

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS SOBRE LA SEGURIDAD EN LA ETAPA FETAL
CON ANTINEOPLÁSICOS EN MUJERES EMBARAZADAS
CON CÁNCER DE MAMA**

ANDREA CAROLINA LEIVA MORA

TUTOR: EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, AGOSTO, 2018

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	13
Planteamiento del problema.....	13
Objetivos	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos.....	14
Justificación	14
Antecedentes	16
Estudios internacionales	17
Estudios nacionales	21
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL	23
Cáncer	23
Rasgos del cáncer	23
Ciclo celular	24
Neoplasias	25
Neoplasia benigna.....	25
Neoplasia maligna	26
Etiología del cáncer	27
Genes participantes en el proceso del cáncer	27
Formación o activación de los oncogenes	30
Inactivación de los genes supresores de tumores	31
Factores de riesgo para desarrollar cáncer	31
Herencia	31
Hormonas.....	31
Mecanismos inmunitarios.....	32
Cancerígenos químicos.....	32

Radiación	32
Virus oncogénicos	33
Principales tipos de cáncer	33
Cáncer de mama	34
Epidemiología del cáncer de mama	35
Anatomía de la mama	35
Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama	36
Mutaciones en los genes <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	37
Síntomas del cáncer de mama.....	40
Diagnóstico del cáncer de mama	40
Tipos histológicos de cáncer de mama	41
Receptores hormonales en cáncer de mama	43
Estadificación del cáncer de mama.....	44
Estadios del cáncer de mama.....	45
Cáncer de mama durante el embarazo.....	46
Epidemiología del cáncer de mama asociado al embarazo.....	47
Diagnóstico del cáncer de mama durante el embarazo.....	47
Interrupción del embarazo	48
Tratamientos oncológicos	48
Quimioterapia.....	49
Factores para la administración de la quimioterapia	49
Formas de administrar la quimioterapia	50
Reacciones adversas	50
Resistencia	51
Fármacos antineoplásicos.....	51
Agentes alquilantes.....	52

Derivados del platino.....	58
Alcaloides de la Vinca.....	60
Taxanos.....	62
Antraciclinas.....	63
Fármacos antimetabolitos.....	65
Otros compuestos.....	69
Tratamiento para el cáncer de mama.....	72
Guía NCCN para tratamiento de cáncer de mama.....	73
Tratamiento para cáncer de mama durante el embarazo.....	77
Guía NCCN para tratar el cáncer de mama durante el embarazo.....	78
Embarazo.....	79
Placenta.....	79
Funciones de la placenta.....	80
Líquido amniótico.....	85
Cordón umbilical.....	85
Cambios fisiológicos durante el embarazo.....	86
Composición corporal.....	86
Sistema cardiovascular.....	87
Aparato urinario.....	88
Tracto gastrointestinal.....	89
Sistema respiratorio.....	89
Piel.....	89
Uso de fármacos durante el embarazo.....	90
Efectos sobre el feto.....	90
Embarazo y uso de fármacos.....	91
Etapa fetal.....	95

Fisiología fetal.....	95
Aparato circulatorio.....	95
Aparato respiratorio.....	97
Aparato digestivo.....	97
Aparato urinario.....	98
Metabolismo fetal.....	98
Termorregulación.....	98
Anomalías congénitas.....	99
Comportamiento fetal.....	100
Etapas de riesgo para el feto.....	100
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.....	102
Método.....	102
Fuentes de información.....	102
Categorías de análisis.....	107
Categoría 1: Cáncer.....	107
Categoría 2: Cáncer de mama.....	107
Categoría 3: Quimioterapia.....	108
Categoría 4: Antineoplásicos.....	108
Categoría 5: Embarazo.....	108
Categoría 6: Etapa fetal.....	108
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	109
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	137
Recomendaciones.....	138
REFERENCIAS.....	140

Tablas

Tabla 1. Casos nuevos y muertes por cáncer, 2014, EE.UU.....	34
Tabla 2. Factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama	39
Tabla 3. Clasificación BI-RADS mamográfico	41
Tabla 4. Clasificación cáncer mamario.....	44
Tabla 5. Estadios del cáncer de mama	46
Tabla 6. Características farmacocinéticas de la ciclofosfamida y la isofosfamida.....	53
Tabla 7. Características farmacocinéticas del clorambucilo y el melfalán	55
Tabla 8. Características farmacocinéticas del cisplatino y carboplatino.....	59
Tabla 9. Características farmacocinéticas del paclitaxel y el docetaxel	62
Tabla 10. Esquemas combinados	71
Tabla 11. Categoría de los fármacos en el embarazo.....	94
Tabla 12. Fuentes de información.....	102
Tabla 13. Número de casos diagnosticados de mujeres con cáncer de mama y de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo	109
Tabla 14. Casos diagnosticados de mujeres con cáncer de mama relacionado con el embarazo, según las distintas etapas de diagnóstico.....	112
Tabla 15. Edad de la madre y edad gestacional en el momento del diagnóstico de cáncer de mama ..	114
Tabla 16. Datos generales sobre los niños y mujeres embarazadas expuestos a quimioterapia	116
Tabla 17. Principales complicaciones obstétricas y neonatales, utilizando doxorubicina o epirubicina combinada con o sin ciclofosfamida y 5-fluorouracilo.....	119
Tabla 18. Principales complicaciones obstétricas y neonatales, de los niños expuestos a quimioterapia con taxanos durante la vida intrauterina	123
Tabla 19. Variables clinicopatológicas sobre el cáncer de mama en mujeres embarazadas y no embarazadas.....	128
Tabla 20. Tratamientos para el cáncer de mama en mujeres embarazadas y no embarazadas	132
Tabla 21. Supervivencia en general y libre de enfermedad en mujeres embarazadas con cáncer de mama.....	135

Figuras

Figura 1. Ciclo celular eucariótico	24
Figura 2. Desarrollo del cáncer	28
Figura 3. Anatomía de la mama femenina	36
Figura 4. Carcinoma ductal in situ (CDIS)	42
Figura 5. Carcinoma lobulillar in situ (CLIS).....	42
Figura 6. Placenta conectada al feto por medio del cordón umbilical	80
Figura 7. Secreción de hCG	83
Figura 8. Velocidades de secreción de estrógenos, progesterona y gonadotropina coriónica humana ...	84
Figura 9. Circulación de la sangre desde la madre hasta el cordón umbilical	86
Figura 10. Aumento del volumen sanguíneo en la gestante	88
Figura 11. Organización de la circulación fetal	96
Figura 12. Periodos críticos en el desarrollo fetal.....	101
Figura 13. Distribución porcentual de los estadios del cáncer de mama en mujeres embarazadas	130
Figura 14. Distribución porcentual de los tipos histológicos en mujeres embarazadas con cáncer de mama.....	131

Dedicatoria

A mi hija Tiana por llegar en el momento correcto a mi vida, a mi mamá por hacer este sueño realidad y a todas las mamás que luchan cada día por ser mejor.

Agradecimiento

Gracias a Dios por darme una excelente madre que me apoyó durante todo este proceso, a toda mi familia, en especial a mis abuelos por ser las personas que más me ayudaron. A todos los buenos profesores que conocí en la Universidad Internacional de las Américas, los cuales me dejan grandes enseñanzas y no solo de sus materias, sino de la vida como tal.

Resumen

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia que se da con mayor frecuencia durante el embarazo; el tratamiento para combatirlo presenta muchas limitantes, debido a que la terapia antineoplásica es sumamente lesiva y termina dañando células no tumorales por la baja selectividad de los fármacos.

La principal complejidad del tratamiento, aparte de la elección de la terapia más segura y con mayor supervivencia, son los efectos perjudiciales para el feto, representando un alto riesgo para este. El objetivo general de esta investigación es considerar la terapia antineoplásica más segura para el feto, en mujeres embarazadas con cáncer de mama, a partir del segundo trimestre.

La investigación consiste en una revisión de la literatura y de estudios científicos sobre los tratamientos antineoplásicos contra el cáncer de mama, administrados en el periodo de embarazo, específicamente en el segundo trimestre. Para ello, se realiza una revisión bibliográfica de temas como cáncer de mama, embarazo y tratamientos antineoplásicos.

Como resultados, se obtuvo que los casos de cáncer de mama asociado al embarazo aumentan al pasar de los años y la mayoría de las pacientes que lo presentan tienen edades mayores a los 30 años; las principales complicaciones en los neonatos en el momento del nacimiento son las dificultades respiratorias, restricción del crecimiento intrauterino e hiperbilirrubinemia.

Las mujeres embarazadas con cáncer de mama presentan una supervivencia global y libre de la enfermedad muy similar a aquellas no embarazadas cuando se comparan pacientes en un mismo estadio tumoral e igual condición de salud.

Por lo tanto, se determina que la terapia que demuestra mayor seguridad es la basada en antraciclinas, donde se administra la antraciclina con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, principalmente y que la incidencia de cáncer de mama asociado al embarazo se debe al aumento en los casos de mujeres que deciden posponer la maternidad a una edad más estable. Las principales complicaciones en los niños nacidos expuestos a quimioterapia en el útero se deben al nacimiento prematuro; los problemas relacionados con la respiración son los más comunes.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Según Benardete, Kershenovich, Meraz, Galnaress y Olaya (2016) el cáncer “solo se presenta en uno de cada 1000 embarazos. Las neoplasias más frecuentes durante el embarazo son el cáncer cérvico-uterino, de mama y ovario, así como las leucemias, los linfomas y los sarcomas.” (p. 752)

Esta cifra ha ido aumentando comparado con años atrás, donde era menos común hablar de cáncer durante el embarazo; actualmente, cada vez son más los casos donde esta patología se presenta cuando las mujeres se encuentran embarazadas.

Muñoz (2010) menciona en la *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* que el cáncer de mama es el tipo de neoplasia que se da con mayor frecuencia en el embarazo. (p. 208) Lo anterior mantiene una relación con la posposición de las mujeres a ser madres, comparado con años atrás cuando eran madres mucho más jóvenes, y con el periodo más frecuente para la aparición del cáncer de mama: después de los 30 años de edad.

El tratamiento para combatir el cáncer durante el embarazo presenta muchas limitantes, debido a que la terapia antineoplásica es sumamente lesiva y termina dañando células no tumorales por la baja selectividad del fármaco. La complejidad del tratamiento no solo se debe a la elección de la terapia más segura y con mayor supervivencia; además, se deben tener en cuenta otros factores, los cuales afectan la farmacocinética de las terapias antitumorales, como la absorción, distribución, metabolización y eliminación. Esta clase de fármacos trae consigo efectos perjudiciales para el feto, representando un alto riesgo para él.

Determinar el momento menos perjudicial para administrar los antineoplásicos en estos casos es muy dependiente del estadio del cáncer de mama de la madre y también del momento en el cual fue diagnosticada la patología. En algunos casos, puede existir una elección de riesgo y beneficio por parte de la madre, esto, cuando el embrión no alcanza una edad mínima para aplicar la quimioterapia y el cáncer de la madre se encuentra en un estadio muy avanzado.

El tratamiento con antineoplásicos está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo, debido a que, en las primeras semanas, el embrión se encuentra en su fase de organogénesis, por esto, se debe esperar a que se convierta en feto y alcance un estado más maduro para administrar los

antineoplásicos. Estas sustancias provocan lesiones genéticas en las células somáticas, mutaciones genéticas y detención del ciclo celular.

Existen casos donde se administra la quimioterapia en el primer trimestre del embarazo, pero se tiene que evaluar el riesgo y beneficio por parte del médico y la madre, la quimioterapia administrada durante el segundo y tercer trimestres suele tener un mínimo de riesgo para el feto, aunque se pueden presentar retrasos en el crecimiento intrauterino y la aparición de un parto prematuro. (Benardete et al. 2016, pp. 756-757)

Después de todo lo anterior, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la terapia antineoplásica del cáncer de mama, más segura para el feto, a partir del segundo trimestre de gestación?

Objetivos

Objetivo general

Establecer la terapia antineoplásica del cáncer de mama, más segura para el feto, a partir del segundo trimestre de gestación.

Objetivos específicos

Determinar la incidencia del cáncer de mama asociado al embarazo y el primer año después de parto.

Mencionar las principales complicaciones en los neonatos cuyas madres recibieron terapias antineoplásicas durante la gestación.

Comparar la supervivencia entre mujeres embarazadas con cáncer de mama y aquellas no embarazadas con cáncer de mama, que recibieron la misma terapia antineoplásica.

Justificación

La presente investigación sirve como elemento informativo hacia los profesionales de salud, los cuales tienen el deber de brindar a las mujeres embarazadas el mejor y posible tratamiento antineoplásico durante el cáncer de mama, a pesar de todas las complicaciones de estas terapias. Se desea proporcionar fármacos que sean lo menos peligrosos posible y con los cuales se lleguen a tener los menores riesgos en el momento del nacimiento del niño.

Además, se desea que todas las mujeres en estos casos se mantengan informadas sobre todos los posibles riesgos y beneficios que se obtendrán al administrar las terapias antineoplásicas en este periodo tan complejo, tanto para la madre como para su hijo.

Rojas (2011) en su trabajo de graduación *Análisis del comportamiento farmacocinético in vitro de un fármaco en una mujer embarazada y su feto por medio de una administración extravasal* menciona:

El comportamiento farmacológico de muchos fármacos en una mujer en el estado fisiológico de embarazo es un campo poco estudiado a profundidad debido a los riesgos que pueden producir estos fármacos en el feto y en la madre gestante, además se evitan estudios para reducir los eventuales efectos de teratogenicidad y malformaciones varias relacionadas con su administración. (pp. 2-3)

Los beneficiados con esta investigación serán los niños nacidos de mujeres embarazadas con cáncer de mama y las madres que, dependiendo del estadio del cáncer y de las semanas de gestación, podrían iniciar la quimioterapia. Por otro lado, toda la información obtenida llevará a aumentar el conocimiento de los profesionales en salud en el manejo del cáncer, así como todos los factores que se deberán tomar en cuenta para una situación especial como la del embarazo.

Acosta, Serrano, Trujillo, Morales y López (2016) argumentan que “el tratamiento oncológico durante el embarazo ha demostrado ser viable en varias series de casos, en diferente escenarios y tipos de cáncer, teniendo en cuenta el máximo de la seguridad y el bienestar fetal.” (p. 118)

El cáncer en el embarazo no es algo común entre la población pero, debido al aumento en los casos de cáncer en el mundo, aparecen cada vez más mujeres gestantes con cáncer, por lo tanto, es un problema existente y la información disponible sobre el tema es muy escasa, debido a que los estudios clínicos que se realizan a un fármaco antes de salir al mercado nunca se prueban en mujeres embarazadas; además, se hace difícil encontrar estudios prospectivos sobre el tema y la información se limita a análisis retrospectivos, en su mayoría.

Según Benardete et al. (2016):

El empleo de quimioterapia en el embarazo es cada vez más frecuente y se usan distintos regímenes de drogas. La seguridad en el empleo de la quimioterapia durante la gestación no es fácil de determinar, ya que los protocolos se diseñan para pacientes no gestantes y

además cada agente puede influir de distinta forma sobre el desarrollo del embarazo o puede tener diferente potencia teratogénica. (p. 755)

Con los resultados obtenidos en los estudios encontrados en esta investigación, se quiere obtener un conocimiento más amplio sobre los grupos de fármacos anticancerígenos más seguros y cómo realizar un esquema de tratamiento correcto, tomando en cuenta todas las limitaciones del embarazo.

Debido a la falta de información sobre qué tan seguros son los fármacos antineoplásicos, se pretende llegar al uso correcto de los medicamentos, evaluando siempre riesgo y beneficio. Según Muñoz (2010), “el periodo de exposición a la quimioterapia es crítico, con mayor riesgo durante la organogénesis, donde se estima que la tasa de malformaciones mayores es de 10 a 17%.” (p. 209)

Se propone cómo estudiar mejor a la población gestante, tomando en cuenta que la farmacocinética cambia por completo durante el periodo del embarazo: hay cambios en la motilidad gastrointestinal, aumenta el volumen sanguíneo y los tres trimestres del embarazo tienen limitaciones diferentes en cuanto a los fármacos que se pueden administrar. Además, se deben tomar en cuenta todas las complicaciones que se presentan en el embarazo que pueden agravar y perjudicar todavía más la condición física de la madre.

Un caso de lo dicho sería lo que menciona Rojas (2011): “El tamaño del riñón aumenta ligeramente de 1 a 1,5cm, por lo que aumenta la filtración glomerular y el flujo plasmático renal en más de un 50% en el primer trimestre y a un todavía más en el último trimestre.” (p. 24)

Antecedentes

La evidencia más antigua sobre la enfermedad del cáncer fue encontrada en Egipto y se refiere a los papiros de Edwin Smith (1600 A.C) y de Ebers (1500 A.C). En estos papiros se describen diferentes tipos de úlceras y lesiones tumorales en diferentes órganos, como las mamas.

Algunas especialidades como la paleontología y la arqueología han descubierto restos óseos fosilizados con afectaciones de cáncer hace unos miles de años. La palabra “cáncer” fue introducida por primera vez por el médico griego Hipócrates y este la designó para referirse a crecimientos malignos que se pueden extender a otros sitios. (Grana, 2015, p. 26)

En el siglo XVIII, se comenzó a realizar tratamientos contra el cáncer con plantas medicinales, lo que dio inicio al uso de los medicamentos. En la Segunda Guerra Mundial, se descubrió el efecto de las primeras drogas quimioterapéuticas, los alquilantes, por medio de la observación del efecto supresor de la médula ósea del gas mostaza, en soldados que tuvieron una exposición a esta sustancia. Estos agentes se aplicaron a pacientes con leucemias y se observaron resultados inquietantes. (Benardete et al., 2016, p. 753)

Los tratamientos contra el cáncer de mama han sido estudiados en muchas partes del mundo, especialmente en el continente europeo, así como el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo.

Estudios internacionales

Para el 2010, Van Calsteren et al. publicaron una investigación llamada “Cancer during pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. Journal of Clinical Oncology” (“Cáncer durante el embarazo: un análisis de 215 pacientes enfatizando los resultados obstétricos y neonatales”). El objetivo de este estudio fue evaluar el manejo y los resultados obstétricos y neonatales en los embarazos complicados por el cáncer.

El método consistió en identificar pacientes con cáncer diagnosticado en el embarazo entre 1998 y el 2008, además se analizaron y recopilaron los datos clínicos sobre el diagnóstico y tratamiento. Los resultados demostraron que más de la mitad de los niños, 54,2%, nacieron prematuros y un 2,3% sufrieron un aborto espontáneo. Finalmente, se concluye que la estrategia del tratamiento consiste en prevenir la prematuridad iatrogénica.

En el 2012, en Alemania, Loibl et al. realizaron “Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study” (“Tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo estudio observacional”). Con el objeto de determinar si el tratamiento para el cáncer de mama es seguro tanto para el niño como para la madre, se reclutaron pacientes de siete países de Europa con diagnóstico de cáncer durante el embarazo.

Se encontró que los bebés que nacieron antes de la semana 37 presentaban complicaciones y malformaciones, comparados con los que nacieron después de la semana 37. La demora en el tratamiento no afectó la supervivencia de la madre y tener un parto a término es de suma importancia.

Además, en ese mismo año en los Estados Unidos, Cardonick, Bhat, Gilmandyar y Somer produjeron “Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during

pregnancy: case series and review of the literatura” (“Resultados maternos y fetales de la quimioterapia con taxanos en cáncer de mama y ovario durante el embarazo, caso de series y revisión de la literatura”).

El objetivo fue evaluar el uso de la quimioterapia con taxanos durante el embarazo y comparar estos resultados con los de mujeres embarazadas que no recibieron taxanos. Esto se realizó mediante un estudio de cohortes retrospectivo, donde las mujeres fueron identificadas de un registro de cáncer y embarazo de un centro médico.

No se encontró diferencias en cuanto al peso al nacer, anomalías congénitas ni neutropenia en ambos grupos estudiados, por lo tanto, la quimioterapia basada en taxanos no parece incrementar el riesgo fetal y maternal en comparación con otros antineoplásicos.

Además, en Brasil en el 2013, Maia et al. elaboraron un estudio llamado “Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review” (“Cáncer de seno durante el embarazo y quimioterapia una revisión sistemática”), con el fin de establecer la seguridad de la quimioterapia usada en mujeres embarazadas con cáncer de mama y los efectos en el feto.

Se realizó una investigación en MEDLINE/Pubmed y otros sitios, seleccionando 39 artículos entre 2001 y 2012. Se obtuvo como resultado que la quimioterapia usada en el primer trimestre del embarazo está asociada a malformaciones en los fetos y que el medicamento trastuzumab disminuye la cantidad de líquido amniótico, por esta razón, no se recomienda utilizarlo durante el embarazo y la quimioterapia presenta menos complicaciones en el embrión cuando se administra en el segundo trimestre del embarazo.

Por otro lado, en España, para el 2013, Córdoba et al. publicaron “Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes” (“Un enfoque multidisciplinario del cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo”), donde obtuvieron resultados maternos y neonatales.

Su propósito fue evaluar los resultados maternos y neonatales en mujeres con cáncer de mama durante el embarazo, para lo cual se elaboró un estudio retrospectivo de un solo centro con 25 mujeres embarazadas y con tratamiento para el cáncer de mama entre el 2000 y el 2011. En cinco pacientes, el embarazo finalizó a las 34 semanas. Se determinó que las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama durante el embarazo presentan un número alto de complicaciones no relacionadas con el tratamiento antineoplásico.

Para el 2013, en Filadelfia, Dillon et al. realizaron una investigación con el nombre de “Pregnancy after cáncer: results from a prospective cohort study of cancer survivors” (“Cáncer después del embarazo: resultados de estudio prospectivo de cohortes de sobrevivientes de cáncer”).

El propósito de este estudio fue comparar las reservas ováricas y las tasas de embarazos de mujeres sobrevivientes al cáncer, el estudio se realizó en un entorno universitario hospitalario donde las pacientes fueron seguidas por 25 meses para valorar su historia reproductiva.

Como resultado, se obtuvo que la hormona antimüllerina y el recuento de folículos antrales se encontraban disminuidos y alterados en las sobrevivientes, pero ambos grupos tenían una similar medida en las reservas ováricas; de este modo, se describió que las sobrevivientes de cáncer presentaron un ritmo similar al grupo control, en cuanto a lograr un embarazo.

De la misma forma, en el 2014, en Europa, Van Hasselt et al. presentaron “Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel” (“Optimización del tratamiento farmacológico contra el cáncer en pacientes embarazadas con cáncer: análisis farmacocinética de cambios inducidos por la gestación para doxorubicina, epirubicina, docetaxel y paclitaxel”).

Su objetivo fue cuantificar los cambios en la farmacocinética durante el embarazo utilizando cuatro tipos de antineoplásicos. Para esto, se compararon dos grupos: uno de mujeres embarazadas y otro de no embarazadas. Se presentaron cambios en los volúmenes de distribución y el aclaramiento para cada medicamento estudiado, solo para doxorubicina no hubo un cambio en el aclaramiento. Se determinó que todo cambio en la dosificación se debía realizar después de los estudios farmacocinéticos correctos.

Así mismo, Alazzam, Tidy, Hancock, Osborne y Lawrie, en el 2014, realizaron un estudio llamado “First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia” (“Quimioterapia de primera línea en neoplasia trofoblástica gestacional de bajo riesgo”).

Su propósito fue determinar la seguridad y eficacia de la primera línea de quimioterapia en el tratamiento de esta patología, esto se realizó por medio de una búsqueda en el registro especializado del grupo Cochrane de cáncer ginecológico. Se comparó el metrotexate con la dactinomicina, presentando este último tasas más altas de curación primaria, mientras que no se encontraron diferencias entre los dos grupos sobre las náuseas.

De esta forma, se concluye que hay mayor posibilidad de que la dactinomicina logre una curación primaria en mujeres con neoplasia trofoblástica gestacional.

Además, en el 2015, Köhler et al. investigaron sobre: “How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy” (“¿Cuánto platino pasa la barrera placentaria? Análisis de aplicaciones del platino en 21 pacientes con cáncer de cuello uterino durante el embarazo”).

Con el propósito de ampliar el conocimiento sobre el paso transplacentario del platino, entre mayo del 2008 y junio del 2014, se aplicó una terapia neoadyuvante basada en platino a pacientes diagnosticadas con cuello uterino y, en el momento del parto por cesárea, se tomaron muestras de sangre de la madre, el feto y el cordón umbilical, con el fin de analizar las concentraciones de platino.

De estos análisis, se obtuvo que las concentraciones de platino en el cordón umbilical y en el líquido amniótico fueron de 23-65% y del 11-42% en la sangre materna. Debido a la baja concentración del platino en el compartimiento fetomaterno, se puede admitir que hay un mecanismo de filtración placentaria.

En el 2016, se publicó un estudio llamado: “Cáncer y embarazo: experiencia de seis años en un centro de referencia en cáncer en un país latinoamericano (2007-2013)”, realizado por Acosta et al. en Bogotá, Colombia. El principal propósito fue describir las características clínico-patológicas, epidemiológicas y de tratamiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer que se embarazaron y las que fueron diagnosticadas en el embarazo.

Se llevó a cabo mediante casos de pacientes atendidas en el Instituto Nacional Cancerología. El diagnóstico más relevante fue el cáncer de cérvix, las complicaciones presentadas durante el embarazo fueron: parto pretérmino, abortos, oligohidramnios y anemia.

Para el 2016, Esposito, Tenconi, Preti, Groppali y Principi realizaron un estudio llamado “Chemotherapy against cancer during pregnancy” (“Quimioterapia contra el cáncer durante el embarazo”), en Italia.

Dado a que el cáncer y los embarazos a edades tempranas han aumentado en los últimos años, se mantuvo como objetivo principal describir la evidencia disponible sobre el impacto neonatal a corto y largo plazo con el uso de la quimioterapia, esto, mediante la identificación de publicaciones de MEDLINE y Pubmed durante los últimos 15 años.

Como resultado, se indica que la administración de la quimioterapia es peligrosa en el estado embrionario, pero cuando se administra a partir de la semana 14, los riesgos disminuyen. Se determinó que retrasarla hasta la 14 semana de gestación es lo más seguro para el embrión.

En los últimos 10 años, se han realizado algunas investigaciones en Costa Rica a nivel universitario, sobre temas relacionados con el cáncer de mama y el embarazo.

Estudios nacionales

En diciembre del 2011, se elaboró un trabajo de graduación por el Dr. Adriel Rojas Berrocal, con el nombre: “Análisis del comportamiento *in vitro* de un fármaco en una mujer embarazada y su feto por medio de una administración extravasal” en la provincia de San José.

El objetivo de la investigación fue analizar el comportamiento farmacocinético *in vitro* de un fármaco en una mujer embarazada y su feto, por medio de una administración intravenosa, esto se hizo mediante una investigación cuasiexperimental, iniciando de cero y únicamente con graficas teóricas para comparar. Como resultado, se realizaron todas las curvas en los distintos compartimentos estudiados y se estableció que los parámetros farmacocinéticos determinados con el experimento eran los esperados.

Asimismo, en el 2013, se presentó un trabajo de graduación, en la Universidad Internacional de las Américas titulado: “Valoración de los factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres estudiantes y trabajadoras de la Universidad de Costa Rica sede Limón Barrio la Colina, contiguo al Liceo Nuevo de Limón sobre la ruta 32”, por la Dra. Shenely Gray Torres.

Con el propósito de evaluar los factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres y trabajadoras de la Universidad de Costa Rica, se realizó una investigación de tipo descriptivo, analítico y de observación, luego se elaboró una encuesta a las personas que formaron parte de la muestra.

Un 78% de las mujeres tenían edades entre los 20-29 años, las mujeres de raza negra poseían una mayor mortalidad comparadas a las de raza blanca. Los principales factores de riesgo fueron la edad, el consumo de alcohol y los antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama.

Para el 2013, se elaboró un proyecto de investigación por la Dra. Johanna Murillo Loaiza con el nombre de: “Análisis de pacientes con diagnóstico concomitante de cáncer y embarazo en el Hospital San Juan de Dios, entre el año 1997 y 2011: incidencia, evolución y resultados perinatales”. Como

objetivo, se planeó en determinar la incidencia de cáncer y embarazo en la población estudiada, esto se realizó mediante una revisión de expedientes y cruces de variables.

Entre los principales resultados, se encontró una incidencia de 0,02% de cáncer y embarazo concomitante. El tipo de cáncer más frecuente ese el de mama y de las mujeres que presentaron cáncer y embarazo un 17,78% falleció y de los nacidos vivos, la mayoría fue de término adecuado para la edad gestacional.

Estudiar los efectos negativos que podrían tener los antineoplásicos durante el embarazo es de verdadera importancia tanto para mantener al embrión con un crecimiento adecuado y una buena formación para el momento del nacimiento, como para disminuir y controlar el proceso tumoral de la madre. Por esto, el estudio y todas las investigaciones realizadas darán paso a la elección de la mejor terapia, que brinde bienestar a la madre y su hijo.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

Cáncer

Grossman y Mattson (2014) definen el cáncer como un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterados. El proceso resultante se denomina neoplasia y significa “crecimiento nuevo”. El crecimiento de una neoplasia suele ser descoordinado y autónomo, debido a la falta de controles normales que regulan el crecimiento y la división celular.

Para comprender mejor el concepto se definen dos términos importantes: proliferación, que comprende el crecimiento de células nuevas para reemplazar las células viejas, y diferenciación, mecanismo por el cual una célula se hace más especializada. (p. 161)

La especialidad médica que se encarga de estudiar las enfermedades tumorales benignas o malignas, conocidas también como neoplasias o cáncer, es la oncología. Su principal objetivo es brindar un diagnóstico a tiempo y específico, con el fin de utilizar un tratamiento eficiente donde el paciente mejore el pronóstico de la enfermedad.

En la actualidad, los oncólogos, por medio de los avances en la biología molecular, se encuentran con mayores capacidades para lograr el objetivo deseado mediante la implementación de pruebas de diagnóstico y predictivas.

El cáncer no se define como una sola enfermedad, al contrario, comprende un grupo heterogéneo de enfermedades que mantienen una gran cantidad de mutaciones en el genoma de las células, el acumulo de estas mutaciones llega a afectar las funciones celulares, moleculares, tisulares y sistémicas, además de causar la muerte en el paciente.

En los últimos años, el cáncer se está llegando a considerar como la segunda causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular. La descripción y el conocimiento de sus rasgos es importante para implementar nuevas técnicas y tratamientos contra las alteraciones. (Pérez, Cárdenas, Mondragón y Erazo, 2017, p. 173)

Rasgos del cáncer

Hanahan y Weinberg (2011, p. 646) describen los seis rasgos del cáncer, considerados como las capacidades biológicas que se adquieren mediante el desarrollo del tumor. Estos son: mantener la

señalización proliferativa, evadir la supresión del crecimiento, resistencia a la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir angiogénesis, activar la invasión y metástasis. En los últimos años, se han agregado dos rasgos más a la lista: la reprogramación del metabolismo energético y la evasión de la destrucción inmunitaria.

