamiento Antineoplásico: son los tratamientos que impiden la formación de neoplasias⁵¹.

2.27 Quimioterapia: tratamiento con medicamentos químicos para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea mediante su destrucción o al impedir su multiplicación. La quimioterapia se administra por distintas vías, como la oral, intravenosa, intracavitaria, tópica, según el tipo de cáncer y el estadio en que este se encuentra. Se administra sola o con otros tratamientos como cirugía, radioterapia o terapia biológica⁵².

2.27.1 Monoterapia y Poli quimioterapia: La quimioterapia se puede administrar a modo de monoterapia, cuando se administra un único fármaco antineoplásico. O puede ser poli quimioterapia, cuando se combinan varios medicamentos que trabajan a través de distintos mecanismos de acción mediante los cuales se potencian unos a otros (sinérgicamente), con la finalidad de disminuir las dosis individuales de cada antineoplásico, lo que ayuda a disminuir los efectos secundarios. Esta, a su vez, puede ser combinada, cuando se administran los fármacos al mismo tiempo. O secuenciada, cuando se administran uno después del otros⁵³.

2.27.1.1 Fármacos Citotóxicos: interfieren en la integridad y la función del ADN, inducen apoptosis en las células que se encuentran en proliferación rápida. A pesar de que los efectos de estos fármacos se expresan mayormente en las células de proliferación rápida. También, algunos pueden tener efectos nocivos a nivel de los tejidos con un índice bajo de proliferación, aunque estos tejidos suelen ser afectados más tardíamente⁵⁴.

2.27.1.2 Fármacos Citostáticos: los medicamentos citostáticos tienen la capacidad de inhibir el crecimiento descontrolado de las células, eliminando las que se reproducen a mayor velocidad. Restringen la maduración y proliferación de células malignas. Se pueden dividir en Agentes alquilantes, Antimetabolitos, Antibióticos antitumorales y Alcaloides de las plantas, según su composición química⁵⁴.

2.27.1.2.1 Fármacos Alquilantes: estos fármacos son formadores de productos intercesores de iones carbono altamente reactivos. Estas sustancias se unen de forma covalente a sitios de gran densidad de electrones como fosfatos, aminas, grupos sulfhidrilo e hidroxilo. Estos elementos ejercen efectos antineoplásicos al alquilar aminas, oxígeno y fosfatos reactivos en el ADN de las células neoplásicas⁵⁴.

2.27.1.2.1.1 Mecloretamina: es el fármaco más activo dentro de los alquilantes, el primero en usarse en humanos, pero actualmente, no se utiliza con frecuencia. Se debe administrar vía intravenosa rápidamente, debido al daño tisular que puede generar por su paso a través de los tejidos, se elimina rápidamente al combinarse con agua, ya que ejerce un cambio estructural químico. Fue utilizado en el régimen terapéutico MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) para tratar la enfermedad de Hodgkin, a una dosis de 6 mg/m²/I.V los días 1 y 8 de ciclos de 28 días de cada periodo de tratamiento, pero ha sido sustituido por otros alquilantes más estables. Las manifestaciones tóxicas agudas más

frecuentes son náuseas, vómitos, epífora y mielo supresión (leucopenia y trombocitopenia, lo cual limita la cantidad permitida por ciclo de este fármaco)⁵⁴.

2.27.1.2.1.2 Ciclofosfamida: se absorbe vía oral, es activada en la forma de 4-hidroxíciclofosfamida junto con su isómero aldofosfamida, la cantidad de medicamento libre varía de persona a persona, aumenta con el uso consecutivo en varios ciclos de dosis altas. Sin embargo, se consigue un nivel de saturación adecuado a dosis de infusión de 4g/90 min. Ambas moléculas viajan juntas hasta los sitios tumorales, donde se separan y la aldofosfamida genera fosfora mida, proporciona los efectos antitumorales y la acroleína, está última podría provocar cistitis hemorrágica, la cual se puede evitar o prevenir al administrar mesna. La ciclofosfamida está indicada en el tratamiento de linfomas y leucemia mielo-cítica crónica como monoterapia, a dosis de 100 mg/m² durante 14 días. En el caso de ser utilizados en poliquimioterapia, se utilizan dosis superiores a 500 mg/m² por vía intravenosa, cada dos a cuatro semanas en combinación con otros fármacos para tratar el cáncer de mama y los linfomas⁵⁴.

2.27.1.2.1.3 Melafán: después de ingerido se absorbe irregularmente, por lo que generalmente se administra a modo de infusión. Cuenta con una semivida en plasma de 45 a 90 minutos, presenta una pérdida del 10-15% del medicamento a través de la orina. En cuanto a los efectos tóxicos principales, son a nivel hematológico. Las náuseas y vómitos son menos frecuentes. Y genera menos alopecia, disfunción renal y hepática⁵⁴.

2.27.1.2.1.4 Cisplatino, Carboplatino y Oxiplatino: son complejos inorgánicos, hidrosolubles, que contienen platino. Penetran en las células por un transportador activo de cobre. El cisplatino presenta una semivida inicial de 25 a 50 minutos, posteriormente a la eliminación inicial cuenta con una semivida de más de 24 horas. Se han identificado concentraciones de este fármaco en riñones, hígado, intestinos y testículos, pero no la

penetración a nivel del Sistema Nervioso Central es mínima. Se administra únicamente por V.I. Su dosis usual es de 20 mg/m²/día durante cinco días; 20 a 30 mg semanalmente durante tres a cuatro semanas o 100 mg/m² una sola vez cada cuatro semanas. Se administra 1 a 2 L de Solución Salina al 0.9% en infusión por V.I, para evitar efectos tóxicos renales. Este fármaco es inactivado por el aluminio por lo cual no debe estar en contacto con agujas o ningún otro equipo que contenga aluminio.

El carboplatino es menos reactivo que el cisplatino, gran cantidad del medicamento se encuentra libre en el plasma sanguíneo. Cuenta con una semivida de 2 horas, y mayormente se elimina vía renal. El oxiplatino presenta una captación rápida a nivel tisular por lo que su semivida en plasma es muy corta⁵⁴.

2.27.1.2.2 Fármacos Antimetabolitos: los fármacos antimetabolitos son medicamentos análogos del ácido fólico, el cual es un factor determinante para la formación de purinas y pirimidinas, precursoras del ADN y el ARN a partir del aporte de grupos metilo. Al interferir en el metabolismo del Tetrahidrofolato (FH⁴) impide las reacciones de metilación durante la síntesis de ribonucleótidos purínicos y pirimidínicos, inhibiendo así la replicación del ADN celular⁵⁴.

2.27.1.2.2.1 Análogos del ácido fólico: el metotrexato es un inhibidor del dihidrofolato reductasa e inhibe a aquellas enzimas que son dependientes del ácido fólico. Se va a encargar de la inhibición de reacciones inmunes mediadas por células. Dentro de este grupo se pueden encontrar medicamentos como el pralatrexate y el pemetrexed cuya función es muy similar a la del metotrexato. Se debe recalcar como el metotrexate que tiene selectividad parcial por las células tumorales, esto quiere decir que también ataca células normales en división celular, su absorción se da a nivel gastrointestinal, pero cuando se administran grandes dosis de este, puede ser nefrotóxico⁵⁴.

2.27.1.2.2 Fluoro-uracilo: corresponde a un análogo de pirimidina, debe ser administrado por vía parenteral ya que se ha demostrado que su absorción por vía enteral es incierta. Tiene acción en aproximadamente el 10-20% de pacientes con cáncer de mama., respuesta que se ve mejorada con el uso de tratamiento adyuvante⁵⁴.

2.27.1.2.3 Capecitabina: también corresponde a un análogo del ácido fólico con función en pacientes con cáncer de mama metastásico. Está indicada para aquellos pacientes que no han mejorado con el régimen antibiótico, o bien, para los que ya fueron tratados con antraciclina. Su absorción se da completamente cuando se administra por vía oral, debe ser administrado de manera fraccionada con los alimentos durante dos semanas y luego se debe reposar una semana de su administración dado al alto metabolismo en el profármaco inactivo que causa la mayor gama de efectos adversos, entre ellos diarrea y mielosupresión⁵⁴.

2.27.1.2.3 Antibióticos antitumorales: en este grupo, el fármaco más importante corresponde a la actinomicina D. Logró demostrar beneficios en niños con tumores sólidos, así como coriocarcinomas en mujeres adultas. Ellos actúan uniéndose al ADN y con esto bloquean la transcripción del ADN por la ARN polimerasa, por este mecanismo logran inhibir con rapidez a aquellas células que se encuentran en proliferación, sea esta de origen normal o bien neoplásico. Dada su acción citotóxica, se le considera uno de los agentes tumorales más potentes⁵⁴.

2.27.1.2.4 Alcaloides de las plantas: corresponde a un conjunto de productos de origen natural que han demostrado tener acción en el tratamiento del cáncer. Entre ellos, se pueden encontrar los alcaloides de la vinca, los taxanos y las epipodofilotoxinas. Una vez que se han sintetizado las proteínas en la síntesis del ADN, los alcaloides de las plantas inhiben la función de los microtúbulos en la mitosis celular⁵⁴.

2.27.2 Quimioterapia Neoadyuvante: es la quimioterapia que se inicia como tratamiento principal, antes que cualquier otra intervención, ya sea quirúrgica o radioterapéutica. Con el propósito de disminuir el tamaño del tumor, evitar la propagación a distancia del cáncer, y valorar la respuesta de la enfermedad ante el tratamiento⁵³.

2.27.3 Quimioterapia Adyuvante: es la quimioterapia que se administra como tratamiento secundario posterior a la realización de una cirugía o de radioterapia, con la intención de mitigar la diseminación a distancia de la patología. La elección de esta terapia se basa de acuerdo con los riesgos de recurrencia que presente cada tumor individualizado⁵³.

2.27.4 Quimioterapia de Conversión o Inducción: en los tumores en estadios avanzados que no califican para ser operados, se administra quimioterapia con el fin de disminuir las medidas de la tumoración y convertirlo en operable⁵³.

2.27.5 Quimioterapia Paliativa: en este caso, el propósito de este no es curativo. La QT se administra para tratar de mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades avanzadas no operables, que se asocian a metástasis⁵³.

2.28 Tratamiento Hormonal y Tratamientos Dirigidos: La terapia hormonal suplementaria se usa para tumores con receptores de estrógeno. El tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, es una opción para las mujeres pre y posmenopáusicas. Las mujeres posmenopáusicas pueden usar inhibidores de la aromatasa; Los medicamentos aprobados por la FDA incluyen anastrozol, letrozol y exemestano. Trastuzumab es un requisito monoclonal humanizado muy potente contra los tumores que sobre expresan Her-2/neu; bevacizumab, un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), comienza su uso clínico⁵⁵.

2.29 Efectos Secundarios: Problema que causa una enfermedad o el tratamiento de dicha enfermedad, y que puede continuar durante meses o años. Los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento del cáncer incluyen problemas cardíacos, pulmonares, renales o del tracto gastrointestinal; dolor, adormecimiento, cosquilleo, pérdida de sensibilidad, o sensibilidad al frío o el calor en las manos o los pies, fatiga, pérdida de audición, cataratas y ojos secos, o sequedad en la boca⁵⁶.

2.30 Recurrencia: se define como la reaparición del cáncer posterior al tratamiento, puede ser local, regional o distante.

- Local: la neoplasia se ubica en el mismo lugar de origen o muy cerca de él.
- Regional: indica que la tumoración ha crecido en los ganglios linfáticos o tejidos cercanos al cáncer original.
- Distante: significa que el cáncer se ha desarrollado en zonas lejas al sitio de origen, llamado metástasis⁵⁷.

2.31 Recidiva: se refiere a la reaparición del cáncer posterior a un período libre de cáncer, puede reaparecer en el mismo sitio inicial o en otra parte del cuerpo⁵⁸.

2.32 Seguimiento: se refiere al control de la salud de una persona durante un período de tiempo posterior al tratamiento. En el caso de los pacientes oncológicos, se refiere al control posterior a finalizar la terapia antineoplásica elegida, incluido QT, RT e intervenciones quirúrgicas. Período durante el cual se realizan distintos estudios de control⁵⁹.

2.33 Seguimiento activo: observación detallada del paciente sin administración de tratamientos, excepto que los resultados de las pruebas indiquen cambios o empeoramiento

del estado médico del paciente. Se crea un cronograma de exámenes que debe ser seguido por el paciente⁵⁹.

2.34 Supervivencia: es el tiempo que pasa desde el diagnóstico o el inicio del tratamiento de una enfermedad, hasta que la persona fallece a causa de esa patología⁶⁰.

2.35 Supervivencia sin enfermedad: en el área de las neoplasias, se refiere al tiempo que pasa posterior a terminar un tratamiento primario, durante el cual no presenta síntomas ni signos de enfermedad⁶⁰.

2.36 Tasa de sobrevida: proporción de pacientes que sobreviven del total de pacientes afectados por la enfermedad en un período de tiempo determinado⁶¹.

2.37 Tasa de sobrevida global: cantidad de pacientes vivos al finalizar el período de observación, con enfermedad o sin ella. La tasa de sobrevida libre de enfermedad indica al número de pacientes vivos sin enfermedad⁶¹.

2.38 Tasa de sobrevida observada: indica la cantidad de muertes indiferentemente de la causa, cáncer, AVC, IAM, entre otros. La tasa de sobrevida ajustada se refiere al número de muertes por una causa específica⁶¹.

2.39 Tasa de Prevalencia: es el número de personas afectadas presente en una población en un momento específico dividido entre el número de personas presentes en la población en ese momento⁶².

2.40 Tasa de Incidencia: es el número de personas que contraen una enfermedad durante un determinado período de tiempo por cada 1.000 habitantes expuestos al riesgo. La tasa de incidencia y otras tasas de morbilidad varían tan ampliamente que es posible utilizar cualquier constante para expresar la tasa de manera clara (desde "por 100" hasta "por 100.000")⁶³.

2.40.1 Incidencia de la Depresión: Según la OMS¹, un 5% de la población adulta padece trastornos depresivos, afectando más a las mujeres. Y constituyendo la principal causa de discapacidad, siendo una gran carga mundial general de morbilidad.

2.40.2 Incidencia del Cáncer de Mama en Mujeres: Según la OMS¹ el cáncer de seno es el más frecuente, con más de 2.2 millones de casos sólo en el 2020. Se estima que aproximadamente 12 mujeres enfermarán de cáncer de mama a lo largo de su vida.

CAPÍTULO III - MARCO METODOLÓGICO

3. Marco Metodológico de la Investigación

3.1. Enfoque

El enfoque de la investigación utilizado para identificar, describir y estudiar la depresión, que es de los principales trastornos mentales que afectan a los pacientes con cáncer, únicamente va a ser de manera narrativa. Por lo tanto, el enfoque de la investigación es de tipo cualitativo.

3.2. Tipo de Investigación

Las investigaciones cualitativas se basan en el análisis de datos no numéricos, en busca de comprender mejor, a profundidad y en detalle un tema en concreto.

El diseño aplicado a la investigación es bibliográfico, retrospectivo, transversal y descriptivo, que expresa la afectación de la depresión en la respuesta a los antineoplásicos y la evolución de las pacientes con cáncer de mama, siendo de los pocos estudios sobre estos temas durante los últimos años en el país, a través de efectos narrativos de todos los antecedentes y el marco teórico.

3.3. Fuentes de información

Se utilizaron los siguientes buscadores:

- Pubmed: Es un motor de búsqueda gratuito, su principal base de datos es MEDLINE, biblioteca nacional de medicina de EE. UU.
- Elsevier: Editorial académica, originaria de los Países Bajos, enfocada en publicaciones académicas científicas, técnicas y médicas.
- Google académico: Es un motor de búsqueda web gratuito, el cual registra los textos completos o citas principales de numerosos textos de múltiples disciplinas entre ellas la medicina.
- E-libro: Es un motor de libro de acceso gratuito, en el cual se pueden encontrar numerosas publicaciones digitales de múltiples disciplinas.
- EBSCO: Es una base de datos que incluye textos completos, índices y publicaciones académicas, periódicas de diferentes áreas de la ciencia y humanidades.
- Access Medicina: Es un portal de libros de medicina de McGraw Hill.

En el diseño de investigación de tipo cualitativo, el cual es el enfoque elegido, se da a entender que la población utilizada fueron mujeres con cáncer de mama, entre los 20 y los 60 años, para explicar la depresión asociada a ese tipo de cáncer, con una muestra de tipo narrativa y explicativa con los antecedentes encontrados en los cuales se menciona que la depresión es la principal afectación mental asociado a mujeres con cáncer de mama.

3.4. Población y muestra

El muestreo por análisis cualitativo es información extraída por antecedentes científicos de expertos, que narran los casos presentados en el desarrollo de la siguiente investigación sobre el tema de cáncer de mama y depresión. Orientados a la investigación de casos de muestras diversas ya que se basan en mujeres de distintos rangos de edad sin importar el tipo de cáncer de mama. También se utilizaron muestras teóricas basadas en los antecedentes que explican el enlace del trastorno depresivo en las pacientes con cáncer de mamá y la evolución de su enfermedad. En los cuales se confirma que la depresión es una comorbilidad importante y altamente asociada al cáncer de mama. El estudio es conveniente porque permite establecer un precedente a nivel nacional sobre la relación entre ambas patologías, y crear interés investigativo en ellas.