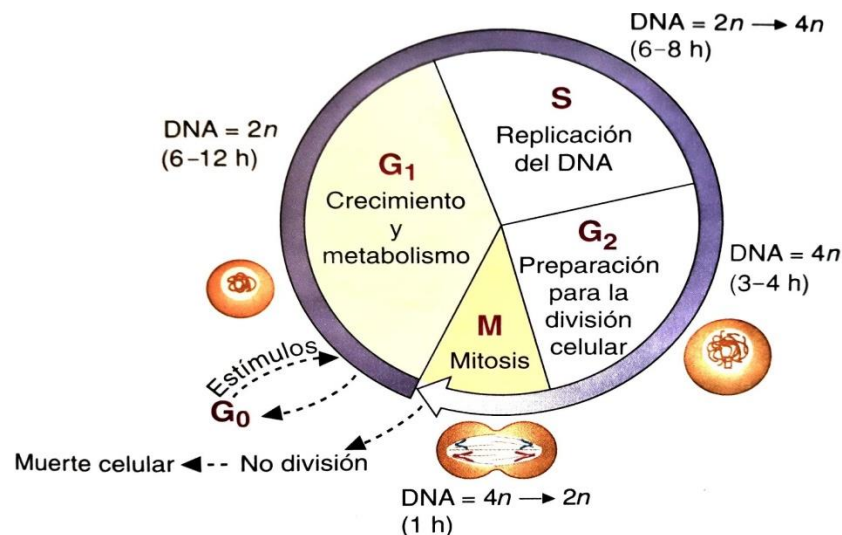
Para comprender de una mejor forma el tema del cáncer, su etiología y el mecanismo de acción de los tratamientos para controlar el crecimiento descontrolado, se debe conocer primeramente el proceso normal por el que las células crecen y se dividen, llamado ciclo celular.

Ciclo celular

De acuerdo con Lieberman y Marks (2013, p. 215), el ciclo celular comprende cuatro fases: la G_1 , S, G_2 y M, las tres primeras conforman la interfase y la última corresponde a la mitosis. En la primera fase G_1 sucede el crecimiento y metabolismo de la célula y la síntesis de proteínas y de ARN, en esta la célula se prepara para duplicar sus cromosomas. En la segunda fase o fase S, ocurre la síntesis del ADN; la fase G_2 corresponde a una segunda fase de crecimiento, donde se continúa con la síntesis del ARN y proteínas.

Finalmente, la fase M es la de división celular y engloba cuatro pasos: profase, metafase, anafase y la telofase. Después de esta, algunas células vuelven a la fase G_1 , otras dejan el ciclo celular y otras quedan en una fase G_1 prolongada, también llamada fase G_0 (ver Figura 1).

Figura 1. Ciclo celular eucariótico



Nota: los tiempos mostrados son para células que crecen en cultivo

Fuente: Lieberman y Marks, 2013, p. 215.

Durante el proceso del ciclo celular, suceden puntos de chequeo para verificar los procesos correctos. El primero sucede a final de la fase G1 y sirve para verificar las condiciones ambientales y tamaño adecuado, a fin de hacer la división. El segundo punto ocurre al inicio de la mitosis para comprobar si la replicación está incompleta o el ADN se encuentra dañado. El tercer punto sucede en la transición metafase-anafase y se utiliza para regular la salida de la mitosis.

Muchos de los fármacos utilizados en terapias contra el cáncer actúan en diferentes fases del ciclo celular e interfieren con la formación del ADN y con la síntesis de proteínas importantes para las células malignas. (Pérez et al., 2017, p. 175)

Neoplasias

Las palabras *tumor* y *neoplasia* no se consideran sinónimos, sin embargo, suelen ser términos que se intercambian en la mayoría de veces. La palabra tumor se define como una masa de células que surge debido a la proliferación y ocasiona un crecimiento anormal en los tejidos. Los tumores se nombran agregando el sufijo –oma al tipo de tejido parenquimatoso donde se originó el crecimiento.

El tejido parenquimatoso corresponde al tejido funcional de cada órgano. Si se trata de un tumor maligno originado en el tejido epitelial, se agrega el sufijo carcinoma, en casos de tumores de origen mesenquimatosos, se coloca el sufijo sarcoma. (Grossman y Mattson, 2014, p. 166)

Las neoplasias se clasifican en benignas y malignas, ambas se distinguen por lo siguiente:

- Características de las células.
- Tasa de crecimiento.
- Forma de crecimiento.
- Capacidad de realizar metástasis.
- Potencial para causar la muerte.

Neoplasia benigna

Las neoplasias benignas corresponden a tumores con células bien diferenciadas que se asemejan a los tejidos de origen, poseen una tasa de crecimiento lenta y progresiva. Se mantienen localizados en

su sitio de origen y carecen de la posibilidad de infiltrarse o invadir otros sitios. Este tipo de neoplasia desarrolla una cápsula fibrosa que corresponde a un borde de tejido conectivo que rodea al tumor benigno, sirviendo como una demarcación entre el tumor benigno y los tejidos vecinos. Este borde crea una mayor facilidad en el proceso de extirpación quirúrgica.

Los tumores benignos, generalmente, no son una amenaza para la salud, comparados con los malignos, este tipo no suele causar la muerte a menos que, por su ubicación en el organismo, interfieran con una parte esencial del cuerpo. Pueden producir alteraciones en estructuras vecinas al ejercer cierta presión en tejidos, vasos sanguíneos o nervios. (Grossman y Mattson, 2014, p. 168)

Neoplasia maligna

Las neoplasias malignas, también llamados tumores malignos, se diferencian de las neoplasias benignas por su proliferación rápida de células y la capacidad infiltrante, invasora y destructora de los tejidos circundantes; además, tienen la capacidad de hacer metástasis, proceso donde una parte del tumor se separa de la masa creciente y, por medio de la sangre o linfa, llega a otros órganos y establece nuevos crecimientos malignos. Estos tumores han perdido la capacidad de controlar su crecimiento y diferenciación. (Lieberman y Marks, 2013, p. 312)

Las células cancerosas presentan características distintas a las normales, algunas de estas son:

- Independencia del factor de crecimiento: las células malignas pueden proliferar en ausencia de estos factores.
- Son en gran parte independientes del anclaje, por lo que pueden vivir sin estar fijadas en una matriz.
- Presentan una cohesión y adhesión baja, a causa de esto, algunas células se pueden separar del tumor principal y llegar a otros lugares del organismo.
- Poseen una expectativa de vida ilimitada.
- Producen otras sustancias como enzimas y hormonas.
- Su inestabilidad genómica favorece a las mutaciones responsables de la progresión del cáncer.
- Evasión de la apoptosis.

Etiología del cáncer

Lieberman y Marks (2013) indican que “la transformación de una célula normal en una cancerosa inicia con el daño en el DNA (cambios de bases o rompimiento de hebras) provocado por cancerígenos químicos, luz ultravioleta (UV), virus o errores en la replicación”. (p. 312)

De manera general, las causas de los cánceres se pueden clasificar en dos tipos: mecanismos genéticos y moleculares, así como factores externos y otros, como edad, herencia y agentes ambientales. Para la mayoría de ellos, se cree que su origen es una mutación.

El significado de esta palabra, según describe la Asociación Española Contra el Cáncer [AECC] (2007) en el *Glosario del cáncer* es:

Alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia. La unidad genética capaz de mutar es el gen que es la unidad de información hereditaria que forma parte del ADN. En los seres multicelulares, las mutaciones solo pueden ser heredadas cuando afectan a las células reproductivas. Las células cancerosas contienen numerosas alteraciones. (p. 64)

Genes participantes en el proceso del cáncer

Existen genes que regulan la proliferación y la diferenciación celular llamados protooncogenes, cuando estos sufren alguna mutación pasan a llamarse oncogenes y son productores de cáncer.

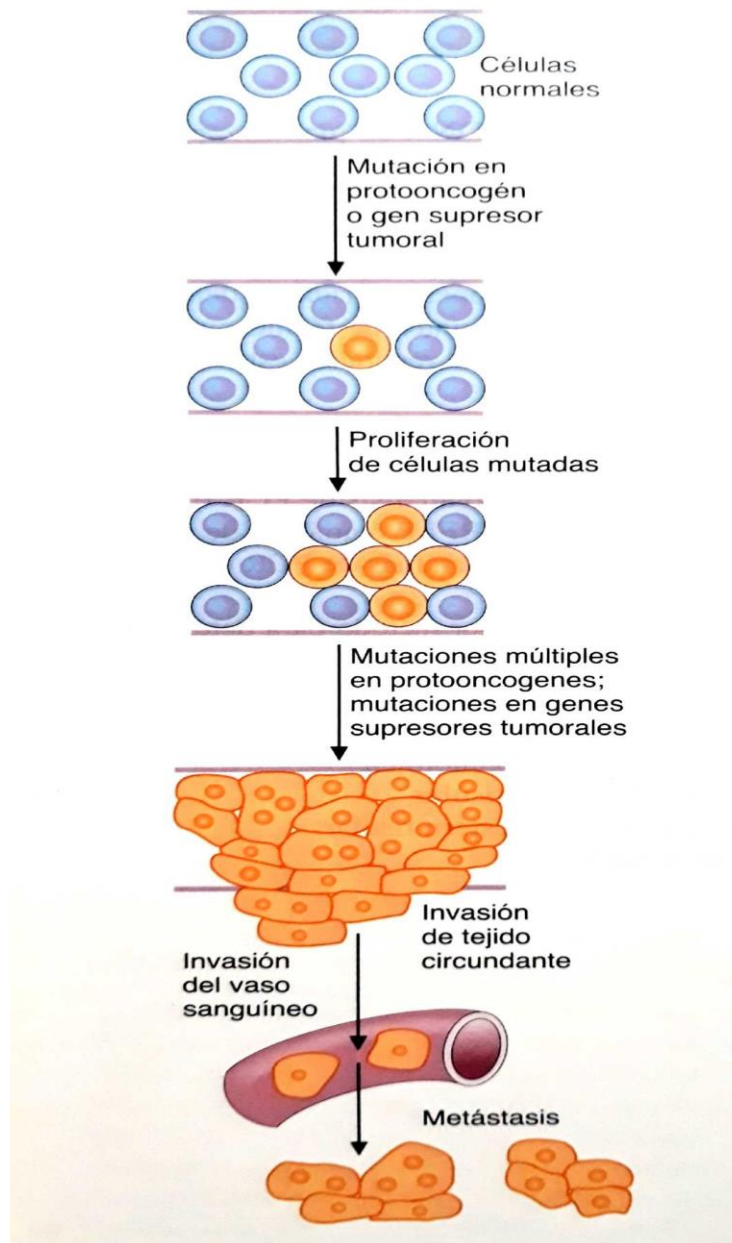
Los protooncogenes cumplen funciones como: la codificación de proteínas que son factores de crecimiento, receptores del factor de crecimiento, moléculas de señalización del factor de crecimiento, factores de transcripción, reguladores del ciclo celular y de la apoptosis. Cuando un protooncogén sufre una mutación, esta será con ganancia de funciones, esto quiere decir que la proteína para la que codifica ese gen será más activa o se producirán más proteínas. (Lieberman y Marks, 2013, p. 215)

Por otro lado, las mutaciones pueden aparecer en los llamados genes supresores de tumores, logrando una inactivación de estos, sin frenar el proceso tumoral o haciéndolo, pero en menor medida.

Los genes supresores de tumores también son llamados antioncogenes y tienen la función de proteger, cuando exista una proliferación descontrolada de las células, entre estos se incluye el gen del reticuloblastoma (*RB*) y el *TP53*, el primero se encarga de evitar la división celular y el segundo se activa para dar inicio a la apoptosis.

En la Figura 2 se muestra una acumulación de mutaciones, que cambian la forma normal de la célula y generan invasión a otros tejidos.

Figura 2. Desarrollo del cáncer



Peralta et al. (2015, p. 183) indican en el artículo *Los genes del cáncer* cómo es la adquisición de las mutaciones en los genes del cáncer. Se menciona que, para adquirir una mutación en esos genes, se cuenta con dos tipos de vías: la somática y la línea germinal.

Las mutaciones a través de línea germinal tienen como efecto la susceptibilidad al cáncer, mientras que las somáticas son por exposición a factores ambientales. La ventaja es que un 90% de las mutaciones en los genes del cáncer son de tipo somática y el resto, de línea germinal.

La AECC (2007) define estos dos tipos de mutaciones así:

Mutación germinal. Cambio en la secuencia del ADN que afecta al código genético de los espermatozoides o de los óvulos y, por lo tanto, se hereda del padre o de la madre. El hecho de que una persona que presenta una mutación germinal desarrolle cáncer y dónde el o los cánceres se desarrollen dependen de dónde (en qué tipo de célula) se produce la segunda mutación.

Mutación somática. Cambio en la secuencia del ADN que afecta al código genético de cualquier célula del organismo, a excepción de espermatozoides y óvulos (a excepción de las células de la línea germinal). Por lo tanto, no se transmitirá a la descendencia del individuo portador. (pp. 64-65)

Un ejemplo de genes con mutaciones en la línea germinal son los *BRCA1* y *BRCA2* en el cáncer de mamá y de ovarios. Estos son conocidos como marcadores o genes específicos del cáncer y muestran poca tasa de mutación somática. Las mujeres que heredan alguna mutación en los genes BRCA tienen mayor prevalencia de desarrollar un cáncer de mama o de ovario.

Un ejemplo de mutación somática sería el gen *TP53* que se encuentra en la mayoría de los cánceres colorrectales, las mutaciones en línea germinal no parecen tener disposición para este tipo de cáncer. Las anteriores son excepciones a la regla, ya que las neoplasias asociadas a mutaciones somáticas son similares a la que se realizan por una mutación por vía germinal. (Erickson, 2010, citado por Peralta et al, 2015, pp.183-184)

Formación o activación de los oncogenes

Según Peralta et al. (2015), los tipos de mutaciones que pueden aparecer en los protooncogenes son: los rearrreglos genómicos, las mutaciones puntuales, las deleciones y la amplificación del gen, entre otras. Cada una se explica a continuación.

Rearreglos genómicos

La mutación más común de este tipo es la translocación cromosómica, consiste en un mecanismo donde parte de dos cromosomas intercambian sus posiciones, como consecuencia se forma una proteína quimérica y una sobreexpresión de un gen y la pérdida de función del otro gen. Un ejemplo común de este caso es el cromosoma Filadelfia que aparece en la mayoría de casos de leucemia mielógena crónica que afecta a los cromosomas 9 y 22.

Mutaciones puntuales

Se encuentran mayormente en el gen *P53* y aparecen en muchos tipos de cáncer, la función normal de este gen está relacionada con la apoptosis y el ciclo celular; por lo tanto, un defecto en este gen ocasiona que las células dañadas proliferen y originen el cáncer.

Deleciones o pérdidas

Una deleción es una pérdida de un segmento del cromosoma, este tipo de mutación es frecuente en el gen *DCC*, en la mayoría de casos de cáncer de colon. Dicho gen codifica para una proteína que posee actividad adhesiva. Las pérdidas de alelos originan una mayor incidencia de metástasis e invasión.

Amplificación del gen

La amplificación del gen, también llamada ganancia de copias genéticas extras, consiste en la copia múltiple de ciertos genes debido a una alteración que origina una sobreexpresión de genes, entre estos *AKT2*, *ERBB2*, *MYC*, *MYCL1*, *MCYN* y *REL*. El mecanismo de amplificación puede consistir en un corte y fusión de segmentos de cromosomas, la formación y reinserción de cromosomas. (pp. 179-183)

Inactivación de los genes supresores de tumores

La función de los genes supresores de tumores es inhibir la proliferación de estos, si llegan a sufrir una alteración y son desactivados causan un crecimiento no regulado, un ejemplo de esta inactivación sucede con el gen *TP53*, el cual codifica la proteína p53. Las mutaciones en el gen *TP53* están relacionadas con el cáncer de mama, pulmonar y colon.

Para lograr la inactivación completa de los genes supresores de tumores, se requiere de “dos golpes”: el primero es un punto de mutación en y alelo de un cromosoma particular y el segundo afecta al alelo compañero del gen. (Grossman y Mattson, 2014, p. 176)

Factores de riesgo para desarrollar cáncer

Grossman y Mattson (2014, p. 179) indican que el cáncer no corresponde a una sola enfermedad, debido a esto no posee una sola causa, lo más posible es que ocurra debido a la exposición de variados factores de riesgo o a la exposición continua a algún agente cancerígeno. Los principales factores de riesgo que se vinculan con el desarrollo del cáncer son: la herencia, los factores hormonales, mecanismos inmunitarios y agentes ambientales como químicos, radiación y virus causantes de cáncer.

Herencia

Se ha demostrado que el factor de la predisposición genética influye en la mayoría de tipos de cánceres, un ejemplo sucede en las mujeres con cáncer de mama y con familiares, ya sea abuelas, madres, hermanas, tías que también hayan presentado esa enfermedad.

En relación con este tipo de cáncer, se han detectado dos tipos de genes supresores de tumores los *BRCA1* (carcinoma mamario 1) y los *BRCA2* (carcinoma mamario 2), las personas que poseen una mutación en un gen BRCA disponen de un mayor riesgo (80%) de desarrollar cáncer de mama y entre un 10-20% de contraer cáncer de ovario en portadoras de genes *BRCA2* y para portadoras de *BRCA1*, el riesgo es de un 40-60%. (Grossman y Mattson, 2014, p. 179)

Hormonas

Se ha establecido que el factor hormonal tiene relación con algunos tipos de cáncer en mujeres como el de mama, ovario y endometrio y con cáncer de próstata y testículo, en el caso de los hombres.

El mecanismo por el cual las hormonas tienen influencia en esta patología no es muy claro, aunque existe la posibilidad de que las hormonas impulsen la división celular de las células malignas. Hoy se estudia la utilización de hormonas, pero con fines terapéuticos, para tratar el cáncer. (Grossman y Mattson, 2014, p. 180)

Mecanismos inmunitarios

El sistema inmunitario ejerce un papel importante en cuanto a la resistencia al cáncer, este puede estar relacionado con estados de inmunodeficiencia, de ahí su incidencia en adultos mayores que mantienen un sistema inmunitario disminuido, pacientes con trasplantes de órganos que permanecieron bajo la administración de fármacos inmunosupresores y personas que contraen enfermedades con inmunodeficiencia.

El componente del sistema inmunitario que tiene el mayor potencial para suprimir las células malignas son los linfocitos T, sin embargo, todas las otras células como macrófagos, linfocitos B y anticuerpos poseen potencial combatir a estas células cancerígenas. (Grossman y Mattson, 2014, p. 180)

Cancerígenos químicos

Los mutágenos que causan que las células normales se conviertan en cancerosas se llaman carcinógenos. Estos químicos se dividen en dos grupos: los agentes que actúan de forma directa y los de reacción indirecta, llamados también cancerígenos o iniciadores.

El estilo de vida de las personas tiene mucha relación con la exposición a los cancerígenos químicos, por ejemplo, el fumado, ya que el humo del cigarrillo contiene gran cantidad de carcinógenos y se encuentra relacionado con cáncer de pulmón y laríngeo.

Otras sustancias cancerígenas pueden estar incluidas en los alimentos, como el benzopireno y otros hidrocarburos policíclicos, después de que se fríen en grasas; el alcohol también se encuentra relacionado con algunos tipos de cánceres como los de cavidad oral, laringe y esófago y su peligro aumenta si se mezcla con tabaco. Los efectos de los cancerígenos químicos dependen de la dosis y la duración. (Grossman y Mattson, 2014, p. 180-181)

Radiación

El tipo de cáncer que se desarrolla a causa de la radiación depende de: la edad y el sexo de la persona y la dosis de radiación. Los rayos UV que origina el sol tienen una mayor incidencia en los cánceres de piel. Según Lieberman y Marks (2013), más del 90% de éstos se deben a la exposición del sol y la longitud de onda de la luz UV más relacionada con este tipo es la UVB de 280 a 320nm.

El cáncer de piel se desarrolla en las zonas que más se exponen al sol como la cabeza, el cuello, los brazos y las piernas y se presenta más en las pieles claras que en las oscuras. Los rayos ultravioleta reflejan sus efectos cancerígenos tiempos después de la exposición.

Los daños en el ADN pueden deberse a radiaciones o a químicos que afectan al ADN de forma directa e indirecta, los rayos X afectan al ADN de forma indirecta alterando la estructura de las bases que lo componen, un desapareamiento en las bases se manifiesta como lesiones mutagénicas que traen problemas. (p. 313)

Virus oncogénicos

Los virus son agentes pequeños e infecciosos con pedazos de ARN o ADN que se multiplican a dentro de las células de otros organismos, existen virus oncogénicos que pueden desarrollar cáncer. Por su parte, Lieberman y Marks (2013) nombra algunos tipos de virus que tienen vínculo con el cáncer:

Tres retrovirus de RNA se han asociado con el desarrollo de cáncer entre los humanos: HTLV-1, VIH y el de hepatitis C. También hay virus de DNA vinculados con el cáncer, como el de la hepatitis B, el virus de Epstein-Barr (EBV), el virus de papiloma humano (HPV) y el virus del herpes (HHV-8). (p. 328)

Los virus del papiloma humano que más se relacionan con el cáncer cervical son los tipos 16 y 18, el virus del Epstein-Barr ocasiona patologías como el linfoma de Burkitt, linfomas de células B en personas inmunosuprimidas y, algunas veces, linfoma de Hodgkin; el virus de la hepatitis B puede desarrollar carcinoma hepatocelular.

Principales tipos de cáncer

Los tipos más frecuentes de cáncer son: en hombres, de próstata y en mujeres, de mama. En los Estados Unidos, la principal causa de muerte en hombres y mujeres es el cáncer de pulmón. Las tasas de muerte son altas, aunque exista un progreso en el tratamiento, debido a que el cáncer de pulmón

presenta resistencia al tratamiento. (Sociedad Americana Contra el Cáncer [ACS], 2011 citado por Grossman y Hall, 2014, p.160)

En la Tabla 1 se indican los casos nuevos estimados y muertes por cáncer en el 2014. Los números mayores de muertes en mujeres fueron debido al cáncer de mama, mientras que, para los hombres, en próstata. La principal causa de muertes en hombres y mujeres es el cáncer de pulmón. Se puede observar que las cifras no han cambiado para estos tres tipos de cáncer desde el 2011 hasta el 2014.

Tabla 1. Casos nuevos y muertes por cáncer, 2014, EE.UU.

Tipo de cáncer	Casos nuevos estimados			Muerte en		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
Mama	234.190	2350	231.840	40.730	440	40.290
Colorectal	132.700	69,090	63.610	49.700	26.100	23,600
Próstata	220.800	220,800	0	27.540	27.540	0
Pulmón	221.200	115,610	105.590	158.840	86,3	71.660
Linfoma de Hodgkin	9050	5100	3950	1150	660	490
Testicular	8430	8430	0	380	380	0

Fuente: Quesada, 2016, p. 3.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de tumor maligno más diagnosticado en mujeres. La ACS (2017) lo define así:

El cáncer de seno (o cáncer de mama) se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer en forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una

protuberancia (masa o bulto). El tumor es maligno (cáncer) si las células pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del cuerpo. El cáncer de seno ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer.

Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es la primera causa de muerte entre mujeres españolas, en el 2012 murieron 6075 mujeres por este tipo de cáncer en España, esto, a pesar de que en los últimos años la mortalidad decreció con los avances en los tratamientos.

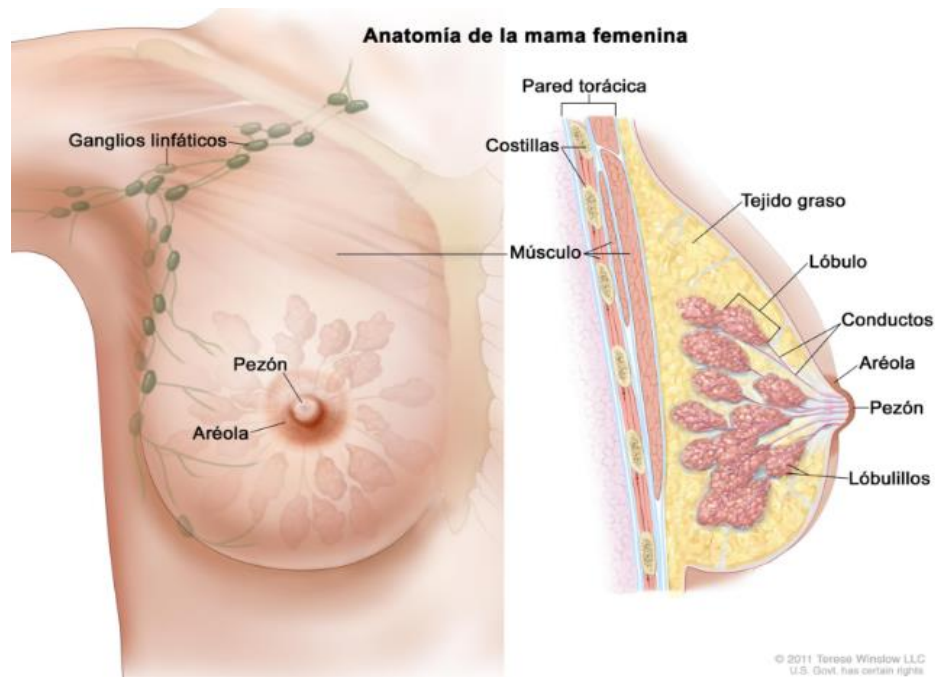
El estadio en que se encuentra el cáncer de mama tiene influencia en la supervivencia, para un estadio I, la supervivencia es más de un 98%; en cambio, en un estadio III la supervivencia es de un 24%. El riesgo de padecer un cáncer de mama aumenta con la edad, aproximadamente un 10% de mujeres son diagnosticadas a una edad menor a 40 años, mientras que la edad de máxima incidencia es superior a los 50 años. (Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM], 2017)

Anatomía de la mama

La mama está compuesta por tejido adiposo, en su gran mayoría, y por la glándula mamaria, esta última está conformada por 15-20 lóbulos que se irradian desde el pezón y se encuentran separados entre sí, cada lóbulo es drenado por un conducto lactífero propio que lleva al pezón y antes de llegar al pezón cada conducto se dilata para formar un conducto lactífero (ver Figura 3).

La mama se encuentra localizada sobre la fascia superficial, anterior a la musculatura del pello y a la pared torácica, se extiende por debajo de la segunda costilla y hasta la sexta o séptima costilla. Los tejidos mamarios están unidos a la piel mediante bandas fibrosas llamadas ligamentos de Cooper. (González y Ugalde, 2012, pp. 317-318)

Figura 3. Anatomía de la mama femenina



Fuente: Instituto Nacional del Cáncer, 2018

Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama

Como factor de riesgo se entiende toda aquella condición o acción que favorezca la aparición o el desarrollo de una enfermedad. El cáncer de mama conserva una amplia cantidad de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de contraer esa enfermedad, entre estos se encuentran los siguientes.

Edad

Conforme aumenta la edad, el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta. Soto (2015) señala en la *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* como son los porcentajes de riesgo por edad. Las mujeres a partir de los 35 años presentan mayores porcentajes de mortalidad, en cambio aquellas con menor edad muestran un 2.08% y las mayores de 35 años, un 97.9% de probabilidad. Según el INEC (2012), se observó en mujeres entre los 50-64 años una mayor mortalidad, de un 88%, y para mujeres mayores de 75 años, un 83%, para un total de 59.4% en muertes. (p. 800)

Gómez, Altagracia, Kravzov, Cárdenas y Rubio (2008) afirman que las mujeres que no han tenido hijos o que terminaron el embarazo después los 35 años presentan una probabilidad de 1.5 veces

más de incidencia de cáncer de mama, comparado con quienes han estado embarazadas en varias ocasiones antes de los 35 años. Algunos autores mencionan que la lactancia y la paridad poseen un efecto protector en el cáncer de mama. (p. 62)

Herencia

La herencia del cáncer de mama es entre un 5-10% de los casos, esto significa que se obtiene a causa de una mutación adquirida por los padres. La causa más común de adquirir este cáncer de forma hereditaria son las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, este factor de riesgo tiene el nombre de predisposición genética.

Predisposición genética

Las mutaciones más frecuentes son en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, aunque solamente un 10% de los casos de cáncer de mama se deben a estos.

Según Benavides, Bohórquez, Prada, Carmona y Echeverry (2016), en el artículo *Frecuencia de las mutaciones en los genes BRCA en mujeres con agregación familiar de cáncer de glándula mamaria/ovario*, las mujeres portadoras de estos tipos de genes guardan un riesgo de hasta 90% de desarrollar cáncer glandular mamario y hasta un 50%, cáncer de ovario.

Las mutaciones en los genes BRCA varían mucho con el tipo de etnia, pero es importante que las personas con historia familiar de cáncer de mama y ovario se realicen chequeos y estudios a lo largo de su vida. (p. 2)

Mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2

Fernández y Reigosa (2016) definen en el artículo *Cáncer de mama hereditario* el concepto de genes como:

Son un conjunto de instrucciones (secuencias de ADN) que les indican a todas las células del cuerpo lo que deben hacer. Los genes, por ejemplo, determinan el color de los ojos, el grupo sanguíneo y la cantidad de dedos de los pies y las manos. Cada gen tiene dos copias posibles llamadas alelos, uno de ellos procedente del padre y el otro de la madre. (p. 53)

Fernández y Reigosa (2016, p. 55) indican que los genes *BRCA1* y *BRCA2* son supresores de tumores, el gen *BRCA1* tiene como función regular el ciclo celular y evitar la proliferación incontrolada, se ubica en el brazo largo del cromosoma 17. Las mujeres portadoras de una mutación en este gen tienen una probabilidad hasta los 70 años del 50%-95% de desarrollar cáncer de mama y un 22%-66%, cáncer de ovario.

Por su parte, un hombre portador de la mutación en el gen *BRCA1* presenta un riesgo del 1% de desarrollar cáncer de mama. Este se expresa en algunos tejidos del organismo y se ve aumentado durante el embarazo, mientras que después del parto disminuye.

El gen *BRCA2* está situado en el brazo largo del cromosoma 12, tiene como función la reparación de errores de cortes en la doble hebra de ADN. Las mutaciones en estos genes pueden deberse a inserciones o deleciones en los pares de bases y, como resultado, la proteína codificada por el gen *BRCA2* es anormal y no funciona bien. Las mujeres portadoras de mutación en este gen presentan un riesgo de 50%-85% de desarrollar cáncer de mama y un 15%-20%, de ovario. Para el hombre portador de esta mutación, el riesgo aproximado es de un 7%.