3.5. Criterios de búsqueda de la información

3.6 Criterios de inclusión

1. Artículos que incluyan población femenina, entre los 20 y 60 años, con diagnósticos de cáncer de mama y depresión mayor.
2. Artículos en los idiomas español e inglés.
3. Artículos publicados entre los años del 2017 al 2021.
4. Artículos que incluyan palabras clave como quimioterapia, depresión y cáncer de mama.
5. Artículos que incluyan estudios realizados en América.

3.7 Criterios de exclusión

1. Artículos que incluyan población masculina.
2. Artículos que incluyan mujeres menores de 20 años y mayores de 60 años.
3. Artículos que incluyan otras patologías además de cáncer de mama y depresión mayor.
4. Artículos en otros idiomas aparte de español e inglés.
5. Artículos publicados antes del 2017 y después del 2021.
6. Artículos que incluyan estudios realizados fuera de América.

3.8 Variables de la investigación

Objetivo	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Detallar la prevalencia de la depresión mayor en pacientes con cáncer de mama.	Los pacientes oncológicos están más expuestos a padecer trastornos depresivos.	Prevalencia.	En epidemiología, proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio.	Up To Date, google academic, Elsevier.	A
Describir los principales tratamientos quimioterapéuticos usados en pacientes con cáncer de mama.	El tratamiento quimioterapéutico, en especial los efectos secundarios, están relacionados con la depresión en la población oncológica.	Tratamiento.	Una terapia o tratamiento médico es un procedimiento o medicamento con la intención de solucionar un problema de salud.	Google académico	B
Determinar los principales factores psíquicos o relacionados con la terapia farmacológica que interfieren en la respuesta al tratamiento de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama	La calidad de vida y los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos interfieren con la respuesta al tratamiento.	Calidad de vida, respuesta farmacológica.		Google academic, Up to date, Elsevier.	C

3.9. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos.

La recolección de datos se obtuvo de sitios de mayor renombre y prestigio a nivel mundial como Plos One, Elsevier, The Oncologist, Up To Date, Wolters Kluwer, Pain Physician Journal, American Cancer Society, Gaceta Mexicana de Oncología, Revista de Psicología de la Universidad de Costa Rica, Revista Biomédica de Colombia, Revista Latinoamericana de medicina conductual, Psychiatric Online, Revistas científicas complutenses: Psicooncología, Anxiety and depression association of America, Revista cubana de medicina general integral, Revista Psicología y Salud Mexicana, Revista de la facultad de medicina humana, Revista Salud Pública de México, entre otras. De los años del 2021 al 2015. En las cuales explican de manera detallada todos los objetivos planteados en la investigación, que describen de manera científica y puntual el objeto de estudio de la presente publicación.

Los análisis de datos se realizan de tipo narrativo y descriptivo ya que la investigación es de tipo cualitativo.

3.10 Descripción de instrumentos y técnicas

	Documento de consulta	Título	Autor (es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de origen de la publicación
1	Población y salud en Mesoamérica	La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos	Sequeira A, Blanco M, Brenes J.	2022	Incidencia de la depresión como principal trastorno mental	Aspectos epidemiológicos del cáncer en Costa Rica	Costa Rica
2	Revista psicología y salud	Calidad de vida relacionada con la salud, depresión y progresión de enfermedad en sobrevivientes de cáncer de mama venezolanas	Altuve J. Parra A	2022	Depresión, calidad de vida en pacientes de cáncer de mama	Evolución clínica de la depresión en pacientes con cáncer de mama	Venezuela
3	Journal of Clinical Oncology	Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline Update	Fabrice A, Ismaila N, Allison K, Barlow W, Collyar D, Damodaran S, Henry L, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer N, Litvak A, Mayer E, Puztai L, Raab R, Wolff A, Stearns V	2022	Estadaje del cáncer de mama para de tratamiento quimioterapéutico	Uso de marcadores biológicos en la elección del tratamiento del cáncer de mama	Estados Unidos

4	Journal of Clinical Oncology	Systemic therapy for Advanced Human epidermal Growth factor 2-Positive breast cancer: ASCO guideline update	Giordano S, Franzoni M, Temin S, Anders C, Chandarlapaty S, Crews J, Krishner J, Krop I, Lin N, Morikawa A, Patt D, Perlmutter J, Ramakrishna N, Davidson N	2022	Manejo terapéutico del cáncer de mama	Tratamiento para tumores que son HER2 positivos	Estados Unidos
5	Journal of Clinical Oncology	Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update	Giordano S, Freedman R, Somerfield M,	2022	Tratamiento quimioterapéutico para el cáncer de mama	Uso de terapia endocrina y terapia adyuvante como tratamientos quimioterapéuticos	Estados Unidos
6	Journal of Clinical Oncology	Adjuvant PARP inhibitors in patients with high-risk early-stage her2-negative breast cancer and germline BCRA mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer guideline rapid	Tung N, Zakalik D, Somerfiel M.	2022	Manejo del cáncer de mama de alto riesgo en casos de cáncer hereditario	Elección y manejo de tratamientos quimioterapéuticos para el cáncer de mama con receptores BRCA positivos	Estados Unidos

		recommenda tion update					
7	Journal of Clinical Oncology	Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor- positive, human epidermal growth factor receptor 2- negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update	Burstein H, Somerfield M, Barton D, Dorris A, Fallowfield L, Jain D, Johnston S, Korde L, Litton J, Macrae E, Peterson L, Vikas P, Yung R, Rugo H.	2022	Elección del tratamiento para cáncer de mama en pacientes con metástasis	Medicamentos utilizados en el tratamiento de cáncer de mama para paciente con receptores negativos	Estados Unidos
8	Journal of Clinical Oncology	Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update.	Allison K, Hammond H, Dowsett M, McKermin S, Carey L, Fitzgibbons P, Hayes D, Lakhani S, Chavez M, Perlmutter J, Perou C, Regan M, Rimm D, Symmans F, Torlakovic E, Varella L, Viale G, Weisberg T, McShane L, Wolff A	2022	Guía actualizada del manejo del cáncer de mama	Uso de receptores hormonales en el tratamiento del cáncer de mama	Estados Unidos
9	UptoDate	Managemen t of psychiatric disorders in patients with cancer	Roy-Byrne, P. P	2021	Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con cáncer	Riesgo de depresión asociado pacientes con cáncer	Estados Unidos de América

10	UptoDate	Clinical features and diagnosis of psychiatric disorders in patients with cancer: Overview	Rivest, J., Levenson, J.	2021	Alta prevalencia de depresión en pacientes con cáncer	Diagnóstico en pacientes con cáncer	Estados Unidos
11	UptoDate	Clinical features, assessment, and diagnosis of unipolar depressive disorders in patients with cancer	Rivest, J., Levenson, J., Solomon D.	2021	Clínica evaluación y diagnóstico de depresión en pacientes con cáncer	Evaluación de pacientes con cáncer	Estados Unidos
12	Journal of clinical oncology	Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline	Korde L, Somerfield M, Carey L, Crews J, Denduluri N, Hwang E, Khan S, Loibl S, Morris E, Perez E, Regan M, Spears P, Sudheendra P, Symmans F, Yung R, Harvey B, Hershman D.	2021	Tipos de quimioterapia	Métodos de elección para el tratamiento del cáncer de mama	Estados Unidos
13	Revista médica sinergia	Actualización sobre el trastorno depresivo mayor	Piñar G, Suárez G, De la Cruz N	2020	Curso clínico del trastorno depresivo mayor	Reto existente en relación con patologías comórbidas.	Costa Rica

14	American Society of Clinical Oncology Incorporated	Cáncer de mama: estadíos	American society of clinical oncology	2020	Estadíaaje del cáncer de mama	Relación	Estados unidos
15	Anales de la facultad de medicina	Quimioterapia metronómica en pacientes con cáncer de mama metastásico	Soriano-Lorenzo J, Soriano J, Lima M.	2020	Medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer metastásico	Uso de micro dosis de medicamentos antineoplásicos para contrarrestar efectos secundarios	Perú
16	Revista biomédica	Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia	Mejía E, Contreras A, Hernández M.	2020	Impacto de la quimioterapia en las actividades de la vida diaria de mujeres con cáncer	Tipos de actividades de la vida diaria que se ven afectadas por el uso de tratamiento quimioterapéutico	Colombia
17	Virtual Health library	Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab quimioterapia frente a trastuzumab - quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama	Díaz R, Artacho S, Galván M, López P	2020	Comparación directa de distintos métodos terapéuticos	Relación de métodos disponibles respuesta de cada uno como terapia neoadyuvante	Brasil

18	Revista Costarricense de Cardiología	Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos diferentes a antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social	Salas J, Perez J.	2019	Mecanismo de los antineoplásicos disponibles en la CCSS.	Efectos secundarios esperables antes el uso de quimioterapéuticos y sus mecanismo de acción	Costa Rica
19	International journal of molecular sciences	Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	Zajęzkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J	2019	Mecanismos de anti quimioterapéuticos	Efectos adversos esperados ante el uso de antineoplásicos	2019
20	Revista de la facultad de medicina humana	Factores Asociados A Depresión En Pacientes Con cáncer De Mama	Arbulú-La Torre, X.	2019	El cáncer de mama es la enfermedad oncológica más frecuente en mujeres	Implicaciones psicológicas del cáncer	Perú
21	Revistas científicas complutenses. Psicooncología	Symptoms of depression and anxiety in cancer outpatients: predictive variables	Polidoro M, Santos D, Quarti T.	2018	Ansiedad y depresión en pacientes con cáncer	Relación de síntomas depresivos y variables sociodemográficas en pacientes oncológicos	Brasil

22	Acta Médica Orreguiana Hampi Runa	Calidad de vida y ansiedad - depresión en pacientes oncológicos	Pulache Z, Borrego C	2018	Prevalencia de trastornos depresivos y afectación sobre la calidad de vida en pacientes con cáncer	Relación entre la depresión y la afectación sobre la calidad de vida en pacientes con cáncer	Perú
23	Revista Ciencia	Daño y reparación del ADN	Lagunas F	2018	Mecanismos de reparación del ADN	Fallas en los mecanismos y el desarrollo del cáncer	México
24	Revista Psicología y Salud	Ansiedad y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama: una revisión teórica	Mota C, Aldana E, Bohórquez L, Martínez S, Peralta J.	2018	Calidad de vida en pacientes con cáncer	Afectación de los trastornos mentales en pacientes con cáncer	México
25	Universidad de Montevideo	Cáncer, una mirada desde la depresión	Martínez S.	2018	Prevalencia de trastornos psiquiátricos en el área de hospitalizaciones oncológicas.	Distintos síntomas asociados a la depresión.	Uruguay
26	Centros de Control y Prevención de Enfermedades	Breast cancer, statics	U.S. Department of Health & Human Services	2018	Datos estadísticos del cáncer de mama	Relación epidemiológica de casos de cáncer de mama y su evolución en la población estadounidense	Estados unidos

26	Current Psychiatry Reports	Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review.	Caruso, R., Giulia Nani, M., Riba, M., Sabato, S., Grassi, L.	2017	Trastornos depresivos en pacientes con cáncer	Dificultades diagnósticas de la depresión en pacientes con cáncer	Estados Unidos de América
27	Acta médica peruana	Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú	Berrospi-Reyna, S., Herencia-Souza, M., Soto, A.	2017	Depresión asociada a cáncer de mama en mujeres	Factores asociados a la depresión	Perú
28	Revista colombiana de psiquiatría	Trastornos de ansiedad y depresión en relación con la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama en estadio localmente avanzado o diseminado	Valderrama Rios, M. y Sánchez Pedraza, R	2017	Trastornos depresivos en pacientes con cáncer	Afectación en la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama	Colombia
29	Revista médica clínica las condes	Psicooncología en El Hospital General. Alcances en Depresión Y Cáncer	Rojas, O., Fuentes, C., Robert, V.	2017	Prevalencia de trastornos psiquiátricos en el área de hospitalizaciones oncológicas.	Distintos síntomas asociados a la depresión.	Chile

30	Plos One	Impacto de la quimioterapia en las percepciones relacionadas con la ingesta de alimentos en mujeres con cáncer de mama: un estudio prospectivo	Da Costa E, Danville I, Borges I, Crispim C, Paiva C, De Paiva Y	2017	Quimioterapia en pacientes con cáncer	Afectación directa según criterio de las pacientes del impacto del tratamiento quimioterapéutico	Brasil
----	----------	--	--	------	---------------------------------------	--	--------

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Identificar la prevalencia de depresión mayor en pacientes con cáncer de mama.

La depresión es una enfermedad mental que afecta el estado de ánimo, la percepción del medio ambiente y la forma en la que los afectados se desenvuelven en él. Es la patología mental más frecuente, afectando al 4.4% de la población mundial, lo equivalente a más de 300 millones de personas, 5% de la población adulta, con mayor prevalencia en las mujeres. Por otro lado, el cáncer de mama es el tipo más prevalente, en el 2020 se reportaron más de 2.2 millones de casos. Aproximadamente, 1 de cada 12 mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida².

Los pacientes con cáncer presentan 4 veces mayor riesgo de padecer depresión que las personas sin esta enfermedad. La mayor tasa de incidencia se presenta en las primeras semanas siguientes al diagnóstico de cáncer. Lo cual va disminuyendo en el tiempo, por lo tanto, las pacientes supervivientes de cáncer presentan una prevalencia similar al resto de la población⁶⁴. Los principales factores asociados son presentar enfermedad avanzada, antecedentes de trastornos depresivos, y mal manejo del dolor.⁶⁴

Las enfermedades físicas y mentales se encuentran estrechamente relacionadas. Generalmente a las personas les resulta difícil sobrellevar las enfermedades crónicas, ya que son de larga data, implican vivir con dolencias y malestares físicos y emocionales, que por lo regular requieren al menos un tratamiento farmacológico más otras terapias no farmacológicas. Esto genera cambios adaptativos en el estilo de vida, cotidianidad y entorno de las personas diagnosticadas con alguna enfermedad crónica como el cáncer. Dado la complejidad de la situación, no es inusual que la depresión sea la complicación o comorbilidad más común, en especial en los pacientes oncológicos, los cuales atraviesan altibajos emocionales a lo largo de la enfermedad⁶⁵.

Existen numerosos factores predisponentes a tomar en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de padecer depresión en las pacientes con cáncer de mama. La edad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el estado civil y la red de apoyo en general, la escolaridad, el tratamiento al cual serán sometidos, y los ciclos quimioterapéuticos, si presenta efectos medicamentosos secundarios, y el estado mental con el que enfrentan la situación.⁶⁵

De acuerdo con, Diz et al.,⁶⁵ la relación entre la depresión y el cáncer es en doble sentido. Ya que los pacientes oncológicos son más propensos a padecer depresión, y los pacientes con depresión están igualmente más predispuestos a padecer patologías crónicas como enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes y cáncer. De acuerdo con los autores la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con cáncer va desde el 16 al 42%, y que un 20% de los pacientes con cáncer pueden padecer distimia o depresión menor. Además, afrontar la enfermedad desde un punto de vista depresivo disminuye la sobrevida, aumenta el tiempo de hospitalización, empeora la adherencia terapéutica y altera negativamente la calidad de vida de las personas. Lo cual definitivamente altera la evolución, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Según Caruso et al.,⁶⁶ la depresión es una de las enfermedades mentales más frecuentes en los pacientes con cáncer. Entre el 25 y 30% de los pacientes con cáncer padecen trastornos depresivos. A pesar de esto, entre el 50-60% de los pacientes con cáncer deprimidos son infradiagnosticados. Las mujeres mayores encabezan la lista de las más afectadas tanto por cáncer de mama como por la depresión mayor. Y es en este mismo sector donde se reflejan aún más los sub diagnósticos de la depresión en pacientes con cáncer.

El diagnóstico de depresión mayor en las pacientes con cáncer de mama se dificulta por varios motivos, entre ellos, todavía existen estigmas sociales y culturales, los cuales

generan problemas de comunicación, ya que las pacientes dudan en externalizar sus malestares emocionales, prefieren tratar los síntomas físicos. Podría deberse a que aliviar esas afecciones produce una momentánea sensación de bienestar, y evitan ser expuestas, ya que los prejuicios sociales conducen a que estas personas sean juzgadas y percibidas de manera errónea⁶⁶.

Además, los síntomas clínicos de la depresión mayor pueden solaparse con síntomas normales esperados al enfrentarse a un diagnóstico de cáncer, como sensación de tristeza, apatía, pérdida del interés por realizar actividades que anteriormente disfrutaba, cambios de humor repentinos o constantes. Todas esas conductas se pueden prever a ser atravesadas en algún momento por las pacientes oncológicas, como consecuencia de la misma enfermedad, lo que complica la identificación de los síntomas por parte del personal de salud. Y de ahí el debate de modificar los criterios diagnósticos del DSM-V cuando se está ante un paciente oncológico, proponiendo cuatro distintos modelos de emplear dichos criterios (modelo inclusivo; incluir todos los síntomas afectivos. Sustitutivo; reemplazar síntomas somáticos por componentes cognitivo-afectivos. Alternativo; agregar nuevos síntomas afectivos a los criterios originales. Exclusivo; excluir síntomas somáticos y agregar sólo síntomas afectivos)⁶⁶.