Diagnóstico en las mutaciones de los *BRCA1* y *BRCA2*: con los avances en biología molecular, se han desarrollado técnicas para identificar las principales mutaciones en los genes BRCA, en su mayoría, estas técnicas se basan en la secuencia del ADN y la reacción en cadena de la polimerasa; el problema es su elevado costo, por lo que no están disponibles para muchas personas. Una técnica utilizada es la inmunohistoquímica (IHQ), la cual analiza la sobreexpresión de la proteína mediante anticuerpos específicos contra la proteína BRCA1. (Fernández y Reigosa, 2016, p. 55-57)

Factores hormonales

Los niveles elevados de estrógenos mantienen relación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, algunos ejemplos de estos casos se describen en el artículo *Cáncer de mama* por Espinosa (2018), “menarquia precoz, nuliparidad, edad tardía en la primera gestación y menopausia tardía elevan el riesgo; en posmenopáusicas, la obesidad y el tratamiento hormonal sustitutivo”. (p. 8)

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo plenamente relacionado con la aparición de cáncer de mama. Las mujeres obesas tienen mayor riesgo de desarrollarlo después de la menopausia que las no obesas;

esto se explica por los altos niveles de estrógenos que tienen las personas obesas ya que, antes de la menopausia, la principal fuente de producción de estrógenos son los ovarios y, en menor medida, el tejido adiposo. Después de la menopausia, los ovarios dejan de la producir estrógenos, quedando el tejido adiposo como fuente principal en la producción de estos.

Se establece una relación entre obesidad y niveles altos de estrógenos que demuestran una mayor probabilidad de desarrollar este tipo de tumor, el riesgo es mayor si las mujeres, además, cuentan con antecedentes familiares de cáncer de mama. (Aguilar, González, García, Álvarez y Padilla, 2012, pp. 1157-1158)

La SEOM (2017) agrega que otro factor de riesgo en la aparición de cáncer de mama es la radiación en casos de pacientes que han sido tratadas con radioterapia en el tórax, por algún otro tipo de cáncer. Si la exposición a la radioterapia es a una edad temprana (adolescencia), el riesgo de desarrollar cáncer es mayor, por estar la mama en pleno desarrollo. Pacientes mayores a 40 años que han sido expuestas a radioterapia no demuestran un mayor riesgo de cáncer de mama.

En la Tabla 2 se indican de forma resumida los factores de riesgo relacionados con el cáncer de mama.

Tabla 2. Factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama

Raza	Blanco
Edad	Mayores de 50 años
Historia familiar	Cáncer de mama en la madre, hermana o hija (especialmente bilateral o pre-menopausia).
Genéticos	Mutaciones <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>
Historia médica previa	Cáncer endometrial, formas proliferativas de la enfermedad fibrocística. Cáncer en otra mama.
Historia menstrual	Primera menstruación (antes de los 12 años). Menopausia tardía (después de los 50 años).
Embarazo	Ninguno o primero tardío.

Fuente: Gómez et al., 2008, p. 64.

Síntomas del cáncer de mama

El síntoma más frecuente y el primero en detectar es la aparición de un nódulo palpable en la mama, por lo general no es doloroso, algunas veces se puede observar el pezón retraído o algún cambio en la piel de la mama. Otros síntomas pueden ser: hinchazón en el seno, dolor en éste o el pezón y algún tipo de secreción por el pezón que no sea la leche materna.

De acuerdo con Gómez et al. (2008), algunos hallazgos tempranos que también se pueden dar son el edema y enrojecimiento de la mama, su alargamiento y fijación de la masa mamaria a la piel o a la pared del pecho. (p. 62)

Diagnóstico del cáncer de mama

Las técnicas utilizadas para diagnosticar el cáncer de mama son: la autoexploración, mamografía, ecografía y la resonancia magnética.

La autoexploración no ha demostrado disminuir la tasa de mortalidad de las mujeres con cáncer de mama; la ecografía posee un mejor grado de diferenciación entre las lesiones quísticas y las sólidas, es un método útil en mujeres jóvenes a causa de la densidad de la mama. Cuando los nódulos son malignos, se observan de una manera irregular, heterogéneos, lobulados y con sombra acústica. La ecografía también se puede utilizar para realizar valoraciones axilares, en caso de sospecha de afectación ganglionar.

La mamografía se utiliza en mujeres asintomáticas y sintomáticas, por lo general se realizan dos proyecciones: una craneocaudal y oblicua externa a 60 grados. Un nódulo denso, espiculado, con contornos irregulares se considera un signo de malignidad, otros signos que denotan malignidad son las microcalcificaciones agrupadas finas e irregulares mayores a seis y que no se encuentren diseminadas, y una desestructuración del tejido mamario con pérdida de su estructura.

Se recomienda hacer la mamografía a partir de los 40 años. La clasificación Breast Imaging Reporting and Data System o BI-RADS (ver Tabla 3) se utiliza para describir los resultados obtenidos de los mamogramas. (Espinosa, 2018, p. 10)

Tabla 3. Clasificación BI-RADS mamográfico

	Lesiones detectadas en mamografía	Riesgo de cáncer%
BIRADS 1	Estudio negativo	0
BIRADS 2	Ganglio linfático intramamario Fibroadenoma hialinizado Calcificaciones benignas	0
BIRADS 3	Nódulos bien circunscritos Asimetrías focales Microcalcificaciones puntiformes o redondeadas	<2
BIRADS 4	Nódulos de contornos mal definidos Microcalcificaciones pleomorficas	25-90
BIRADS 5	Nódulos estrellados Microcalcificaciones vermiculares	>90
BIRADS 0	Estudio que es insuficiente para dar un diagnóstico.	

Fuente: Espinosa, 2018, p. 10.

Tipos histológicos de cáncer de mama

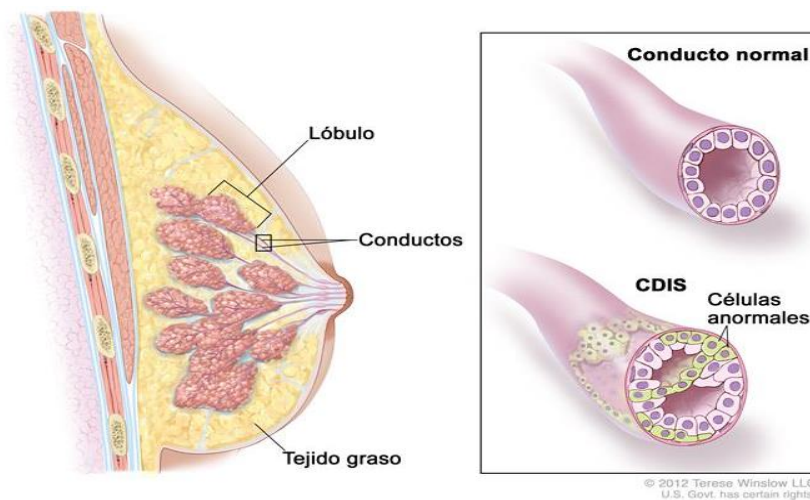
Según la clasificación histológica, existen dos tipos de carcinoma: *in situ* e invasor. El carcinoma invasor es aquel que sobrepasa la membrana basal, llega al estroma, alcanza los vasos sanguíneos y ganglios linfáticos, este tipo se presenta en un 70-85% de los casos y, en su mayoría, es de tipo ductal. El carcinoma ductal infiltrante de mama es el tipo histológico más frecuente, se considera de un mal pronóstico y presenta características como proliferación de células epiteliales malignas en los conductos mamarios y sobrepaso de la membrana basal. (Quirós et al., 2010, p. 92)

Existen dos tipos de cáncer no invasivo: el carcinoma intraductal *in situ* y el carcinoma lobulillar *in situ*. El primer tipo se refiere a que las células que recubren los conductos de la leche se

han convertido en cáncer, se clasifica como etapa 0 (ver Figura 4). El segundo tipo se encuentra asociado a un mayor riesgo de sufrir cáncer de mama, debido a la presencia de células anormales en los lobulillos de la mama, aunque no es un cáncer. (Ver Figura 5)

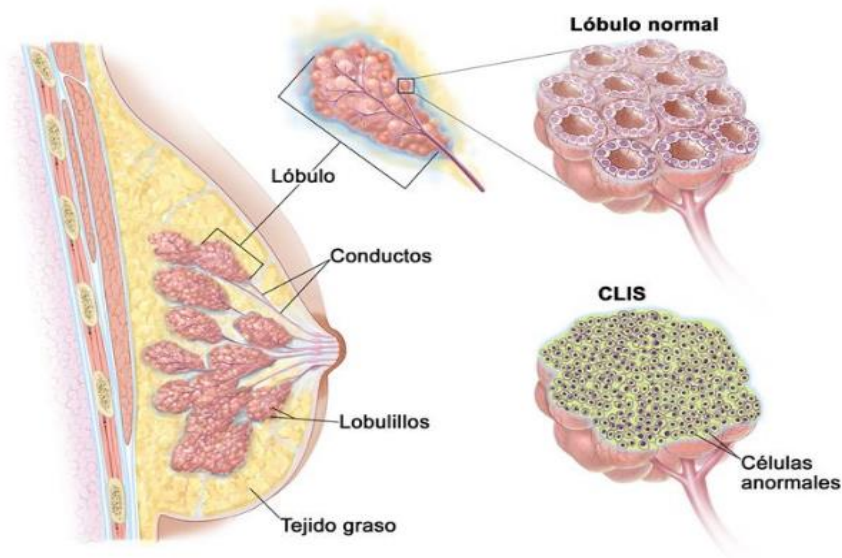
Quirós et al. (2010) indican que existen gran variedad de tipos histológicos de cáncer de mama, entre los principales se encuentran el carcinoma ductal (79%), el lobulillar (10%), el tubular (6%), el mucinoso (2%), el medular (2%), el papilar (1%) y el metaplásico (1%). (p. 92)

Figura 4. Carcinoma ductal in situ (CDIS)



Fuente: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

Figura 5. Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)



Fuente: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

Receptores hormonales en cáncer de mama

Quirós et al. (2010, p. 92) señalan que hay otra manera de clasificar los carcinomas de mama: por medio de la prueba de inmunohistoquímica (IHQ), esta puede determinar si las células poseen expresión de receptores de estrógenos, progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Un receptor es una proteína que se encuentra dentro o sobre una célula, donde ciertas sustancias pueden unirse y causar un efecto, algunas células del cáncer de mama pueden tener receptores que se unen a estrógenos y a la progesterona, donde las hormonas favorecen el crecimiento de dichas células.

A los cánceres de mama con receptores de estrógenos se les denomina cánceres positivos para receptores de estrógeno (ER+). A los cánceres de mama con receptores de progesterona, se les denomina cánceres positivos para el receptor de progesterona (PR+). Las células del cáncer de mama positivas a receptores hormonales (receptores de estrógenos o receptores de progesterona) pueden ser tratadas con terapias hormonales, entretanto, las células negativas a receptores hormonales (sin receptores de estrógenos y progesterona) no responden a las terapias hormonales.

El receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es un gen que produce proteínas HER2, estas son receptoras en las células tumorales. En el cáncer de mama, el gen del receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico (HER-2/neu) está amplificado en muchos cánceres de mama; su presencia indica un tumor agresivo de mal pronóstico. La detección de esta proteína se puede realizar por el método de IMC, cuando las células de un tumor presentan elevada cantidad de HER2, se llaman cánceres HER2 positivos, estos tipos suelen propagarse más rápidamente que los demás tipos. (ACS, 2017)

Quirós et al. (2010) mencionan que un 75-85% de los cánceres de mama son positivos para los receptores hormonales, ya sea de estrógenos o progesterona, un 15-20% de los carcinomas mamarios son positivos para HER2 y el remante de 10-15% corresponde a los triples negativos. (p. 92)

Se pueden utilizar medicamentos para que las hormonas no logren unirse a los receptores, para la selección del tratamiento adecuado, se toma en cuenta la expresión del receptor de estrógenos, receptor de progesterona y el receptor HER2, además del tamaño del tumor, tipo histológico, grado tumoral, márgenes tumorales; con las variables anteriores se puede tener una percepción sobre el pronóstico de la enfermedad. (Vallegos et al. (2010), citado por González y Ugalde, 2012, p.319)

De acuerdo con González y Ugalde (2012, p. 319), los carcinomas mamarios pueden clasificarse en cuatro subtipos:

- Luminal A (ER+ y/o PgR+, HER2-).
- Luminal B (ER+ y/o PgR+, HER2+).
- Triple negativo (ER- y/o PgR-, HER2-), se puede dividir en Triple Negativo Basal y Triple Negativo no basal.
- HER2/neu (ER- y/o PgR, HER2+).

Estadificación del cáncer de mama

El sistema de estadificación se utiliza para definir la etapa a la cual pertenece el tumor, determinar el estadio del tumor favorece para determinar qué tanto existe de tumor en el organismo y definir la terapia más adecuada. Cuanto más baja la etapa del tumor, menos desarrollo hay de este en el cuerpo, mientras que una etapa con número más alto implica mayor riesgo.

El sistema que se utiliza es el TNM, que se caracteriza por tener un significado a cada letra, T significa tumor y define el tamaño del tumor, N significa nódulos y determina la propagación a ganglios linfáticos adyacentes y M significa metástasis y señala sí hay propagación a tejidos cercanos. (ACS, 2017)

Según Sánchez, Schneider, Martínez y Fonfach (2008) las categorías se definen de la siguiente forma (ver Tabla 4):

Tabla 4. Clasificación cáncer mamario

Categorías T	<p>Tx: tumor desconocido</p> <p>T0: no hay evidencia de tumor primario.</p> <p>Tis: carcinoma in situ</p> <p>T1: tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor (incluye a T1a, T1b y T1c)</p> <p>T1mic: microinvación menor de 0,1 en su diámetro mayor</p> <p>T1a: tumor de 0,5 cm o menos.</p> <p>T1b: tumor mayor de 0,5 y hasta de 1 cm.</p> <p>T1c: tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm.</p>
---------------------	---

	<p>T2: tumor mayor de 2 cm y hasta 5 cm.</p> <p>T3: tumor mayor de 5 cm.</p> <p>T4: tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel.</p> <p>T4a: extensión a pared torácica.</p> <p>T4b: piel con edema, ulceración o nódulos satélites en la mama.</p> <p>T4c: suma de a + b.</p> <p>T4d: cáncer inflamatorio</p>
Categorías N	<p>Nx: no se evalúan por falta de datos</p> <p>N0: ausencia de adenopatías palpables.</p> <p>N1: metástasis axilares homolaterales móviles palpables.</p> <p>N2: metástasis axilares homolaterales fijas o metástasis en mamaria interna homolaterales en ausencia de metástasis en axila.</p> <p>N2a: metástasis axilares homolaterales fijas entre sí o a otras estructuras.</p> <p>N2b: metástasis en cadena mamaria interna homolateral en ausencia clínica de metástasis axilares.</p> <p>N3: metástasis infraclaviculares homolaterales o en mamaria interna homolaterales y en presencia de metástasis axilares o supraclaviculares homolaterales con o sin compromiso de linfonodos de axila o mamaria interna.</p> <p>N3a: metástasis en linfonodos infraclaviculares homolaterales y en axilares.</p> <p>N3b: metástasis en de mamaria interna homolaterales y en axilares.</p> <p>N3c: metástasis en linfonodos supraclaviculares.</p>
Categorías M	<p>Mx: no hay datos.</p> <p>M0: sin metástasis sistémicas demostrables.</p> <p>M1: metástasis sistémicas presentes.</p>

Fuente: Sánchez et al., 2008, p. 56.

Estadios del cáncer de mama

Después del diagnóstico del cáncer de mama y de realizar el sistema de estadificación, se debe determinar a cuál estadio corresponde la patología, para ello se toman en cuenta aspectos como: tamaño

del tumor, número de ganglios linfáticos afectados y la invasión a otros tejidos. Si esto último sucede, se habla de un cáncer metastásico, después de asignar un estadio para el cáncer se procede a evaluar cuál será la mejor terapia farmacológica.

En la Tabla 5 se describen los estadios para un cáncer de mama.

Tabla 5. Estadios del cáncer de mama

Estadio	Definición
Estadio 0	Las células anómalas continúan contenidas en el conducto en el que aparecieron en un principio
Estadio I	El tumor mide menos de 2 cm y pueden encontrarse pequeños grupos de células cancerosas en los ganglios linfáticos. El cáncer de mama de estadio I se divide en estadios IA y IB.
Estadio II	El tumor mide menos de 2cm y se ha extendido a los ganglios linfáticos en la axila o el tumor mide entre 2 cm y 5 cm de diámetro, pero no se ha extendido a los ganglios linfáticos en la axila. El cáncer de mama de estadio II se divide en los estadios IIA y IIB.
Estadio III	El tumor puede tener cualquier tamaño, pero: Se ha extendido a la pared torácica y/o la piel de la mama Se ha extendido a por lo menos 10 ganglios linfáticos en la axila o los ganglios linfáticos en la axila están unidos entre sí o a otras estructuras Se ha extendido a los ganglios linfáticos cerca del esternón (tórax óseo) Se ha extendido a los ganglios linfáticos debajo o encima de la clavícula El cáncer de mama de estadio III se divide en los estadios IIIA, IIIB, y IIIC.
Estadio IV	El cáncer se ha extendido a otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia a los huesos, pulmones, hígado o cerebro. Dichos depósitos tumorales distantes se denominan metástasis.

Fuente: Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), 2013, p. 10.

Cáncer de mama durante el embarazo

El cáncer afecta a una de cada 1000 embarazadas. En este caso, se hace referencia al cáncer que se diagnostica durante el embarazo o en el primer año posparto.

El principal problema con el cáncer de mama en la gestación es el diagnóstico tardío, debido a que los síntomas que experimenta la mujer se atribuyen a los cambios iniciales del embarazo. No se cuenta con mucha información sobre los tratamientos de esta patología durante el embarazo, debido a las limitaciones para realizar estudios prospectivos y controlados en estas pacientes.

Epidemiología del cáncer de mama asociado al embarazo

Según Rouzier et al. (2008, p. 3), la relación entre el cáncer de mama y el embarazo es poco común; no obstante, es el primer cáncer asociado con el embarazo. El cáncer de mama ocurre en uno de cada 3000 a 10.000 casos de mujeres embarazadas, la incidencia asociada al embarazo varía de 0.2 a 3.8%.

En Francia se diagnostican entre 350 a 750 casos de cáncer de mama cada año, la incidencia es menor en países menos desarrollados, debido a que las mujeres presentan edades menores en el momento del parto. Un 10% de las diagnosticadas con cáncer de mama con edades menores de 40 años se encuentran embarazadas en ese momento.

Diagnóstico del cáncer de mama durante el embarazo.

El principal signo se debe a la presencia de una masa palpable no dolorosa, los métodos de diagnóstico en mujeres embarazadas son los mismos utilizados que en las no embarazadas. El estudio de elección es una ecografía que no ocasiona daños al feto y tienen gran sensibilidad en mamas densas.

Con respecto a la mamografía, existe elevada tasa de fallas y baja sensibilidad; la resonancia magnética presenta efectos de cavitación en el feto por los campos magnéticos de alta energía, por lo que no es permitida en embarazadas. A menos que exista un riesgo de metástasis, se tendría que realizar en el segundo trimestre. (Torres y Prada, 2011, pp. 286-287)

Según Díaz et al. (2015), debido a los aumentos en la densidad de la mama a causa del embarazo y a la edad de la mujer, la mamografía no se debe realizar como prueba de rutina, si el diagnóstico se realiza en el primer trimestre del embarazo, lo ideal es realizar una ecografía para diferenciar ante la presencia de una lesión quística o sólida, si la lesión es sólida se puede realizar una biopsia.

Los riesgos de los estudios radiológicos disminuyen en el segundo y tercer trimestres del embarazo, pero la mamografía sigue siendo de poco fiar, por lo tanto, los procedimientos realizados son la ecografía y, para un diagnóstico más preciso, la biopsia. (p. 84)

Interrupción del embarazo

Debido al aumento en los estrógenos durante el embarazo y a que el cáncer de mama puede ser hormonosensible, se ha llegado a considerar, por parte del personal médico, interrumpir el embarazo; no obstante, debido a la evidencia en estudios prospectivos, se ha demostrado que el cáncer de mama durante el embarazo no tiene un peor pronóstico que en las no gestantes con el mismo estadio y con las mismas características tumorales. De tal forma, la interrupción del embarazo en la actualidad no mejora el pronóstico de la supervivencia. La opción del aborto no se propone de forma rutinaria, aunque se debe evaluar el riesgo y beneficio entre el personal médico y la paciente. (Díaz et al., 2015, p. 84)

Tratamientos oncológicos

Se puede hablar de tres tipos de tratamientos para tratar las neoplasias: el primero sería la cirugía, luego la radioterapia y el método con drogas.

Chacón (2009, p. 189) indica en *Cáncer: Reflexiones acerca de incidencia, prevención, tratamiento y mitos* que la cirugía es el método más efectivo y la principal arma terapéutica, siempre y cuando se realice antes de la migración de células a otros órganos y, aunque es una práctica primitiva, resulta ser la más efectiva en la mayoría de tumores, aunque existen excepciones como en casos de linfomas y leucemias. En la actualidad se cuenta, además, con tratamientos hormonales y la bioterapia.

Por lo general, la cirugía es el primer tratamiento que se aplica a los tumores sólidos. Para realizarla, se debe determinar el tamaño del tumor y sus márgenes e identificar en cuáles casos no se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un tumor con gran tamaño y tejidos vitales comprometidos.

Hoy se utiliza la cirugía no solamente para la extirpación del tumor, sino también para el diagnóstico, estadificación del cáncer y paliación (control de los síntomas); la innovación en las técnicas con cirugía se ha ampliado actualmente y se incluyen algunas como la criocirugía, la quimiocirugía, cirugía láser y laparoscópica. (Grossman y Mattson, 2014, p.189)

La radioterapia constituye un método utilizado con gran frecuencia, ya sea como único tratamiento o como complementario. Hace uso de alta energía y por medio de ondas o partículas, se daña al ADN y así se destruyen las células cancerosas.

En el artículo llamado *Cistitis hemorrágica inducida por radioterapia*, Batalla y Garzona (2017), indican cómo la radioterapia, “a pesar de emitir dosis individualizadas en zonas muy bien delimitadas, siempre hay riesgo de afectar parte del tejido sano circundante y causar efectos adversos considerables. Dentro de estas complicaciones se encuentra la cistitis hemorrágica.” (p. 11)

Con respecto a la quimioterapia, esta consiste en un tratamiento sistémico donde existen gran variedad de drogas con espectros diferentes y toxicidades distintas, los fármacos pueden ser administrados vía intravenosa (mayoría de casos) u oral y su finalidad es detener la síntesis del AND, ARN y de las proteínas. Los efectos adversos dependen del tipo de droga que se utilice y en la actualidad se buscan algunas más específicas contra las células malignas. Su uso principal es en tumores hematológicos y en algunos casos de tumores sólidos.

Quimioterapia

Según la ACS (2016), la quimioterapia corresponde al “uso de medicamentos para tratar cualquier enfermedad. Sin embargo, para la mayoría de la gente, el término “quimioterapia” se refiere a los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer”. La quimioterapia produce un efecto en todo el organismo, por lo que puede destruir células que se separaron de la masa inicial del tumor para propagarse. Los tres principales objetivos de la quimioterapia son: curación, control y paliación.

Factores para la administración de la quimioterapia

La ACS (2016) indica cuáles son algunos de los factores que se deben considerar antes de administrar la quimioterapia:

- Tipo de cáncer del paciente.
- Etapa en que se encuentra el cáncer.
- Edad del paciente.
- Estado de salud general del paciente.
- Problemas médicos graves, como enfermedades en el corazón, hígado o riñones.
- Tipos de tratamientos contra el cáncer administrados anteriormente.

Formas de administrar la quimioterapia

Flórez (2014) mencionan tres formas de administrar la quimioterapia, las cuales serían:

1. Quimioterapia exclusiva: si se trata de una enfermedad diseminada, se intenta lograr una remisión completa o parcial del volumen del tumor; si la disminución del tumor es significativa, se puede practicar una metastasectomía. La administración puede ser intravenosa u oral o realizar una quimioterapia regional o intracavitaria.

2. Quimioterapia adyuvante: se aplica después de un tratamiento locorregional. Esto se refiere a que se aplica en la misma zona donde estaba localizado el tumor de origen, su objetivo es eliminar la enfermedad residual micrometastásica.

3. Quimioterapia neoadyuvante o preoperatoria: se utiliza para hacer más factible el proceso de la cirugía, se aplica de forma sistémica y basta solo con una respuesta parcial para que la cirugía sea más factible y curativa. (p. 907)

Se ha demostrado que la quimioterapia combinada resulta más efectiva que la monoterapia, este tipo de tratamiento se realiza combinando distintos fármacos, con diferente mecanismo de acción, vías metabólicas, que tengan un inicio de acción distinta, una recuperación y efectos secundarios diferentes. Estos fármacos deben ser efectivos individualmente frente al tipo de cáncer por tratar, además de ser sinérgicos entre ellos.

El uso de la monoterapia puede generar que solo se destruyan las células sensibles y que las células resistentes puedan proliferar, por lo tanto, en muy rara vez la monoterapia brinda mejores resultados. Por otro lado, el uso de una poliquimioterapia aplicada sucesivamente o simultáneamente, demuestra que la acción conjunta de varios fármacos es más activa. (Flórez, 2014, p. 907)

Reacciones adversas

El grave problema de la quimioterapia es el daño que les ocasiona a las células normales del organismo cuando ataca a las células malignas, el efecto que posee es dosis-respuesta, lo que significa que, al administrar mayor dosis, mayor serán las células muertas.

Grossman y Mattson (2014) en el capítulo *Neoplasias* indican los principales efectos secundarios de los antineoplásicos, la mayoría de estos fármacos producen una supresión de la médula

ósea provocando neutropenia, anemia y trombocitopenia; también es frecuente la aparición de anorexia, náuseas y vómitos, con algunos fármacos suele aparecer la alopecia, la cual es temporal, al finalizar el tratamiento el cabello vuelve a crecer. (p. 193)

Resistencia

Los agentes anticancerosos pueden causar resistencia, entre los tipos de resistencia se encuentra la primaria, la adquirida y los santuarios farmacológicos.

La resistencia primaria sucede cuando no existe una respuesta por parte de las células neoplásicas al tratamiento inicial usado actualmente, este tipo de resistencia se relaciona con la constancia de las mutaciones espontáneas, en una cantidad pequeña de células tumorales es muy difícil que exista resistencia. Los santuarios farmacológicos se deben a una incapacidad de los agentes quimioterapéuticos por llegar a algunos tejidos en cantidad suficiente, por ejemplo, en el cerebro, los ovarios y testículos.

La resistencia adquirida es la que aparece durante el tratamiento y puede deberse a la amplificación de genes diana, en el fenotipo de resistencia a fármacos múltiples también puede ocurrir amplificación, el mecanismo en este caso consiste en la producción aumentada de glucoproteínas por parte de las células que más adelante transportan los productos naturales voluminosos fuera de ellas; como resultado, la célula no acumula concentraciones de fármacos dentro de ella. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 299)

Fármacos antineoplásicos

De acuerdo con Lorenzo et al. (2008),

El conjunto de tratamientos que se emplean contra el cáncer se denomina, de forma genérica, tratamiento antineoplásico. Dentro de este conjunto, la quimioterapia antineoplásica (citostáticos) agrupa diversos fármacos: derivados naturales, antibióticos, etc., que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencian por su modo de actuación de otros tratamientos como los hormonales, los inmunomoduladores o las nuevas terapias biológicas (terapias antidiana). (p. 973)

Según los mecanismos generales de acción de los fármacos se distinguen: específicos del ciclo celular, los cuales actúan en fases específicas, como la mitosis o la fase de síntesis del ácido desoxirribonucleico, y fármacos no específicos del ciclo celular que alteran el ciclo celular en cualquier fase, no actúan en una fase específica.

La toxicidad con antineoplásicos se divide en cuatro tipos: inmediata, temprana, diferida y tardía. La toxicidad inmediata se da a las horas o a los días de haber administrado el fármaco, los efectos que se presentan son náuseas, vómitos, necrosis tubular local, flebitis, hiperurcemia, insuficiencia renal, anafilaxia y erupción cutánea. La temprana inicia a los días o semanas de la administración se manifiesta como leucopenia, trombocitopenia, alopecia, estomatitis, diarrea y megaloblastosis.

Cuando la toxicidad es diferida, se manifiesta a las semanas o a los meses y puede ocasionar anemia, aspermia, lesión hepatocelular, hiperpigmentación y fibrosis pulmonar. El último tipo de toxicidad es la tardía, inicia en meses o hasta en años causando esterilidad, hipogonadismo, carcinogénesis, leucemia aguda, linfomas y tumores sólidos. (Flórez, 2014, p. 907)

La clasificación farmacológica de los antineoplásicos se puede realizar según el origen y mecanismo de acción de los fármacos.

Agentes alquilantes

Los fármacos alquilantes se dividen en tres grupos: las mostazas nitrogenadas, nitroureas y tetrazinas. Algunas características generales de los agentes alquilantes son explicadas por Rosenfeld y Loose (2015): los fármacos tienen utilidad por el centro electrófilo que se enlaza de manera covalente con la diana, hacen diana con el nitrógeno y el oxígeno de las purinas y pirimidinas del ADN y pueden actuar en todas las etapas del ciclo celular, pero las células demuestran mayor susceptibilidad a la alquilación en la fase G1 y tardía a S. (pp. 300-301)

El mecanismo de acción de forma general consiste en la transferencia de los grupos alquilo a los componentes celulares, esta interacción con el ADN es la que da inicio a la citólisis. El principal sitio de alquilación en el ADN es en la posición N7 de la guanina, sin embargo, otras bases también son alquiladas en diferentes posiciones, esta interacción se puede producir en una o en las dos cadenas del ADN, dando como resultado una codificación errónea en el ADN y por lo tanto a la ruptura de esta. (Katzung, 2013, p. 940)

Mostazas nitrogenadas

Dentro de las mostazas nitrogenadas o alquilantes clásicos, como se les conoce, se encuentran: la ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, clorambucilo y melfalán.

Ciclofosfamida e ifosfamida

La ciclofosfamida es el alquilante más utilizado, se puede administrar por vía oral, intramuscular o intravenosa, es muy utilizado en esquemas de poliquimioterapia. La ifosfamida es un análogo estructural de la ciclofosfamida y solamente se puede administrar por vía intravenosa.

Mecanismo de acción

Ambos medicamentos son profármacos, la ciclofosfamida requiere de activación hepática para pasar a la forma de 4-hidroxíciclofosfamida, esta se desintegra y pasa a ser aldofosfamida, una vez dentro de las células tumorales la aldofosfamida se convierte en mostaza de fosforamida, sustancia tóxica para las células tumorales.

En el momento de la conversión de aldofosfamida a mostaza fosforamida también se crea otra sustancia llamada acroleína, la cual está relacionada con la cistitis hemorrágica. La ifosfamida presenta una potencia más baja en cuanto a producir la cistitis hemorrágica. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 302)

Características farmacocinéticas

Tabla 6. Características farmacocinéticas de la ciclofosfamida y la ifosfamida.

	Ciclofosfamida	Ifosfamida
Biodisponibilidad vía oral	>75%	100%
Unión a proteína plasmáticas	Poca unión	Poca unión
Tiempo de vida media	4 y 14 horas (muy variable)	4 y 14 horas (muy variable)
Eliminación	Menos de un 20% por riñón	Menos de un 20% por riñón
Barrera hematoencefálica	Atraviesa más	Atraviesa menos

Fuente: Flórez, 2014, p. 924.

Reacciones adversas

Ambas producen mielosupresión como efecto tóxico más importante, la ciclofosfamida produce vómito y alopecia moderada, los vómitos pueden aparecer de forma aguda o tardía, a las 6-8 horas después de la administración o a los 4-5 días.

Otro efecto importante es la cistitis hemorrágica, la cual aparece a dosis altas, debido a la toxicidad de los metabolitos en la gran mayoría la acroleína, para evitar esta situación se administra MESNA, esta sustancia reacciona con la acroleína e impide los efectos nocivos.

La ifosfamida puede ocasionar nefrotoxicidad, con alteraciones en la conciencia y letargia, del mismo modo que la ciclofosfamida puede causar cistitis hemorrágica, para la cual se debe administrar MESNA; otros efectos son la alopecia, vómitos e hiponatremia. (Lorenzo et al., 2008, p. 979)

Usos terapéuticos

La ciclofosfamida presenta un amplio uso terapéutico, se utiliza para tratar tumores sólidos como el cáncer de mama y cáncer de ovario, también en el tratamiento de tumores hematológicos como linfomas no Hodgkin y leucemias. Es muy común su manejo combinado con otros tratamientos. La ifosfosfamida se emplea en tumores de pulmón no microcíticos, sarcomas, carcinomas epidermoides y en terapia de rescate en tumores germinales. (Lorenzo et al., 2008, p. 979)

Mecloretamina

Según Flórez (2014), la mecloretamina “fue la primera mostaza nitrogenada en que se descubrió aplicación antineoplásica. Por su gran reactividad química resulta irritante, por lo que se administra por vía intravenosa. Se transforma con gran rapidez en el plasma y en los tejidos. Es fuertemente tóxica.” (p. 925)

Reacciones adversas

Náuseas, vómitos, mielodepresión que conlleva a una leucopenia y trombocitopenia por la afectación de leucocitos y de plaquetas, aunque ambas son dependientes de la dosis administrada. También se puede observar hipersensibilidad dérmica, alteraciones gonadales e irritación vascular y tisular.

Usos terapéuticos

Presenta un uso muy restringido, es utilizado principalmente en la enfermedad de Hodgkin combinado con otros antineoplásicos como en el esquema MOPP (ver Tabla 10) y en manera local en la micosis fungoide. (Lorenzo et al., 2008, p. 978)

Clorambucilo y Melfalán

Estas dos sustancias se pueden administrar por vía oral, debido a su consistencia acuosa que hace posible su absorción. El clorambucilo se metaboliza en el hígado y produce un metabolito con acción alquilante llamado mostaza del ácido fenilacético.

El melfalán se desarrolló como tratamiento del melanoma, sin embargo, no ha tenido mucha efectividad en esta patología, actúa de forma selectiva sobre las células malignas que emplean de forma activa tirosina. (Benedí y Gómez, 2006, pp. 61-62)

Características farmacocinéticas

Tabla 7. Características farmacocinéticas del clorambucilo y el melfalán

	Clorambucilo	Melfalán
Tiempo de vida media	1,5 a 2,5 horas	2 horas
T máx	8 horas	2-4 horas
Eliminación	Heces y parte en orina	Heces y parte en orina

Fuente: Flórez, 2014, p. 924.

Reacciones adversas

El clorambucilo produce mielosupresión, además, puede causar erupción generalizada, náuseas y vómitos, no ocasiona alopecia. Con el melfalán ocurren náuseas y vómitos, se puede desarrollar una mielotoxicidad, infiltrados y fibrosis pulmonar.

Usos terapéuticos

El clorambucilo es utilizado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, linfomas no Hodgkinianos y en la macroglobulinemia de Waldenström. El melfalán tiene indicación para el mieloma múltiple, tiene efectividad en el carcinoma de ovarios, carcinoma de mama, linfomas y leucemia linfocítica crónica al igual que el clorambucilo. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 303)

Nitrosoureas

Los fármacos pertenecientes a este grupo son: la carmustina, la lomustina y la semustina. Estas moléculas son muy liposolubles y pueden cruzar la barrera hematoencefálica, se administran por vía oral a excepción de la carmustina que se administra por vía intravenosa. Asimismo, existe una nitrosourea natural llamada estreptozotocina, que posee mínimos efectos sobre la médula ósea. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 303)

Mecanismo de acción

Estas nitrosoureas pueden alquilar el ADN y cambamilar las proteínas intracelulares. De acuerdo con Flórez (2014), el mecanismo de acción de este grupo de fármacos consiste en:

Se descomponen espontáneamente en productos que son responsables de la acción citotóxica: iones cloroetildiazonio y cloroetilcarbonio, por un lado, e isocianato, por otro; los primeros tienen capacidad de alquilar grupos cloroetilo sobre unidades de citidilato y guanilato del ADN, y el isocianato también puede carbamilar proteínas enzimáticas relacionadas con la duplicación y la reparación del ADN y síntesis del ARN; aunque esta acción no parece esencial para la actividad antitumoral, ya que la estreptozotocina no la posee, en cambio puede ser causa de efectos tóxicos. (p. 925)

Características farmacocinéticas

La carmustina se administra por vía intravenosa a causa de la rápida metabolización que sufre cuando se suministra vía oral. La lomustina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de una a cuatro horas de ser administrada. La excreción urinaria es la principal vía de eliminación para estos fármacos.

Reacciones adversas

El principal efecto adverso de estos fármacos es la mielosupresión que ocasionan, afectando principalmente a las plaquetas y a los leucocitos; constantemente se presentan náuseas y vómitos y pueden producir insuficiencia renal, lesión hepática, irritación local y reacciones neurológicas. (Flórez, 2014, p. 925)

Usos terapéuticos

Debido a su alta lipofilicidad, se utilizan para tratamientos de tumores cerebrales, en la enfermedad de Hodgkin y en otros linfomas. La estreptozotocina es utilizada en tumores digestivos y en tumores endocrinos de origen gastrointestinal como en el cáncer de páncreas secretor de insulina. (Lorenzo et al., 2008, p. 978)

Tetrazinas

A este grupo de fármacos también se le conoce como alquilantes no tradicionales, entre estos se encuentran: dacarbazina y procarbazina. La dacarbazina se administra vía parenteral, su extravasación puede causar necrosis. La procarbazina se administra por vía oral, debido a que es una molécula muy lipofílica puede ingresar a la mayoría de células por difusión y encontrarse en el líquido cefaloraquídeo. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 303)

Mecanismo de acción

Katzung (2013, p. 942) indica que la dacarbazina se activa en el hígado por la N-desmetilación oxidativa a monometílico, este metabolito pasa a ser diazometano, el cual genera al ion metilcarbano, este último compuesto es el que posee la acción citotóxica y produce la alquilación de los ácidos nucleicos.

En el caso de la procarbazina, esta necesita activación metabólica, con el fin de formar los productos intermediarios con actividad alquilante. Este fármaco sufre un mecanismo oxidativo por el sistema de oxidasas para generar a la azoprocabazina y agua, además se forman otros tipos de metabolitos. Finalmente se produce la rotura de la cadena del ADN.

Características farmacocinéticas

La dacarbacina también se puede administrar de forma oral, pero su absorción por esta vía es muy parcial, se metaboliza en el hígado, su tiempo de vida media es de tres a cinco horas, los metabolitos citotóxicos que origina suelen eliminarse por el riñón en un 30%-50%.

La procarbazina cuando se administra por vía intravenosa presenta un tiempo de vida media de siete minutos; el metabolito azo y los isómeros alcanzan una concentración máxima a los 10-20 minutos, estas moléculas llegan al cerebro a los 10-30 minutos. (Flórez, 2014, p. 926)

Reacciones adversas

La dacarbazina produce mielosupresión moderada, existe la aparición de náuseas y vómitos en la mayoría de los pacientes, síntomas similares a los de influenza. Con el uso de procarbazina, es frecuente la aparición de leucopenia y trombocitopenia, puede producir esterilidad y trastornos gastrointestinales; la mielosupresión es dependiente de la dosis administrada, además puede llegar a causar hipertensión si existe presencia de agentes simpaticomiméticos. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 304)

Usos terapéuticos

Se utiliza la dacarbazina en tratamientos del melanoma, enfermedad de Hodgkin y en sarcomas de tejidos blandos. La procarbazina posee gran uso en la enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y tumores cerebrales en conjunto con otros medicamentos. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 304)

Derivados del platino

En esta clasificación se agrupan tres derivados del platino: el cisplatino, carboplatino y el oxilaplatino, representan una importante categoría de medicamentos en cuanto al tratamiento del cáncer. Flórez (2014) se refiere al cisplatino como “el primer derivado de la serie con gran eficacia antitumoral; los nuevos compuestos muestran menos toxicidad y un espectro y una resistencia diferentes”. (p. 927)

El cisplatino y el carboplatino son administrados vía intravenosa, a pesar de ser fármacos con actividades muy similares poseen una gran diferencia en su nivel de toxicidad.

Mecanismo de acción

Los derivados del platino actúan especialmente en la fase S del ciclo celular. El cisplatino entra por difusión y por transporte activo a la célula, sustituye sus dos átomos de cloro por moléculas de agua y pasa a formar un complejo con el ADN mediante enlaces cruzados, en el ataque nucleofílico el platino muestra propensión por la guanina, por lo que se forman enlaces de guanina-guanina o guanina-adenosina en la misma hebra de ADN.

Esto lleva a la inhibición de la replicación debido a que las cadenas no se pueden separar y a impedir la transcripción del ADN. El enlace platino-adenosina-guanina es una estructura tóxica que desata la apoptosis. (Flórez, 2014, p. 927)

Características farmacocinéticas

Tabla 8. Características farmacocinéticas del cisplatino y carboplatino.

	Cisplatino	Carboplatino
Tiempo de vida media	10-40 min	2,5-6 horas
Unión a proteína plasmática	Alta unión	Poca unión
Eliminación	Principalmente por riñón	Completamente por vía renal

Fuente: Flórez, 2014, p. 924

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas se deben a la toxicidad tan significativa que presenta el cisplatino, Benedí y Gómez (2006) mencionan como a causa del gran daño que producen, se deben tomar medidas para disminuir esa toxicidad.

El cisplatino tiene una toxicidad variada e importante. Es el fármaco antineoplásico más nefrotóxico, como se demuestra en el incremento de creatinina y de urea. Las lesiones renales consisten en esclerosis glomerular, fibrosis y necrosis tubular, lo que origina

hipomagnesia, hipocalcemia e hiponatremia. Es importante que el paciente esté bien hidratado y utilice manitol con el fin de reducir la toxicidad renal. (p. 64)

El cisplatino es el fármaco con mayor grado de emetogenicidad, que puede iniciar a las 1-2 horas de administrada la terapia y mantenerse hasta 48 horas. Presenta toxicidad neurológica dosis dependiente y la principal es la neuropatía periférica; ha presentado casos de ototoxicidad y mielotoxicidad, la cual se manifiesta por una modera leucopenia y trombocitopenia con relación con anemia. La nefrotoxicidad que presenta es el efecto primario de este fármaco.

El carboplatino conlleva a toxicidades menos graves que el cisplatino, presenta una menor nefrotoxicidad que el cisplatino por ser más soluble en agua y en raras ocasiones produce neurotoxicidad. Presenta toxicidad limitante de dosis con una marcada trombocitopenia.

El oxaliplatino puede causar principalmente neuropatía periférica en la mayoría de los pacientes cuando el fármaco se utiliza por un largo periodo, la neuropatía viene acompañada de parestesias y calambres. A pesar de estar tan relacionado con el cisplatino y el carboplatino, no presenta la nefrotoxicidad del cisplatino, ni la mielosupresión tan grave del carboplatino. (Lorenzo et al., 2008, p. 978)

Usos terapéuticos

La principal indicación del cisplatino es en el tratamiento de primera o de segunda línea en el carcinoma de ovario, se considera como una indicación en el carcinoma de pulmón, de células no pequeñas y microcítico, tiene efectividad en los tumores testiculares, en el cáncer esofagogástrico, cáncer de vejiga, carcinomas epidermoides de útero y de cabeza y cuello. El carboplatino se utiliza en pacientes con cáncer de ovario, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer testicular y cáncer de las vías urinarias.

La aplicación primordial del oxaliplatino es en el cáncer colorrectal como monodroga o en poliquimioterapia, en algunos casos se utiliza en canceres muy avanzados cuando ya se han utilizado otros derivados del platino y no han ejercido un buen efecto. (Benedí y Gómez, 2006, p. 64)

Alcaloides de la Vinca

En este grupo se encuentran la vinblastina y vincristina. Benedí y Gómez (2006) señalan que ambas son alcaloides que se extraen de la planta *Catharantus rose* conocida como vinca. Están

formadas por dos anillos llamados la vindolina y la catarantina y la diferencia entre ambas moléculas radica en la catarantina, la cual va a ocasionar diferencias en el espectro tumoral y en las propiedades farmacológicas de cada molécula. La vincristina posee un mecanismo de acción similar a la vinblastina, pero posee una toxicidad y un espectro distinto. (p. 42)

Mecanismo de acción

La molécula penetra la célula mediante un transportador, una vez dentro de la célula, interacciona de forma específica con la tubulina, los alcaloides se unen a las subunidades a y b de la tubulina y, como consecuencia, la tubulina no puede polimerizarse y formar los microtúbulos, los cuales intervienen en la formación del huso mitótico y en el transporte axonal de neurotransmiores. Finalmente, se produce una agregación de las estructuras microtubulares y se terminan desintegrando, interrumpiendo el ciclo celular en la etapa llamada metafase. (Flórez, 2014, p. 918)

Características farmacocinéticas

La vinblastina y vincristina son mayormente metabolizadas por el hígado y sus metabolitos se excretan por bilis y por las heces, solamente una pequeña parte (menos del 15%) se elimina por riñón. Tienen una cinética tricompartmental y presentan una mala absorción por vía gastrointestinal. La vincristina logra atravesar la barrera hematoencefálica, pero en menores concentraciones que las plasmáticas.

Reacciones adversas

Neurotoxicidad periférica, mayormente ocasionada con la vincristina, debido a que es un fármaco extremadamente tóxico. Otros efectos son: la pérdida de reflejos tendinosos en las extremidades inferiores, pérdida de fuerza muscular en las manos, los pies y parestesias. Se presenta disfunción de los pares craneales, con síntomas como disfonía, diplopía y parálisis facial. Algunos síntomas vegetativos suelen ser estreñimiento y dolor espástico.

Aplicaciones terapéuticas

La vinblastina es utilizada en el tratamiento de cánceres de células germinales como el cáncer testicular, en linfomas malignos, sarcoma de Kaposi y en neuroblastoma, su uso en cáncer de mama se

encuentra abandonado. La vincristina tiene eficacia en enfermedades como Hodgkin, leucemia linfoblástica y en otros tipos de leucemias. (Flórez, 2014, p.918)

Taxanos

En este grupo de fármacos se encuentra el paclitaxel y el docetaxel, ambos tienen acción antineoplásica de amplio espectro frente a tumores sólidos. El paclitaxel se extrae de la corteza del *Taxus brevifolia* mientras que el docetaxel es un derivado semisintético extraído de la corteza del *Taxus baccata*. Estos medicamentos han tenido un elevado nivel antitumoral en el tratamiento del cáncer de mama. (Benedí y Gómez, 2006, p. 43)

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de estas sustancias es opuesto al mecanismo de los alcaloides de la vinca, con este tipo de moléculas se busca la formación de los microtúbulos. La molécula se une con gran afinidad y específicamente en la subunidad β de la tubulina, ocasionando la formación de microtúbulos excesivamente estables y que carecen de flexibilidad esto lleva a una falla en el proceso de división celular para que finalmente ocurra una apoptosis. Floréz (2014) mencionan que “la actividad del docetaxel es unas 2,5 veces mayor que la del paclitaxel”. (p. 919)

Características farmacocinéticas

Tabla 9. Características farmacocinéticas del paclitaxel y el docetaxel

	Paclitaxel	Docetaxel
Unión a proteína plasmáticas	Intensamente	Fuertemente
Tiempo de vida media	5 y 55h (muy variable)	11h
Eliminación	Metabolismo hepático	Metabolismo hepático

Fuente: Floréz, 2014, p. 919.

Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad suelen presentarse en mayor medida con el uso del paclitaxel, las cuales se caracterizan por bradicardia, hipotensión, broncoconstricción, etc. las reacciones suelen ser cutáneas y leves, pero se debe mantener la atención para que no se comprometan las vías aéreas, para evitar estos efectos se administran corticoides y antihistamínicos. Algunos efectos tóxicos son alteraciones dérmicas, ungueales y arritmias cardíacas. Se pueden administrar cada semana o cada tres semanas, cuando se administra de forma trisemanal se disminuye la toxicidad hematológica. (Lorenzo et al., 2008, p. 978)

Tanto paclitaxel como docetaxel producen neutropenia, pero es más común con el uso del docetaxel, reportando más limitaciones en la dosificación con este fármaco. Cuando se administra cada tres semanas, la neutropenia tiende a ser más marcada, a que si se administrara cada semana; otros efectos del docetaxel son la alopecia y artromialgias.

Aplicaciones terapéuticas

El paclitaxel tiene aplicación en cánceres de mama, ovárico, gastroesofágico, prostático, vesical y de cabeza y cuello. El docetaxel presenta aplicaciones muy similares al paclitaxel, se utiliza en cánceres de mama, de próstata, en tumores de las vías aerodigestivas, como el tumor pulmonar no microcítico, esófago, gástrico, de cabeza y cuello. Cuando se administra con antraciclina aumenta el riesgo de mielosupresión, pero no se marca la cardiotoxicidad; por lo tanto, se pueden administrar conjuntamente. (Floréz, 2014, 920)

Antraciclina

Este grupo de antineoplásicos corresponden a los antibióticos, obtenidos a partir de un hongo con propiedades de alterar el crecimiento de las células. Los principales fármacos de esta familia son la doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona, el principal fármaco de esta familia es la doxorubicina y el primero en utilizarse fue la daunorrubicina. Todos son de administración intravenosa.

Mecanismo de acción

Lorenzo et al. (2008) indica que el mecanismo de acción de esta familia de fármacos parece ser múltiple y consiste en:

El anillo plano se intercala entre las bases de ADN y es estable gracias a la formación de uniones electrostáticas de las cadenas de aminoglucósidos (*intercalación entre bases del ADN*). Este proceso produce alteraciones de la replicación y de la transcripción proteica. Por otro lado, estos compuestos ocasionan una *inhibición de la topoisomerasa tipo II*, enzima encargada de mantener la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a rotura del ADN y alteraciones de los procesos de reparación (muerte celular). (p. 980)

Características farmacocinéticas

La doxorubicina se absorbe mal por vía oral y presenta dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, produce un metabolito más cardiotoxico y menos antitumoral que la doxorubicina, se elimina por bilis en un 40%-50% y por la orina en un 5%, el tiempo de vida media es de 26-28 horas.

La epirubicina se absorbe por vía oral entre un 20-30%, se elimina por la orina en un 10% y el tiempo de vida media es de 30-40 horas. La daunorrubicina se elimina por la orina en un 15%-25% y su tiempo de vida media es de 18-20 horas y de 25-30 horas. La idarrubicina atraviesa mejor la barrera hematoencefálica y su tiempo de vida media es de 13-26 y 38-60 horas. (Flórez, 2014, p. 930)

Reacciones adversas

Producen cardiomiopatías aguda y crónica limitantes de la dosis, la forma aguda causa arritmias y miocarditis; la forma crónica se relaciona con la formación de radicales libres que pueden causar insuficiencia cardíaca. Son mielosupresoras, según Maia et al. (2013, p. 176), la epirubicina es un análogo estructural de la doxorubicina y presenta la ventaja de causar menos toxicidad cardíaca.

Usos terapéuticos

Doxorrubicina: se utiliza en muchos esquemas combinados, tiene una actividad clínica importante en neoplasias malignas de mama, ovarios, testículos, tiroides, estómago, vejiga y pulmón. Tiene actividad en neoplasias hematológicas como leucemia linfoblástica aguda, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, y cánceres tiroideos.

Daunorrubicina: se utiliza para tratar leucemias linfocítica aguda y la tipo mielógena.

Epirubicina: utilizar en cáncer de mama en el tipo metastásico y, en etapa inicial, presenta actividad en cáncer gastroesofágico.

Mitoxantrona: para tratar cáncer de próstata avanzado, cáncer de mama y linfomas no hodgkinianos. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 308)

Fármacos antimetabolitos

El fármaco más popular de este grupo es el metotrexato. Rosenfeld y Loose (2015) indican algunas características generales de este grupo de fármacos: los antimetabolitos son medicamentos que actúan específicamente en la fase S del ciclo celular, además son análogos estructurales de metabolitos que impiden el proceso de síntesis de ADN. La toxicidad limitante de este grupo de fármacos es la mielosupresión. (p. 304)

Metotrexato

Es un análogo del ácido fólico, se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular o intratecal. Se transporta al interior de la célula por medio de transportadores de folato, atraviesa en poca medida la barrera hematoencefálica al menos de que la dosis sea muy alta.

Mecanismo de acción

El metotrexato inhibe a la reductasa de dihidrofolato (DHFR) interfiriendo en la síntesis de tetrahidrofolato (THF), este THF sirve de transportador de un carbono clave para los procesos enzimáticos que interviene en la síntesis de purina, aminoácidos y metionina, la inhibición de estos procesos interfiere con la formación del ADN y proteínas importantes de la célula de forma indirecta. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 304-306)

Reacciones adversas

Puede causar mielosupresión, neutropenia y trombocitopenia, otros efectos frecuentes son la alopecia, mucositis, diarrea y cefalea. El rescate con leucovorin se utiliza cuando el tratamiento con metotrexato es en altas dosis, de esta forma se rescatan células normales de los efectos tóxicos del medicamento, también se utiliza cuando hay sobredosis accidentales del fármaco, la leucovorin causa problemas gastrointestinales graves. (Katzung, 2013, pp. 944-946)

Efectos terapéuticos

Se utiliza principalmente para tratar la leucemia linfoblástica aguda infantil, en linfomas no Hodgkin, tumor trofoblástico, sarcoma osteogénico y para tratar el cáncer de mama y de ovario. (Lorenzo et al., 2008, p. 985)

Pemetrexed

Es un antifolato del grupo de la pirrolopirimidina que posee actividad en la fase S del ciclo celular, al igual que el metotrexato es transportado al interior de la célula mediante transportadores de folato, de acuerdo a su mecanismo la principal acción es inhibir la sintetasa de timidilato. El uso terapéutico es en combinación con el cisplatino para usarse como tratamiento de primera línea en el cáncer de pulmón no microcítico.

Algunas reacciones adversas que presenta son: mucositis, edema de manos y pies, la mielosupresión es el principal efecto adverso limitante de la dosis. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 306)

5-fluorouracilo (5-FU)

Necesita de activación, ya que es inactivo en su forma original, se administrado por vía intravenosa, la mayoría de veces, la actividad clínica es dependiente del esquema clínico empleado y puede ser desintegrado muy rápidamente por la deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD) presente en un 5% de los pacientes con cáncer, por esta causa se observan efectos tóxicos graves como mielosupresión y neurotoxicidad. El tiempo de vida media es de 10-15 minutos. (Katzung, 2013, p. 946)

Mecanismo de acción

Según Katzung (2013), el mecanismo de acción de estos fármacos es de la siguiente forma:

Uno de estos metabolitos, el 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), forma un complejo ternario en forma covalente con la enzima sintetasa de timidilato y el folato reducido 5,10-metilenetetrahidrofolato, una reacción decisión para la síntesis de novo de timidilato. Esto produce la inhibición de la síntesis de DNA a través de la “muerte sin timina” (p. 946)

Reacciones adversas

El efecto principal es la mielosupresión, y otros efectos gastrointestinales como diarrea y mucositis; también se presenta la alopecia y manifestaciones neurológicas. Lorenzo et al. (2008) destaca que la toxicidad gastrointestinal es dosis dependiente, otros efectos son la cardiotoxicidad y las alteraciones dermatológicas como la hiperpigmentación, fotosensibilidad, etc. (p. 987)

Usos terapéuticos

Su principal uso es en carcinomas sólidos, como el colorrectal; también se utiliza en cáncer de mama, páncreas, hígado y otros. La aplicación tópica de este fármaco es en casos de queratosis premalignas y los carcinomas de células basales superficiales. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 306)

Capecitabina

Es un profármaco que, una vez ingerido, se transforma en 5-FU en el organismo, se utiliza de forma oral en el tratamiento del cáncer de mama, ya sea individual o combinado, otra indicación es el cáncer de colon en etapa II Y III como tratamiento coadyuvante y en el cáncer de colon metastásico como tratamiento individual. Entre los efectos adversos se encuentran náuseas, vómito, mucositis, diarrea y se observa, principalmente, síndrome de mano y pie y mielosupresión. (Katzung, 2013, p. 947)

Gemcitabina

Se administra por vía intravenosa, es un antagonista de pirimidina que inhibe la síntesis de ADN por medio de la terminación de la cadena y otros mecanismos. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 307)

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción mencionado por Flórez (2014) es:

Penetra en las células mejor que la citarabina y tiene mayor afinidad por las enzimas. En el organismo se convierte en el correspondiente difosfato que inhibe la actividad de la ribonucleotido reductasa (al igual que la hidroxiaurea) y la producción de los correspondientes nucleótidos, y en el trifosfato que, al competir con el CTP en la incorporación al ADN, inhibe su síntesis. (p. 916)

Farmacocinética

Es eliminada con mayor velocidad en los varones, con un tiempo de vida media de 42-79 minutos; en las mujeres el tiempo de vida media es de 49-94 minutos, los jóvenes también la eliminan con mayor velocidad que los ancianos. Se metaboliza en el hígado casi por completo y por la orina solamente se excreta un 10%.

Reacciones adversas

Molestias gastrointestinales como náuseas, vómito, diarrea y mucositis, erupciones y otros trastornos cutáneos, somnolencia y edema, se ha descubierto la aparición de hipotensión, fallo cardíaco, broncoespasmo con disnea proteinuria con hematuria.

Usos terapéuticos

Se utiliza en casos de carcinoma de páncreas, cáncer avanzado de mama, cáncer de pulmón no microcítico y en el carcinoma de vejiga. (Flórez, 2014, p. 916)

Citarabina

La citarabina (ara-C) es un antagonista de pirimidina, específico de la fase S del ciclo celular, se administra por vía intravenosa debido a su mala absorción después de la administración oral. Según Katzung (2013) el mecanismo de acción, efectos secundarios e indicación son:

Mecanismo de acción

El ara-C es transformado por la cinasa de desoxicitidina en 5'-mononucleotido (ara-CMP). El ara-CMP se metaboliza para formar los metabolitos de difosfato y trifosfato y se cree que el trifosfato de ara-CTP es el principal metabolito citotóxico de este fármaco. El ara-CTP inhibe de forma competitiva la polimerasa- α y a la polimerasa- β del ADN impidiendo la síntesis y la reparación del ADN.

Reacciones adversas

Mielosupresión, leucopenia grave, trombocitopenia, anemia y trastornos gastrointestinales como mucositis, náuseas y vómito.

Usos terapéuticos

No presenta actividad frente a tumores sólidos, su actividad es exclusivamente para neoplasias malignas hematológicas como la leucemia mielógena y linfomas no hodgkinianos. (p. 947)

Otros compuestos

En el siguiente apartado existen gran variedad de fármacos, pero solamente se revisarán los que tienen uso en el cáncer de mama.

Trastuzumab

Flórez (2014) mencionan “El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que reconoce un receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano (EGF): el receptor de tipo 2, o HER2” este tipo de receptor se sobreexpresa en 25 a 30% de los cánceres mamarios. La expresión de esta proteína se relaciona con menor supervivencia, por una forma más agresiva de la enfermedad. (p. 933)

Se utiliza solo o en conjunto con otros fármacos, por ejemplo, paclitaxel y adriamicina; se administra por vía intravenosa y ejerce dos funciones disminuir la actividad proliferativa del tumor y aumentar la quimioterapia.

Mecanismo de acción

El trastuzumab se fija a un dominio de porción extracelular del HER, allí obstaculiza la dimerización de HER2, aumenta la endocitosis del receptor e impide la activación del dominio tirosinasa, aparte de lo anterior este fármaco también realiza otras acciones como impedir que ;a proteína en su forma integral se convierta en otra proteína sin fracción extracelular accesible al anticuerpo , como último mecanismo, facilita la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y esto lleva a la muerte celular. El efecto neto es una detención del ciclo celular por la citotoxicidad mediada por anticuerpos. (Flórez, 2014, p. 934)

Reacciones adversas

Cuando se administra como único tratamiento, puede ocurrir un leve cuadro febrícula y artromialgia, puede afectar la contractibilidad cardiaca, cuando se administra con los isostáticos tradicionales puede aparecer insuficiencia cardiaca. No se considera la administración de trastuzumab con antraciclinas a causa de la cardiotoxicidad. (Lorenzo et al., 2008, p. 934)

Los efectos secundarios más frecuentes son los cambios hematológicos y la diarrea.

Usos terapéuticos

Este fármaco se emplea en los cánceres mamarios metastásicos positivos para HER2/neu en combinación con el paclitaxel, aunque en los casos donde el tratamiento ideal no tuvo respuesta se puede hacer uso del trastuzumab. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 311)

Shrim, García, Maxwell, Farine y Koren (2008) mencionan que, según estudios, la terapia con trastuzumab durante el embarazo no demostró malformaciones en los fetos, pero sí causó anhidramnios; por lo tanto, las embarazadas deben ser monitoreadas si utilizan esta terapia. (p. 32)

Reguladores selectivos del receptor de estrógenos

En esta clasificación se agrupan tres agentes: el tamoxifeno, toremifeno y el raloxifeno.

Mecanismo de acción

Tamoxifeno y toremifeno interfieren con la unión del estradiol a su receptor de forma parcial y específica, de esta forma se inhiben el cáncer de mama invasivo, pero no impiden que el estradiol realice su función en el hueso, mientras tanto, el raloxifeno realiza en la mama una acción más preventiva que antitumoral. (Flórez, 2014, p. 932)

Reacciones adversas

El principal efecto adverso del tamoxifeno son náuseas moderadas, vómitos y sofoco, a largo plazo puede causar efectos potenciales cáncer endometrial y trombosis.