Latinoamérica y el caribe, ocupan el primer lugar a nivel mundial en incidencia por cáncer de mama con un 27% de presentación y un 14,9% de mortalidad. Es la segunda causa de cáncer y la tercera causa de mortalidad en Perú. Por otro lado, la depresión presenta una prevalencia de 15,8% en este país, padecimiento común en la población oncológica. En las pacientes con cáncer de mama esta prevalencia se encuentra cercana entre un 14,2 y un 50%⁶⁷.

En el estudio realizado en Perú, encontraron varios factores predisponentes para padecer depresión en mujeres con cáncer de mama, dentro de los cuales mencionan los

siguientes: ingresos económicos; es más frecuente que las personas de bajos ingresos económicos y provenientes de países poco desarrollados presenten ambas patologías, estado civil, existencia de alguna comorbilidad; las enfermedades crónicas dificultan o agravan el proceso de enfrentamiento a una nueva patología, estadio de cáncer; entre más avanzada esté la etapa del cáncer, menos esperanzas suelen tener, edad, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, síntomas físicos; a mayor número de síntomas físicos se le asocia mayor afección mental, tratamientos antineoplásicos; quimioterapia, radioterapia y cirugías, los efectos secundarios de estos abordajes se correlacionan a la afectación del estado mental⁶⁷.

En Colombia, los resultados no distan mucho de la realidad en otros países, en el estudio de Valderrama et al⁶⁸, 25% de las pacientes presentaron depresión, asociado a estadios clínicos más avanzados, y con manifestaciones físicas de dolor. Las mujeres jóvenes son más propensas a presentar alteraciones del estado mental como depresión y ansiedad. Se encontraron hallazgos similares a otros estudios en cuanto a la asociación de la baja escolaridad y bajos niveles socioeconómicos con la presentación de cuadros depresivos. Así mismo, cabe recalcar que posterior a los 6 meses desde el diagnóstico, la incidencia de la depresión disminuye, así como posterior a finalizar el tratamiento. Esos investigadores mencionan que existe una importante diferencia entre las pacientes que salieron positivas para depresión en los estudios diagnósticos y las pacientes que fueron atendidas hospitalariamente por esos cuadros. Puede ser por causas, falsos positivos o la preferencia de las pacientes por no consultar y buscar ayuda acerca de estos temas.

En los Estados Unidos, el cáncer de seno es la segunda neoplasia más común entre las mujeres, siendo las de ascendencia afroamericana las que más fallecen por esta causa. Los últimos datos de incidencia con los que se cuenta según la CDC son del 2018. Año en el cual se reportaron 254 744 casos nuevos de cáncer de seno en mujeres, de las cuales fallecieron 42 465 por esa misma causa. Lo cual se puede traducir en que por cada 100.000 mujeres 127 presentaron cáncer de mama y de esas 20 murieron en alguna etapa de esa enfermedad⁶⁹.

En este país, el grupo etario más afectado comprende edades entre los 70 y 74 años, con 33 687 casos. Sin embargo, el grupo etario de interés para la presente investigación comprende de los 20 a los 60 años, grupo en el cual se presentaron un total de 98 035 casos durante ese año. Si bien es cierto, no es el grupo etario más afectado, representa un porcentaje significativo de los casos totales de cáncer de mama, 38,5%. También, es importante considerar que es el grupo etario de las etapas más funcionales a nivel educativo y laboral, lo que genera un alto impacto en la economía, fuerza laboral y sistemas de salud de los países⁶⁹.

Conviene recalcar que esta patología ha presentado una tendencia al alza en el número de casos nuevos presentado por año. En 1999 (primer año del cual se cuenta con datos) se reportaron 196 684 casos. Para el 2010, se informaron 218 881 casos, un aumento de 22 197 casos, equivalentes a un 20% de aumento. Del año 2010 al año 2018, se presentó un aumento del 16% correspondiente a 35 863 casos nuevos, para dicho período⁶⁹.

Actualmente, Costa Rica no cuenta con estadísticas sobre la prevalencia e incidencia de la depresión, ya que no existen estudios poblacionales. Sin embargo, el Ministerio de Salud cuenta con un registro de casos de notificación obligatoria, que, aunque no permiten conocer estos datos por sí mismo, permite plantear una idea de la dinámica de esta enfermedad. Para el 2014 se reportaron 51 451 casos, y en 2017 se reportaron 56 563 casos de depresión, mostrando una tendencia al alza en los casos de dicha enfermedad. Además, con el reporte de esos casos, se puede inferir que las mujeres son 3 veces más afectadas que los hombres⁷⁰.

Respecto al cáncer, en Costa Rica, se diagnostican cerca de 11500 casos nuevos de neoplasias por año, de los cuales aproximadamente 5500 personas fallecen. Siendo esa patología la segunda causa de muerte, después de las afecciones cardiovasculares en el país. En las mujeres el cáncer más frecuente es el de mama, 31 de cada 100 mujeres reciben este

diagnóstico, y 15 de cada 100 que fallecen por alguna neoplasia, lo hacen por cáncer de seno. En el año 2020, fallecieron 427 mujeres a causa de esta enfermedad. Según los datos más actualizados del Registro Nacional de Tumores, en 2016, 1337 mujeres fueron diagnosticadas con este tumor, y esto representa un aumento del 57% desde el año 2000⁷¹.

A pesar de esto, no se cuentan con datos sobre la prevalencia de la depresión mayor en las pacientes de cáncer de seno en el país. Y los datos de ambas patologías por separado se encuentran desactualizados, algunos con una antigüedad de más de 5 años. Problema que no dista mucho de la realidad de muchos países, ya que inclusive países desarrollados como Estados Unidos, no contaban con datos de los últimos 3-4 años.

Dado que se cuenta con pocas investigaciones que ejemplifique claramente la prevalencia e incidencia de la depresión mayor en las pacientes con cáncer de mama, se utilizara la tabla inferior para ejemplificar la prevalencia de síntomas depresivos en esta población de acuerdo con los factores asociados a esta patología.

Tabla 5. Factores asociados a la prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con cáncer de mama.

Estudio	Tipo de estudio	Prevalencia de Síntomas Depresivos	Factores asociados
Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú.	Estudio cohorte.	82 pacientes. 21,29% de la muestra.	23.7% de los pacientes presentaban algún tipo de comorbilidad. 93,6% de los pacientes tenían meses de ser diagnosticados. El 43.3% de los pacientes se encontraban en el estadio II del cáncer, de esos 20,3% presentó síntomas depresivos. 30.9% se encontraban en estadio III, y de estos 24.3% presentaron síntomas. 72.4% de los pacientes se encontraban bajo algún régimen quimioterapéutico, de estos el 20,7% presentó síntomas ⁶⁷ .
Factores asociados a depresión en pacientes con cáncer de mama	Revisión sistemática de la literatura	No aplica.	Las pacientes solteras y en edades entre los 20 y 40 años presentaron más depresión que las pacientes cansadas. 50% de las pacientes divorciadas sufrían depresión, y el 70% se encontraba en la edad de 50 a 59 años. Tener un bajo grado de educación es un factor de riesgo. De todas las terapias, los pacientes sometidos a quimioterapia son los que presentan mayor prevalencia de depresión. Además, estar en estadio IV del cáncer conlleva mayor riesgo para presentar depresión asociada, porque esa patología es más frecuente en esa población ⁷² .

Características clínicas, evaluación y diagnóstico de los trastornos depresivos unipolares en pacientes con cáncer.	Revisión de bibliográfica de metaanálisis	16-22%	Historia previa de depresión. Pobre red de apoyo. Estado civil soltero. Síntomas somáticos frecuentes como dolor. Metástasis o enfermedad avanzada. Deterioro del funcionamiento ⁷³ .
---	---	--------	---

Fuente: elaboración propia con base en las referencias^{68,72,73}.

Varios autores concuerdan en que el porcentaje de pacientes oncológicos que sufren depresión es alrededor de 12-50% aproximadamente. De ese porcentaje, una gran parte de los pacientes no son diagnosticados adecuadamente, por la dificultad clínica para distinguir la sintomatología propia del cáncer y las manifestaciones de la depresión como tal.

4.2 Describir los principales tratamientos quimioterapéuticos usados en pacientes con cáncer de mama.

El tratamiento quimioterapéutico consiste en el uso de medicamentos antineoplásicos que de una u otra forma contrarrestan el desarrollo de los tumores, impidiendo que las células cancerosas crezcan, se multipliquen, invadan otros órganos, generen metástasis y al final, terminen matando al portador, en este caso a las pacientes. En su mayoría, los antineoplásicos actúan a nivel de la división celular. Dado que la proliferación celular es normal en las células sanas, y la mayoría de los antineoplásicos no son selectivos, se ven afectadas por estos medicamentos, en especial los grupos de rápido recambio celular, como las células de la médula ósea y de las mucosas⁷⁴.

La quimioterapia (QT), puede ser utilizada en distintos momentos y administrada de diferentes maneras (oral, intravenosa, intratecal, intracavitaria, entre otras), dependiendo de varios factores: el subtipo tumoral incluyendo estado de receptores hormonales y el estado de HER2, estadio del tumor, mutaciones genómicas, edad, estado de salud general, estado de menopausia y preferencias personales. Siempre el médico tratante elige la vía de administración que mejor se adapte a la situación individual de cada paciente, bajo las guías internacionales y nacionales⁷⁵.

El cáncer de mama no está exento a esta medida terapéutica. Dada la importancia epidemiológica que refleja el cáncer de seno en cuanto a su prevalencia y la tendencia a su diagnóstico localizado, se considera una medida indicada ya que tiene un impacto directo tanto en la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad, y se relaciona directamente con el aumento de cirugías de conservación mamaria. Considerar el perfil inmunohistoquímico tomado de la biopsia es un paso importante del abordaje terapéutico ya que corresponde a un escalón primordial para orientar el tratamiento una vez se ha evaluado la clasificación de los subtipos moleculares⁷⁶.

Para seleccionar un quimioterapéutico que se considere eficaz, este debe cumplir ciertas cualidades, como tener la capacidad no solo de disminuir o frenar la expansión de la enfermedad sino de erradicarla, pero con la salvedad de mantener las células sanas con la menor afectación posible, permitiendo al paciente recuperarse y sobreponerse a la enfermedad⁷⁴.

Además, se debe considerar los objetivos del paciente, generalmente acuden a consulta preguntado que se puede realizar al respecto de su enfermedad, pero es necesario solicitar que establezcan sus objetivos en cuanto al tratamiento, y tomarlos en consideración, dado que ellos son los que van a atravesar el proceso y sufrir los efectos de este. También, antes de decidir que terapéutica recomendar el médico tratante debe establecer un objetivo médico alcanzable, la terapia para el objetivo de eliminar la enfermedad será distinta al tratamiento para prolongar la vida o aliviar los síntomas⁷⁴.

Para lo anterior es necesario conocer el desarrollo natural y el comportamiento del cáncer a tratar, identificar todas las posibilidades de tratamiento, mantener los procesos bajo los niveles éticos establecidos, entender los principios básicos del uso de los antineoplásicos, identificar los medicamentos indicados para el tipo de cáncer específico. Además, comprender las condiciones de cada paciente como el estadio del cáncer, estado general del paciente, situación social, estado psicológico, enfermedades asociadas y comorbilidades⁷⁴.

A parte de las consideraciones previas, para elegir los fármacos más eficaces y disminuir la toxicidad es necesario conocer y entender las bases de la cinética celular y la bioquímica.

Todas las células siguen una misma cadena de replicación. Siguiendo las 5 fases del ciclo celular, el tiempo de generación celular, es el necesario para que se puedan completar

todas las etapas. La fase G0 es una etapa de reposo, las células pueden completar las etapas desde la fase G1 hasta la fase G0, o reingresar al ciclo posterior a un período de inactividad. La mayoría de los tumores no tienen un tiempo de generación más rápido, pero sí contienen más células en fases activas de la replicación con apoptosis disfuncional, impulsando la proliferación. Esto genera a su vez, que las células tumorales sean más sensibles a los antineoplásicos. En cambio, las células sanas en fase G0 se encuentran resguardadas⁵⁵.

Las neoplasias presentan un patrón de crecimiento tipo Gompertz, significa que conforme pasa el tiempo requiere períodos más prolongados para aumentar su tamaño, entre más grande sea la masa, más lento se reproducen sus células. Lo que se traduce en que mientras el tumor sea más pequeño, su crecimiento es más veloz. A medida que la neoplasia aumenta de tamaño, la división celular disminuye, debido a la insuficiencia en la irrigación y el aumento de la presión intersticial⁵⁵.

Entendiendo este principio, se puede inferir que las metástasis son más sensibles a la quimioterapia que un tumor primario. Ahora, cuando un tumor responde a la terapia reduciendo su tamaño, se sospecha que una gran parte de las células entraran en la fase activa del ciclo celular para apresurar el crecimiento. Esto también aumenta la sensibilidad de un tumor a la QT⁵⁵.

El tiempo de duplicación se refiere al período que tarda un tumor (el total de su volumen) en duplicar su tamaño. La rapidez con la que crecen las masas está marcada por la cantidad de células que se encuentran en el proceso de duplicación, llamado fracción de crecimiento. Los tumores que se eliminan con QT son los que presentan una fracción de crecimiento elevada⁵⁵.

Los quimioterapéuticos funcionan por cinética de primer orden, por lo cual los fármacos no son concentración dependiente. Son constante dependiente, significa que buscan

eliminar una fracción constante de células y no un número constante. Necesita ciclos alternados de QT. Como algunos fármacos son inespecíficos de fase del ciclo celular y otros son específicos de ciertas fases, el combinar medicamentos que actúen en distintas fases aumenta la acción de la destrucción de células tumorales⁵⁵.

Los antineoplásicos presentan un margen de seguridad estrecho, las dosis se deben calcular cuidadosamente, con precisión, que permita alcanzar resultados manteniendo los niveles de seguridad. Comúnmente se calculan las dosis en base a la superficie corporal total y se expresan en mg/m². Algunos fármacos tienen formas de cálculo específicos, como el bevacizumab que se calcula en base al peso corporal debido a la metabolización que presenta, otro ejemplo es el carboplatino, que se excreta vía renal, por lo cual la dosis se calcula de acuerdo con el índice de filtración glomerular⁵⁵.

En cuanto a la forma de administración, puede ser sistémica; con la intención de obtener el máximo efecto terapéutico citotóxico evitando la toxicidad excesiva para los tejidos sanos, a través de las vías oral, intravenosa (tomar en consideración que algunos quimioterapéuticos pueden producir lesiones cutáneas, además, la extravasación en los tejidos subcutáneos puede producir dolor intenso y necrosis. Se deben administrar lentamente), subcutánea o intramuscular. O puede ser regional, consisten en la aplicación de fármacos directamente en la cavidad en la que se ubica el tumor. Mediante ese método, la eliminación de los agentes quimioterapéuticos suele ser más lenta, exponiendo por mayor tiempo y en mayores concentraciones, las masas tumorales a los antineoplásicos⁵⁵.

Figura 16. Fármacos quimioterapéuticos y su relación con la extravasación

CUADRO 27-2. Fármacos quimioterapéuticos y su relación con lesión por extravasación				
Vesicantes	Exfoliantes	Irritantes	Inflamatorios	Neutrales
Dactinomicina	Cisplatino	Carboplatino	Metotrexato	Bleomicina
Doxorrubicina	Docetaxel	Etopósido		Ciclofosfamida
Paclitaxel	Doxorrubicina liposómica			Gemcitabina
Vinblastina	Topotecán			Ifosfamida
Vinorelbina				

Exfoliante, agente capaz de causar exfoliación cutánea con la extravasación; *inflamatorio*, agente capaz de producir inflamación cutánea con la extravasación; *irritante*, agente capaz de causar irritación cutánea con la extravasación; *vesicante*, agente capaz de causar ulceración cutánea y necrosis hística con la extravasación.

Fuente: tomado del Williams de Ginecología⁵⁵.

Siempre es necesario instruir a las pacientes sobre los síntomas de reacciones de hipersensibilidad como prurito, eritema, disnea, taquicardia, disfonía, disfagia, confusión, entre otros, para que puedan informar inmediatamente en caso de aparición. Por supuesto que debe existir personal capacitado para tratar esa emergencia con el quipo respectivo en la zona.

La mayoría de los fármacos se eliminan vía renal o vía hepática, cuando se producen alteraciones en esos órganos, el nivel de toxicidad de los fármacos aumenta o empeora. En la población adulta mayor y los pacientes con problemas de desnutrición la toxicidad suele ser mayor, es necesario tomar las medidas preventivas pertinentes⁵⁵.