Usos terapéuticos

Son utilizados en el tratamiento del cáncer de mama y tienen un comportamiento como antagonistas de los receptores de estrógenos. El tamoxifeno y el toremifeno se usan en mujeres posmenopáusicas o que se encuentran en recuperación de un cáncer de mama metastásico, el tamoxifeno y raloxifeno también se puede utilizar en profilaxis en las mujeres que poseen un alto riesgo de cáncer de mama; entre sus principales efectos adversos se encuentran las náuseas, los vómitos, sofocos y la trombosis a largo plazo. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 312)

Katzung (2013) recomienda la administración del tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas, ya sea solo o en conjunto con la quimioterapia, por cinco años de forma continua después de una resección quirúrgica, la administración por más tiempo no ha demostrado un mayor beneficio.

Cuando se utiliza el tamoxifeno como coadyuvante en mujeres posmenopáusicas, este demuestra gran utilidad en el cáncer de mama de etapa 1, estas pacientes tienen menor riesgo de repetir la enfermedad después del tratamiento quirúrgico (p. 958)

Inhibidores de la aromatasa

Hoy se utilizan tres tipos: el anastrozol, letrozol y el exemestano.

El anastrozol y letrozol inhiben de forma reversible a la aromatasa y el exemestano inhibe la aromatasa de manera irreversible.

Son utilizados como adyuvantes en mujeres posmenopáusicas con cáncer mamario HER2 positivo. Estos fármacos bloquean la transformación de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos como el adiposo y la glándula mamaria. Algunos efectos adversos de estos fármacos son los sofocos, síntomas vasomotores, osteopenia y osteoporosis. (Rosenfeld y Loose, 2015, p. 312)

Algunas combinaciones comunes que se utilizan en poliquimioterapia se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Esquemas combinados

ABVD	Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbazina	Linfoma de Hodgkin
-------------	---	--------------------

BEP	Bleomicina, etopósido, platino (cisplatino)	Cáncer testicular
CHOP	Ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), vincristina, prednisona	Linfoma no Hodgkin
CAF	Ciclofosfamida, adriamicina (doxorubicina, 5-FU	Cáncer mamario
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, 5-FU	Cáncer mamario
FOLFOX	5-FU, oxaliplatino, leucovorina	Cáncer colorrectal
MOPP	Mecloretamina, vincristina, prednisona, procarbazona	Linfoma de Hodgkin
MVAC	Metotrexato, vinblastina, adriamicina, cisplatino	Cáncer vesical
R-CHOP	Rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), vincristina, prednisona	Linfoma no Hodgkin
PVB	Platino (cisplatino), vinblastina, bleomicina	Cáncer testicular
VAD	Vincristina, adriamicina (doxorubicina), dexametasona	Mieloma múltiple

Fuente: Rosenfeld y Loose, 2015, p. 302.

Tratamiento para el cáncer de mama

Según Katzung (2013), los avances en el tratamiento del cáncer de mama se han logrado gracias al diagnóstico por exploración mamaria realizada por las pacientes y a los centros de detección, además del tratamiento con quimioterapia como complemento en los procesos quirúrgicos y la radioterapia.

Etapa I

En esta categoría entran los tumores primarios pequeños y los que tienen resultados negativos en cuanto a la presencia de ganglios linfáticos axilares, se controlan solo con tratamiento quirúrgico y un 80% son curables. Según varios estudios clínicos, para la etapa I en mujeres premenopáusicas la quimioterapia coadyuvante presenta grandes beneficios y en mujeres posmenopáusicas la terapia con tamoxifeno exhibe un buen pronóstico.

Etapa II

Los resultados histopatológicos positivos para ganglios linfáticos, revelan la posibilidad de micrometástasis, la quimioterapia coadyuvante en el posoperatorio puede ser el protocolo CMF (ver Tabla 10) o el protocolo FAC (fluorouracilo + doxirrubicina + ciclofosfamida) ambos protocolos han demostrado el aumento de la supervivencia. Otros esquemas alternativos son cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida y seis ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC).

En mujeres con cáncer de mama y con sobreexpresión de HER2, la adición del trastuzumab a la terapia coadyuvante de antraciclina y taxanos presenta un beneficio a las pacientes y aumento de la supervivencia.

Etapa III y Etapa IV

Se encuentran aprobados anastrozol y letrozol como tratamiento de primera opción en mujeres con cáncer de mama avanzado que sean positivos para receptores de hormonas. El anastrozol, letrozol y el exemestano están aprobados como segunda opción de tratamiento, después del tratamiento con tamoxifeno. Para tumores con sobreexpresión del receptor de superficie HER2/neu está disponible el trastuzumab individual o en combinación con quimioterapia citotóxica. (pp. 958-959)

Guía NCCN para tratamiento de cáncer de mama

Según la guía National Comprehensive Cancer Network [NCCN] (2015), los tratamientos utilizados según la etapa del cáncer son:

Carcinoma ductual, lobular, mixto o con metástasis, es positivo para receptor de estrógenos o de progesterona con presencia de HER2 positivo se utiliza: la terapia “tratamiento adyuvante sistémico-receptores hormonales positivo - positivo para HER2”

- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos de 2 mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pN0, se utiliza: terapia endocrina adyuvante + quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos de 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pN1mi, se utiliza: terapia endocrina adyuvante o quimioterapia adyuvante con trastuzumab seguido se terapia endocrina.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos de 2mm, además el tumor mide entre 0,6-1,0cm, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide más de 1cm, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es positivo con presencia de nódulos y con una o más metástasis con un área de extensión mayor 2mm de nódulos axilares linfáticos, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más quimioterapia adyuvante con trastuzumab.

Carcinoma ductual, lobular, mixto o con metástasis, es positivo para receptor de estrógenos o de progesterona con presencia de HER2 negativo, se utiliza: la terapia “tratamiento adyuvante sistémico-receptores hormonales positivo – negativo para HER2”

- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pN0, se utiliza: terapia endocrina adyuvante.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pie, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más quimioterapia adyuvante.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide más de 0,5 cm, además el tumor mide más de 0,5 cm se considera el ensayo PCR para el gen 21:
 - Si no se hace, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más menos quimioterapia adyuvante.
 - Si tiene un bajo puntaje de recurrencia <18, se utiliza: quimioterapia endocrina adyuvante.

- Si tiene un puntaje intermedio de recurrencia 18-30, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más menos quimioterapia adyuvante.
- Si tiene un alto puntaje de recurrencia ≥ 31 , se utiliza: terapia endocrina adyuvante más quimioterapia adyuvante.
- Si el tumor es positivo para la presencia de nódulos y con una o más metástasis con un área de extensión mayor 2mm de nódulos axilares linfáticos, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más quimioterapia adyuvante.

Carcinoma ductual, lobulillar, mixto o con metástasis, es negativo para receptor de estrógenos y de progesterona con presencia de HER2 positivo, se utiliza: la terapia “tratamiento adyuvante sistémico- receptores hormonales negativos – enfermedad positiva para HER2”

- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pN0, se utiliza: se considera la quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pNmi, se utiliza: se considera la quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide entre 0,6-1 cm se utiliza: considerar la quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2 mm, además el tumor mide más de 1 cm se utiliza: quimioterapia adyuvante con trastuzumab.
- Si el tumor es positivo a la presencia de nódulos y con una o más metástasis con un área de extensión mayor 2 mm y uno o más nódulos axilares linfáticos, se utiliza: quimioterapia adyuvante con trastuzumab.

Carcinoma ductual, lobulillar, mixto o con metástasis, es negativo para receptor de estrógenos y de progesterona con presencia de HER2 negativo, se utiliza: la terapia “tratamiento adyuvante sistémico- receptores hormonales negativos – negativo para HER2”

- Si el tumor es pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pN0, se utiliza: No usar terapia adyuvante.
- Si el tumor es pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos o igual de 0,5 cm o es microinvasivo y es pN1mi, se utiliza: considerar la terapia adyuvante.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide entre 0,6-1 cm, se utiliza: considerar la terapia adyuvante.
- Si el tumor es un pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide entre más de 1 cm se utiliza: quimioterapia adyuvante.
- Si el tumor es positivo a la presencia de nódulos y con una o más metástasis con un área de extensión mayor 2mm y uno o más nódulos axilares linfáticos, se utiliza: quimioterapia adyuvante con trastuzumab.

Carcinoma tubular o mucinoso positivo para receptor de estrógenos, de progesterona o un carcinoma tubular o mucinoso negativo para receptor de estrógenos y de progesterona, utilizar: “tratamiento adyuvante sistémico- histología favorable”

Tumor positivo a receptor de estrógenos y/o positivo a receptor de progesterona.

- Si el tumor es pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide menos de 1, se utiliza: No usar terapia adyuvante.
- Si el tumor es pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide entre 1-2,9 cm, se utiliza: considerar terapia endocrina adyuvante.
- Si el tumor es pT1, pT2 o pT3 y No es pN0 o pN1mi y la metástasis del nódulo axilar mide menos o igual a 2mm, además el tumor mide mayor o igual a 3 cm, se utiliza: terapia endocrina adyuvante.
- Si el tumor es positivo a la presencia de nódulos y con una o más metástasis con un área de extensión mayor 2mm y uno o más nódulos axilares linfáticos, se utiliza: terapia endocrina adyuvante más menos quimioterapia adyuvante.

En el tumor negativo a receptor de estrógenos y negativo a receptor de progesterona, hay que repetir la determinación del estado de los receptores de estrógenos y de progesterona.

Si la determinación da positivo para el receptor de estrógenos o positivo para el receptor de progesterona, se utiliza: la vía descrita anteriormente

Si la determinación da negativo para el receptor de estrógenos y negativo para el receptor de progesterona, se utiliza: seguir el tratamiento usual para el cáncer de mama.

Tratamiento para cáncer de mama durante el embarazo.

El tratamiento contra el cáncer de mama en el embarazo se plantea las mismas metas que en una mujer no embarazada, evitar la diseminación y controlar localmente al cáncer. En el siguiente apartado se tomarán como referencia los autores Torres y Prada (2011).

La cirugía ha demostrado seguridad cuando se realiza durante la gestación, la mastectomía radical modificada como la cirugía con conservación de la mama son aceptadas en cualquier trimestre del embarazo; sin embargo, al estar contraindicada la radioterapia, la cirugía conservadora no se recomienda si el diagnóstico se realizó en los primeros meses del embarazo, por temor a la recurrencia de la enfermedad y no haber aplicado la radioterapia después de la cirugía; por este motivo, la cirugía conservadora de la mama solo se permite si el diagnóstico de la enfermedad fue en el segundo y tercer trimestre del embarazo y, de esta forma, aplicar radioterapia en el posparto. (p. 287)

La radioterapia está contraindicada durante el embarazo, se puede recomendar su uso en el posparto. Algunas consecuencias de la radiación son: pérdida del embarazo, teratogénesis, disminución del crecimiento intrauterino, retraso mental y carcinogénesis en los primeros años del niño.

Con respecto a la quimioterapia, su efectividad depende del inicio rápido al tratamiento. En el caso de mujeres embarazadas, la terapia se debe retrasar hasta un momento de mayor seguridad para el feto, la organogénesis se da entre la tercera y décima semanas del embarazo, por lo tanto, la aplicación de quimioterapia durante el primer trimestre no es recomendable. (p. 288)

El riesgo de malformaciones por la aplicación de quimioterapia en el primer trimestre del embarazo se encuentra entre un 14% y 19%, mientras que, en el segundo y tercer trimestres del embarazo, es de 1,3% y 3,8%.

El momento donde se aplique la quimioterapia depende del estadio del tumor; asimismo, la madre debe conocer los riesgos de atrasar la quimioterapia o tomar la decisión de interrumpir el embarazo. Los medicamentos utilizados son similares a los utilizados en mujeres no embarazadas, pero a causa de los cambios fisiológicos durante el embarazo, la farmacocinética de los fármacos puede variar, como el efecto terapéutico y el grado de toxicidad. La dosis debe ser calculada de acuerdo al peso y a la superficie corporal materna. (p. 288)

La terapia hormonal no es recomendable durante el embarazo, un ejemplo de esto es el uso del tamoxifeno en el cáncer de mama. Ese fármaco posee un efecto tóxico potencial durante la gestación, de igual manera, se puede considerar una falla con este medicamento, debido a los elevados niveles de estrógenos que mantienen a los receptores ocupados y que pueden bloquear el efecto antagonista del tamoxifeno. (p. 288-289)

En el estudio *Breast cancer during pregnancy and chemotherapy a systematic review*, se menciona por Maia et al. (2013) que la mayoría de drogas utilizadas en quimioterapia son de categoría D, lo que significa que estas poseen un alto potencial dañino para el feto, pero la necesidad de un tratamiento justifica la utilización de estas terapias. (p. 176)

Guía NCCN para tratar el cáncer de mama durante el embarazo

Según la guía NCCN (2015), para una mujer embarazada y diagnosticada con cáncer de mama sin metástasis, se siguen los siguientes lineamientos.

Para el diagnóstico, en el primer trimestre no se aplica tratamiento terapéutico, se continúa con el embarazo y se puede realizar mastectomía y estadificación axilar; como tratamiento adyuvante se inicia la quimioterapia adyuvante en el segundo trimestre del embarazo y se puede emplear radioterapia adyuvante en el posparto y terapia endocrina adyuvante en el posparto.

El diagnóstico en el segundo trimestre del embarazo/inicios del tercero permite realizar mastectomía o cirugía conservadora de la mama más estadificación axilar; como tratamiento adyuvante, se comienza a administrar quimioterapia adyuvante, además de radioterapia adyuvante en el posparto y terapia endocrina adyuvante en el posparto.

Otra opción durante el segundo trimestre del embarazo sería administrar quimioterapia neoadyuvante, mastectomía o cirugía conservadora de mama más estadificación axilar posparto y,

como tratamiento adyuvante, radioterapia adyuvante en el posparto y terapia endocrina adyuvante en el posparto.

El diagnóstico en el último trimestre del embarazo se puede realizar mastectomía o cirugía conservadora de la mama más estadificación axilar; como tratamiento adyuvante se administra quimioterapia adyuvante, radioterapia adyuvante en el posparto y terapia endocrina adyuvante en el posparto.

Embarazo

Según la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2018), el embarazo se define como “los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer”. El signo más característico de este estado es la ausencia de menstruación y se mide en tiempo de “edad gestacional”, la cual inicia el primer día del último periodo menstrual.

Tal como Gil Almira (2008, párr. 44-45) menciona, el cálculo para la edad gestacional es complicado, desde el punto de vista de los biólogos, el embarazo comienza en el momento de la fecundación; sin embargo, el cálculo para determinar ese momento se hace sumamente complicado, por lo tanto, se determinó que el comienzo del embarazo es a partir del primer día de la última menstruación y termina hasta el momento del parto. En este tiempo transcurren 280 días, que equivalen a 40 semanas, a nueve meses solares (meses calendario) y 10 meses lunares (28 días)

Los principales componentes del embarazo, que son vitales en la comunicación de la madre con el bebé, corresponden a la placenta y al cordón umbilical; el líquido amniótico es una sustancia que crea el ambiente adecuado para el niño y, además, cumple funciones de intercambio.

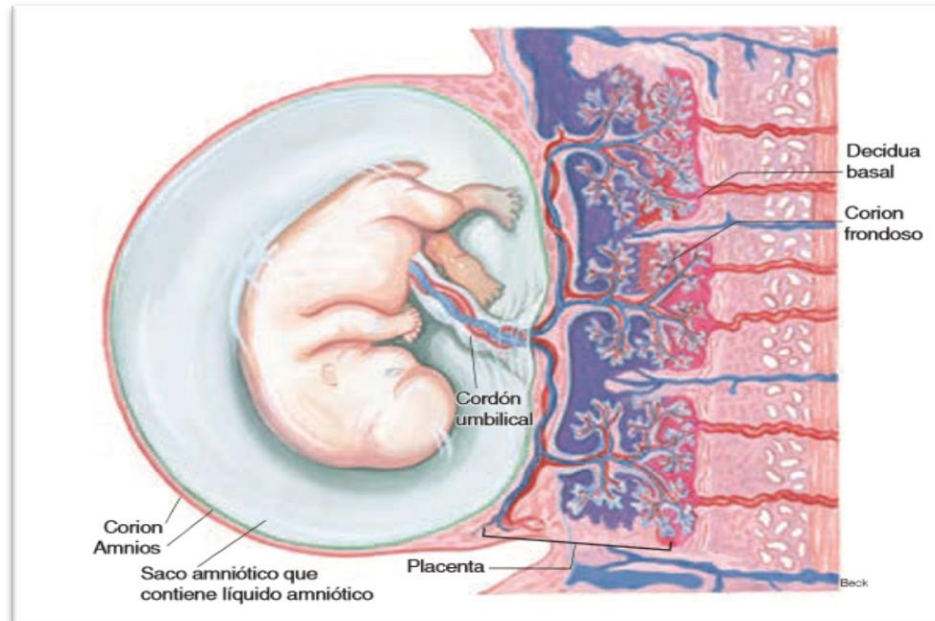
Placenta

Según Guyton y Hall (2006), la principal función de la placenta es “lograr la difusión de los productos nutritivos y del oxígeno desde la sangre de la madre hasta la sangre del feto y la difusión de los productos de desecho del feto desde éste a la madre.” (p. 1030)

En las primeras semanas de embarazo, la nutrición viene de la digestión trofoblástica y, después de la octava-décima semana, la nutrición se realiza a través de la membrana placentaria, sustancias y

nutrientes atraviesan la membrana placentaria, principalmente por difusión. En la Figura 6 se contempla cómo es la unión placentaria con el feto.

Figura 6. Placenta conectada al feto por medio del cordón umbilical



Fuente: Ira, 2011, p. 736.

Funciones de la placenta

Las funciones que lleva a cabo la placenta son de suma importancia para desarrollar el feto, entre estas se encuentran:

- Metabolismo elevado.
- Intercambio de gases y otras moléculas entre la sangre materna y fetal.
- Secreción de hormonas esteroideas y proteínicas.

Función metabólica de la placenta

La función metabólica comprende la síntesis de colesterol, ácidos grasos y glucógeno para ser utilizados como fuente de energía en el desarrollo del feto. Posee una tasa metabólica muy alta con una mayor producción de proteínas que el hígado.

Ira (2011) menciona que “la placenta produce una gran variedad de enzimas capaces de convertir las hormonas y los fármacos exógenos en moléculas menos activas. De esta manera las moléculas potencialmente peligrosas presentes en la sangre materna a menudo se evita que lesionen al feto.” (p. 737)

Intercambio de gases y nutrientes entre la madre y el feto

El oxígeno ingresa por medio de difusión simple a una presión de 20 mmHg, mientras que el dióxido de carbono formado por el feto se elimina hacia la madre. Con respecto a los nutrientes, el feto necesita la difusión de glucosa en una cantidad parecida a la que posee la madre; además, ácidos grasos y otras sustancias como sodio, potasio, cloro también difunden hacia el feto.

De acuerdo con Rojas (2011, pp. 37-39), la membrana de la placenta es selectiva, esto quiere decir que solo permite que ciertas sustancias la atraviesen. Algunos mecanismos de transporte que tiene son los siguientes.

Difusión simple

Este tipo de transporte se da desde un lugar de mayor concentración a uno de menor concentración, en esta situación las sustancias van desde la sangre de la madre hacia la sangre del feto. Este proceso no necesita de energía para realizarse. Los gases y algunos fármacos utilizan este tipo de transporte en la placenta.

Difusión facilitada

Consiste en un tipo de transporte que requiere de la ayuda de una proteína transportadora para mover a las sustancias. Para hacer más factible este proceso, se requiere que las sustancias sean de un bajo peso molecular, muy liposolubles y con una carga eléctrica mínima.

Escurrecimiento

El escurrecimiento es cuando la membrana placentaria sufre de un desgarro y deja pasar células intactas por las roturas microscópicas, es más común que sea del feto a la madre, debido a la presión que hay en esa zona.

Transporte activo

Se caracteriza por ser en contra del gradiente de concentración y requiere de energía para mover los solutos y llevar a cabo el proceso, un caso de esto es cuando existe una mayor cantidad de aminoácidos en el feto que en la madre.

Pinocitosis

Este proceso permite el paso de grandes moléculas a través de la membrana placentaria, las moléculas sufren una invaginación en la membrana y son transferidas al lugar opuesto. La membrana forma un tipo de vesícula hacia el interior y se ha detectado que las proyecciones de la invaginación pueden ser pseudopódicas de la capa citotrofoblástica.

Secreción de hormonas esteroides y proteínicas

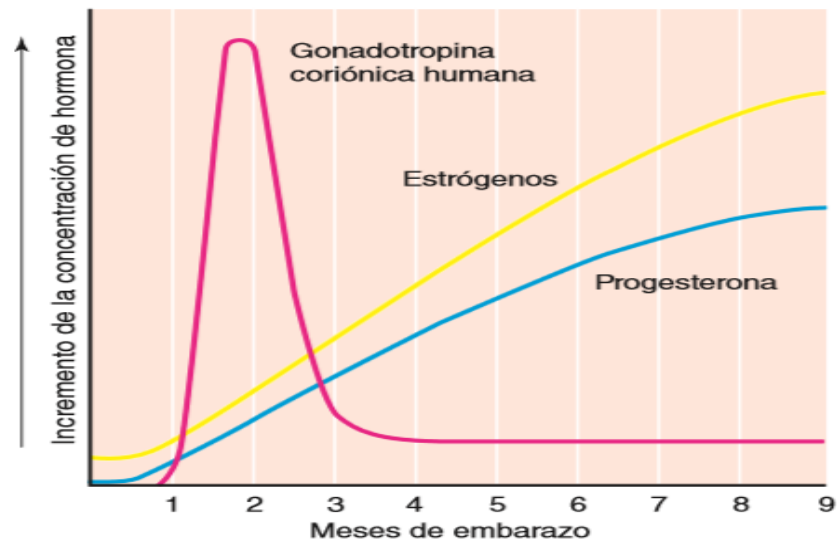
Existen cuatro tipos de hormonas esenciales en el transcurso del embarazo, estas son: la gonadotropina coriónica humana, los estrógenos, la progesterona y la somatomamotropina coriónica humana.

Gonadotropina coriónica humana

De acuerdo con Guyton y Hall (2009), la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glucoproteína secretada por los tejidos del embrión durante el primer trimestre del embarazo y, luego, pasa a ser secretada por la placenta. Una de las funciones de esta glucoproteína es evitar la menstruación e impedir el rechazo inmunitario del embrión, además de mantener el endometrio en crecimiento y con grandes cantidades de nutrientes para evitar el desprendimiento de este.

En las primeras semanas de embarazo, los niveles de hCG se encuentran altos y aproximadamente por la semana 10 de embarazo estos niveles comienzan a disminuir (ver Figura 7).

Figura 7. Secreción de hCG



Fuente: Ira, 2011, p. 734.

Estrógenos.

La placenta secreta grandes cantidades de estrógenos y progesterona por el resto del embarazo, para la síntesis de aquellos se necesitan esteroides que son tomados de la circulación de la madre, propiamente de la glándula suprarrenal; otra parte de ellos es adquirida del feto.

Guyton y Hall (2006, p. 1033) mencionan algunas funciones de los estrógenos durante el embarazo:

- Aumento del útero gestante.
- Aumento del tamaño de las mamas.
- Aumento de los genitales externos de la madre.
- Relajación de los ligamentos pélvicos de la madre para facilitar el paso del feto durante el parto.

Progesterona

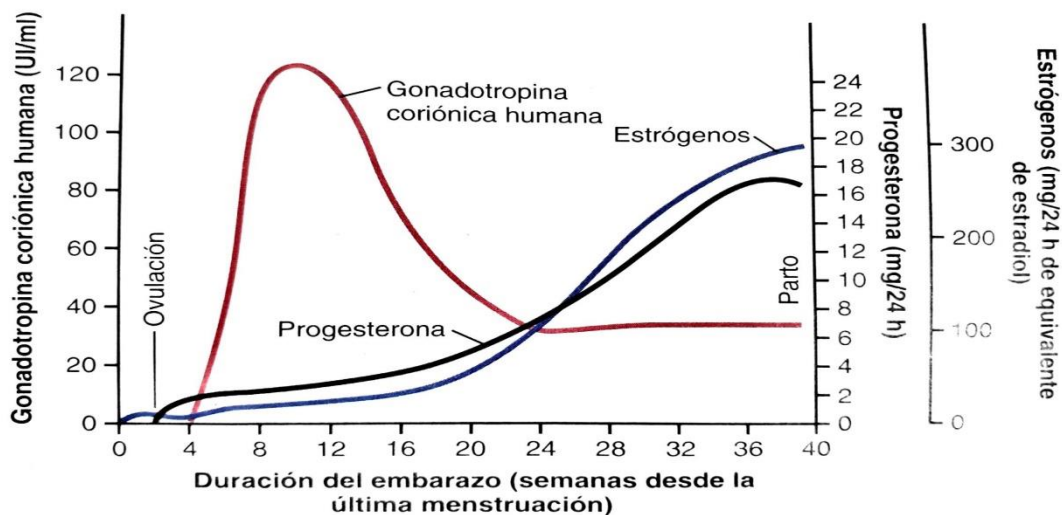
Es también una hormona secretada por la placenta, después de la quinta semana de embarazo, pero al inicio de la gestación, es secretada por el cuerpo lúteo. Necesita de precursores para su síntesis igual a lo que sucede con la producción de los estrógenos y posee una importancia igual a la de los

estrógenos en todo el proceso del embarazo. Entre las principales funciones de esta hormona, mencionadas por Guyton y Hall (2006), son:

- Promueve el desarrollo de las células deciduales en el endometrio, estas células se encargan de la nutrición del embrión.
- Reduce la contractibilidad del útero para que no se produzcan contracciones que puedan inducir a un aborto espontáneo.
- Contribuye al desarrollo del producto de la concepción, brindando sustancias nutritivas necesarias para el desarrollo del embrión.
- Durante el embarazo ayuda a los estrógenos a preparar las mamas a la lactancia. (p. 1033)

Los niveles de gonadotropina coriónica humana cambian en el transcurso del embarazo, estos son mayores al inicio y disminuyen después de los primeros meses. Por otro lado, los niveles de progesterona y estrógenos son bajos al inicio, pero aumentan conforme se acercan al final del embarazo (ver Figura 8)

Figura 8. Velocidades de secreción de estrógenos, progesterona y gonadotropina coriónica humana



Fuente: Guyton y Hall, 2011, p. 1007.

Somatomamotropina coriónica humana

La hormona somatomamotropina coriónica humana (hCS) es secretada por la placenta, posee varias funciones, entre las principales está disminuir la utilización de glucosa y la sensibilidad a la

insulina en el organismo de la madre, para que el feto disponga y haga uso de esa glucosa y obtenga la energía necesaria.

Se encarga de la lipólisis y, con esto, el aumento de la concentración de lípidos en el plasma produce poliuria, lo que causa deshidratación y sed en la madre. Presenta una similitud con la hormona del crecimiento con respecto a sus funciones como el depósito de proteínas en los tejidos y en cuanto a su estructura son muy parecidas. (Guyton y Hall, 2006, p. 1033)

Líquido amniótico

Es el líquido que protege al embrión o feto durante el embarazo y se encuentra contenido en el saco amniótico; sirve de protección frente a lesiones que puedan ocurrir y mantiene una temperatura constante e ideal. Contiene células del feto, la placenta y el saco amniótico y la concentración varía en dependencia de la orina del feto.

Por medio del líquido amniótico, hoy se pueden detectar anomalías genéticas por medio de las células que se extraen, a este proceso se le llama amniocentesis y se puede llevar a cabo cerca de la semana 16. Con este examen se puede detectar la presencia de patologías genéticas, por ejemplo, el Síndrome de Down. (Ira, 2011, p. 736)

Ira (2011) indica que en la actualidad se dispone de otro método llamado biopsia de vellosidad coriónica que consiste en:

Detectar trastornos genéticos en una etapa más temprana que la permitida mediante la amniocentesis. En la biopsia de vellosidad coriónica se inserta un catéter a través del cuello uterino hasta el corion y se obtiene una muestra de una vellosidad mediante aspiración o sección. Se pueden llevar a cabo pruebas genéticas en forma directa en la muestra de la vellosidad porque contiene un número mucho mayor de células fetales en una muestra de líquido amniótico. La biopsia de la vellosidad coriónica proporciona información genética a las 12 semanas de gestación. (p. 736)

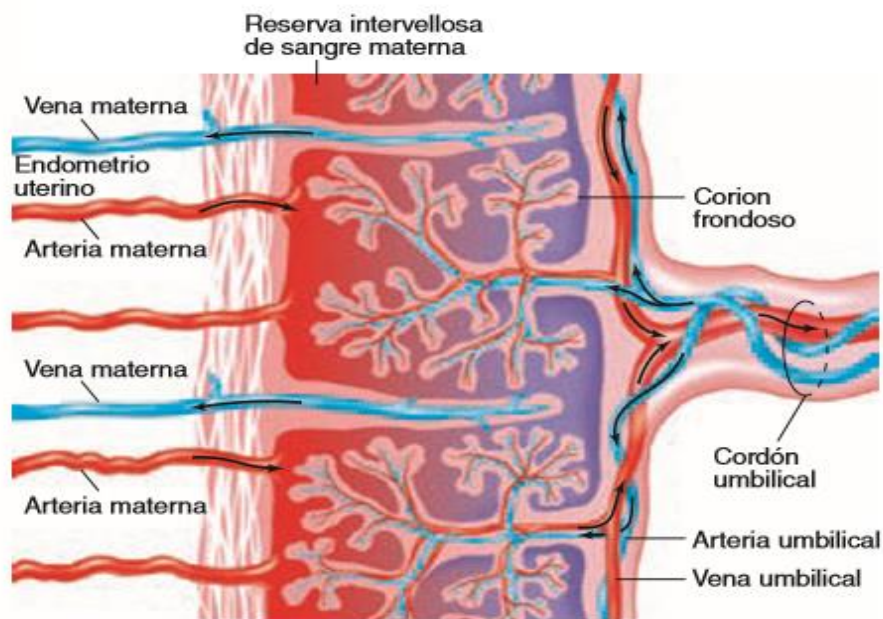
Cordón umbilical

Es un tipo de conducto que mantiene unido al feto con la placenta y representa el medio de intercambio entre la madre y el feto.

Mottet, Chaussy, Arbez y Riethmuller (2017, pp. 4-5) indica que el cordón umbilical está compuesto por dos arterias umbilicales y una vena umbilical, el flujo de sangre para este caso es en sentido opuesto a la circulación sistémica de la madre: primero, la sangre oxigenada de la madre llega a la cámara intervalos y se mezcla con la sangre fetal; luego, la sangre oxigenada pasa al feto por medio de la vena umbilical y es devuelta a la placenta por medio de las arterias umbilicales cuando esta desaturada.

En la Figura 9 se puede observar claramente cómo está formado el cordón umbilical y su unión con la placenta.

Figura 9. Circulación de la sangre desde la madre hasta el cordón umbilical



Fuente: Ira, 2011, p. 737

Cambios fisiológicos durante el embarazo

Durante el periodo del embarazo, la mujer presenta ciertas modificaciones fisiológicas, con el fin de adaptar su organismo al desarrollo de un nuevo ser.

Composición corporal

La mujer embarazada adquiere una ganancia de peso mientras se encuentra en este periodo, Guyton y Hall (2006) explican cómo se distribuye este aumento de peso en el cuerpo de las embarazadas.

El aumento de peso durante el embarazo es, por término medio, de unos 10-11 kg, produciéndose la mayor parte del mismo en los dos últimos trimestres. De ese peso, 3,2 kg corresponden al feto y 1,8 kg al líquido amniótico, la placenta y las membranas fetales. El útero aumenta unos 900 gramos y las mamas otros 900 gramos, quedando por término medio un aumento de alrededor de 4 kg que corresponden al incremento de peso del cuerpo de la mujer. De estos 4 kg, unos 2,7 se deben a la retención de líquidos en la sangre y el medio extracelular y los 1,3 restantes corresponden en general al mayor depósito de grasa. (p. 1034)

El peso que se gana durante el embarazo tiene relación con el peso corporal de la mujer antes de quedar embarazada. La ganancia excesiva lleva a complicaciones, como hipertensión arterial o diabetes gestacional y una pequeña ganancia puede producir que el recién nacido tenga bajo peso al nacer, por esto, el Instituto de Medicina de EE.UU. recomienda que mujeres con índices de masa corporal (IMC) normal ganen 0.4 Kg por semana.

Mujeres con IMC por debajo de lo normal deben ganar 0.5 Kg por semana y para aquellas con sobrepeso, se recomienda un aumento de 0.3 Kg por semana. (Purizaca, 2010, p. 57-58)

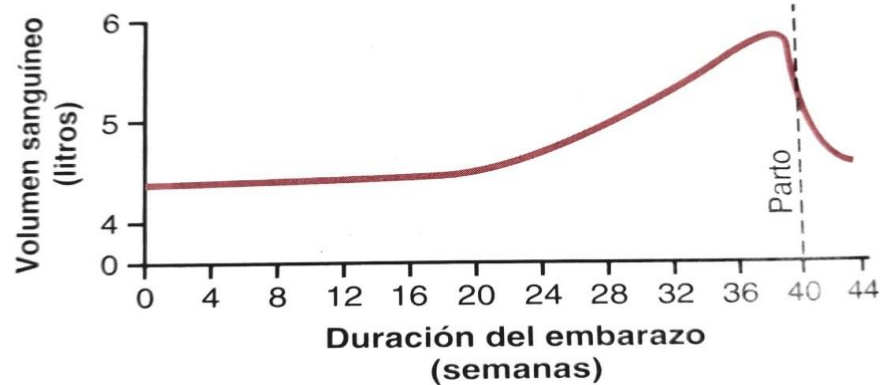
Sistema cardiovascular

Cuando se compara el gasto cardíaco y el volumen de sangre de una mujer embarazada con una no embarazada, se puede observar que ambos se encuentran en aumento.

Guyton y Hall (2006, p. 1035) señalan que el gasto cardíaco puede aumentar de un 30% a 40% y el volumen puede llegar a un 30% más de su valor normal. La causa del aumento en la volemia es en parte a la aldosterona y a los estrógenos que durante este proceso se encuentran en aumento, además existe retención de líquidos.

La médula ósea incrementa la producción de hematíes para tener aproximadamente uno o dos litros más de sangre, para que en el momento del parto una parte de esa sangre sea eliminada en la expulsión del niño y, de esta forma, no causar un desequilibrio en la madre (ver Figura 10).

Figura 10. Aumento del volumen sanguíneo en la gestante



Fuente: Guyton y Hall, 2006, p. 1035

Por un incremento en el flujo sanguíneo, la albumina sérica disminuye, siendo menor la relación de albumina/globulina comparada con mujeres no embarazadas, en el artículo *Modificaciones fisiológicas en el embarazo*, Purizaca (2010) comenta que:

En aquellos medicamentos con unión a proteínas plasmáticas alta es recomendable realizar el monitoreo de la fracción libre en cada trimestre, ya que una disminución en la concentración total o de los niveles de la forma libre implicarían realizar el ajuste de estos fármacos. (p. 60)

Aparato urinario

Las modificaciones que se producen en el sistema urinario de la madre durante el embarazo corresponden principalmente a la elevación que se presenta en la filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal.

Ojeda, Rodríguez, Estepa, Piña y Cabeza (2011) indican en el artículo *Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo*, “El flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular se elevan 50-60 % durante la gestación. Los niveles de aldosterona aumentan originando elevación de agua y sodio corporales.” (p. 71)

A causa de todas estas modificaciones en la función urinaria, se produce un aumento en la orina de las embarazadas, lo anterior es un cambio importante en cuanto a la administración de los fármacos, esta variabilidad en su aparato urinario puede alterar la farmacocinética normal de algunos medicamentos.

Tracto gastrointestinal

La mayoría de alteraciones que se producen en el tracto gastrointestinal se deben al aumento de la progesterona, la cual disminuye el peristaltismo gástrico e intestinal, retrasando el vaciamiento gástrico y aumentando la absorción.

Con respecto a la cavidad bucal, las encías pueden encontrarse esponjosas, de tonos rojos intensos y pueden sangrar, una causa de esto pueden ser los estrógenos sistémicos, en el posparto las encías vuelven a su normalidad. Otro cambio importante es la pirosis, que puede deberse a los cambios en los tonos del esfínter esofágico con presiones menores durante el embarazo, también puede influir la posición que adquiere el estómago durante la gestación.

Sistema respiratorio

Los cambios en el sistema respiratorio son causa, en gran parte, de los niveles de progesterona, hormona que aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono, es por esto que se produce un aumento en la ventilación por minuto.

Con el aumento del útero, el diafragma se eleva y se reduce el espacio como consecuencia de esto la frecuencia respiratoria se incrementa. Otra causa son los cambios en los gases arteriales durante el embarazo, donde la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) tiende a disminuir mientras que la presión parcial de oxígeno (PaO_2) tiende a aumentar unos cuantos milímetros de mercurio en comparación con los gases de una mujer no gestante.

Piel

A causa de las hormonas en el embarazo, se pueden presentar tres tipos de problemas en la piel: el prurito puede darse en un 20%-30% de las embarazadas y se presenta de forma localizada y generalizada, intensificándose conforme avanza el periodo.

El segundo tipo de problema son las alteraciones pigmentarias llamadas cloasma o melasma las cuales son muy comunes en la gestación, estas se producen por un aumento de los melanocitos.

La tercera alteración de la piel son la aparición de estrías más comúnmente en las personas de piel clara y se ubican, por lo general, en el abdomen alrededor del ombligo, a pesar de la causal hormonal que hay de fondo su aparición, se acentúa cuanto más se estire la piel. (Purizaca, 2010, p. 61)

Uso de fármacos durante el embarazo

Una gran cantidad de mujeres embarazadas toman medicamentos y no conocen los riesgos que estas sustancias pueden producirle en el embrión o feto, estos peligros pueden ser alteraciones fisiológicas, estructurales y consecuencias en el desarrollo del niño. Por lo tanto, es importante determinar qué medicamentos pueden o no tener efectos graves en los niños y comunicar a las mujeres embarazadas no realizar nunca la automedicación.

En el momento en que una mujer embarazada inicia con la administración de algún tipo de medicamento, se deben tener en cuenta dos aspectos importantes:

- Los efectos que le pueden producir los fármacos al feto.
- La influencia que tiene el embarazo sobre la respuesta de la madre a los fármacos utilizados.

Efectos sobre el feto

Efectos teratógenos

Los efectos teratógenos son las malformaciones o anomalías, ya sean de tipo anatómico o funcional, provocadas al feto durante la administración de medicamentos durante la gestación.

Un teratógeno es cualquier agente que actúa alterando irreversiblemente el crecimiento, la estructura o función del embrión o el feto en desarrollo, los teratógenos pueden ser medicamentos, entre estos tenemos la talidomida y la isotretinoína. Pueden ser algunas infecciones como un virus, ambientales como las radiaciones, estados derivados de la madre y agentes químicos ejemplo el mercurio.

Entre las principales consecuencias de los efectos teratógenos de los fármacos se encuentra la infertilidad y la muerte, como los abortos espontáneos o a causa de una hemorragia, por la administración de un anticoagulante. Además, pueden existir alteraciones en el crecimiento fetal y en el desarrollo. (Morgan et al., 2015, p. 23)

Fármacos teratógenos

Después de lo sucedido con la talidomina, se estableció una clasificación para los medicamentos según su riesgo teratogénico. Se elaboró más de una clasificación, entre estas se encuentra la FASS

establecida por Suecia, el sistema americano FDA y el ADEC realizado en Australia. Cada categoría se establece según los efectos que presentan los medicamentos en animales y en las personas y a cada una se le asigna una letra (A, B, C, D y X), en algunos casos estas letras presentan una división.

Al existir diferentes clasificaciones, se puede generar cierta confusión entre los profesionales de salud; no obstante, la decisión final es tomada por el médico, según la finalidad y el beneficio para la mujer embarazada.

En esta clasificación de los medicamentos, hay que tener en cuenta que, al ubicar a ciertos medicamentos en una misma categoría, no significa que todos los medicamentos tengan el mismo nivel de riesgo, un ejemplo de este caso sucede con el ácido valproico y la paroxetina. El ácido valproico presenta riesgo de ocasionar defectos estructurales en el nacimiento, mientras que la paroxetina, según estudios, puede producir aumento de defectos cardíacos. Las categorías tampoco definen el tipo de riesgo que ocasionan al feto ni tampoco la dosis que puede producir el riesgo. (Kennedy, 2014, citado por Zardoya et al., 2017, p. 2)

El número de fármacos que pueden producir un efecto teratógeno en el ser humano es sumamente bajo. Los efectos teratógenos de los fármacos no se pueden predecir totalmente con los efectos producidos en los animales, ya que existen algunos con riesgos en animales, pero no en seres humanos.

Hay casos donde se debe evaluar el riesgo-beneficio de la terapia medicamentosa (agentes alquilantes, litio, antiepilépticos, antipalúdicos), debido a que los beneficios en cuanto a la enfermedad de la mujer embarazada son mayores que los riesgos del tratamiento. (Flórez, 2014, p. 141)

Embarazo y uso de fármacos

Hoy se cuenta con poca información sobre el uso de los medicamentos durante el embarazo, debido a que las mujeres embarazadas son un grupo que no se toma en cuenta para elaborar los estudios clínicos para evitar riesgos en el feto.

Flórez (2014) mencionan que hay dos razones por las cuales no se realizan estudios en la embarazada, la primera razón se debe a que durante ese periodo aparecen cambios fisiológicos que pueden afectar la respuesta a los fármacos y la segunda se debe al aumento en la edad de la mujer durante el embarazo. (p.145)

Farmacocinética en el embarazo

Durante el proceso del embarazo pueden aparecer cambios que alteran la farmacocinética de los fármacos y llevar a modificaciones en la absorción, distribución, el metabolismo y la excreción de estas sustancias, entre estos están: variación del volumen plasmático, el aumento en el aclaramiento renal y hepático, y la aparición de nuevos compartimentos como la placenta y los órganos del feto.

Absorción

Según Purizaca (2010) en el artículo *Modificaciones fisiológicas en el embarazo*, la absorción vía sublingual se ve afectada en el embarazo a causa de una disminución del pH de la saliva. La secreción ácida del estómago tiende a disminuir y la secreción de moco aumenta, esto puede influir en la ionización de los fármacos y afectar su absorción. (p. 61)

Distribución

En esta fase, el fármaco llega a los tejidos y líquidos del organismo, para el caso de un organismo en gestación con un gasto cardíaco aumentado en comparación a un organismo normal puede provocar que la llegada del fármaco al feto sea mayor.

Con respecto al volumen de distribución, en las mujeres embarazadas el agua corporal aumenta, por lo tanto, en la administración de una dosis única tendrá una menor concentración plasmática. Las proteínas plasmáticas disminuyen en el embarazo, por lo tanto, si se suministra un fármaco y este posee una alta afinidad por la proteína, habrá más fracción libre del fármaco que atravesará la placenta y llegará al feto. (Purizaca, 2010, pp. 61-62)

Metabolismo

El metabolismo consiste en convertir a los medicamentos en metabolitos para que puedan ser eliminados o para activarse y realizar una función farmacológica; el flujo sanguíneo hepático se encuentra aumentado durante el embarazo, ocasionando que el aclaramiento de los fármacos sea mayor comparado con una mujer no embarazada.

Se ha encontrado que la progesterona tiene una baja función inductiva de los medicamentos en el CYP3A4. Purizaca (2010) indica de forma general que “el aumento del volumen de distribución, el

flujo hepático y aclaración ligeramente aumentados durante el embarazo, reducen los niveles séricos de medicamentos y drogas, lo que significaría mayores dosis de antibióticos o antiepilépticos.” (p. 62)

Excreción renal

La eliminación vía renal sufre de modificaciones en la filtración glomerular y en la orina. Durante el embarazo la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal se encuentran aumentados lo que significa que un fármaco eliminado principalmente por excreción renal tendrá un aclaramiento mucho más rápido y concentraciones plasmáticas menores.

En el caso de medicamentos que tienen esta condición, se debe aumentar la dosis para mantener concentraciones efectivas. La orina de la mujer pasa a ser más alcalina y aumenta la excreción de fármacos ácidos. (Purizaca, 2010, pp. 62)

Edad de la mujer en el embarazo

En la actualidad son frecuentes los embarazos en mujeres mayores de 30 años, las cuales pueden llegar a presentar enfermedades que requieran de alguna terapia farmacológica por largo tiempo y que hayan sido diagnosticadas antes del embarazo, existiendo de esta manera un aumento en la administración de medicamentos en este periodo.

Frecuencia en la utilización de medicamentos durante el embarazo

En la actualidad, el estudio de medicamentos durante el embarazo y durante la lactancia se encuentra poco investigado en la farmacología clínica, solamente muy pocos fármacos han sido probados para garantizar su seguridad y eficacia durante el embarazo. Esta falta de información trae serios problemas como la negación por parte de las madres a terapias que son de importancia en su salud.

Clasificación de los fármacos durante el embarazo

Con el objetivo de tener información sobre los posibles riesgos de los fármacos durante el embarazo, se realizó una clasificación por parte de agencias directrices para evaluar efectos en la reproducción humana. La Food and Drug Administration (FDA) introdujo una clasificación basada en

cinco categorías (A, B, C, D y X) con orden creciente de riesgo. Esta clasificación es la más utilizada por los médicos.

En el estudio *Actualización del uso de fármacos en el embarazo: categorías de riesgo*, Gallego et al. (2014) indica que la clasificación de la FDA tiene ciertas críticas por parte de los expertos, como de ser una clasificación confusa, simple y no se encuentra actualizada con nuevos estudios. (p.366)

La clasificación de la FDA sobre el uso de fármacos en el embarazo es la siguiente:

Tabla 11. Categoría de los fármacos en el embarazo

Categoría	Definición
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo en humanos. Estudios adecuados bien controlados en embarazadas no han mostrado un riesgo aumentado de anomalías fetales.
B	Sin evidencia de riesgo en humanos. La evidencia de estudios en animales no ha mostrado daño en el feto. Sin embargo, no existen estudios adecuados bien controlados en embarazadas o estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los adecuados y bien controlados en embarazadas han fallado en demostrar que exista un riesgo para el feto.
C	No se puede descartar que exista un riesgo en humanos. Estudios en animales han mostrado efectos adversos y no existen otros adecuados bien controlados en pacientes embarazadas. Ningún estudio en animales ha sido realizado y no existen otros adecuados bien controlados en pacientes embarazadas.
D	Existe una clara evidencia de riesgo en humanos. Estudios adecuados bien controlados u observacionales, en pacientes embarazadas, han demostrado un riesgo para el feto. Sin embargo, el beneficio del tratamiento puede superar los riesgos potenciales.

X	Fármacos contraindicados en pacientes embarazadas. Estudios adecuados bien controlados u observacionales, en animales o pacientes embarazadas han demostrado una evidencia positiva de anormalidad fetal. El uso de este producto está contraindicado en pacientes que están o pueden estar embarazadas.
---	--

Fuente: Morgan et al. (2015), p. 26

Asimismo, la vigilancia de los efectos teratógenos también se debe hacer mediante la recolección de datos que puedan tener alguna causa, entre estos están: antecedentes familiares de malformaciones y de malos hábitos, como el uso de drogas, el tabaco y el alcohol; revisión de los medicamentos tomados durante el embarazo y el momento en que fueron tomados, y la incidencia de embarazos anteriores. Es importante saber si existió algún aborto o parto prematuro.

Etapa fetal

El desarrollo de un ser humano se divide en tres etapas importantes. La primera es cuando sucede la fecundación, luego sigue el periodo embrionario que inicia a partir de la semana cuatro hasta la ocho de embarazo. En esta etapa sucede la organogénesis que compete con la formación de los órganos de un ser vivo. La última etapa corresponde a la fetal, que comienza a partir de la semana nueve y termina en la 40 de embarazo y es cuando los órganos y sistemas se desarrollan y maduran. (Castillo, 2015, p. 1)

Fisiología fetal

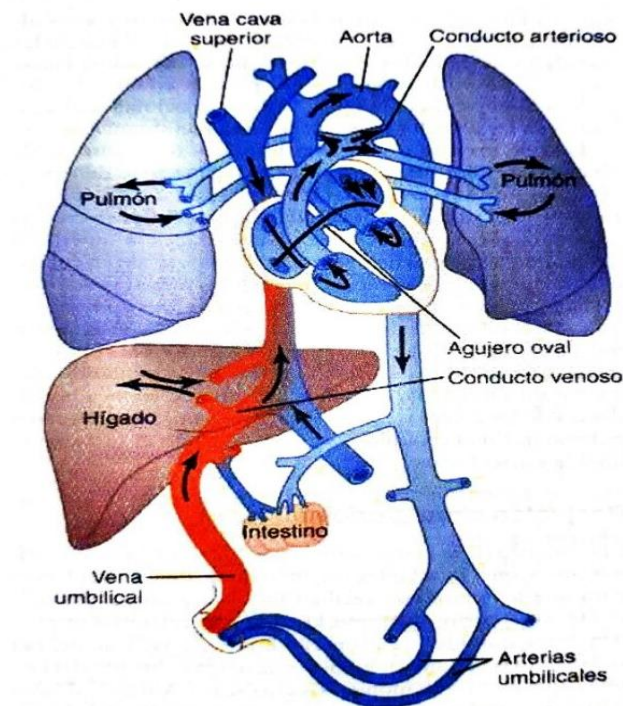
El desarrollo sobre la fisiología del feto es primordial para explicar su crecimiento y la aparición temprana de enfermedades. Los sistemas más importantes que se desarrollan corresponden al sistema circulatorio, el aparato respiratorio, sistema digestivo y renal.

Aparato circulatorio

Guyton y Hall (2006) mencionan que “el corazón humano comienza a latir 4 semanas después de la fecundación y se contrae con una frecuencia de alrededor de 65 lpm, cifra que aumenta de forma constante hasta alcanzar los 140 lpm inmediatamente antes del nacimiento”. (p. 1042)

Debido a que los pulmones, no son funcionales en ese momento, la placenta es la encargada de realizar el intercambio gaseoso, la circulación fetal se encarga de llevar la sangre oxigenada a los órganos del feto, principalmente al corazón y al cerebro, siendo este el órgano que más recibe oxigenación.

Figura 11. Organización de la circulación fetal



Fuente: Guyton y Hall, 2006, p. 1046

En la Figura 11 se observa que la sangre oxigenada que viene de la placenta llega al feto por medio de la vena umbilical, la cual se distribuye por el hígado donde una pequeña parte de sangre se queda ahí y la demás sangre sigue por el conducto venoso hasta llegar al corazón. A través de la aorta ascendente se distribuye en la parte superior del cuerpo y, por medio de la aorta descendente, la sangre desoxigenada llega a las partes inferiores. La sangre finalmente regresa a la placenta por las arterias umbilicales.

Aparato respiratorio

El desarrollo del aparato respiratorio inicia por ahí de la semana cinco de embarazo y se extiende hasta los dos años. Debido a que el feto se encuentra en el saco amniótico y no posee aire, no hay respiración durante la etapa fetal, lo único que existe son intentos de movimientos respiratorios cerca del tercer mes de embarazo.

En los últimos meses de embarazo sucede una inhibición de los movimientos respiratorios para evitar que los pulmones se llenen de líquido y desechos excretados por el feto. Con respecto a la maduración pulmonar, intervienen reguladores como los glucocorticoides y las hormonas tiroideas. Al final del embarazo, se necesita que los pulmones alcancen la maduración para respirar, esto se acompaña de un aumento en el cortisol por las glándulas suprarrenales, el cortisol estimula la síntesis del surfactante.

La administración de terapias con corticoides durante el embarazo favorece la producción de surfactante, por esto, la exposición prolongada va a ocasionar problemas en el desarrollo de los pulmones del feto, como una disminución en el número de alvéolos. Las hormonas tiroideas intervienen en el crecimiento pulmonar, producción de surfactante y reabsorción de líquido pulmonar.

El surfactante es una sustancia tensoactiva que recubre los alvéolos y permite mantener la permeabilidad bronquial, ejerce un papel inmunitario importante donde el objetivo es proteger a los pulmones de infecciones por microorganismos o partículas extrañas. Está compuesto por fosfolípidos y proteínas y se comienza a sintetizar cerca de la semana 21 de embarazo, pero la mayor producción de surfactante se produce cerca del final del embarazo. (Delabere y Gallot, 2016, p. 4)

Aparato digestivo

La deglución es importante para el desarrollo fetal porque, por medio de este acto, se mantiene el volumen del líquido amniótico y también su composición. Se inicia en la semana 15-21 de embarazo y el estómago recibe el líquido amniótico deglutido.

Durante el tercer y cuarto mes de embarazo se inicia la producción de insulina y enzimas en el páncreas, las enzimas digestivas también se pueden encontrar en el líquido amniótico. Al final del embarazo, el intestino delgado y grueso se encuentran llenos de meconio y bilis, el meconio está

compuesto por moco, secreciones gastrointestinales, restos de células y líquido amniótico. (Delabere y Gallot, 2016, p. 5)

Aparato urinario

La excreción de orina por los riñones se da en el segundo trimestre del embarazo. Esta representa un 70%-80% del líquido amniótico y la diuresis es de unos 120mL/día y en el tercer trimestre del embarazo presenta una elevación. De acuerdo con Guyton y Hall (2006), “el desarrollo anormal de los riñones o la alteración grave de su función reducen en gran medida la formación de líquido amniótico (oligohidraminos) y pueden causar la muerte fetal”. (p. 1042)

Metabolismo fetal

El feto almacena grasas y proteínas, en una mayor parte, las grasas son sintetizadas a partir de la glucosa, la cual es utilizada por el feto como fuente de energía. Además, este almacena calcio y fósforo en mayor cantidad en las últimas semanas de embarazo para la osificación de los huesos.

Al inicio del embarazo también existe el almacén de fósforo y calcio, pero en menor medida. El almacén de hierro en el feto es importante para la formación de la hemoglobina, al igual que el acumulo de vitaminas como la C, D, E, K y el complejo B.

Las vitaminas son igual de importantes en el feto como en los adultos, el complejo B es necesaria para la formación del tejido nervioso y de los eritrocitos; la vitamina C participa en la formación de sustancias intercelulares y el tejido conjuntivo; la vitamina D es necesaria en el crecimiento óseo del feto; la vitamina E se necesita para el desarrollo del feto y la vitamina K funciona en la formación de los factores de la coagulación. (Guyton y Hall, 2006, p. 1044)

Termorregulación

De acuerdo con Delabere y Gallot (2016, pp. 7-8), existe una diferencia significativa entre la temperatura de la madre y la del feto, ya que son relativamente estables y solo es un 0.3-0.5 °C mayor que la temperatura de la madre.

El feto puede obtener el calor principalmente de la madre, pero también lo hace mediante mecanismo de termorregulación fetal; cuando una mujer embarazada tiene fiebre, todo el calor puede ser transferido al feto, pudiendo ocasionar una hipertermia fetal. En casos de que esto suceda, los

mecanismos de adaptación fetal se activan, por ejemplo, una disminución en el flujo de la arteria umbilical y ocasionar una redistribución del flujo sanguíneo del útero.

Anomalías congénitas

Flórez (2014) define las malformaciones congénitas como “los defectos morfológicos observables a simple vista en el momento del nacimiento. Las mayores se observan en 2-3 de cada 100 nacimientos y las menores en 7-14.” (p. 140)

Según la OMS (2015), a las malformaciones congénitas también se les puede denominar anomalías congénitas, defectos de nacimiento o trastornos congénitos, estas ocurren durante la vida intrauterina y se pueden detectar durante el embarazo o en el momento del nacimiento. No es posible identificar la causa específica en un 50% de las anomalías congénitas, sin embargo, los factores genéticos y socioeconómicos son algunas de sus causas.

Las anomalías congénitas se dividen en mayores y menores. En la anomalía congénita menor existen secuelas severas que afectan la calidad o la esperanza de vida en el niño. La anomalía congénita mayor se considera riesgosa, de una intervención quirúrgica y con secuelas estéticas mayores. Las anomalías congénitas incompatibles con la vida causan la muerte en el periodo neonatal o fetal, en algunos casos en particulares se puede encontrar esperanza de vida.

La enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico puede ocurrir durante el periodo fetal o en el nacimiento y comprende alto grado de mortalidad, se relaciona con un desarrollo neurológico deficiente, alto nivel de dependencia en la vida posnatal y una supervivencia de tiempo limitado en muchos casos. (Putti, 2016, p. 61)

Actualmente, la tasa de mortalidad infantil está relacionada con el desarrollo humano y las condiciones de vida de la población. Según Putti (2016, p. 60), cada año nacen de 3% a 5% de niños con algún defecto congénito y en muchos casos estas patologías se detectan tardíamente. La mortalidad por defectos congénitos ocupa el primer lugar junto a la prematuridad que en muchos casos se debe a los defectos congénitos.

Se considera que la mayoría de defectos congénitos pueden ser mejorados o tratados de forma oportuna mediante un diagnóstico temprano; además, con el diagnóstico la situación se hace menos traumática para los padres y familiares

Comportamiento fetal

Con respecto al comportamiento fetal, muchas enfermedades pueden inducir a cambios en el comportamiento; la hipoxemia puede llegar a inducir en el feto respuestas en la adaptación, como variaciones en la frecuencia cardiaca, la distribución del flujo sanguíneo y cambios en la motricidad, mientras la hipoxemia sea limitada estos efectos no afectan en gran medida al feto.

El crecimiento intrauterino retardado puede deberse a muchas causas como tóxicos, infecciones, anomalías congénitas, entre otras; este caso es asociado a una disminución de los movimientos fetales y a un retraso en el desarrollo. La disminución en los movimientos en el feto también se relaciona con malformaciones faciales y distrofias miotónicas. (Cabanyes, 2014, p. 107)

Etapas de riesgo para el feto

Primera etapa: corresponde al periodo antes de la implantación, lo que quiere decir las dos primeras semanas de gestación. Este recibe el nombre del todo o nada; en esos momentos, el cigoto se encuentra en división y si se produce un daño en alguna célula, existe riesgo de aborto.

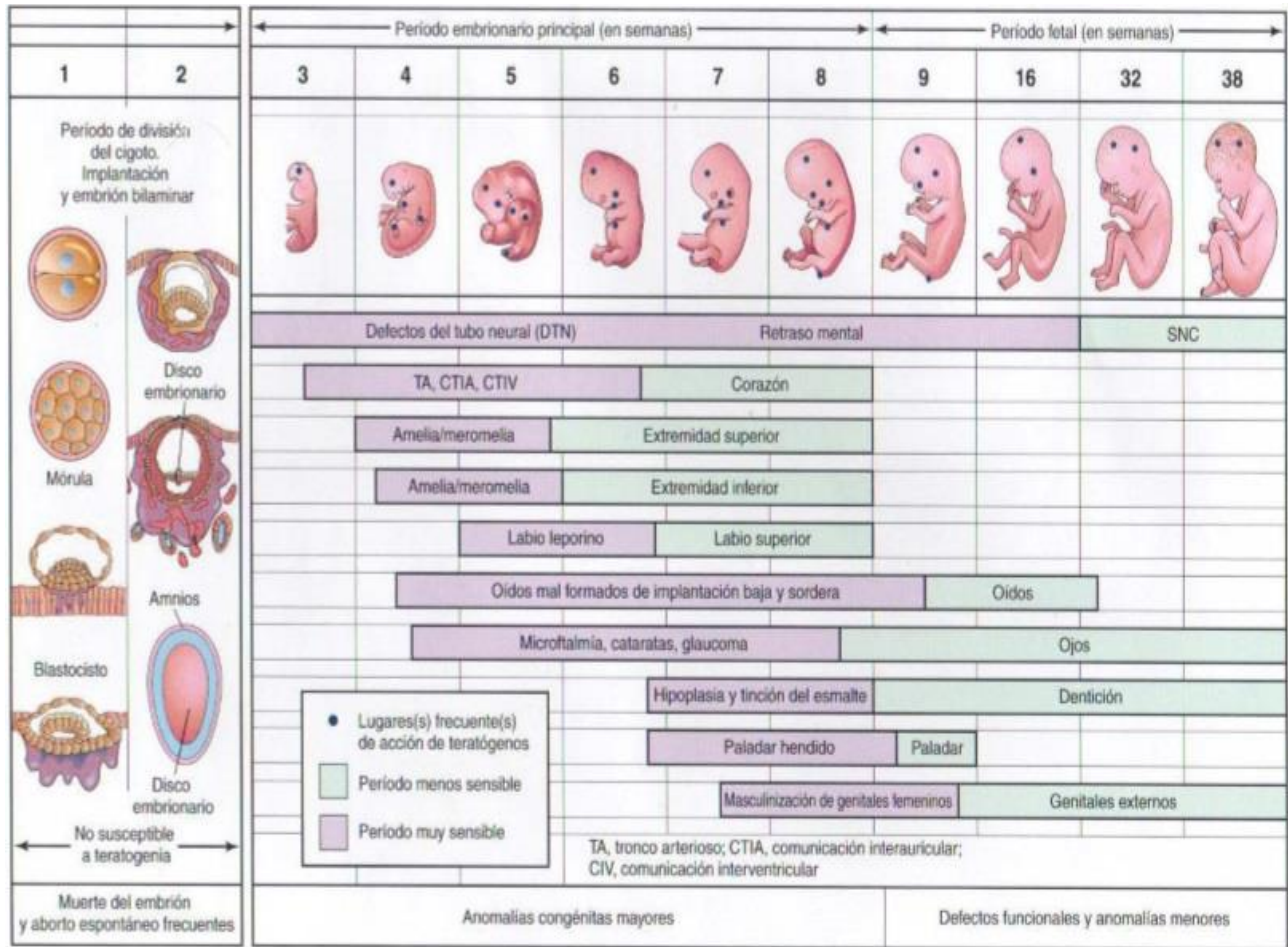
Segunda etapa: es durante el periodo embrionario y finaliza en la octava semana de gestación, en este periodo ocurre la organogénesis y se debe tener cuidado por el riesgo de una malformación.