Antes de hablar sobre la respuesta farmacológica, es importante considerar que las tumoraciones pueden presentar resistencia farmacológica, la cual puede ser intrínseca o adquirida, hacia uno o varios fármacos. La resistencia intrínseca se valora cuando posterior a la exposición inicial a un quimioterapéutico, el tumor no responde. Por el contrario, en la resistencia adquirida, los tumores no responden a medicamentos a los cuales en un inicio sí presentaban respuesta positiva. Este tipo de resistencia suele ser a múltiples quimioterapéuticos, mediada por la glucoproteína P o la bomba de multiresistencia⁵⁵.

Con todos los conceptos anteriores en mente, se puede proceder a la valoración de la respuesta a la QT. En base a los criterios objetivos de respuesta, el médico, a través de un proceso dinámico valora el riesgo beneficio de la toxicidad y la respuesta tumoral, para contar con la objetividad de recomendar continuar o cambiar un tratamiento determinado. El principal criterio es el índice de respuesta completa⁵⁵.

Figura 17. Criterios clínicos para la valoración de la respuesta a la quimioterapia.

CUADRO 27-4. Criterios clínicos para valorar la respuesta a la quimioterapia	
Criterio de valoración	Definición
Respuesta completa (CR)	Desaparecen todas las lesiones "diana" medibles
Respuesta parcial (PR)	La suma de los diámetros de todas las lesiones diana disminuye $\geq 30\%$
Enfermedad progresiva (PD)	La suma de los diámetros de las lesiones diana aumenta $\geq 20\%$ o se identifican una o más lesiones nuevas
Enfermedad estable (SD)	No se reduce lo suficiente como para calificar para PR ni crece suficiente como para calificar para PD

Fuente: tomado del libro Williams de ginecología⁵⁵.

Antes de seleccionar los quimioterapéuticos que mejor se adapten a la patología a tratar, es necesario conocer la manera en la que se clasifican. Se pueden agrupar según el mecanismo de acción, acción fisiológica, origen del fármaco y en el grupo de otros fármacos se encuentran los que no se ajustan a las otras agrupaciones.

El primer grupo en analizar son los fármacos alquilantes empleados en el tratamiento del cáncer de mama, un grupo de diferentes compuestos químicos, que comparten el mismo mecanismo de acción. Son capaces de formar enlaces moleculares con proteínas, ácidos nucleicos y moléculas de bajo peso molecular.

Caracterizados por contener grupos alquilo electrofílicos, por lo tanto, aceptan cargas negativas, generando moléculas polarizadas. Reactivos que se unen a sitios de alta densidad de electrones como fosfatos, aminas, sulfhidrilo y grupos hidroxilos^{54,74}.

El principal efecto citotóxico de los alquilantes se relaciona con la interacción de las moléculas electrofílicas con el ADN. Interacciones que producen entrecruzamientos, interrupciones o rupturas de cadenas, impidiendo o deteniendo la síntesis del ADN. La mayoría de estos medicamentos actúan en cualquier fase del ciclo celular, pero alcanzan mayor concentración durante la fase de reposo celular generalmente^{54,55,74}.

Sin embargo, se debe hacer la distinción entre los agentes citotóxicos y los agentes metilantes, los cuales poseen mayor capacidad de mutagénesis y carcinogénesis, en células normales. Las metilaciones, se pueden considerar como procesos sencillos, los cuales pueden pasar desapercibidos ante la ADN polimerasa, llevando a modificaciones permanentes del ADN a través del emparejamiento erróneo de las bases⁵⁵.

El reconocimiento y la reparación de las moléculas añadidas ejerce una importante labor en la eliminación de los aductos, establecen la selección del proceder contra células específicas y la aparición de la resistencia a los agentes alquilantes. El desarrollo de la reparación depende de la presencia y el funcionamiento adecuado de varias proteínas. La carencia de las proteínas genera vulnerabilidad a los agentes modificadores del ADN⁵⁴.

Mecanismos de reparación del ADN, cuando la reparación es en una sola hebra, se utiliza alguno de los siguientes mecanismos⁴¹:

- Reparación por escisión de bases (vía BER).
- Reparación por escisión de nucleótidos (vía NER).

- Reparación por mal apareamiento de las bases (vía MMR).

Para la reparación de ambas cadenas de ADN, se utilizan los siguientes mecanismos:

- Reparación por unión de extremos no homólogos (vía NHEJ).
- Reparación por recombinación homóloga (vía NH).

Todos estos mecanismos de reparación del ADN, sin especificar el número de cadenas involucradas, se presentan día a día. El fallo en la forma que estos se presentan es importante al traer consigo enfermedades, en el caso del cáncer se ha logrado establecer que el daño en la célula se acumula paulatinamente hasta generar copias anormales de la célula que se replican con rapidez, luego logran separarse del tejido de origen y viajan a otras partes del cuerpo siendo este el principal mecanismo que logre explicar el proceso celular detrás de la metástasis.⁵⁵

Las múltiples enzimas que se encargan del proceso de reparación del ADN pueden encontrarse en la mayor parte del cuerpo, incluso dentro de las células afectadas por el cáncer. Esto a su vez les confiere la capacidad de sobrevivir y resistir los daños que el tratamiento antineoplásico pueda traer a pesar de la agresividad que adquiera la neoplasia⁵⁴.

Los daños que se ven a nivel del ADN son más comunes que se presenten en una única hebra o cadena del ADN, esto puede ser beneficioso al tener otra cadena como guía para ser reparada, sin embargo, esto a su vez puede traer consecuencias importantes si no hay una reparación adecuada o bien, si el compromiso es mayor. Las alteraciones que se presentan en ambas cadenas del ADN implican daño exponencial muy elevado ya que se pierde la oportunidad de tener una cadena que funcione como molde para la reparación y esto no sólo predispone mayores afectaciones, sino que a su vez puede traer pérdida del material genético⁴¹.

Las alquilaciones de una sola hebra se reparan mediante la vía NER. Algunos entrecruzamientos poco frecuentes, requieren una reparación por unión de extremos no homólogos. Los mono aductos aparecen 2 horas posteriores a la administración del fármaco, los enlaces cruzados aparecen al cabo de 8 horas. El tiempo de reparación varía en cada tejido, por ejemplo, en las células linfocíticas y monocíticas ambos tipos de daño desaparecen entre 12-16 horas posteriores^{54,55}.

La metilguanina metiltransferasa (MGMT) es una enzima reparadora específica de los aductos de metilo y etilo de la guanina, y la 3-metiladenina ADN glicosilada, repara la alquilación de la adenina y la guanina. Las células con alta expresión de estas enzimas se encuentran protegidas de los efectos citotóxicos de las nitrosureas y los agentes alquilantes, asociado también a la resistencia farmacológica⁵⁴.

Cuando los fármacos alquilantes se utilizan como agentes únicos, las neoplasias desarrollan apresuradamente resistencia. Los siguientes cambios bioquímicos son los responsables del desarrollo de la resistencia⁵⁴.

- Disminución del transporte activo de los fármacos.
- Aumento en la acumulación intracelular de sustancias nucleofílicas, que se conjugan con los intermediarios electrofílicos.
- Aumento en la actividad de las vías reparatorias del ADN.
- Aumento en la degradación metabólica de la ciclofosfamida e ifosfamida por el aldehído deshidrogenasa.
- Proteína MMR defectuosa.
- Vías apoptóticas dañadas.

Los efectos secundarios de los agentes alquilantes varían un poco de acuerdo con cada fármaco. Sin embargo, en general, producen los siguientes síntomas⁵⁴.

- Mielosupresión, limitante de dosis. Produce un recuento mínimo de granulocitos de 6 a 10 días, con recuperación de 14 a 21 días. Poseen alta capacidad para inducir leucemia, precedida por características morfológicas de mielodisplasia.
- A nivel de las mucosas y los folículos pilosos son altamente tóxicos. Causan ulceraciones en la mucosa oral, denudación intestinal y alopecia. A nivel del SNC, causan náuseas, vómitos posteriores a la aplicación de mostazas nitrogenadas. La Ifosfamida es el agente más neurotóxico, puede causar alteraciones del estado mental, coma, convulsiones generalizadas y ataxia cerebelosa.
- Cardiotoxicidad: la ciclofosfamida, utilizada en altas dosis se asocia con peri-cardiomiopatía tóxica, debido a la producción de radicales libres. Presentación en forma de fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, derrame pericárdico, ICC, taponamiento cardiaco, y en casos graves IM. El uso de cisplatino, debido a los trastornos electrolíticos producto de la nefrotoxicidad, se asocia a taquicardia supraventricular, bradicardia, bloqueo de rama izquierda, cambios en el segmento ST y miocardiopatía isquémica⁷⁷.
- En otros órganos, producen fibrosis pulmonar meses posteriores al tratamiento. Generan daño al endotelio vascular llevando a acelerando la aparición de la enfermedad veno-oclusiva del hígado, efecto que puede revertirse con la administración de defibrotide.
- Las nitrosureas y la ifosfamida pueden provocar insuficiencia renal posterior a su uso por varios ciclos. La ciclofosfamida y la ifosfamida, uno de sus metabolitos al degradarse es la acroleína, muy nefro-urotóxica, genera cistitis hemorrágica grave. La administración conjunta con mesna reduce el riesgo de la aparición de ese efecto secundario.
- En el sistema reproductivo, producen amenorrea con frecuencia permanente y azoospermia irreversible en los hombres.

Mostazas nitrogenadas, son compuestos que generan iones carbonio muy reactivos⁵⁴.

- Ciclofosfamida.
 - Mecanismo de acción: forma enlaces cruzados en el ADN, inhibiendo la replicación. Metabolismo hepático, eliminación renal.
 - Vía de administración oral e intravenosa. Generalmente, una dosis de 500-750 mg/m²/I.V., durante 30 min, cada 3 semanas. O 50 mg/día como régimen metronómico y se puede combinar con bevacizumab.
 - Indicaciones: Linfoma no Hodgkin y otros tumores linfoides malignos, neoplasias de mama, ovario y tumores sólidos en niños.
 - Efectos secundarios: mielo supresión, en especial neutropenia. Cistitis hemorrágica (la acroleína un metabolito, se alquila y causa inflamación de la mucosa vesical). Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y anorexia. Alopecia marcada. Y aumenta el riesgo de neoplasias malignas secundarias, como LMA y cáncer vesical^{54,55}.

Etileniminas y metilmelaninas son alquilantes con mejor estabilidad química, y con actividad clara en ciertos tipos de cáncer⁵⁴.

- Altretamina.
 - Mecanismo de acción: no está completamente claro, pero se conoce que puede alquilar ADN y proteínas. Metabolismo hepático.
 - Vía de administración oral, a una dosis de 260 mg/m²/día, en 4 dosis divididas, durante 14-21 días consecutivos, hasta 12 ciclos. En caso de toxicidad suspender por un par de semanas y luego retomar a una dosis de 200 mg/m²/día.
 - Indicaciones: tratamiento paliativo del cáncer de ovario persistente o recurrente, posterior a regímenes combinados con cisplatino. Tratamiento coadyuvante en el cáncer de mama y del carcinoma pulmonar de células pequeñas.

- Efectos secundarios: los principales son la mielo supresión y la neurotoxicidad periférica y central, produce ataxia, depresión, confusión, somnolencia, alucinaciones, mareos y vértigo. Otros síntomas incluyen alopecia, erupciones y toxicidad hepática^{54,78}.
- Tiotepa.
 - Mecanismo de acción: CYP hepático convierte la tiotepa en TEPA, un metabolito primario desulfurado, que forma enlaces cruzados de ADN. Metabolismo hepático.
 - Vía de administración I.V, I.M, o SC. A dosis de 30-60 mg/semana o 0.2 mg/kg/I.V., durante 5 días.
 - Indicaciones: Adenocarcinoma de mama y ovario. Efusiones intracavitarias. Carcinoma papilar superficial de vejiga.
 - Efectos secundarios: mielo supresión y mucositis. Síntomas neurotóxicos como coma y convulsiones^{54,79}.

Los complejos de coordinación de platino se unen a sitios nucleofílicos a través de enlaces covalentes en el ADN, no alquilan ni forman aductos con iones de carbono, pero comparten características farmacológicas con los alquilantes, por lo que se suelen agrupar juntos. Los complejos de platino activados reaccionan en zonas con electrones como los grupos sulfhidrilos y en otros sitios del ADN, forman enlaces cruzados intra e intercatenarios. Inhiben la replicación y la transcripción, afecta a una o ambas cadenas. Si el gen p53 u otras proteínas de punto de control, reconocen los aductos, generan apoptosis^{54,55}.

- Carboplatino.
 - Vía de administración intravenosa. La dosis se calcula generalmente con la ecuación de Calvert, [Dosis total de carboplatino (mg) = AUC x (GFR + 25)], la tasa de filtración glomerular se puede sustituir por el aclaramiento endógeno de creatinina, que se calcula con la fórmula de

Cockcroft-Gault, [$CrCl = (140 - \text{edad}) \times \text{peso kg} / 0.72 \times \text{creatinina mg/100ml}$]. El medicamento se pasa en 30-60 min, cada 3-4 semanas. Se debe instaurar una diuresis de cloruro a través de una infusión de 1-2 L de solución salina antes del tratamiento. Posterior, se procede a diluir el cisplatino en una solución con dextrosa, manitol y salina durante 4-6 horas. Eliminación renal.

- Indicaciones: cáncer pulmonar, de ovario, cabeza y cuello, testicular, esófago, trasplante autólogo de médula ósea y cáncer de mama⁵⁴.
- Efectos secundarios: mielo supresión, toxicidad gastrointestinal, neuropatía periférica^{54,55,74}.

El segundo grupo para analizar son los quimioterapéuticas antimetabolitos, los cuales son análogos estructurales y químicos de componentes de sustancias naturales de las vías metabólicas que se encargan de la síntesis de purinas y pirimidinas. Interfieren y obstaculizan la síntesis de ácidos nucleicos. Generalmente, son agentes específicos para la fase S del ciclo celular⁵⁵.

Análogos del ácido fólico. El ácido fólico suministra grupos metilo para la síntesis purinas y primidinas. El ácido fólico y sus análogos requieren de transporte específico para poder penetrar en las células⁵⁵.

- Metotrexato.
 - Mecanismo de acción. Bloquea la degradación del dihidrofolato en tetrahidrofolato al unirse fuertemente a la dihidrofolatorreductasa.
 - Se administra vía oral, I.M, I.V o intratecal. A una dosis de 30-50 mg/m^2 , 1 vez por semana o 1mg/kg los días 1,3,5 y 7, en regímenes de 8 días. 100 mg/m^2 I.V en 30 minutos o 200 mg/m^2 en 12 horas.
 - Efectos secundarios: generalmente a dosis bajas no genera efectos secundarios importantes. Sin embargo, a dosis altas, el principal problema es la toxicidad medular, que puede ser importante, pero se

puede tratar con el tratamiento de rescate leucovorín, ácido folínico que cumple la función del ácido fólico sin necesitar la dihidrofolatorreductasa, administrado en los días 2,4,6 y 8^{54,55,74}.

Análogos de las pirimidinas, inhiben la síntesis de precursores esenciales para la formación del ARN y el ADN⁵⁴.

- Fluorouracilo (5FU).
 - Mecanismo de Acción: posterior a la conversión enzimática en trifosfato, se une al ARN, y bloquea la timidina sintetasa, para bloquear la síntesis del ADN.
 - Vía de administración intravenosa. Dosis de 800 a 1000 mg/m²/día.
 - Indicaciones: utilizado como monoterapia o poli terapia, para tratamiento paliativo, adyuvante o coadyuvante del cáncer de mama, esófago, estómago, hígado, colon y recto. Y como tratamiento paliativo para neoplasias de cabeza y cuello, vejiga, riñón, próstata, cérvix, ovario y páncreas.
 - Efectos secundarios: mucositis y diarrea, en algunos casos son limitantes debido a la gravedad. Eritrodisestesia palmo-plantar. Náuseas y vómitos leves. Mielo supresión, en especial neutropenia y trombocitopenia^{54,55,74}.

- Capecitabina.
 - Mecanismo de acción: profármaco de 5FU.
 - Vía de administración oral. Dosis dividida en 2 tomas, con alimentos, durante 2 semanas seguidas con 1 semana de descanso. Metabolismo hepático.
 - Indicaciones: neoplasias de mama avanzadas o metastásico, resistentes a QT con paclitaxel y antraciclinas. Cáncer de mama metastásico tratado previamente en un régimen con antraciclinas. Cáncer colorrectal metastásico.

- Efectos adversos: la anorexia, náuseas, estomatitis y diarrea son síntomas iniciales, la mucositis se genera en todo el tracto GI. Las dosis administradas en bolo suelen producir mielo supresión, con leucopenia entre 9-14 días posteriores. También se puede presentar alopecia parcial que progresa a total, cambios en las uñas, dermatitis, hiperpigmentación, atrofia de la piel, y Sd de mano-pie^{54,55}.

El tercer grupo que analizar son los derivados de productos naturales, como su nombre lo indica provienen de fuentes naturales, por esa razón se agrupan, pero no comparten el mismo mecanismo de acción.