Tercera etapa: ocurre la maduración y el desarrollo función a partir de la semana ocho de gestación y continúa durante toda la etapa fetal. (Benardete et al., 2016, p. 755)

Durante las semanas una y dos suceden la división del cigoto y la implantación, este periodo no es susceptible a teratogenia; sin embargo, existe un mayor riesgo de muerte del embrión y abortos espontáneos. Con respecto al periodo embrionario principal, este inicia desde la semana tres hasta la semana ocho de gestación y corresponde a un periodo muy sensible, donde hay mayor riesgo de anomalías congénitas de mayor grado.

El periodo menos sensible corresponde al fetal, que inicia desde la semana nueve hasta el nacimiento del niño, durante este tiempo pueden aparecer defectos funcionales y anomalías de menor grado (Figura 12).

Figura 12. *Periodos críticos en el desarrollo fetal*



Fuente: Rojas, 2011, p. 4

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

La presente investigación consiste en revisar estudios y artículos científicos sobre los tratamientos antineoplásicos contra el cáncer de mama en el periodo de embarazo, específicamente en el segundo trimestre; se analizarán terapias con diferentes tipos de familias de medicamentos antineoplásicos y se observarán sus efectos en los fetos durante el periodo de gestación, determinando de esta forma cuáles son las opciones que demuestran mayor seguridad en los fetos, así como la más alta supervivencia en cuanto a combatir la patología del cáncer.

Método

Se realizó una revisión bibliográfica de los temas sobre el cáncer de mama, embarazo y los tratamientos antineoplásicos. Los criterios de inclusión que se utilizaron en esta investigación son: artículos de hace menos de 10 años, sobre cáncer de mama durante el embarazo y la seguridad fetal con tratamientos antineoplásicos, la supervivencia y la incidencia del cáncer de mama.

Como criterios de exclusión tenemos: artículos mayores de 10 años, que tratan sobre otros tipos de cáncer que no sea el cáncer de mama e información que no sea dirigida a la seguridad fetal, supervivencia e incidencia del cáncer de mama.

Fuentes de información

La información se recaudó de diferentes fuentes de datos como: Pubmed, Redalyc y Cochrane. Además, se buscó en la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social, en la Biblioteca de la Universidad de Costa Rica y en la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, para tener un total de 15 artículos científicos y 10 de revisión.

Tabla 12. Fuentes de información

Artículo	Resumen
En el 2009, se publicó “Increasing Incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden” publicado por Andersson, Johansson, Hsieh, Cnattingius y Lambe.	Se estimó la incidencia del cáncer de mama asociado con el embarazo, basándose en los registros suecos entre 1963-2002. Se abarcaron mujeres con edades entre los 15-44 años. Los

	<p>resultados estimaron 1161 casos de cáncer de mama relacionado con el embarazo. La tendencia a posponer la maternidad está vinculada con la incidencia del cáncer de mama en estas mujeres.</p>
<p>En el 2010, apareció “Breast Cancer During Pregnancy” realizado por Cardonick et al.</p>	<p>Según un estudio nacional y seguido prospectivamente, se identificaron 130 casos de cáncer de mama durante el embarazo. La edad promedio del embarazo fue de 34.8 años. Las mujeres embarazadas con este tipo de cáncer pueden recibir una terapia comparable con una no embarazada. La mayoría de los niños que recibieron quimioterapia en el útero no presentaron complicaciones significativas.</p>
<p>Para el 2010, apareció “Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies”, elaborado por Azim et al., en Italia.</p>	<p>Se estudió el efecto del embarazo en mujeres con antecedentes de cáncer de mama para comprender de mejor forma la supervivencia de estas mujeres, se incluyeron 14 estudios en este metaanálisis. No se encontraron diferencias entre el grupo de mujeres que quedaron embarazadas, con el grupo de las no embarazadas, por lo tanto, las sobrevivientes de cáncer de mama no deben negarse a una concepción futura.</p>
<p>En el 2011, se realizó “Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting”, elaborado por Rouzier et al., en Europa.</p>	<p>Se determinó la quimiosensibilidad del cáncer de mama asociado al embarazo. Se recogieron datos de 48 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante, como conclusión, se determinó que el uso de taxanos debe ser parte del régimen para tratar el cáncer de mama asociado al embarazo.</p>
<p>Para el 2011, apareció “Increased Mortality in</p>	<p>Se estudió el aumento en la mortalidad de</p>

<p>Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum” publicado por Johansson, Andersson, Hsieh, Cnattingius y Lambe, en América.</p>	<p>mujeres embarazadas con cáncer de mama con respecto al momento del diagnóstico. Se realizó un estudio de cohorte con una población de 15721 mujeres suecas. Las mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo presentan una mayor mortalidad que aquellas sin cáncer de mama asociado al embarazo. El aumento de esa mortalidad se reflejó más en las diagnosticadas con cáncer poco después del parto.</p>
<p>Para el 2012, se publicó “Cáncer de mama y embarazo. Análisis de una serie de 27 pacientes” por Mayol et al., en España.</p>	<p>Se realizó un análisis descriptivo de la serie de pacientes con cáncer de mama y embarazo, entre 1982 y 2009, se trató a 27 pacientes embarazadas, se diagnosticaron 21 con una edad media de 35 años y, durante la gestación, se diagnosticaron a 21 en gestación y seis en posparto. Se determinó que la administración con quimioterapia no trajo efectos adversos en el feto, tras el primer trimestre del embarazo.</p>
<p>En el 2012, se realizó “Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature” confeccionado por Cardonick, Bhat, Gilmandyar y Somer, en Europa.</p>	<p>Se evaluaron los usos de los taxanos durante el embarazo en el cáncer de mama, mediante un análisis retrospectivo. Los resultados obtenidos fueron comparados con otras embarazadas que no recibieron taxanos. De 129 mujeres, 12 fueron expuestas a los taxanos durante el embarazo. La quimioterapia con taxanos no parece aumentar el riesgo en cuanto a complicaciones en el feto.</p>
<p>En el 2012, se llevó a cabo el estudio “Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study” por Loibl et al., en Europa.</p>	<p>Se determinó si la terapia contra el cáncer de mama es segura para el feto y la madre, mediante un estudio retrospectivo en un parte y prospectivo para otros pacientes. A partir del</p>

	<p>2003, se registraron 447, la edad media del diagnóstico fue a los 33 años; 197 mujeres recibieron quimioterapia durante el embarazo. Los resultados demuestran que los niños expuestos a quimioterapia en el útero mantenían un bajo peso al nacer, las complicaciones y malformaciones se manifestaron en aquellos con un parto prematuro.</p>
<p>Para el 2013, fue publicado el estudio “Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review” por Maia et al. en Brasil.</p>	<p>Se desea establecer la seguridad con el uso de la quimioterapia durante el embarazo, mediante una revisión en distintas bases de datos. Los medicamentos estudiados fueron el 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, docetaxel y paclitaxel. Todos mantenían un régimen seguro al ser utilizados a partir del segundo trimestre del embarazo. El uso de taxanos no causó un aumento en la incidencia de efectos adversos, mientras que el trastuzumab se asocia con oligohidramnios y anhidramnios.</p>
<p>En el 2013, fue elaborado por Córdoba et al. el estudio “Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes”, en España.</p>	<p>Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, con 25 mujeres embarazadas con cáncer de mama, diagnosticadas entre el 2000 y 2011. Cuatro pacientes decidieron terminar con el embarazo, una tuvo un aborto espontáneo y la quimioterapia se interrumpió finalizando el tercer trimestre del embarazo. Se concluye que las mujeres con cáncer de mama presentaron complicaciones no relacionadas con el tratamiento antineoplásico.</p>
<p>En el 2013, se realizó “Prognosis of Women</p>	<p>Se determinó el pronóstico de las mujeres con</p>

<p>with Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results from an International Collaborative Study” confeccionado por Amant et al., en Europa.</p>	<p>cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo, comparando pacientes con cáncer de mama asociado a ese periodo y el cáncer de mama no asociado al embarazo, el diagnóstico posparto fue excluido. La edad promedio para las embarazadas fue de 33 años y, para las no embarazadas, de 41 años. Los resultados son similares para los dos grupos.</p>
<p>Para el 2014, fue publicado “Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer” por Murthy et al., en Estados Unidos.</p>	<p>Se trataron 81 pacientes embarazadas con cáncer de mama, entre 1992-2002. Las pacientes fueron tratadas con ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y doxorubicina (FAC) como terapia neoadyuvante y adyuvante. La mayoría de niños expuestos a quimioterapia en el útero crecieron con normalidad, tres niños nacieron con anomalías congénitas. Durante el segundo y tercer trimestre, las mujeres pueden ser tratadas con FAC de forma segura sin complicaciones.</p>
<p>En el 2014, se realizó el estudio “Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival” por Framarino et al., en Europa.</p>	<p>Se realizó un estudio para evaluar la supervivencia de 22 pacientes con cáncer de mama en el embarazo y de 45 no embarazadas con cáncer de mama. La supervivencia en ambos grupos fue similar, se observaron complicaciones en tres recién nacidos y una alta incidencia de partos prematuros. El parto prematuro trae consigo gran cantidad de riesgos, además de faltar efectos sobre los regímenes de la quimioterapia.</p>
<p>En el 2015, se publicó el estudio “Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in</p>	<p>Se compararon los resultados de los niños cuyas madres recibieron quimioterapia con los procedentes de quienes no recibieron</p>

<p>utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls” por Cardonick, Gringlas, Hunter y Greenspan.</p>	<p>quimioterapia antes del parto. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La mayoría de los niños se mantenía en los límites normales, el nacimiento prematuro fue más prevalente en aquellos expuestos a la quimioterapia.</p>
<p>Para el 2016, se realizó la revisión sistemática llamada “Chemotherapy against cancer during pregnancy. A systematic review on neonatal outcomes” realizada por Esposito, Tenconi, Preti, Groppali y Principi.</p>	<p>Se describe la evidencia disponible sobre el impacto neonatal a corto y largo plazo con el uso de la quimioterapia, esto, mediante la identificación de publicaciones de MEDLINE y Pubmed. Se indica que la administración de la quimioterapia es peligrosa en el estado embrionario, pero cuando se administra a partir de la semana 14, los riesgos disminuyen. Retrasar la quimioterapia hasta la decimocuarta semana de gestación es lo más seguro para el embrión.</p>

Fuente: Elaboración propia, 2018.

Categorías de análisis

En este apartado se presentan las categorías de análisis utilizadas, las cuales son las siguientes.

Categoría 1: Cáncer

El cáncer es un trastorno de diferenciación y crecimiento celular alterados. El proceso resultante se denomina neoplasia, que significa crecimiento nuevo. A diferencia de los cambios en el crecimiento tisular, que ocurren con la hipertrofia y la hiperplasia, el crecimiento de una neoplasia tiende a estar descoordinado y relativamente autónomo en cuanto a que carece de los controles normales que regulan el crecimiento y la división celular. (Grossman y Mattson, 2014, p. 161)

Categoría 2: Cáncer de mama

El cáncer de seno (o cáncer de mama) se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer en forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una

protuberancia (masa o bulto). El tumor es maligno (cáncer) si las células pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del cuerpo. El cáncer de seno ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer. (American Cancer Society, 2017)

Categoría 3: Quimioterapia

Consiste en un tratamiento sistémico donde existen gran variedad de drogas con espectros diferentes y toxicidades distintas, los fármacos pueden ser administradas vía intravenosa (mayoría de casos) u oral y su finalidad es detener la síntesis del AND, ARN y de las proteínas. (Chacón, 2009, pp. 189-190)

Categoría 4: Antineoplásicos

El conjunto de tratamientos que se emplean contra el cáncer se denomina, de forma genérica, tratamiento antineoplásico. Dentro de este conjunto, la quimioterapia antineoplásica (citostáticos) agrupa diversos fármacos: derivados naturales, antibióticos, etc., que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencian por su modo de actuación de otros tratamientos como los hormonales, los inmunomoduladores o las nuevas terapias biológicas (terapias antidiaria). (Lorenzo, 2008, p. 973)

Categoría 5: Embarazo

“Los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer.” (OMS, 2018)

Categoría 6: Etapa fetal

“El período que se extiende entre el comienzo de la novena semana hasta el final de la vida intrauterina se llama período fetal. Se caracteriza por la maduración de los tejidos y órganos y el rápido crecimiento del cuerpo.” (Sadler y Langman, 2007, p. 91)

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

La incidencia de cáncer de mama durante la gestación representa riesgos tanto para la madre como para el feto, en la actualidad los casos han aumentado; sin embargo, las tasas de supervivencia para esta enfermedad, gracias a las nuevas terapias y avances en esta patología, también muestran un aumento favorable.

Cuando se diagnostica un cáncer de mama durante el embarazo, los riesgos en el atraso en cuanto a la quimioterapia representan un mal pronóstico para las madres, así como la frecuencia en la administración del tratamiento para evitar efectos graves en el feto. La incidencia en el diagnóstico de esta patología está muy relacionada con la edad de la madre.

Incidencia del cáncer de mama asociado al embarazo

Según Mayol et al. (2012, p. 3), el cáncer de mama asociado al embarazo hace referencia al diagnóstico de una neoplásica maligna que se detecta durante la gestación, la lactancia o en el primer año después del parto.

Para efecto de los estudios analizados, en el artículo Andersson et al. (2009) el cáncer de mama asociado al embarazo hace referencia al diagnosticado durante ese periodo, primer y segundo año después del parto. En otros estudios se hace referencia al cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo y al detectado en el primer año después del parto o solamente toman en cuenta al cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo.

En la Tabla 13 se presentan datos sobre casos de cáncer de mama y de cáncer de mama asociado al embarazo, en diferentes periodos de tiempo.

Tabla 13. Número de casos diagnosticados de mujeres con cáncer de mama y de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo

Estudio clínico	Periodo	Edad (años)	Mujeres con cáncer de mama	Mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo	Porcentaje (%)
Andersson et al.	1963-1974	15-24	37	6	16.2

(2009)		25-29	127	40	31.5	
		30-34	403	72	17.9	
		35-39	978	82	8.4	
		40-44	1371	17	1.2	
		Total	2916	217	7.4	
	1975-1989	15-24	34	7	20.6	
		25-29	254	79	31.1	
		30-34	886	163	18.4	
		35-39	2014	149	7.4	
		40-44	3572	50	1.4	
		Total	6760	448	6.6	
	1990-2002	15-24	32	3	9.4	
		25-29	197	55	27.9	
		30-34	784	185	23.6	
		35-39	1848	182	9.8	
		40-44	4083	71	1.7	
		Total	6944	496	7.1	
	Mayol et al. (2012)	1982-2009	29-43	5906	27	0.46

Fuente: Elaboración propia, 2018.

Los datos obtenidos sobre las poblaciones analizadas se basaron en estudios prospectivos y en series de casos, para el artículo Andersson et al. (2009), la población total en estudio es de 16.620 mujeres con cáncer de mama entre 1963-2002 y se determinaron en total 1161 casos de cáncer de mama relacionado con el embarazo. Este valor incluye los cánceres de mama diagnosticados durante el embarazo y aquellos que aparecen entre los dos primeros años después del parto.

Las edades de las mujeres van desde los 15 hasta los 44 años de edad y se dividen en cinco grupos con edades distintas, en el caso de los años, estos se dividen en tres periodos diferentes. En Mayol et al. (2012), solamente se analizan mujeres con edades entre los 29 y los 43 años de edad y para un solo periodo de tiempo específico.

De acuerdo con la incidencia de cáncer de mama, de manera general, se observa un aumento muy significativo entre 1963-1974 y 1975-1989. Los casos de cáncer de mama pasaron de 2916 a 6760

casos, mientras que entre el periodo 1975-1989 y 1990-2002, se mantuvieron muy similares, aunque se observa un leve aumento.

En el periodo 1982-2009, también se mantiene una cantidad alta en los diagnósticos de cáncer de mama, esta cantidad de pacientes es muy comparable con la de diagnosticadas en los periodos de tiempos 1975-1989 y 1990-2002, si se sumasen la cantidad de pacientes entre las edades de 30 a 44 años.

Al aumentar los casos de cáncer de mama en la población, también aumentan los casos de cáncer de mama asociado al embarazo, en la actualidad esta patología se muestra con mayor frecuencia en la maternidad.

Según los datos planteados en los tres primeros periodos de tiempos analizados, se observa que el grupo de edad con mayores porcentajes (31.5%, 31.1% y 27.9%) de casos de cáncer de mama asociado al embarazo, es el de 25-29 años de edad. Este intervalo de edad corresponde a un momento frecuente cuando las mujeres deciden ejercer la maternidad, por esto, una causa de la aparición del cáncer de mama durante el embarazo se debe a que muchas mujeres posponen el embarazo para edades más cercanas a los 30 años por motivos laborales, de estudios o personales.

La mayoría de diagnósticos de cáncer de mama ocurren entre las edades de 40-44 años; como se mencionó en el Capítulo II, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta patología es la edad: a una mayor edad en la mujer, se incrementa el riesgo que existe para desarrollar cáncer de mama.

El grupo de edad de 40-44 años mantiene los menores porcentajes (1.2%, 1.4% y 1.7%) de casos de cáncer de mama relacionado con el embarazo; esto, debido a que en este intervalo de edad es menos frecuente la decisión de mujeres por ejercer la maternidad, a causa de los riesgos que sufren si llegan a estar embarazadas en este periodo de tiempo.

En la población de mujeres del estudio Mayol et al. (2012), un 37% de las embarazadas tenían antecedentes de cáncer de mama y un 11% poseían una mutación en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Con lo anterior se determina que el cáncer de mama asociado al embarazo está sumamente relacionado con la edad y con la portación de factores de riesgo de la patología.

Azim et al. (2010) mencionan, según la evidencia, que a la mayoría de mujeres con antecedentes de cáncer de mama se les recomienda no ejercer la maternidad en un futuro, por temor a la afectación del cáncer, debido al embarazo a una edad tardía. (p. 74)

En el estudio de Mayol et al. (2012, p. 6) se menciona que muchos estudios indican que el aumento del cáncer de mama en el embarazo es causa de un retraso en la edad de gestación en las mujeres en el mundo occidental, donde un 10% con edades menores a los 40 años pueden presentar un embarazo para esa edad.

Por lo tanto, conforme más se retrasa la maternidad en cierta población, más favorable es el aumento en la incidencia de esta patología, esto se refleja más en países como los utilizados en estos estudios como Suecia y España y no tan significativamente en otros países donde la mayoría de mujeres inician la maternidad a una edad más temprana.

Con respecto al número de casos de cáncer de mama asociado al embarazo, en la Tabla 14 se puede observar los valores para las clasificaciones establecidas en este caso, las cuales corresponde al diagnóstico de cáncer durante el embarazo, al diagnóstico en el primer y segundo año después del parto.

Tabla 14. Casos diagnosticados de mujeres con cáncer de mama relacionado con el embarazo, según las distintas etapas de diagnóstico

Estudio clínico	Periodos	Durante el embarazo	Primer año después del parto	Segundo año después del parto	Total de casos
Andersson et al. (2009)	1963-1974	14	91	112	217
	1975-1989	35	173	240	448
	1990-2002	50	176	270	496
Mayol et al. (2012)	1982-2009	21	6	-	27
Loibl et al.	2003-2011	413	Trimestre del embarazo		

(2012)			Primero	Segundo	Tercero
			76 (19%)	170 (43%)	152 (38%)
Córdoba et al. (2013)	2000-2011	25	6 (24%)	12 (48%)	7 (28%)

Fuente: Elaboración propia, 2018.

En el estudio clínico de Andersson et al. (2009) se observa un aumento en los números de casos de cáncer de mama asociado al embarazo, conforme al transcurso de los años. La mayoría de casos asociados al embarazo se diagnostican durante el segundo año después del parto.

Los otros estudios analizados solamente se enfocan en casos de cáncer de mama diagnosticados durante el embarazo y primer año posparto. Para el estudio Mayol et al. (2012) solamente una cuarta parte de la población se diagnosticó en el primer año posparto. En este artículo se menciona que la mayoría de casos de cáncer de mama se diagnostican en el posparto y al poco tiempo después del nacimiento de los niños; sin embargo, lo más frecuente en los datos obtenidos fue el diagnóstico en la gestación. (p. 6)

La gran cantidad de casos que se reportan en Andersson et al. (2009), genera la perspectiva del embarazo como una posible causa para el cáncer de mama, aunque según la literatura consultada, no existe relación entre ambos casos embarazo-cáncer de mama; al contrario, en el Capítulo II se menciona que los niveles elevados de estrógenos son una causa de cáncer de mama. Algunos casos de estos son: no ser madre o ser madre a una edad muy tardía, entre otros; por lo tanto, se demuestra que la relación de cáncer-embarazo se relacionan solamente por la edad y no por el estado en sí de estar embarazada.

En los estudios de Loibl et al. (2012) y Córdoba et al. (2013), un 43% de las pacientes se diagnosticaron en el segundo trimestre del embarazo. Un 37% fueron diagnosticadas en el tercer trimestre de embarazo y solamente un 20%, en el primer trimestre. Con la información anterior se acuerda que solamente en muy pocos casos el cáncer de mama es diagnosticado en un momento temprano del embarazo y son muchos los que se diagnostica en un periodo tardío y, por lo general, estos casos se encuentran en un estadio avanzado.

En la Tabla 15 se pueden observar las edades de las madres y las edades gestacionales en el momento de diagnosticar el cáncer de mama.

Tabla 15. Edad de la madre y edad gestacional en el momento del diagnóstico de cáncer de mama

Estudio clínico	Edad de la madre	Edad gestacional
Cardonick et al. (2010)	34.8 ±4.2 años (23-47 años)	13.2 ±8.1 semanas
Cardonick et al. (2012)	31.5 años (30.0—38.0 años)	10.5 semanas (3.25-16.5 semanas)
Mayol et al. (2012)	35 años	23 semanas (9-38 semanas)
Córdoba et al. (2013)	36 años (23-48 años)	21 semanas (2-37 semanas)
Framarino et al. (2014)	37.2±3.2	29.2 ±6.6 semanas

Fuente: Elaboración propia, 2018.

En los anteriores estudios se demuestra que la edad donde se presentan la mayoría de casos de cáncer de mama durante el embarazo es a partir de los 30 años de edad, este tipo de diagnóstico se debe a que cada vez más mujeres deciden embarazarse y ejercer la maternidad a una edad más madura y con mayor estabilidad, claramente, esto no aplica para una gran parte de la población femenina, debido a que en muchos países la mayoría de nacimientos provienen de personas con edades a partir de los 20 años, como en Costa Rica, donde, según el Instituto de Estadística y Censo (INEC), para el 2017, la mayoría de nacimientos fueron de madres entre los 20-24 años.

Con respecto a la edad gestacional para el momento en que se diagnostica el cáncer de mama, en la mayoría de los estudios, Mayol et al. (2012), Córdoba et al. (2013) y Framarino et al. (2014), la media de la edad gestacional para diagnosticar cáncer de mama corresponde al segundo trimestre del embarazo y, de forma general, se diagnostica la patología en un tiempo cercano a la mitad del embarazo.

El diagnóstico tardío en las mujeres embarazadas ocurre principalmente porque los primeros signos patológicos del cáncer de mama se atribuyen a los cambios fisiológicos en la mama durante el proceso de la gestación o la lactancia, en muchos casos, esto llega a ocasionar el diagnóstico de estadios avanzados en la madre.

Según Córdoba et al. (2013, p. 517), las masas que aparecen en las mamas, por lo general, son detectables, solo que los cambios como la firmeza, la hipertrofia y la distinción nodular hacen cada vez más difícil la detección por palpación.

El síntoma más común que presentan las madres es la aparición de un bulto palpable en la mama con apariencia de ser benigno, además, los cambios fisiológicos durante el embarazo hacen más difícil que la paciente y el médico sospechen de la patología.

En cuanto a los métodos de diagnóstico para detectar el cáncer de mama asociado al embarazo, se determina que son muy similares a los utilizados por pacientes no embarazadas con edades semejantes. Mayol et al. (2013, p. 5) definen que la técnica más utilizada por las pacientes fue la ecografía, donde 14 de 27 realizaron esta técnica, en 11 se llevó a cabo una mamografía con protección del abdomen y para dos, quienes no estaban embarazadas, pero se encontraban en su periodo posparto, se realizó una resonancia magnética.

Seguridad con el uso de antineoplásicos durante el embarazo

Las terapias con antineoplásicos durante la gestación presentan complicaciones para el feto, por lo que siempre se debe evaluar el riesgo y beneficio antes de comenzar un tratamiento de este tipo. Con respecto a la seguridad de los antineoplásicos administrados en la etapa fetal, se determinan algunos tipos de complicaciones y consecuencias que dependen de la terapia o la combinación de terapias administradas.

Murthy et al. (2014, p. 2) mencionan algunos factores que deben ser considerados antes de administrar estas terapias: el subtipo de cáncer de mama, la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, la salud de la madre y el feto y la edad gestacional en el momento del diagnóstico.

Con respecto a la administración de la terapia, en el estudio de Esposito et al. (2016, p. 2) se menciona que la administración durante el primer trimestre del embarazo resulta peligrosa debido a que la quimioterapia puede causar un efecto teratogénico, especialmente sobre lugares como corazón, ojos, orejas, paladar, tubo neural y las extremidades.

La administración de la terapia en este periodo se encuentra relacionada con el desarrollo de malformaciones, muerte embrionaria y un aborto espontáneo. Se estima que el riesgo de las malformaciones en los embriones son alrededor de un 7% a 17% en los casos que se utiliza solamente una droga y para los casos de drogas en combinación el riesgo aumenta a un 25%.

Para este estudio solo se analiza la administración de terapias antineoplásicas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, debido a que esos periodos son considerados los más seguros para dar inicio al tratamiento quimioterapéutico; mientras tanto, el primer trimestre corresponde a un periodo crítico, donde se presenta mayor riesgo de malformaciones fetales, debido al proceso de la organogénesis.

Los datos generales recolectados para el momento del parto sobre los niños que estuvieron expuestos a quimioterapia durante la gestación se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Datos generales sobre los niños y mujeres embarazadas expuestos a quimioterapia

Estudio clínico	Pacientes	Terapia antineoplásica	Edad gestacional al momento del parto	Peso promedio al nacer	Exposición a la quimioterapia
Cardonick et al. (2012)	12 embarazadas	Paclitaxel o Docetaxel, después de la terapia basada en antraciclinas	35.6 semanas (30-37 semanas)	2.4 Kg (1417-2892g)	Cada 2-3 semanas
Córdoba et al. (2013)	11 embarazadas	Ciclofosfamida 5-Fluorouracilo Doxorrubicina o Epirubicina	34 semanas (26-38 semanas)	2.5 Kg, rango (650-3650 g)	Media: 2 ciclos de FAC
Murthy et al. (2014)	81 embarazadas	Ciclofosfamida 5-Fluorouracilo Doxorrubicina	37 semanas, rango (29-41semanas)	2.9 Kg, rango (1.4-3.9 Kg)	>4 ciclos de FAC: 86% ≤3 ciclos de FAC: 6% Ciclos desconocidos: 7%

Framarino et al. (2014)	9 embarazadas	Ciclofosfamida 5-Fluorouracilo Epirrubicina.	35.7 ± 3.20 semanas	2568±561.4 g	FEC: 3 ciclos (11%) EC: 2 ciclos (33%) y 3 ciclos (11%) E: 3 ciclos (44%)
-------------------------	---------------	--	------------------------	-----------------	---

Nota: Entiéndase: FAC como 5-fluorouracilo/Adriamycin(Doxorrubicina)/Ciclofosfamida; FEC, 5-fluorouracilo/Epirrubicina/ Ciclofosfamida; EC, Epirrubicina/Ciclofosfamida; E, Epirrubicina.

Fuente: Elaboración propia, 2018.

Para efectos de los datos de la Tabla 16, la administración de taxanos viene acompañada de una terapia basada en antraciclinas. En cuanto a la terapia basada en antraciclinas, no se refiere solamente a una familia de antineoplásicos, sino que el fármaco tipo antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) se administra de forma conjunta con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, en la mayoría de los casos.

Córdoba et al. (2013, p. 518) indican que cuando la quimioterapia es administrada durante el embarazo, se debe finalizar unas semanas antes del nacimiento programado del niño, lo recomendable es antes de la semana 35 de gestación o como mínimo unas tres semanas antes, para permitir que la médula ósea se recupere y no existan complicaciones hematológicas.

La población en que se utilizaron los taxanos, como tratamiento del cáncer de mama, fue en el artículo de Cardonick et al. (2012). De 129 mujeres embarazadas con cáncer de mama, solamente 12 recibieron terapias con paclitaxel o docetaxel.

Tres niños nacieron con un peso menor al 10% para su edad gestacional, los pesos bajos de los niños al nacer se dan principalmente en casos donde hubo ruptura prematura de membranas o cuando las madres y el personal médico deciden finalizar el embarazo, para esto se debe contar con la maduración de los pulmones del feto y, de esta forma, se evita la exposición intrauterina de la quimioterapia. Solamente una paciente recibió quimioterapia semanalmente.

En el estudio de Córdoba et al. (2013), se habla de cáncer de mama durante el embarazo, donde se diagnosticaron 25 pacientes, solo 11 recibieron quimioterapia y 10, tratamiento quirúrgico. Se obtuvo un total de nacimientos de 20 niños, los niños cuyas madres recibieron quimioterapia no son especificados en el estudio, pero los que sí fueron expuestos a la terapia lo hicieron con aquellas

basadas en antraciclinas. La betametasona se administró en pacientes para madurar los pulmones fetales en embarazos terminados después de la semana 34 de embarazo y antes de dicha semana.

El estudio con mayor población de pacientes fue el Murthy et al. (2014), donde se analizó una población de 81 niños expuestos a la terapia combinada con ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo, los ciclos fueron administrados a las madres cada 21 a 28 días, con una media de cuatro ciclos y la duración de la terapia fue hasta la semana 35 de gestación.

Con respecto a la semana de gestación en que nacieron los niños, se define que 28 tuvieron un nacimiento prematuro (antes de las 37 semanas), mientras que dos requirieron cuidados intensivos neonatales y oxígeno suplementario. Por otro lado, 27 niños mostraron un nacimiento prematuro tardío y solo uno, nacimiento prematuro temprano.

Para el último estudio clínico, Framarino et al. (2014) reportaron 22 casos de mujeres embarazadas con cáncer de mama, de estas solamente nueve recibieron quimioterapia.

Los datos planteados en la Tabla 16 sobre la edad gestacional en el momento del parto y el peso promedio en el momento del nacimiento son de forma general para los niños de las 22 mujeres embarazadas con cáncer de mama; sin embargo, en una paciente, el parto fue anticipado a las 31 semanas y en cuatro, a las 35 semanas, esto, con el fin de continuar la quimioterapia o la radiación. A tres pacientes que no respondieron a la inducción del parto se les realizó una cesárea.