El primer subgrupo son los quimioterapéuticos anti microtubúlos, los cuales ejercen su efecto citotóxico a través de la interferencia en el ensamble, desensamble y estabilización de los microtúbulos del huso mitótico durante la fase M del ciclo celular, impidiendo la mitosis celular⁵⁵.

Los alcaloides de la vinca son medicamentos específicos del ciclo celular con actividad máxima en la fase M del ciclo celular. Se unen a la subunidad β de la tubulina (en otro sitio distinto a los taxanos), inhibiendo la polimerización normal de los microtúbulos, llevando a la célula a detenerse en la metafase ya que los cromosomas duplicados no pueden alinearse a lo largo de la placa de división. Las células paralizadas en la mitosis sufren procesos apoptóticos^{54,55}.

La mayoría de los alcaloides de la vinca presentan resistencia cruzada, a pesar de que poseen pautas específicas individualmente de eficacia clínica. La glucoproteína de permeabilidad es la responsable de brindar resistencia a múltiples fármacos dentro de los cuales se encuentran los alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antraciclinas y taxanos⁵⁴.

Esta glucoproteína también conocida por otros nombres como proteína multi drogas resistente (MDR1), es una bomba dependiente de ATP ubicada en la membrana celular, capaz de expulsar una gran cantidad de sustratos al exterior de las células, en el intestino donde excreta los tóxicos o fármacos absorbidos con anterioridad hacia el lumen intestinal, en el hígado envía esas sustancias hacia los conductos biliares, en el riñón los secreta en los túbulos urinarios, también se ubican en las células del endotelio capilar, proporcionan un mecanismo de defensa ante sustancias probablemente tóxicas. Muchas masas tumorales expresan o sobre expresan esta proteína, confiriéndoles la capacidad de multiresistencia⁵⁴. Las mutaciones en la subunidad β -tubulina, y otros transportadores como el MRP y el BCRP también están implicados en los mecanismos de resistencia hacia los alcaloides de la vinca.

En cuanto a los efectos adversos de este grupo, dependen de cada fármaco en sí, en general tienen efecto mielo supresor y neurotoxicidad, en mayor o menor medida. Explorado más adelante. Habitualmente son fármacos muy irritantes, por lo que demandan una infusión rápida a la hora de ser administrados.

- Vinblastina.
 - Mecanismo de acción: mismo para todos los alcaloides de la vinca.
 - Vía de administración intravenosa. Dosis variable, se puede iniciar con 0,1 mg/kg o 3,7 mg/m² por semana, dosis semanales consecutivas. Tener precaución ante la posible extravasación de la sustancia, podría producir celulitis y flebitis.
 - Indicaciones: neoplasias de mama, testículo, coriocarcinoma, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, y sarcoma de Kaposi.
 - Efectos adversos: el principal efecto preocupante es la mielo supresión, causante de la limitación de la dosis, produciendo leucopenia máxima en 7-10 días posteriores a la administración de la

dosis. Toxicidad GI con mucositis, estomatitis, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea o estreñimiento. Síntomas neurológicos leves como neuropatía periférica. Hipertensión asociada a la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH). Raramente, provoca alopecia, estomatitis y dermatitis^{54,55}.

- Vinorelbina.
 - Mecanismo de acción: mismo para todos los alcaloides de la vinca.
 - Vía de administración intravenosa en infusión con solución salina, a una dosis de 30mg/m² durante 6-10 min, semanalmente o 2 de cada 3 semanas.
 - Indicaciones: cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer cervicouterino y ovárico recurrente.
 - Efectos secundarios: mielo supresión con trombocitopenia limitante, reacciones alérgicas, cambios reversibles en las enzimas hepáticas. Afecciones gastrointestinales como náuseas y vómitos. Neurotoxicidad leve inferior a la producida por otros agentes de este grupo^{54,55}.
- Eribulina.
 - Mecanismo de acción: mismo para todos los alcaloides de la vinca. La importancia de este fármaco radica en la eficacia en tumores resistentes que sobre expresan PGP, al ser un sustrato más débil para esta bomba.
 - Administración en infusión intravenosa con solución salina durante 2-5 minutos, dosis de 1,25 mg/m² en los días 1 y 8, de cada ciclo de 21 días. Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática de acuerdo con la gravedad.
 - Indicaciones: cáncer de mama metastásico resistente a otros quimioterapéuticos como antraciclinas y taxanos, Liposarcoma.
 - Efectos adversos similares a los demás alcaloides de la vinca, como neutropenia, leucopenia, anemia, neuropatías y trastornos GI^{54,80}.

Los Taxanos se unen a sitios diferentes en la β -tubulina donde incitan la formación de microtúbulos, estabilizando la GDP-tubulina. Generando haces y estructuras aberrantes derivadas de microtúbulos, paralizando la mitosis y produciendo apoptosis celular. La eficacia de estos fármacos es concentración y tiempo de exposición dependiente⁵⁴. Poseen un importante papel principal en el accionar contra el cáncer de ovario, mama, pulmón, GI, genitourinario, próstata, y cabeza y cuello.

Interacciones farmacológicas de consideración. La administración de cisplatino con anterioridad al paclitaxel disminuye el aclaramiento y aumenta la toxicidad del fármaco. A su vez, paclitaxel disminuye el aclaramiento de doxorubicina, y aumentando la cardiotoxicidad. Algunos fármacos como la fenitoína y el fenobarbital que inducen la actividad de CYP2C8-CYP3A4, o los que los inhiben, alteran la eliminación y toxicidad del paclitaxel⁵⁴.

La resistencia a los taxanos puede estar conferida por la disminución de la concentración intracelular del medicamento, por una sobreexpresión de MRP1 y PGP. También, puede ser por un factor anti apoptótico, aumento en la serina-treonina quinasa-6 promotora de la finalización de la mitosis. Regulación positiva de la isoforma β III-tubulina, la cual no posee el sitio de unión de los taxanos. Además, los fármacos que bloquean la continuación del ciclo celular antes de la fase M, antagonizan los efectos tóxicos de los taxanos^{54,55}.

- Paclitaxel.
 - Administración vía intravenosa, en un medio de conducción de etanol al 50% y aceite de ricino poli etoxilado al 50% (es insoluble en agua). A una dosis de 135-175 mg/m² cada 3 semanas, o 80 mg/m² por 3 semanas consecutivas en un ciclo de 21 días o de 28 días. Metabolismo hepático.

- Indicaciones: cáncer de ovario, mama, pulmón, GI, genitourinario, próstata, y cabeza y cuello.
- Efectos secundarios: mielo supresión, neutropenia presentada de 8-11 días posterior a una dosis. Reacción de hipersensibilidad al aceite de ricino (reacción que aparece a los pocos minutos de la primera administración, se puede prevenir al administrar esteroides previamente, usualmente 20 mg/V.O. de dexametasona entre 12-6 horas antes). Neurotoxicidad como entumecimiento y hormigueo; la neuropatía progresa conforme a la exposición medicamentosa, en pacientes tratados con dosis altas o uso prolongado se describe una neuropatía en sensorial en guante-calzetín. Alopecia corporal total^{54,55}.
- Docetaxel.
 - Administrada vía intravenosa, a una dosis de 75-100 mg/m² cada 3 semanas o 35 mg/m² 1 vez por semana, por 3 semanas consecutivas en un régimen de 28 días.
 - Mismas indicaciones que paclitaxel.
 - Efectos secundarios: Sd. de retención de líquidos, evidenciado por aumento de peso, edema periférico, derrame pleural y ascitis. Mielo supresión, mayor neutropenia que paclitaxel, pero menos síntomas de neurotoxicidad. Se recomienda administrar profilaxis con esteroides para evitar reacciones de hipersensibilidad y manifestaciones dermatológicas^{54,55}.

Las epotilonas se unen a un sitio distinto de los taxanos en la β -tubulina, provocan la nucleación de los microtúbulos en distintos sitios lejanos del centriolo. Produciendo así la paralización del ciclo celular en la interfaz G-M, llevando a la apoptosis. Son menos sensibles a la bomba PGP. Pero presentan mecanismos de resistencia como la mutación del sitio de unión en la tubulina y la regulación aumentada de las isoformas de la β -tubulina.

- Ixabepilona.
 - Vía de administración intravenosa. Con aceite de ricino como medio de conducción, igualmente se debe dar profilaxis con esteroides o antihistamínicos para evitar reacciones alérgicas a este medio. Posee metabolismo y eliminación hepática.
 - Indicaciones: cáncer de mama metastásico resistente o tratado previamente con antraciclinas y/o taxanos y/o capecitabina.
 - Efectos adversos: neutropenia, neuropatía periférica, fatiga, diarrea y astenia⁵⁴.

Antibióticos antitumorales. Generalmente proviene de microorganismos. Son específicos del ciclo celular. Las antraciclinas son derivados del hongo *Streptomyces peucetius*, del cual se producen los análogos doxorubicina y daunorubicina; utilizada principalmente en leucemias. La doxorubicina y la epirubicina poseen mayor actividad contra tumores sólidos^{54,55}.

El mecanismo de estos fármacos se basa en la afectación de la transcripción y la replicación del ADN, al intercalarse con este. Además, forma complejos heterotrimérico con la topoisomerasa II y el ADN. Dato importante ya que la función de la topoisomerasa II es desenrollar el ADN condensado para su replicación y reparación, y posterior a eso vuelve a unir las hebras ya replicadas. Este complejo impide la fusión de las hebras de ADN, conduciendo a una apoptosis⁵⁴.

Las quinonas (producto de la degradación de las antraciclinas) producen sustancias reactivas de oxígeno o nitrógeno, como resultado se puede formar moléculas HO y OH las cuales atacan el ADN, oxidando las bases y terminando en apoptosis. Son sustancias generadoras de radicales libres, en especial cuando la doxorubicina reacciona con el hierro. La formación de estos complejos se asocia a miocardiopatía por antraciclinas, suelen ser

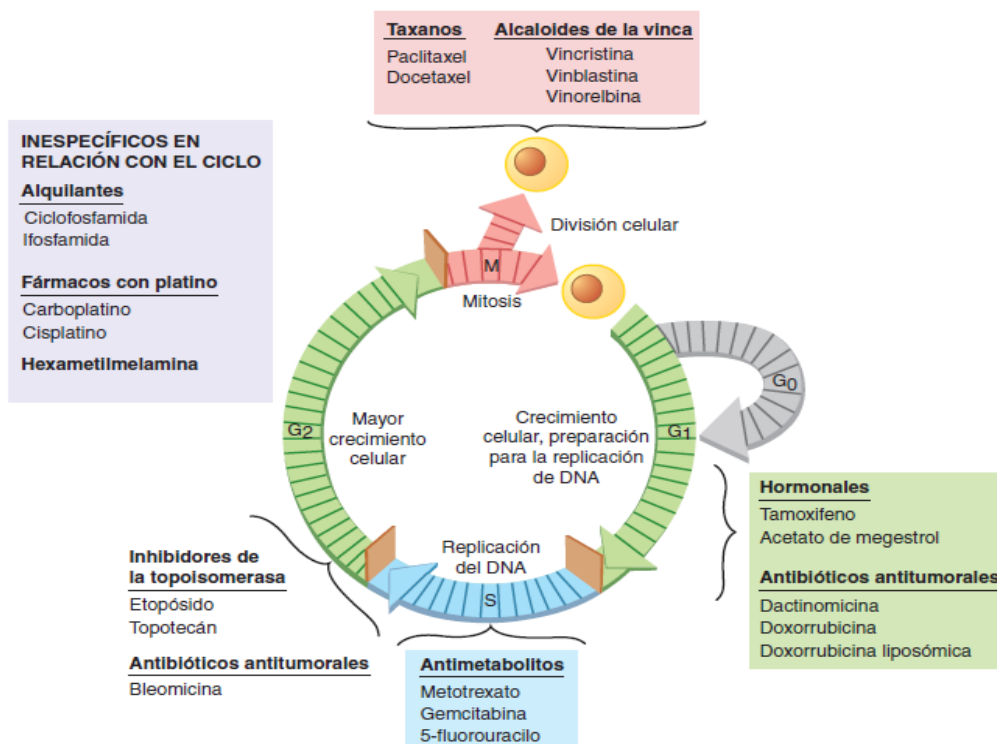
dosis dependiente. Las enzimas superóxido dismutasa y la catalasa son defensas enzimáticas que protegen las células contra la toxicidad de las antraciclinas. Los antioxidantes exógenos como el tocoferol o el quelante de hierro aumentan las defensas enzimáticas⁵⁴.

Las células que presentan defectos o problemas en los mecanismos de reparación de doble cadena del ADN son más susceptibles a este grupo farmacológico. Por el contrario, una capacidad alterada de detección y reparación del ADN puede coadyuvar a la aparición de resistencia. También, el aumento del glutatión peroxidasa, disminución de la actividad o mutación de la topoisomerasa II. Las proteínas MRO y ABCG2 exportan a las antraciclinas hacia el exterior de las células tumorales⁵⁴.

- Doxorubicina.
 - Mecanismo de acción: inhibe a topoisomerasa II. Metabolismo hepático y eliminación biliar.
 - Administrada a una dosis de 45-60 mg/m²/I.V. cada 3 semanas.
 - Indicaciones: cáncer de mama como tratamiento adyuvante, sarcomas osteogénicos, de Edwing y de tejidos blandos, cáncer de ovario y linfomas.
 - Efectos adversos: mielo supresión dosis limitante, leucopenia máxima en 2 semanas, con trombocitopenia y anemia menos importantes. Estomatitis, mucositis, diarrea y alopecia. Reacción alérgica en forma de estrías eritematosas en el sitio de infusión. Podría presentarse eritema facial, lagrimeo y conjuntivitis, pero es poco frecuente. Miocardiopatía aguda y crónica⁵⁴.
- Epirubicina.
 - Administrada vía intravenosa a una dosis de 100-120 mg/m² cada 3-4 semanas.
 - Indicada en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama⁵⁴.

Las antraciclinas pertenecen a los antineoplásicos más utilizados en especial en regímenes combinados, y el principal efecto secundario preocupante es la cardiotoxicidad. Suele ser poco común y de rápida resolución. Se debe mencionar que este daño es producto de la agresión a los miocitos por estrés oxidativo y la inducción de apoptosis. La toxicidad aguda se observa una disminución en la fracción de eyección reversible, en las primeras 24 horas posterior a la administración de una dosis única. La troponina T puede aumentar durante los siguientes días. El Sd. de pericarditis-miocarditis, producto del daño miocárdico agudo, se puede presentar días después de la infusión del fármaco, es caracterizado por la alteración grave del sistema de conducción con cambios en QT y anomalías en la repolarización, más ICC, asociado a derrame pericárdico. En la fase crónica, la cual es dependiente de la dosis acumulativa, usualmente dosis totales de ≥ 550 mg/m², se produce daño irreversible del ventrículo izquierdo.^{54,55,74}

Figura 18. Resumen del sitio de acción de los antineoplásicos, según el ciclo celular.



Fuente: Imagen tomada del Williams de ginecología⁵⁵.

Los inhibidores de la topoisomerasa, como su nombre lo dicen, intervienen en la acción de las enzimas topoisomerasas I y II, encargadas de varios procesos en la síntesis del ADN³². Este grupo de medicamentos tampoco actúa en una fase específica del ciclo celular. Sin embargo, no son un grupo de interés para la presente investigación, puesto que no se emplean en el tratamiento del cáncer de mama⁵⁵.

En general, los agentes citotóxicos incrementan la presencia del fármaco a través de transportadores específicos de nanopartículas como el liposoma o incrementan la presencia del fármaco selectivamente mediante anticuerpos conjugados.

La Quimioterapia también se clasifica de la siguiente manera, de acuerdo con el momento evolutivo en el que se administre. QT neoadyuvante como aquella quimioterapia administrada previo a un proceso local sea quirúrgico o radiológico, con el fin de reducir el tamaño de las tumoraciones, erradicar posibles micro metástasis subclínicas y aumentar la supervivencia. La quimioterapia adyuvante es aquella que se administra después de la intervención radical (sea RT o cirugía), con el fin de acabar con cualquier vestigio de células cancerosas y metástasis subclínicas, aumentando así la supervivencia. Ambos tipos de QT son curativos. Las antraciclinas como doxorubicina y epirubicina, los taxanos como paclitaxel y docetaxel, el 5-FU, la ciclofosfamida y el carboplatino se utilizan tanto para terapia neoadyuvante como para terapia adyuvante⁸¹.

Por otro lado, está la QT de primera línea y la de líneas posteriores, que son utilizadas generalmente como tratamiento paliativo, también llamados quimioterapia para enfermedad avanzada. La QT de primera línea, es la primera terapia sistémica que se hace después de detectarse metástasis o recaída, y la de líneas posteriores son las terapias subsecuentes posteriores a la intervención de primera línea^{81,82}.

De acuerdo con la forma en la que se administra, se puede dividir en: QT concomitante, que se administra junto con Radioterapia (RT), con intenciones curativas, a dosis menores con el propósito de radio sensibilizar el tumor a tratar y disminuir el riesgo de recidivas locales. Los agentes más frecuentemente utilizados son cisplatinos, fluorouracilo, capecitabina, taxanos, carboplatino y cetuximab. Puede ser indicado previo a la cirugía como tratamiento neoadyuvante o también se puede utilizar como tratamiento adyuvante. La QT de conversión, se refiere al tratamiento indicado en casos donde existe metástasis limitada, aplicada previo a una cirugía, con intención curativa. Teóricamente similar a la QT neoadyuvante. Algunos fármacos utilizados son oxaliplatino, bevacizumab y cetuximab⁸¹.

El uso de la quimioterapia neoadyuvante pasó de ser un método terapéutico que buscaba disminuir el tamaño de los tumores que no podían ser operables, a uno con impacto directo al demostrar efectos positivos, aumentando el porcentaje de resección quirúrgica de los tumores. Lo cual se relaciona directamente con un incremento en la tasa de cirugías conservadoras en estadios más avanzados del cáncer. Eso a su vez le otorga a la paciente resultados estéticos más favorables siendo un factor importante en el impacto del estado anímico de las pacientes sometidas a dichos procedimientos⁷⁵.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica⁸³ (ASCO, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de terapia neoadyuvante en casos de cáncer de mama inflamatorio, enfermedades no resecables o avanzadas localmente al momento del diagnóstico, que podrían ser operables con tratamiento neoadyuvante. Posibilitar una cirugía conservadora de mama y disección de ganglios linfáticos axilares.

Siempre utilizando de forma rutinaria la histología del tumor, el grado, estadio y la expresión de estrógenos, progesterona y HER2. Indicar QT neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo o triple negativo de alto riesgo.

Un tumor se considera ER positivo si el 1-100% de los núcleos tumorales son reactivos. Se considera negativo si 0-1% de los núcleos no son inmunorreactivos. Sin embargo, hay que considerar que en los tumores con una reactividad de 1-10% no existe evidencia suficiente de que se beneficien de terapia hormonal⁸⁴.

Para controlar la respuesta o evolución de las pacientes, es necesario realizar exámenes clínicos periódicamente, utilizando imágenes como mamografía, ecografía o resonancia magnética, es importante recalcar que el método que presentó más información al momento del diagnóstico es el idóneo a ser utilizado para realizar el seguimiento. Medir la respuesta patológica completa (ausencia de enfermedad invasiva en la mama y los ganglios linfáticos) como guía ante la toma de decisiones⁸³.

Los medicamentos más utilizados según la ASCO⁷⁴ son paclitaxel, doxorubicina, epirubicina, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, eribulina, 5-FU, gemcitabina, ixabepilona, metotrexate, paclitaxel fijado a proteínas, doxorubicina liposomal, y vinorelbina.

Las combinaciones más utilizadas son⁷⁴:

- AC (doxorubicina y ciclofosfamida).
- EC (epirubicina y ciclofosfamida).
- AC o EC seguida de T (doxorubicina y ciclofosfamida, seguida de paclitaxel o docetaxel, o viceversa).
- CAF (ciclofosfamida, doxorubicina y 5-FU).
- CEF (ciclofosfamida, epirubicina y 5-FU).
- CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU).
- TAC (docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida).
- TC (docetaxel y ciclofosfamida).

En las pacientes postmenopáusicas en estadios tempranos con ER positivo, con HER2 negativo y ER positivo y nódulos negativos o con 1-3 nódulos positivos, la ASCO⁸⁵ recomienda que se utilice alguna prueba como Oncotype DX, Mamaprint, Breast Cancer Index o Endo Predict, Con base en los resultados de estos estudios se puede guiar la decisión medica de incluir terapia hormonal o quimioterapia dentro del tratamiento.

b

Los regímenes recomendados para pacientes con triple positivo, con ganglios positivos y/o T1c, incluyen antraciclina y taxanos. Considerar el uso de carboplatino de acuerdo con el riesgo-beneficio. Se puede considerar la terapia neoadyuvante y tratamiento hormonal o terapia dirigida en las pacientes con HR positivo/HER2 negativo, en las cuales no sean necesarios los datos de pruebas genómicas específicas o no presentan características de patología quirúrgica^{74, 86, 87}.

Las pacientes HER2 negativo en etapa temprana con alto riesgo de recurrencia por presentar el gen BRCA1 o BRCA2 y sus variantes, se recomienda indicar el uso de olaparib adyuvante después de la finalización de la terapia de primera línea⁸⁴. En las pacientes con neoplasia de mama triple negativo y una tumoración de 2 cm o cualquier ganglio axilar afectado, sometidas a procedimiento quirúrgico previamente y a las pacientes que recibieron QT neoadyuvante, se recomienda olaparib adyuvante durante 1 año. En el caso de presentar receptores positivos y al menos 4 ganglios afectados, se recomienda el uso de 1 año de olaparib⁸⁸.

Las pacientes de ese grupo postmenopáusicas se pueden beneficiar del uso de inhibidores de la aromatasa (terapia endocrina), para aumentar la respuesta al tratamiento. Por otro lado, no es un tratamiento recomendado para pacientes premenopáusicas con las

mismas características tumorales. Algunas combinaciones probables para esos tipos de tumores son⁸⁴.

- AC-TH (doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel o docetaxel, trastuzumab).
- AC-THP (doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel o docetaxel, trastuzumab, pertuzumab).
- TCH (paclitaxel o docetaxel, carboplatino, trastuzumab).
- TCHP (paclitaxel o docetaxel, carboplatino, trastuzumab, pertuzumab).
- TH (paclitaxel, trastuzumab).

En las pacientes en etapa temprana con HER2 positivo, con ganglios positivos o negativos de alto riesgo, se les debe proponer un régimen que incluya antraciclinas y taxanos o trastuzumab más taxanos, o un régimen de pertuzumab-trastuzumab. Si las pacientes se encuentran en una clasificación T1a N0 o T1b No, no se debe recomendar el uso de QT neoadyuvante ni agentes anti-HER. En las pacientes con receptores hormonales positivos se debe recomendar el uso de terapia hormonal con tamoxifeno, o con inhibidores de la aromatasasa⁸⁹.

Díaz et al⁹⁰, compara en un estudio de vida real el uso de pertuzumab-trastuzumab contra el uso de trastuzumab como agente único, en terapia neoadyuvante. En el cual confirman que el uso de pertuzumab es beneficioso, y está indicado en la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y HER2 positivo, en los cuales la eficacia de la respuesta patológica completa es superior en la combinación de ambos medicamentos contra el uso único de trastuzumab. Además, demostró aumentar la supervivencia en pacientes que presentaban ganglios axilares positivos.

La quimioterapia metro nómica, la cual nace de la necesidad de brindar beneficios terapéuticos a nivel de supervivencia, contrarrestando los efectos tóxicos. Consiste en la administración de los mismos agentes antineoplásicos, pero a intervalos muy próximos uno del otro con dosis muy bajas sin periodos de descanso farmacológico⁹¹.

Uno de los principales fármacos utilizados en esta terapia es la ciclofosfamida. La cual presenta actividad anti angiogénica y reduce la actividad de las células T, lo que reduce la tolerancia que el tumor induce. Según Soriano et al⁹¹, el uso de la ciclofosfamida en combinación con el metotrexate afecta al factor de crecimiento del endotelio vascular tumoral sin datos de toxicidad con un beneficio clínico del 31%. La QTM presenta mejores resultados con los pacientes no presentan metástasis viscerales asociadas. Por otro lado, encontraron una correlación positiva entre los pacientes con receptores hormonales positivos y la respuesta satisfactoria a la terapia.

La vinorelbina, en regímenes metro-nómicos tiene un beneficio clínico del 42% al 68% en 12 semanas. La capecitabina mostró un beneficio clínico de 62% al usarla de manera metro nómica por 24 semanas. Existen también otros regímenes de tipo metro nómico, el uso intermitente de 1000 mg/m² de capecitabina 2 veces al día por catorce días cada 21 días. El otro esquema corresponde al uso de capecitabina de forma continua 650 mg/m² por catorce días en conjunto con ciclofosfamida 100 mg/m² junto a metotrexate 40mg/m² y 5-fluoracilo. 600mg/m² días 1 y 18 cada 28 días⁹¹.

A nivel nacional, la caja costarricense del seguro social estableció en el 2012 la guía práctica para el tratamiento de cáncer de mama donde se establecen las distintas opciones terapéuticas a nivel nacional. Refiriéndose al tratamiento médico y específicamente al uso de la quimioterapia en el país, no existen actualizaciones más modernas de la guía mencionada⁷⁶.

Al igual que se mencionó anteriormente, la guía refiere que el uso de tratamientos neoadyuvantes aumenta de manera directa el porcentaje de tratamientos quirúrgicos conservadores. Además, se ha demostrado que también disminuye la tasa de ganglios axilares metastásicos después del uso de QT. El abordaje que se recomienda principalmente es el que

abarca secuencias o combinaciones de antraciclinas y taxanos. En este caso, es de importancia mencionar que recomiendan la quimioterapia primaria o neoadyuvante en los estadios II, IIIA y IIIB, en los cuales se logra el control de la enfermedad local⁷⁶.

En aquellos casos en los que hay sobreexpresión o en los que se amplifica la expresión del HER2, debe administrarse de manera conjunta o secuenciada el trastuzumab. En los casos en que hay carcinoma de mama localmente avanzado, la QT busca facilitar intervenciones posteriores como la radioterapia o la cirugía. Casos en los que, lo adecuado es utilizar QT neoadyuvante combinado o secuencial de un régimen basado en antraciclinas y taxanos, los cuales han demostrado aumentar la sobrevida general y libre de enfermedad⁷⁶.

En cuanto al tratamiento postquirúrgico o adyuvante, el tratamiento está basado según el tipo histopatológico. La QT adyuvante está indicada en los tipos Luminal A: HER2 (-), RE (+), RP (+), Ki 67 bajo grado de alto riesgo, Luminal B: HER2 (-), RE (+), RP (+), Ki 67 alto grado, Luminal B: HER2 (+), RE (+), RP (+) más trastuzumab, Triple negativo y en HER2 (+) junto con trastuzumab. Además, se recomienda iniciar la terapia adyuvante en las primeras 6 semanas posteriores a la resección quirúrgica. En general, se recomienda el uso de trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, con una tumoración mayor a 1 cm o ganglios positivos, ya que disminuye la recurrencia del cáncer y la aparición de nuevos tumores primarios. La quimioterapia usada de manera postquirúrgica tiene más beneficios si se utiliza como poli terapia y son más activos los regímenes que incluyan el uso de antraciclinas que aquellos que usan ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. Sin embargo, el uso prolongado de las antraciclinas puede provocar cardiotoxicidad dosis dependiente, de ahí la importancia⁷⁶.

En el caso de la enfermedad metastásica, primero considerar cuidados paliativos, en los casos RH (+) con Metástasis esquelética y/o Metástasis visceral asintomática se deben considerar otros tratamientos como anti - estrógenos o ablación ovárica, y QT individualizada según el tratamiento quimioterapéutico previo. RH (-) con Metástasis visceral sintomática y/o hormono refractaria considerar quimioterapia en los casos que presentan HER2(-) y QT

asociado a trastuzumab en los casos que presentan HER2 (+). En ambos casos considerar quimioterapia de segunda línea en caso de progresión⁷⁶.

Posterior a la finalización del tratamiento con QT en las mujeres postmenopáusicas que presenten tumoraciones con receptores hormonales positivos, se recomienda continuar con tratamiento hormonal ya sea con tamoxifeno por 5 años seguido de inhibidores de la aromatasa, o con inhibidores de la aromatasa desde el inicio o posterior a 2-3 años de tamoxifeno, dado el beneficio de disminuir recurrencias tardías y mejorar la sobrevida libre de la enfermedad⁷⁵.

4.3 Determinar los principales factores psíquicos o relacionados con la terapia farmacológica que interfieren en la respuesta al tratamiento de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

El estado mental es lo primero que se ve afectado ante el diagnóstico de cualquier enfermedad crónica y degenerativa, dado la implicación de numerosos cambios en el estilo de vida de las personas. Enfrentarse al hecho de padecer cáncer de mama, siendo de conocimiento general que el proceso, tratamiento y evolución de esta patología es complicado. Desde los síntomas propios de la enfermedad hasta procedimientos quirúrgicos, que pueden llevar a un cambio en la imagen corporal, lo cual a su vez repercute de manera directa en la respuesta del sistema inmune y la respuesta a los tratamientos necesarios para el control de las distintas patologías como los tratamientos con quimioterapia o radioterapia, los cuales, principalmente los efectos secundarios, producen angustia. Por lo que los pacientes oncológicos presentan tasas altas de comorbilidades psiquiátricas. Más o menos la mitad de ellos presentan problemas emocionales⁶⁵.

Diferenciar entre los ajustes emocionales o el proceso de adaptación por el cual pasa los pacientes con cáncer no es tan sencillo como se podría pensar. Algunas manifestaciones mentales de las neoplasias son estados de ánimo deprimidos, ansiedad, psicosis, hiporexia, insomnio, agitación o problemas de concentración, apatía, entre otros.²⁰ Como se puede observar, son síntomas que se pueden presentar en ambas patologías, por lo que pueden ser manifestaciones propias del cáncer o señales de trastornos psiquiátricos.

Rojas et al.,⁹² concuerda con la dificultada diagnóstica que presentan los pacientes oncológicos en cuanto a la depresión. Sin embargo, concluyen que el estado de ánimo depresivo, sentimientos de culpa y/o inutilidad, y la presencia de ideación suicida, son los síntomas más sugestivos de un trastorno depresivo mayor en los pacientes con cáncer. Ante la identificación de estas características lo más recomendable es el inicio de tratamiento

antidepresivo lo antes posible, debido a la afectación en la calidad de vida y el riesgo de autolesionarse.

La depresión se asocia a pronóstico desfavorable con aumento de la morbi-mortalidad en los pacientes oncológicos. Estos pacientes presentan 2.6 veces mayor de riesgo de mortalidad en los 19 meses posteriores al diagnóstico oncológico. Además, un afrontamiento negativo de la enfermedad se asocia a la disminución de la sobrevida sin importar las características tumorales⁹².

El trastorno depresivo disminuye la adherencia terapéutica y a indicaciones médicas, incrementa los tiempos de hospitalización, y disminuye la calidad de vida. Los síntomas depresivos se pueden desarrollar producto de los tratamientos antineoplásicos. Además, la gravedad de la enfermedad es proporcional al riesgo de desarrollar depresión. Las fases I y II podrían beneficiarse de psicoterapia, los estadios III y IV además necesitaran terapia farmacológica. También, algunas zonas anatómicas se relacionan más con el desarrollo de depresión, las principales neoplasias identificadas son cáncer de páncreas, orofaringe, mama, colón, ginecológico, linfoma, gástrico y leucemia. Siendo de gran importancia, ya que el cáncer de mama se ubica entre las primeras regiones involucradas⁹².

Figura 19. Factores asociados a depresión en pacientes oncológicos.

TABLA 2. FACTORES ASOCIADOS A DEPRESIÓN EN ONCOLOGÍA

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y MÉDICOS	FACTORES VINCULADOS A LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA	FACTORES PSICOSOCIALES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Género • Red de apoyo • Diagnóstico oncológico • Tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor y distress físico • Mecanismos biológicos • Etapa de la enfermedad • Proximidad a la muerte 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguridad del apego (calidad del vínculo) • Autoestima • Soporte y apoyo social • Espiritualidad y religiosidad

Fuente: tabla tomada de Alcances en depresión y cáncer⁸⁸.

La calidad de vida relacionada a la salud aún no tiene una definición clara y aceptada universalmente. Sin embargo, se puede definir como una valoración subjetiva del peso del estado de salud actual, cuidados médicos y promociones sanitarias sobre la capacidad de los individuos para mantener un nivel aceptable de funcionamiento, incluyendo actividades importantes para cada persona y que influyen en su estado general de bienestar. Para medir la CVRS se toman en cuenta los aspectos de funcionamiento social, físico y cognitivo, la movilidad, el cuidado personal y el bienestar emocional⁹³.

Con base en lo anterior, tomando en cuenta que la calidad de vida se mide en base a al funcionamiento físico, cognitivo, social y económico, desde un punto de vista subjetivo, referente a lo que cada ser percibe sobre su entorno. Se puede comprender mejor el impacto que genera en la vida de las pacientes padecer tanto cáncer como depresión⁹⁴.

La depresión, por un lado, afecta principalmente el área cognitiva, manteniendo a las pacientes con estados de ánimos deprimidos como presentando sentimientos de tristeza y/o ansiedad, desesperación, negatividad, irritabilidad, frustración, intranquilidad, culpabilidad, impotencia, inutilidad, pérdida del interés o placer en pasatiempos y actividades cotidianas, incapaces de realizar actividades sencillas como bañarse o comer. Dificultad para recordar y tomar decisiones. Trastornos del sueño que varían desde insomnio hasta dificultada para despertarse en las mañanas o somnolencia⁹⁵.

También produce alteraciones físicas, con la presencia de síntomas somáticos como migrañas o cefaleas, fatiga, dolor, síntomas digestivos, que no resuelven aún con tratamiento. De hecho, la presencia de fatiga y dolor fueron los principales factores asociados a la disminución de la calidad de vida en las pacientes con cáncer de mama y depresión, ambos síntomas típicos de los cuadros depresivos, en el estudio realizado por Valderrama et al.,⁶⁸.

También se encontró que los cambios en el peso de las pacientes son otros síntomas de importancia que afectan la calidad de vida de estas pacientes. Principalmente, debido al estigma social que existe sobre el peso y los tipos de cuerpos, donde se percibe como mal tener un peso mayor o menor a lo establecido por las personas en general. Situación que afecta directamente la autoestima de las pacientes⁶⁸.

Como se puede observar, la depresión por sí sola genera numerosas alteraciones en la calidad de vida de las personas que lo padecen, afectando cada círculo evaluable en ese aspecto. Valderrama et al⁶⁸, determina que la depresión es el principal factor que afecta la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama estudiadas. Ahora, por otro lado, se analizará las afecciones que produce el cáncer de mama en la percepción de la calidad de vida de cada paciente. Por ese motivo, Byrne⁶⁵ recomienda considerar el uso de tratamiento antidepressivo temprano en los pacientes oncológicos, y brindarle una atención integral.

Refiriéndose directamente a las alteraciones o los cambios en el estilo de vida a los que se enfrentan las pacientes con cáncer de mama, es importante explicar primero que las mismas se tratan de un amplio concepto multidisciplinario que abarca aspectos sociales, ambientales y además involucra creencias personales. Sin embargo, se puede explicar como una relación autodeterminada sobre el impacto físico o mental de la patología en el grado de satisfacción o de bienestar⁹⁵.

En estos pacientes, se considera que el proceso descrito como malestar emocional es normal en ellos, el cual, puede presentarse en tres fases. La primera fase, es aquella en la que hay una reacción de rechazo, en la que los pacientes dudan del diagnóstico. La segunda fase, tiene mayor impacto con el tema de investigación, ya que es en ese momento en la que los pacientes experimentan estado de ánimo depresivo⁹⁴.

Además, se presentan otras afectaciones como la anorexia, insomnio, irritabilidad y alteración de actividades cotidianas y pérdida de interés de aquello que anteriormente causaba interés. Finalmente, la última fase corresponde a un periodo de adaptación donde se tienden a retomar actividades cotidianas. A pesar de corresponder a un orden esperado de fases, no todos los pacientes sobrellevan su condición de la misma manera o en el mismo orden⁹⁴.

Se ha demostrado que el impacto que tiene en el núcleo familiar, los amigos y el vínculo generado con los profesionales de salud repercute de manera directa en la permanencia y desaparición de los síntomas psicológicos que presentan estos pacientes, dándole gran relevancia al apoyo percibido por parte de las pacientes proveniente de la red de apoyo con la que cuentan⁹⁵.

Mejía et al.⁹⁶ detalla que los principales aspectos afectados en la CV por el cáncer son las áreas del funcionamiento cognitivo y físico. En el aspecto físico, las neoplasias de mama producen: bultos o deformidades en las mamas, secreción de líquido a través del pezón, eritema, inflamación y dolor de las mamas y zonas asociadas⁵⁶. También asocia mal estado general, fatiga, otros síntomas constitucionales, y cambios alimenticios importantes, relacionados con el uso de QT, como alteración en la percepción de los sabores suele ser frecuente, aumentando la preferencia por sabores salados y picantes, además, de las náuseas y vómitos⁹⁷. Lo que provoca cambios en el peso o IMC. Las alteraciones en la percepción de la imagen corporal son un factor importante para considerar ya que repercuten de manera directa en el estado emocional de las pacientes.

Además, es importante considerar la vida en pareja, ya que la sexualidad y la relación de pareja tienen un papel importante en la adaptación a la quimioterapia. La sexualidad se ve afectada desde el inicio del diagnóstico, principalmente por la alopecia, delgadez causada por

la QT, y la negativa percepción de la imagen corporal y las alteraciones en la feminidad, afectando la CV⁹⁵.

Así mismo⁹⁶, las percepciones sobre el futuro y convivir con el cáncer de mama, generan sensación de incertidumbre. La actitud positiva es requerida para la adaptación y supervivencia, afecta directamente sobre la toma de decisiones, la tolerancia, el control del estrés, la forma de ver y vivir la vida, y la adaptación ante la nueva realidad.

En un grupo de mujeres con cáncer de mama metastásico expuestas a quimioterapia, en las que se evaluó la calidad de vida, el pronóstico y la susceptibilidad a depresión, se logró demostrar que las pacientes sufren una condición de depresión que llega a ser incapacitante en aproximadamente el 20-30%. Además, la presencia de cáncer invasivo se relaciona directamente con mayores tasas de estrés y además de la depresión⁹⁴

Con respecto a la terapia farmacológica, principalmente a los efectos secundarios, los cuales dependen de cada medicamento utilizado según los regímenes indicados para cada caso, son los que causan mayores problemas a las pacientes, en especial interfieren con las actividades diarias y el estado anímico de las mismas.

En general los principales efectos secundarios, descritos a grandes rasgos son: pérdida de cabello, cambios en las uñas, úlceras en la boca, pérdida del apetito y cambios en el peso, síntomas gastrointestinales como vómitos y diarreas, fatiga, cambios menstruales, y otras condiciones producto de la afectación medular. Otros fármacos pueden causar cardiotoxicidad, neuropatías y neuralgias⁹⁸.

Dado que los quimioterapéuticos alquilantes como el carboplatino, el cisplatino y la ciclofosfamida actúan en todas las fases del ciclo celular, afectando tanto a las células sanas como a las cancerosas, el principal riesgo de este grupo medicamentoso es la posible afectación a la médula ósea, lo que podría producir desde equimosis, aumento en la frecuencia y riesgo de infecciones causado por leucopenia y trombocitopenia, hasta en los casos más graves llevar a una leucemia, el cual no es un efecto secundario tan frecuente. De igual manera, se debe realizar una balanza riesgo-beneficio antes de indicar cualquier medicamento de este grupo como parte del régimen seleccionado⁹⁹.

Las antimetabolitos como se mencionó anteriormente actúan en durante la fase S de las células, impidiendo así su replicación. De igual manera los fármacos no pueden diferenciar las células sanas de las células cancerosas, por lo que la mielo supresión es una consecuencia frecuente durante el tratamiento con este grupo farmacológico⁹⁹.

Los anti - folatos, en específico el metrotexato se asocia con mielo supresión (anemia, neutropenia y trombocitopenia), hepatotoxicidad (aumento de enzimas hepáticas), inmunosupresión, síntomas gastrointestinales como estomatitis, diarrea, náuseas y vómitos, nefrotoxicidad (nefropatía por cristales y toxicidad tubular), neurotoxicidad, y síntomas dermatológicos como síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme y necrosis epidérmica tóxica⁹⁹.

El 5-FU está asociado a efectos secundarios como mielo supresión, toxicidad cardiovascular (angina, arritmia e insuficiencia cardíaca), neurotoxicidad produciendo síntomas como cefaleas, confusión y desorientación. Síntomas dermatológicos como síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme y necrosis epidérmica tóxica. Está asociado al síndrome mano-pie el cual es un edema doloroso y eritematoso de las manos y pies. Puede causar encefalopatía hiperamonémica. Y síntomas gastrointestinales como estomatitis, anorexia y diarrea. La capecitabina al ser un medicamento que actúa con el 5-FU provoca

síntomas similares. Sin embargo, los cuadros diarreicos asociados a este medicamento suelen ser dosis limitantes, ya que pueden llegar a ser graves⁹⁹.

La gemcitabina, análogo de pirimidinas, se asocia a mielo supresión, Sd. de fuga capilar, síntomas gastrointestinales (mucositis, náuseas, diarrea y dolor abdominal. Hepatotoxicidad, Sd. urémico hemolítico y toxicidad pulmonar⁹⁹.

Los taxanos como el paclitaxel se asocian a mielo supresión, hipersensibilidad, neuropatía periférica, reacciones cutáneas y alopecia, bradicardia e hipo hipertensión, insuficiencia hepática, y síntomas gastrointestinales como vómito y diarrea. El docetaxel asocia los mismos efectos secundarios además retención de líquidos que produce derrame pleural, ascitis y taponamiento cardíaco, edema maculas, Sd. de lisis tumoral, y de neoplasia maligna secundaria⁵⁵.

Los síntomas GI como el vómito y el estreñimiento, la fatiga, y las afecciones dermatológicas fueron los principales síntomas asociados a QT que disminuyen la calidad de vida de las pacientes. Además, el cáncer de mama y la QT afectan también la esfera socioeconómica, las pacientes con mejores condiciones económicas, y con mayor accesibilidad a los sistemas de salud presentan menos alteraciones en esa área y por lo tanto en la calidad de vida. Después de tener en cuenta los múltiples posibles efectos secundarios de los antineoplásicos y las consecuencias de la depresión, se puede hacer la relación de la interferencia que ejercen mutuamente ambas situaciones.

Por un lado, el estado emocional, en especial la actitud con la que decidan enfrentar los diagnósticos, generan un impacto ya sea positivo o negativo, sobre la toma de decisiones, la adaptación a los cambios en el estilo de vida y las nuevas terapias farmacológicas, dado que los efectos adversos de la QT causan deseo de abandono del tratamiento, disminuyendo

la adherencia a los mismos, generando malestar emocional en las pacientes, lo que puede llevar a padecer o empeorar los síntomas de depresión. A su vez, la depresión genera estados de ánimo deprimidos, sentimientos de angustia, temor, insatisfacción y negatividad en las pacientes, esto también genera disminución en la adherencia terapéutica tanto de los antineoplásicos como de los antidepresivos.

Un hallazgo importante de la investigación es que, en un inicio, se creía que la depresión era la principal causa de interferencia en la respuesta a los quimioterapéuticos por parte de las pacientes, debido a los múltiples síntomas que afectan la vida diaria. Contrario a este pensamiento, con base en los resultados, se entiende que los efectos adversos de la quimioterapia producen igual interferencia que el estado ánimo deprimido.

Como se puede observar, tanto la depresión como los efectos propios de la quimioterapia generan gran interferencia en aspectos importantes, como en la calidad de vida, la visión con la que enfrentan la enfermedad, la respuesta terapéutica, entre otros. Generando impacto en la evolución de la enfermedad, los cual a su vez afectan la sobrevida de las pacientes.

**CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**

5.1 Conclusiones

La prevalencia identificada de la depresión en la población oncológica se encuentra entre el 20 y 50%, varía de acuerdo con la zona geográfica específica.

Los quimioterapéuticos descritos en los principales regímenes del tratamiento del cáncer de mama son los pertenecientes a los grupos de las mostazas nitrogenadas, etileniminas, complejos de coordinación de platino, análogos del ácido fólico, análogos de pirimidinas, alcaloides de la vinca, taxanos y antraciclinas.

La terapéutica está basada de acuerdo con las características de cada tumor individual, en general las neoplasias con características de inmunohistoquímica HER2 positivo deben incluir dentro de su régimen aparte de antraciclinas, medicamentos de terapia hormonal como trastuzumab al igual que los tumores triple-negativo

Los principales factores psíquicos que interfieren en la respuesta al tratamiento determinados son la afectación en la calidad de vida de las pacientes y los síntomas depresivos que causan injerencia en la toma de decisiones, disminuyen la adherencia al tratamiento, afectan el estado inmunológico y, por lo tanto, altera la evolución de la patología.

Los principales factores relacionados con la terapia farmacológica determinados son los efectos secundarios de la quimioterapia que producen los mismos problemas, repulsión al tratamiento, deseos de abandonar la terapia e impacto en el estado general de las pacientes.

Como se puede observar tanto la depresión como los efectos adversos de la quimioterapia generan interferencia en la respuesta farmacológica, ya que producen

disminución en la adherencia terapéutica, alteraciones en la toma de decisiones y afectación en la calidad de vida.

5.2 Recomendaciones

- Debido a la falta de información actualizada en Costa Rica sobre depresión en pacientes oncológicos, se espera que esta revisión sirva como antecedente e incentivo para futuras investigaciones sobre la prevalencia, incidencia y relación de dichas patologías en esta población.
- Se recomienda brindar un abordaje multidisciplinario en el que se incluya personal especializado en la detección y manejo de la depresión en las pacientes oncológicas.
- En vista del impacto en la calidad de vida que generan ambas patologías, se recomienda a las instituciones de salud continuar y aumentar las campañas informativas sobre los síntomas y proceder sobre estas enfermedades.
- Considerar incluir el uso de medicamentos alternativos coadyuvantes para contrarrestar los efectos adversos de la quimioterapia.
- Implementar el uso en conjunto de terapias no farmacológicas como la psicoterapia, el yoga y la meditación que han demostrado reducir los síntomas depresivos en pacientes con cáncer de mama.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Washington: American Psychiatric Publishing; 2014
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS, 2021 [Consultado el 18 de setiembre del 2021]. Depresión. [5 pantallas aprox.] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Lino L. Patología oncológica. En: Herrea A, Ñamendys S, Meneses A. Manual de Oncología. 6a ed. México: McGraw-Hill; 2017. 44-51.
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS, 2021 [Consultado el 18 de setiembre del 2021]. Cáncer. [9 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20es%20la%20principal,colon%20y%20recto%20y%20pr%C3%B3stata>
5. Uptodate [Internet]. Waltham MA: Silver J, Block S; 13 de mayo del 2021 [consultado el 20 de setiembre del 2021]. Características clínicas y diagnóstico de los trastornos psiquiátricos en pacientes con cáncer: descripción general: 1-32. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-psychiatric-disorders-in-patients-with-cancer-overview>
6. Polidoro M, Santos D, Quarti T. Síntomas de depresión y ansiedad en pacientes ambulatorios con cáncer: variables predictivas. PSIC [Internet]. 2018 [consultado el 20 de setiembre del 2021]; 15 (2): 373-384. DOI: <https://doi.org/10.5209/PSIC.61443>
7. Mandal A. Historia del cáncer. News-medical [Internet]. 2019 [citado el 06 de octubre del 2021];1(1);1-6. Disponible en: <https://news-medical.net/health/Cancer-History.aspx>
8. Zhu L, Ranchor A, Van der Lee M, Garssen B, Sanderman R, Schroevers M. Subtipos de depresión en pacientes con cáncer: un enfoque impulsado empíricamente. Epub [internet]. 2016 [citado el 06 de octubre del 2021]; 24 (3): 1387-1396. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341521/>
9. Bernal P, Muñoz M. Tratamiento farmacológico de la depresión en cáncer. PSIC [Internet]. 2016 [citado el 08 de octubre del 2021]; 13 (2): 249-270. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/54435/49738>

10. Moreno C. Estrategias de afrontamiento y calidad de vida en el paciente oncológico. [Trabajo final de grado (enfermería)]. Barcelona, España: Universitat Internacional de Catalunya; 2016.
11. Fresche B, Andrade J, Inocenti A, Dos Santos M, Bauer de Camargo A, Inocenti A. Mujeres con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapéuticos: síntomas depresivos y adhesión al tratamiento. Rev. Latino-Am. Enfermagem. [Internet] 2014 [citado el 08 de octubre del 2021]; 22(6) 866-873. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/DFYzDftvZLLxJHD5G4shwRt/?format=pdf&lang=es>
12. Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet] 2013 [citado el 08 de octubre del 2021]; 30(1): 137-141. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v30n1/a26v30n1.pdf>
13. Moncayo F, Requena C, Pérez J, Sánchez N, Sirgo A, Salamero M. Adaptación psicológica y prevalencia de trastornos mentales en pacientes con cáncer. [Internet] MEDES. 2008 [Citado el 10 de Octubre del 2021]; 130(3):90-92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-adaptacion-psicologica-prevalencia-trastornos-mentales-13115354>
14. Maté J, Hollenstein M, Gil F. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. PSIC [Internet].2004 [citado el 10 de octubre del 2021]; 1 (2): 211-230. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/17109>
15. Rodríguez B, Ortiz A, Palao A, Avedillo C, Sánchez-Cabezudo A, Chinchilla C. Síntomas de ansiedad y depresión en un grupo de pacientes oncológicos y en sus cuidadores. Eur. J. Psychiat [Internet]. 2002 [citado el 11 de octubre del 2021]; 16(1): 27-38. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ejp/v16n1/original3.pdf>
16. Leopold K, Ahles T, Walch S, Amdur R, Mott L, Wiegand-Packard L, Oxman T. Prevalence of mood disorders and utility of the PRIME-MD in patients undergoing radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1998 [citado el 12 de octubre del 2021]; 42(5): 1105-12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00346-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00346-0)
17. Lazcano A, Miller S. The Origin and Early Evolution of Life: Prebiotic Chemistry, the Pre-RNA World, and Time. Cell [Internet]. 1996 [citado el 12 de octubre del

- 2021]; 85(6): 793-798. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2800%2981263-5>
18. Martínez S. Cáncer, una mirada desde la depresión. [Trabajo final de grado (licenciatura de psicología)]. Montevideo, Uruguay: Universidad de la República; 2018.
 19. Linden W, Vodermaier A, Mackenzie R, Greig D. Anxiety and depression diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* [Internet]. 2012 [citado el 18 de octubre del 2021]; 141(2-3): 343-351. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jad.2012.03.025.
 20. Barquero A. Abordaje psiquiátrico del paciente oncológico. *Rev. Med UCR* [Internet] 2016 [citado el 18 de octubre del 2021]; 10(2): 62-71. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/309351067_ABORDAJE_PSIQUIATRICO_DEL_PACIENTE_ONCOLOGICO
 21. Urruela J. Cáncer de mama y depresión: un modelo inflamatorio [Investigación final de graduación de (citado el 18 de octubre del 2021)]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2014.
 22. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS, 2021 [Consultado el 21 octubre del 2021]. Constitución. [3 pantallas aprox.] Disponible en: <https://www.who.int/es/about/governance/constitution>
 23. Real Academia Española [Internet]. Madrid, España: RAE; 2019 [citado el 08 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/bienestar>
 24. Real Academia Española [Internet]. Madrid, España: RAE; 2019 [citado el 08 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/enfermedad?m=form>
 25. Real Academia Española [Internet]. Madrid, España: RAE; 2019 [citado el 08 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/afecci%C3%B3n?m=form>
 26. Real Academia Española [Internet]. Madrid, España: RAE; 2017 [citado el 08 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/dolencia?m=form>
 27. Sociedade Galega da Dor e Coidados Paliativos. Manual básico de dolor. España: SGADOR; 2019.
 28. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS dolor iatrogénico. *Oncología Bar* [Internet]. 2005 [9 de noviembre del 2021]; 28(3): 33-37. Disponible en:

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006#:~:text=C%2D1\)%20Som%C3%A1tico%3A%20Se,%C3%B3seo%20producido%20por%20met%C3%A1stasis%20%C3%B3seas](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006#:~:text=C%2D1)%20Som%C3%A1tico%3A%20Se,%C3%B3seo%20producido%20por%20met%C3%A1stasis%20%C3%B3seas).

29. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 09 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/>
30. Brunton L, Chabner R, Knollman B. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019. 20, Opioides, analgesia y manejo del dolor; 356-373.
31. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Int. J. Mol. Sci [internet]. 2019 [citado el 10 de noviembre del 2021]. 20(6): 1-29. Disponible en: DOI: 10.3390/ijms20061451
32. Mayo Clinic. [Internet]. Minnesota: MFMER; 2022 [citado el 10 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/psychotherapy/about/pac-20384616>
33. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 12 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cuidados-paliativos>
34. Urzúa A, Caqueo A. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. Terapia psicológica [Internet]. 2012 [Citado el 12 de noviembre del 2021]; 30 (1): 61-71. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/terpsicol/v30n1/art06.pdf>
35. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS, 2021 [Consultado el 13 de noviembre del 2021]. Salud mental fortalecer nuestra respuesta. [6 pantallas aprox.] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
36. Instituto Nacional de la Salud Mental [Internet]. Bethesda MD: NIMH, 2022 [citado el 13 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depresion-sp>

37. Piñar G, Suárez G, De la Cruz N. Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. Rev. Méd. Sinerg [Internet]. 2020 [Citado el 13 de noviembre del 2021]; 5 (12): e610. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i12.610>
38. Brunton L, Chabner R, Knollman B. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019. 15, Tratamiento farmacológico de los trastornos depresivos y ansiosos; 282-292.
39. MedlinePlus. MedlinePlus [Internet]. Bethesda: Biblioteca Nacional de Medicina; 28 de abril del 2021 [Citado el 3 marzo del 2022]. ¿Qué es una célula?; [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/basica/celula/#:~:text=La%20c%C3%A9lula%20es%20el%20componente,energ%C3%ADa%20y%20realizan%20funciones%20especializadas>
40. National Human Genome Reserch Institute. National Human Genome Reserch Institute [Internet]. Bethesda, MD: NIH; 8 de Julio del 22 [Citado el 12 de Julio del 22]. Ciclo Celular; [4 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Ciclo-celular>
41. Lagunas F. Daño y reparación del ADN. Ciencia. 2018; 69(4): 7-11.
42. Hoffman B, Schorge J, Shaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams Ginecología. 4a ed. Texas EE. UU.: McGraw Hil Education Inc; 2020. 12, Mastopatías; 333-355.
43. American Cancer Society. Cancer.Org [Internet]. Hagerstown, MD: American Cancer Society, Inc.; 14 de enero del 2022 [8 de marzo del 2022]. Cómo entender su informe de mamografía; [6 pantallas aprox.]. Disponible en: https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/mammograms/understanding-your-mammogram-report.html#written_by
44. James J, Evans A. Descripción general de los aspectos radiológicos de la enfermedad mamaria. En: O'Malley F, Pinder E. Patología mamaria. 2a ed. Nashville, EE. UU.: Elsevier; 2011. 35-53.

45. Pinedo G. Factores predictivos de Respuesta Patológica a la Quimioterapia Neoadyuvante en el Cáncer de mama. Según clasificación de Miller y Payne. [Trabajo final de grado (medicina)]. Bilbao, España. Hospital Universitario de Barsuto; 2019.
46. Adam A, Dixon A, Gillard J, Schaefer-Prokop C. Granier & Allison's Diagnostic Radiology [internet]. 7a ed. Polonia: Elsevier; 2021 [Consultado el 26 de noviembre del 2021]. Disponible en: Copyright – Clinical Key.
47. American Society of Clinical Oncology. Cancer.NET [Internet]. Virginia EE. UU.: ASCO; Julio del 2020 [Consultado el 6 de febrero del 2022]. Cáncer de mama: estadios; [7 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadios>
48. Real Academia Española [Internet]. Madrid, España: RAE; 2019 [citado el 17 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/tratamiento>
49. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 20 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-farmacologica>
50. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 20 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tolerancia-al-medicamento>
51. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 20 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/antineoplasico>
52. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 20 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/quimioterapia/?searchMode=Begin>

53. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Madrid, España: SEOM; 2022 [Consultado 29 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>
54. Wellstein A, Giaccone G, Atkins M, Sausville E. General Principles in the Pharmacotherapy of Cancer. En: Brunton L, Chabner R, Knollman B. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 13a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019. 1171-1205.
55. Hoffman B, Schorge J, Shaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams Ginecología. 4a ed. Texas EE. UU.: McGraw Hil Education Inc., 2020. 27, Principios de Quimioterapia; 692-711.
56. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 25 de noviembre del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/efecto-secundario>
57. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 25 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-que-regresa#:~:text=Cuando%20el%20c%C3%A1ncer%20regresa%20despu%C3%A9s,d e%20ira%2C%20tristeza%20y%20temor>
58. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 25 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/recidiva>
59. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 25 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/Seguimiento/?searchMode=Begins>
60. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 25 de mayo del 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/Supervivencia/?searchMode=Begins>

61. Trujillo C. Conceptos básicos de oncología. Med. Wave [Internet]. 2003 [Citado el 10 de febrero del 2022]; 3(9). Disponible en: DOI: 10.5867/medwave.2003.09.3274.
62. Instituto Nacional de Censos y Estadísticas [Internet]. Costa Rica: INEC; 2021 [Citado el 05 de mayo del 2022]. Disponible en: [https://www.inec.gob.pa/redpan/sid/glosario/WebHelp/Tasa de prevalencia 1.htm](https://www.inec.gob.pa/redpan/sid/glosario/WebHelp/Tasa_de_prevalencia_1.htm)
63. Instituto Nacional de Censos y Estadísticas [Internet]. Costa Rica: INEC; 2021 [Citado el 05 de mayo del 2022]. Disponible en: [https://www.inec.gob.pa/redpan/sid/glosario/WebHelp/Tasa de incidencia 1.htm](https://www.inec.gob.pa/redpan/sid/glosario/WebHelp/Tasa_de_incidencia_1.htm)
64. Diz R, Garza C, Olivás E, Montes J, Fernández G. "Psicología y Salud [Internet]. 2019 [Consultado el 10 de mayo del 2022]; 29(1): 115-124.
65. Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer; Silver J, Block S, Solomon D; 2021 [Consultado el 6 de mayo del 2022]. Disponible en: <file:///C:/Users/fcast/Documents/Tesis/Art%C3%ADculos/Art%20Objetivo%201%20prevalencia%20depresi%C3%B3n%20en%20ca%20mama/Manejo%20de%20los%20trastornos%20psiqui%C3%A1tricos%202021.pdf>
66. Caruso R, Giulia Nanni M, Riba M, Sabato S, Grassi L. Curr Psychiatry Rep [Internet]. 2017 [Consultado el 10 de mayo del 2022]; 19(3): 1-10. Disponible en: DOI 10.1007 / s11920-017-0785-7
67. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. AMP [Internet]. 2017 [Consultado el 12 de mayo del 2022]; 34(2): 95-100. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v34n2/a04v34n2.pdf>
68. Valderrama M, Sánchez R. Trastornos de ansiedad y depresión en relación con la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama en estadio localmente avanzado o diseminado. Rev. Colomb Psiquiat [Internet]. 2018 [Citado el 14 de mayo del 2022]; 47(4):211-220. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.04.003>
69. Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos [Internet]. Atlanta, GA: CDC; [2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/>
70. Sequeira A, Blanco M, Brenes J. Rev. La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos PSM [Internet]. 2022 [Consultado 15 de mayo del 2022]. 19 (2): 1-24. Disponible en: <https://doi.org/10.15517/psm.v0i19.48038>

71. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud de Costa Rica [Internet]. San José (CR), Ministerio de salud; 2013 [Consultado el 15 de mayo del 2022]. Situación epidemiológica del cáncer actualizado; 15. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/material-informativo/material-publicado/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas-y-bases-de-datos-vigilancia-de-la-salud/estadisticas-vigilancia-de-la-salud/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/1727-situacion-epidemiologica-del-cancer-actualizado/file>
72. Arbulú-La Torre X. Factores asociados a depresión en pacientes con cáncer de mama. Rev. Fac. Med. Hum [Internet]. 2019 [Consultado el 16 de mayo del 2022]; 19(1):74-79. Disponible en: <https://inicib.urp.edu.pe/cgi/viewcontent.cgi?article=1090&context=rfmh>.
73. Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer; Silver J, Block S, Solomon D; 2021 [Consultado el 16 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-assessment-and-diagnosis-of-unipolar-depressive-disorders-in-patients-with-cancer>
74. Skeel R, Khliief S. Manual de quimioterapia del cáncer [Internet]. 8a ed. Wolters Kluwer Health S.A; 2012 [Citado el 10 de junio del 2022]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/bibliouia/108238?page=16>
75. American Society of Clinical Oncology. Cancer.NET [Internet]. Virginia EE.UU: ASCO; Julio del 2020 [Consultado el 17 de mayo del 2022]. Cáncer de mama: estadios; [7 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/tipos-de-tratamiento>
76. Caja Costarricense de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Mama. 1a ed. San José: EDNASS; 2012.
77. Salas J, Pérez J. Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos diferentes a antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social. Rev. Costarric. Cardiol. 2019; 21(1): 7-13.
78. PR vademécum [internet]. Santiago, Chile: ML editora; 2021 [Consultado el 02 de julio del 2022]. Disponible en: [Hexametilmelamina - Principio Activo - PR Vademecum](#)

79. PR vademécum [internet]. Santiago, Chile: ML editora; 2021 [Consultado el 02 de julio del 2022]. Disponible en: [Tiotepa - Principio Activo - PR Vademecum](#)
80. PR vademécum [internet]. Santiago, Chile: ML editora; 2021 [Consultado el 02 de julio del 2022]. Disponible en: <https://cl.prvademecum.com/principio-activo/eribulina-6412/>
81. American Cancer Society. Cancer.Org [Internet]. Hagerstown, MD: American Cancer Society, Inc.; 22 de noviembre del 2019 [Citado el 18 de Mayo del 2022]. Cómo entender su informe de mamografía; [6 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
82. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Washington DC: NIH; 2021 [citado el 20 de mayo del 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-de-primera-linea>
83. Korde L, Somerfield M, Carey L, Crews J, Denduluri N, Hwang S, et al. Quimioterapia neoadyuvante, terapia endocrina y terapia dirigida para el cáncer de mama. J Clin Oncol [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de marzo del 2022]; 39(13):1485-1505. Disponible en: doi:10.1200/JCO.20.03399
84. Allison K, Hammond E, Dowset M, McKernin S, Carey L, Fitzgibbons P. et al., Pruebas de receptores de estrógeno y progesterona en el cáncer de mama: Actualización de la guía ASCO/CAP. J Clin Oncol [Internet]. 2022 [Consultado el 25 de marzo del 2022]; 38 (12): 1346-1366. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>
85. Andre F, Ismaila N, Allison K, Barlow W, Collyar D, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol [Internet]. 2022 [Consultado el 22 de marzo del 2022]; 40 (16): 1816-1837. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00069>
86. Burstein H, Somerfield M, Barton D, Dorris A, Fallowfield L, Jain D, et al., Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO

- Guideline Update. J Clin Onc [Internet]. 2021 [Citado el 13 de junio del 2022]; 39 (35): 3959-3977. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01392>
87. Giordano S, Alice M, Temin S, Andres C, Chandarlapaty S, Crews J, et al., Terapia sistémica para el cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano avanzado: Actualización de la guía ASCO. J Clin Onc [Internet]. 2022 [Consultado el 13 de junio del 2022]; 1-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00519>
88. Tung N, Zakalik D, Somerfield M. Inhibidores adyuvantes de PARP en pacientes con cáncer de mama HER2-negativo en etapa temprana de alto riesgo y mutaciones de BRCA de la línea germinal: actualización rápida de las recomendaciones de la guía sobre el cáncer de mama hereditario de la ASCO. J Clin Onc [Internet]. 2021 [Consultado 15 de junio del 2022]; 39 (26): 2959-2961. Disponible en: doi:10.1200/JCO.20.00299
89. Giordano S, Freedman R, Somerfield M. Abemaciclib con terapia endocrina en el tratamiento del cáncer de mama temprano de alto riesgo: Guía rápida de quimioterapia adyuvante óptima y terapia dirigida de ASCO. J Clin Onc [Internet]. 2021 [Consultado el 16 de junio del 2022]; 40 (3): 307-309. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02677>
90. Díaz R, Artacho S, Galván M, López P. Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama. Farm Hosp [Internet]. 2020 [Consultado el 27 de marzo del 2022];44(3):96-9. Disponible en: DOI: 10.7399/fh.11376
91. Soriano-Lorenzo J, Soriano J, Lima M. Quimioterapia metronómica en pacientes con cáncer de mama metastásico. An. Fac. Med. [Internet]. 2020 [Citado el 22 de marzo del 2022]; 81 (1): 80- 86. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i1.17786>
92. Rojas O, Fuentes C, Robert V. Psicooncología En El Hospital General. Alcances En Depresión Y Cáncer. REV. MED. CLIN. CONDES [Internet]. 2017 [Consultado el 19 de abril del 2022]; 28(3): 450-459. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300767#:~:text=L>

[a%20psicooncolog%C3%ADa%20estudia%20el%20impacto,las%20unidades%20de%20cuidados%20paliativos.](#)

93. Altuve J, Parra A. Calidad de vida relacionada con la salud, depresión y progresión de enfermedad en sobreviviente de cáncer de mama venezolanas. *Psicología y Salud* [Internet]. 2022 [Consultado el 30 de Julio del 2022]; 32 (1): 137-149. Disponible en: <https://doi.org/10.25009/pys.v32il.2720>
94. Pulache Z, Borrego C. Calidad de vida y ansiedad - depresión en pacientes oncológicos. *Acta Médica Orreguiana Hampi Runa* [Internet]. 2018 [Consultado el 6 de abril del 2022]; 28(2): 163-172, 2018. Disponible en: <http://doi.org/10.22497/ActaMéd.OrreguianaHampiRuna.182.18219>
95. Mota C, Aldana E, Bohórquez L, Martínez S, Peralta J. Ansiedad y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama: una revisión teórica. *Psicología y Salud* [Internet]. 2018 [Consultado el 6 de abril del 2022]; 28 (2): 155-165. Disponible en: <https://doi.org/10.25009/pys.v28i2.2551>
96. Mejía E, Contreras A, Hernández M. Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia. *Rev. Biomédica* [Internet]. 2020 [Citado el 15 de Abril del 2022]; 40 (2): 349-361. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4971>
97. Da Costa E, Danville I, Borges I, Crispim C, Paiva C, De Paiva Y. Impacto de la quimioterapia en las percepciones relacionadas con la ingesta de alimentos en mujeres con cáncer de mama: un estudio prospectivo. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 [Citado el 29 de marzo]; 12 (11): e0187573. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187573>
98. American Cancer Society. *Cancer.Org* [Internet]. Hagerstown, MD: American Cancer Society, Inc; 22 de noviembre del 2019 [Citado el 18 de Marzo del 2022]. Cómo entender su informe de mamografía; [6 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia.html>
99. Chu E. Cancer chemotherapy. En: Katzung G, Vandera T. *Basic & Clinical pharmacology*. 15a ed. EE. UU.: McGraw Hill, 2021.