Para los cuatro artículos analizados, la edad gestacional promedio en el momento del parto corresponde a 35.9 semanas, lo que quiere decir que la media de nacimientos de niños se da finalizando el octavo mes de embarazo o iniciando el noveno. Los pesos de los niños muestran ser muy similares en todos los estudios, en promedio un 2.6 Kg. Los pesos de los niños van de acuerdo a la edad gestacional en el momento del nacimiento.

No se muestran diferencias en cuanto a la edad gestacional en el momento del parto entre terapias basadas en taxanos y antraciclinas. La cantidad de ciclos que más prevalece es de dos a tres, lo que significa que la quimioterapia es aplicada durante dos o tres meses, manteniendo una distancia entre ciclos de 21 días que es lo más utilizado.

Según la mayoría de estudios sobre el cáncer de mama en el embarazo, el régimen de quimioterapia con mayor evidencia es el de doxorubicina o epirubicina combinada con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, en algunos casos solamente se utiliza doxorubicina con

ciclofosfamida o el fármaco antraciclínico como único medicamento; todos los medicamentos mencionados son categoría D en embarazo.

Este régimen de tratamiento aplica tanto para la terapia neoadyuvante como la adyuvante; las complicaciones presentadas en niños nacidos de madres con quimioterapia y cuya aplicación se dio durante el embarazo son expuestas en la Tabla 17.

Tabla 17. Principales complicaciones obstétricas y neonatales, utilizando doxorubicina o epirrubicina combinada con o sin ciclofosfamida y 5-fluorouracilo.

Estudio clínico	Cantidad de pacientes	Terapia	Nº de neonatos con efectos graves	Principales complicaciones, efectos graves y malformaciones
Maia et al. (2013)	57	FAC	3 de 57 neonatos (5%)	Complicaciones neonatales: Dificultades para respirar (10%) Hemorragia subaracnoidea (2%) Malformaciones: Síndrome de Down Pie zambo congénito Reflujo ureteral bilateral
Córdoba et al. (2013)	9	FAC	1 de 9 neonatos (1.3%)	Complicaciones durante la gestación: Disnea Nacimiento prematuro Ruptura prematura de membranas Restricción severa del crecimiento intrauterino Efecto grave: Extrema prematuridad
	2	FEC		
Murthy et al. (2014)	81	FAC	21 niños (33%) con complicación	Complicaciones neonatales: Dificultades para respirar 11 (17%) Hemorragia subaracnoidea 1 (2%) Hipoglicemia 2 (3%) Ictericia 3 (5%)

Framarino et al. (2014)	9	FEC EC E	2 de 9 neonatos (22%)	Complicaciones maternas y fetales: Desprendimiento de placenta Muerte de un gemelo en la semana 32 Ruptura prematura de membranas Restricción del crecimiento intrauterino Complicaciones neonatales: Síndrome de dificultad respiratoria Enterocolitis necrotizante
-------------------------------	---	----------------	--------------------------	---

Nota: Entiéndase FAC como 5-fluorouracilo/Adriamycin(Doxorrubicina)/Ciclofosfamida; FEC, 5-fluorouracilo/Epirubicina/ Ciclofosfamida; EC, Epirubicina/Ciclofosfamida; E, Epirubicina.

Fuente: Elaboración propia, 2018.

La mayoría de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama durante el embarazo pueden ser tratadas con quimioterapia, debido a que un atraso en el tratamiento perjudica la condición de la madre. La opción para abortar queda para casos de decisión propia de la paciente con intervención y consejo del médico. Las pacientes y sus familiares deben ser informados de los riesgos del tratamiento y de las opciones que tienen.

Según la evidencia encontrada, la terminación del embarazo no se considera necesaria para mejorar el pronóstico materno-fetal, aunque existen casos particulares donde la edad gestacional y la condición clínica de la paciente se deben considerar de cara a una interrupción del embarazo. (Maia et al., 2013, p. 176)

En el estudio de Maia et al. (2013), 57 pacientes fueron sometidas a quimioterapia con FAC, los fetos expuestos a la terapia no presentaron malformaciones en el momento del nacimiento, con una excepción el 5% de los niños que sí mostraron algún efecto grave. En cuanto a las complicaciones reportadas en los neonatos, los autores no consideran significativas estas detecciones; la principal fue el requerimiento de oxígeno debido a la edad prematura.

Los niños del estudio mostraron un desarrollo normal a lo largo del estudio y tuvieron un rango de seguimiento de dos a 57 meses. Los autores determinan que la terapia con FAC es bien tolerada y segura cuando se administra en el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Para el estudio clínico de Córdoba et al. (2013), de los 20 nacimientos de niños que se dieron, nueve casos fueron reportados con complicaciones obstétricas; de estos, solamente cuatro se asociaron a la quimioterapia.

Las complicaciones reportadas asociadas a la terapia antineoplásica fueron un parto prematuro y la disnea, la razón de estas complicaciones fue el estrés inducido por la quimioterapia. Solamente un niño cuya madre recibió quimioterapia mostró serios problemas debido a un estado de extrema prematuridad, además, se detectó un caso de neutropenia febril en una paciente. Los porcentajes sobre las malformaciones congénitas entre pacientes que reciben quimioterapia y las que no la reciben muestran ser similares.

En el artículo de Murthy et al. (2014), se analiza la aparición de complicaciones en 81 nacimientos de niños expuestos a quimioterapia en el útero, 63 presentaron datos evaluables para complicaciones neonatales. Según los datos, el número de niños con complicaciones neonatales fue de 21.

Las principales complicaciones observadas son: requerimiento de oxígeno extra, hemorragia subaracnoidea, hipoglicemia e ictericia. Las dificultades en la respiración son manifestadas en un 17% de los niños, en nueve cuando se hizo una administración de cuatro o más ciclos y en dos niños, cuando la quimioterapia se aplicó en menos de cuatro ciclos; esta complicación neonatal corresponde a la más frecuente en este estudio.

De los 21 niños que presentaron complicaciones neonatales, un 62% mantuvo una exposición intrauterina de cuatro o más ciclos de quimioterapia.

En el caso de los niños nacidos antes de la semana 37 de la gestación, la dificultad en la respiración fue causa de la falta de desarrollo del pulmón; un neonato prematuro presentó síndrome de dificultad respiratoria, mientras que otro recién nacido a término mostró ensanchamiento de las fosas nasales cuando respiraba y en otro, se detectó transcendente taquipnea. El 82% de los neonatos que presentaron problemas respiratorios fueron expuestos a cuatro o más ciclos de quimioterapia en el útero.

El último estudio utilizado para analizar las terapias basadas en antraciclinas fue Framarino et al. (2014), donde 22 casos de mujeres embarazadas fueron reportados, pero solamente nueve pacientes recibieron quimioterapia. De los niños nacidos de las 22 pacientes reportadas con cáncer de mama, un 45.4% nació a término y sin complicaciones, el 54.5% restante correspondió a partos prematuros.

Los niños cuyas madres recibieron terapia con FEC no reportaron ninguna complicación, para aquellos con exposición a EC, en uno ocurrió desprendimiento de placenta y en otro, la muerte de un gemelo en la semana 32. Para la terapia con Epirubicina, un niño reportó ruptura prematura de membranas y otro, restricción del crecimiento intrauterino.

Con respecto a las complicaciones neonatales, el síndrome de dificultad respiratoria se mostró en un neonato con exposición a epirubicina durante la gestación, mientras que la enterocolitis necrotizante ocurrió en un neonato con exposición a epirubicina y ciclofosfamida. Las madres con cáncer de mama que no recibieron quimioterapia también presentaron complicaciones maternas y fetales como la preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

En la siguiente información se observa que la principal complicación en los niños expuestos a quimioterapia son las dificultades respiratorias. Entre las complicaciones neonatales, la hemorragia subaracnoidea se presentó en dos del total de pacientes estudiados.

Con respecto a los efectos graves en los neonatos, estos ocurrieron en un solo niño. Las complicaciones fetales o durante la gestación fueron principalmente la ruptura prematura de membranas y la restricción del crecimiento intrauterino.

Murthy et al. (2014) relacionan las complicaciones fetales y neonatales con el número de ciclos aplicados a las pacientes, además señala que la quimioterapia administrada a mujeres embarazadas presenta tasas de malformaciones fetales iguales a las reportadas en niños de la población en general. (p. 2)

Por lo tanto, el número de complicaciones como un parto prematuro y la restricción en el crecimiento aumentan cuando las mujeres embarazadas deciden iniciar el tratamiento durante el embarazo. El momento del parto se debe establecer de acuerdo con las necesidades oncológicas y el desarrollo del feto; se debe tener en cuenta que la duración fetal es hasta la semana 37 de gestación.

Por otro lado, la gran cantidad de nacimientos prematuros de los niños se debe a las complicaciones en la gestación y a la decisión del médico, por tener que utilizar otros fármacos totalmente contraindicados en el embarazo o ante la necesidad de utilizar algún método, como la radioterapia, para no exponer al feto a tanta droga antineoplásica.

En el artículo *Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature*, Cardonick et al. (2012) mencionan

que hoy se analizan las terapias basadas en taxanos para el tratamiento de cáncer de mama, combinadas con ciclofosfamida y doxorubicina con o sin 5-fluorouracilo.

Las terapias basadas en taxanos han demostrado mantener un perfil de toxicidad seguro tanto para la madre como para el feto, siempre que se han administradas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. (p. 3017)

En la Tabla 18 se muestran las principales complicaciones que se detectaron en niños nacidos de madres que recibieron quimioterapia con taxanos durante el embarazo.

Tabla 18. Principales complicaciones obstétricas y neonatales, de los niños expuestos a quimioterapia con taxanos durante la vida intrauterina

Estudio clínico	Cantidad de pacientes	Terapia antineoplásica	Nº de neonatos con efectos graves	Principales complicaciones, efectos graves y malformaciones
Cardonick et al. (2010)	11	Paclitaxel o Docetaxel (AC O FAC)	1 con efecto grave 7 con complicación	Complicaciones obstétricas: Restricción del crecimiento intrauterino Hiperbilirrubinemia Neutropenia Estenosis pilórica Holoprosencefalia sospechada al nacer
Cardonick et al. (2012)	6	Paclitaxel (AC o FAC)	1 con efecto grave 6 con complicación	Complicaciones neonatales: Apnea del prematuro Hiperbilirrubinemia Síndrome de dificultad respiratoria Reflujo gastroesofágico Restricción del crecimiento intrauterino <10% Trabajo de parto prematuro y entrega Ruptura prematura de membranas

				Estenosis pilórica hipertrófica (solo un caso)
	4	Docetaxel (AC, EC o epirubicina sola)	1	Líquido teñido de meconio
	2	Paclitaxel, luego Docetaxel (AC)	1	Neutropenia
Maia et al. (2013)	1	Docetaxel (FAC)	0	No se reportaron complicaciones Efecto grave: Hidrocefalia
	3	Docetaxel (AC)	0	
	1	Paclitaxel (E)	0	

Nota: Entiéndase A como Adriamycin (Doxorrubicina)/Cytosan (Ciclofosfamida); FAC, 5-fluorouracilo/Doxorrubicina/Ciclofosfamida; EC, Epirubicina/Ciclofosfamida; E, epirubicina.

Fuente: Elaboración propia, 2018.

La complicación más frecuente en el estudio de Cardonick et al. (2010) fue la hiperbilirrubinemia, ocurrida en cinco recién nacidos con terapia de ciclofosfamida, doxorrubicina y 5-fluorouracilo más paclitaxel. También ocurrió en un paciente con la misma terapia, pero sin la administración del 5-fluorouracilo.

La holoprosencefalia sospechada al nacer solo sucedió en un paciente, el cual estuvo expuesto a terapia con doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel; con respecto a la holoprosencefalia, corresponde a una malformación congénita que se desarrolla en las primeras semanas del embarazo y ocasiona defectos en la formación de las estructuras medias del cerebro. En esta población de pacientes, es la única malformación reportada.

Para el estudio Cardonick et al. (2012), al finalizar el primer trimestre del embarazo, se inició con la administración de las terapias basadas en antraciclinas (FAC, AC, EC), luego de esto se comenzó la quimioterapia con taxanos en un tiempo cercano a la mitad del segundo trimestre del embarazo.

En las dos últimas pacientes tratadas con taxanos, ocurrió un cambio de medicamento, paclitaxel por docetaxel, esto se debió a la presencia de taquicardia y sofocos en las mujeres mientras que se encontraban con la administración del fármaco. Solamente se diagnosticó una anomalía congénita en un paciente, la estenosis pilórica hipertrófica se detectó en la cuarta semana de nacimiento del niño.

En Maia et al. (2013) no se reportaron complicaciones en los niños expuestos a quimioterapia intrauterina, solamente se diagnosticó un caso de hidrocefalia que se revirtió después del nacimiento. En este caso, los taxanos se administraron a partir de la semana 26 de gestación, momento en que la hidrocefalia ya había sido detectada; un caso de contracciones fue reportado con la administración de docetaxel.

Según este artículo, los estudios realizados en animales demostraron muerte fetal, restricción del crecimiento intrauterino y condiciones relacionadas con la osificación; sin embargo, en Cardonick et al. (2012) sí se detectaron casos de restricción del crecimiento intrauterino en menos del 10% de la población.

Algunas de las complicaciones para el momento del nacimiento y en todo el transcurso del neonato en el hospital (apnea, hiperbilirrubinemia, trabajo de parto prematuro) fueron muy similares a las presentadas por los niños nacidos de madres que no se encontraron expuestas a quimioterapia durante el embarazo. La administración de taxanos en el tratamiento de cáncer durante el embarazo no demostró efectos graves en los fetos, a excepción de los casos de neonatos con estenosis pilórica diagnosticada.

Según Van Calsteren et al. (2010), citado por Cardonick et al. (2012, p. 3020), en un estudio preclínico que se realizó sobre la transferencia transplacentaria de taxanos en modelos de babuinos embarazadas, se hallaron concentraciones muy bajas de taxanos en plasma y en tejidos fetales, los taxanos presentaron una alta unión a proteínas y a tejidos y una eliminación lenta; además, se mostraron diferencias entre el docetaxel y el paclitaxel, este primer fármaco presentó una afinidad de 1.9 veces más que el paclitaxel, en el sitio de unión de la tubulina.

En un estudio realizado por Rouzier et al. (2012), se incluyeron para el análisis 48 pacientes y la quimioterapia se administró a mujeres embarazadas con cáncer de mama y a mujeres en el primer año posparto. Se determina que la terapia neoadyuvante con administración de taxanos después de la

quimioterapia basada en antraciclinas demuestra una mayor efectividad que la solamente basada en antraciclinas, la cual resulta insuficiente.

En este mismo estudio, se menciona que los casos de cáncer de mama asociado al embarazo son tan quimiosensibles que los casos no relacionados a cáncer de mama asociado al embarazo. Por lo tanto, se sugiere administrar las terapias basadas en taxanos en los casos de cáncer de mama asociado a la gestación, sin embargo, para respaldar estos datos, se debe contar con mayores informes.

Los datos obtenidos en los artículos demuestran que la terapia con docetaxel reporta la mínima cantidad de complicaciones en los fetos. No obstante, hoy, la evidencia en cuanto a estudios sobre la quimioterapia con taxanos en poblaciones de gestantes es insuficiente, por lo que es necesario contar con más, para confirmar la seguridad fetal con estos fármacos. La terapia con taxanos ha demostrado eficacia en los casos de cáncer de mama, por lo que estudios muy rigurosos enfocados en esta patología pueden demostrar mayor seguridad para ser empleados en un futuro.

Una comparación entre niños expuestos a quimioterapia en el útero y niños no expuestos fue realizada en el estudio de Cardonick et al. (2015) donde se documentan datos sobre efectos a largo plazo de estos niños, según los datos hallados los niños expuestos a quimioterapia (1 de 35 niños) presentan los mismos resultados anormales en las pruebas cognitivas, que los niños no expuestos (2 de 22 niños). No se demuestran diferencias significativas entre las habilidades cognitivas, evaluaciones en matemáticas y en la conducta en ambos grupos de niños.

En el Capítulo II se menciona que el medicamento trastuzumab es utilizado según la guía NCCN para tratar el cáncer de mama en carcinomas con presencia de HER 2 positivos.

Maia et al. (2013, p. 178) indican que el trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor 2 del factor de crecimiento de epidérmico humano, cuando este es muy expresado indica que el tumor es agresivo, debido a que este receptor ocasiona un aumento en la proliferación y crecimiento de las células. De forma general, la quimioterapia con trastuzumab ha demostrado mejores resultados y supervivencia cuando es administrada contra el cáncer de mama.

En la revisión realizada por Maia et al. (2013) se determinaron complicaciones en los niños y las pacientes expuestas a terapia con trastuzumab durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo, en algunos casos el trastuzumab fue administrado conjuntamente con paclitaxel o docetaxel.

Los efectos fetales reportados fueron sepsis neonatal, insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria transitoria, fragilidad capilar y muerte neonatal; entre los efectos maternos, se encuentran oligohidramnios, reducción de la función renal fetal y restricción del crecimiento intrauterino.

El principal riesgo que demuestra la terapia con trastuzumab cuando se administra a mujeres embarazadas es la aparición de oligohidramnios y anhidramnios. En el artículo Maia et al. (2013, p. 179) se propone una hipótesis sobre este efecto secundario del trastuzumab, que consiste en disminuir el volumen de líquido amniótico. Se señala que este fármaco presenta una acción sobre el epitelio renal fetal, lugar donde el factor de crecimiento humano se encuentra expresado en gran cantidad. Cuando el trastuzumab es administrado a la madre, este llega por medio de la placenta al feto y bloquea al receptor, lo que ocasiona una disminución de la orina fetal; un modo de diagnóstico es la observación de riñones fetales normales o una vejiga vacía en el feto.

Mayol et al. (2012, p. 6) plantea que las terapias dirigidas a HER2 como el trastuzumab y la hormonoterapia con tamoxifeno están contraindicadas durante el embarazo, la utilización de estos tratamientos se encuentra dirigido hasta después del parto; la hormonoterapia puede provocar malformaciones fetales y genitales, entretanto el trastuzumab ocasiona oligohidramnios, a causa de un daño fetal que se mencionó anteriormente.

Se ha visto que la tolerancia del feto por las drogas antineoplásicas se relaciona con la farmacocinética materna donde se incluye el volumen de distribución, la tasa de metabolismo y excreción por la placenta, la diferencia de pH de los fluidos maternos y fetales, y los efectos de los cambios hemodinámicos durante el embarazo.

De acuerdo con Esposito et al. (2016, p. 3) los medicamentos antineoplásicos son encontrados en concentraciones significativamente bajas comparadas a las concentraciones maternas. Existen transportes placentarios que regulan la salida y entrada de los medicamentos con el fin de disminuir las concentraciones fetales de los medicamentos.

Supervivencia de las mujeres embarazadas con cáncer de mama

En este apartado se realiza una comparación sobre la supervivencia de mujeres embarazadas con cáncer de mama y las no embarazadas con el mismo padecimiento. Para este punto, es importante especificar qué tan desarrollado se encuentra el tumor de la mujer y clasificar, de acuerdo con: la edad, estadio del tumor, estado del receptor hormonal, estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, histología y tipo de quimioterapia utilizada.

Según Amant et al. (2013, p. 2532), las tasas de supervivencia para las pacientes embarazadas son más pobres que para las no embarazadas, posiblemente por la etapa avanzada del tumor y el retraso en el tratamiento.

En la Tabla 19 se observan las variables clínicopatológicas para las mujeres embarazadas con cáncer de mama, como el estadio del tumor, la histología y el perfil inmunohistoquímico. En este apartado, el estudio clínico de Mayol et al. (2012) toma en cuenta a pacientes diagnosticadas con cáncer de mama durante el embarazo y a las diagnosticadas con cáncer de mama en el posparto; mientras que el estudio de Amant et al. (2013) toma en cuenta a aquellas diagnosticadas con cáncer de mama durante el embarazo y mujeres con cáncer de mama no relacionadas con el embarazo.

Para los dos primeros estudios que se muestran en la siguiente tabla no se reportaron datos sobre las mujeres no embarazadas con cáncer de mama, la comparación realizada fue de forma general.

Tabla 19. Variables clínicopatológicas sobre el cáncer de mama en mujeres embarazadas y no embarazadas

Estudio clínico	Pacientes embarazadas con cáncer de mama			Pacientes NO embarazadas con cáncer de mama		
	Estadio TNM	Histología	Perfil IHQ	Edad	Histología	Perfil IHQ
Cardonick et al. (2010)	I: 25 (19.2%) II: 55 (42.3%) III: 26 (20%) IV: 10 (7.7%) No reportados: 14 (10.8%)	CDI: 94 (72.3%) CLI: 7 (5.4%) CMM: 2 (1.5%) CMI: 7 (4.6) No reportados: 21 (16.2%)	ER+: 42% PR+: 35% HER2+: 25%	No se especifican datos para esta población		

Mayol et al. (2012)	I: 5 (18.5%) II: 4 (15%) IIB: 5 (18.5%) IIIA: 4 (15%) IIIB: 7 (26%) IV: 2 (7.4%)	CDI: 21 (78%) CLI: 1 CMM: 1 CMI: 4 (14.5%)	HER2+: 5 (26.3%) Triple negativo: 5 (26.3%) Luminal A: 3 (15.8%) Luminal B: 6 (31.6%)	No se especifican datos para esta población		
Amant et al. (2013)	I: 48 (15.8%) II: 177 (56.9%) III: 86 (27.7%)	CDI: 284 (97.4%) CLI: 8 (2.6%)	ER y/o PR+: 46.6% HER2+: 31.8% Triple negativo: 37.9%	I: 263 (30.4%) II: 399 (46.1%) III: 203 (23.5%)	CDI: 787 (91%) CLI: 77 (9%)	ER y/o PR+: 74.5% HER2+: 17.0% Triple negativo: 19.1%

Nota: Entiéndase TNM como tumor, ganglio (nodos en inglés), metástasis; IHQ, inmunohistoquímica; CDI, carcinoma ductal invasivo; CLI, carcinoma lobular infiltrante; CMM, carcinoma de mama medular de; CMI, carcinoma de mama inflamatorio; ER, receptor de estrógenos; PR, receptor de progesterona; HER2, receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

Fuente: Elaboración propia, 2018.

Para el estudio clínico de Cardonick et al. (2010), se diagnosticaron 130 mujeres con cáncer de mama durante el embarazo, la edad media del diagnóstico fue a los 34.8 ± 4.2 años. Un 39% de estas comunicaron antecedentes de cáncer de mama.

El estadio más frecuente para este grupo fue el II, con 55 pacientes, que equivale a un 42.3% de la población, el carcinoma ductal invasivo es el más usual, en un 72.3% de las pacientes y, con respecto al perfil de inmunohistoquímica, se define que el tipo más usual de tumor es el receptor de estrógenos positivo en un 42%. El seguimiento para el análisis de supervivencia en la población fue de 3.14 ± 2.5 años.

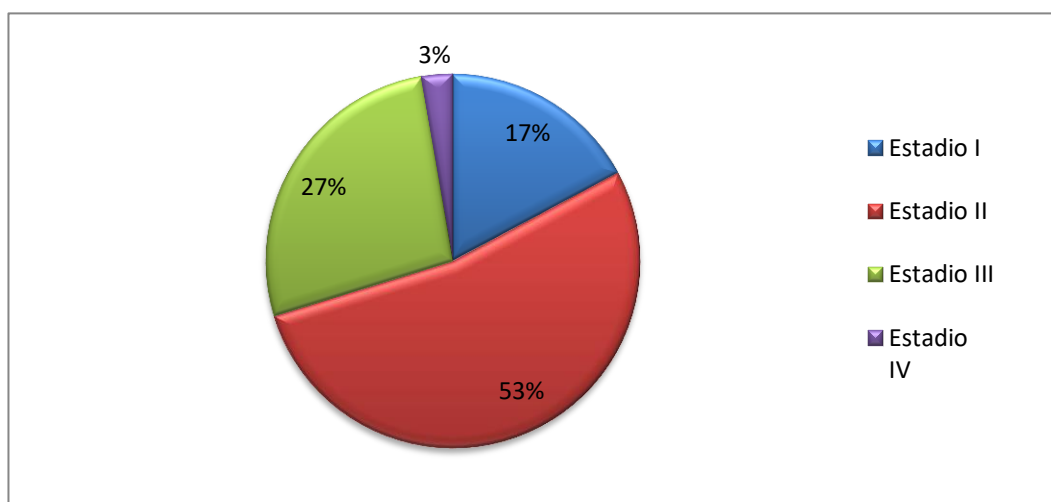
En el siguiente estudio, Mayol et al. (2012) realizaron un análisis sobre la supervivencia global en pacientes embarazadas con cáncer de mama, la población de mujeres con cáncer de mama durante la gestación fue de 21 y de seis en el posparto, con edades entre los 35 años (29-43).

Los datos sobre las variables clínicopatológicas de la enfermedad son para la población en general del estudio (mujeres con cáncer de mama durante el embarazo y diagnosticados durante el posparto). El estadio más frecuente es el IIIB, el carcinoma más predominante en esta población fue el ductal invasivo y el perfil de inmunohistoquímica determinado con mayor porcentaje en la población fue el luminal B. El seguimiento medio fue de 60 meses.

Un pronóstico de las mujeres con cáncer de mama durante la gestación se realizó en el estudio Amant et al. (2013), donde se llevó a cabo una comparación entre mujeres con cáncer de mama embarazadas y no embarazadas. La población de análisis para las mujeres embarazadas es de 311 pacientes y la de no embarazadas es de 865 pacientes. El seguimiento medio fue dado por 61 meses. En ambos grupos, más del 90% de las pacientes presentaron un carcinoma ductal invasivo. El resultado de inmunohistoquímica con mayor porcentaje para ambos grupos correspondió al receptor de estrógenos o progesterona positivo y, en segundo lugar, el triple negativo.

El estadio y el tipo histológico de los tumores más frecuentes en las poblaciones de mujeres embarazadas con cáncer de mama se muestran en las Figuras 13 y 14, estos valores corresponden a los datos obtenidos en los tres estudios anteriores, en forma de porcentajes y de manera general.

Figura 13. Distribución porcentual de los estadios del cáncer de mama en mujeres embarazadas



Fuente: Elaboración propia, 2018.

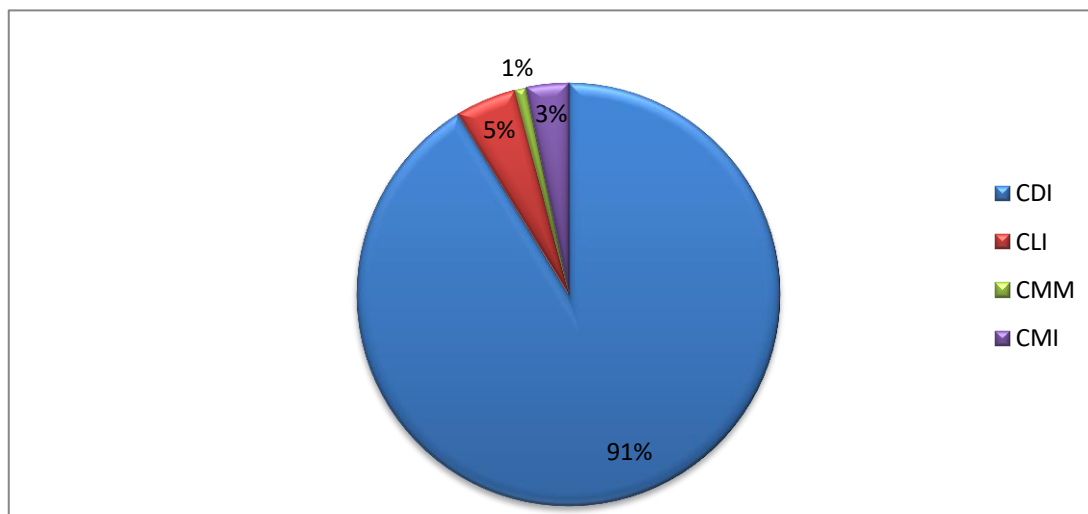
La Figura 13 representa que el estadio de mayor incidencia en el cáncer de mama durante el embarazo corresponde al II, donde el tipo de cáncer puede estar o no estar extendido a los ganglios linfáticos, dependiendo del tamaño del tumor. Esto, debido al atraso en la detección, las mujeres gestantes diagnostican la enfermedad en estadios avanzados donde se requiere una terapia más agresiva para poder controlar el crecimiento tumoral.

En el estudio de Framarino et al. (2014, p. 51), se comenta que en la población los estadios de cáncer de mama más frecuentes asociado al embarazo son el II y el III y que la causa es que esas mujeres tienen menos probabilidad de ser diagnosticadas en primeras etapas.

Según con los estudios mostrados en la Tabla 19, los principales estadios que se detectan en los diagnósticos para el cáncer de mama durante el embarazo son el II y III. Los estadios menos diagnosticados son el I y IV, ninguna paciente reporto un estadio 0.

El estadio con menor porcentaje de un 3% fue para el estadio IV, lo que significa que los procesos metastásicos son poco frecuentes en el embarazo y la mayoría de patologías logran detectarse en un estadio con mayor nivel de supervivencia.

Figura 14. Distribución porcentual de los tipos histológicos en mujeres embarazadas con cáncer de mama



Fuente: Elaboración propia, 2018.

El tipo histológico mayormente diagnosticado en las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo corresponde al carcinoma ductal invasivo o infiltrante, este tipo, como se mencionó en el Capítulo II, es más frecuente en el cáncer de mama y, al ser invasivo, significa que se ha extendido a

los tejidos mamarios y puede llegar a ganglios y otras zonas del cuerpo, si no se brinda tratamiento rápidamente. El carcinoma menos frecuente en las mujeres embarazadas con cáncer de mama es el de mama medular.

Los tratamientos utilizados en el cáncer de mama para lograr la supervivencia de las mujeres son mostrados en la Tabla 20.

Tabla 20. Tratamientos para el cáncer de mama en mujeres embarazadas y no embarazadas

Estudio clínico	Pacientes embarazadas con cáncer de mama			Pacientes NO embarazadas con cáncer de mama		
	Cirugía	Tratamiento	Terapia	Cirugía	Tratamiento	Terapia
Cardonick et al. (2010)	Mastectomía: 54 Conservación de la mama: 34	Ninguna: 3 Adyuvante: 77 Durante el embarazo: 104	AC: 69% Taxanos: 16% FAC, FEC o A: 15%	No se especifican datos para esta población		
Mayol et al. (2012)	Mastectomía: 24 (89%) Conservación de la mama: 3 (11%)	Ninguno: 2 (8%) A: 9 (33%) NA: 16 (59%)	FAC	No se especifican datos para esta población		
Amant et al. (2013)	Ninguna: 2 (0.6%) Conservación de la mama: 140 (45.0%) Mastectomía: 147 (47.3%)	Ninguno: 4 (1.3%) A: 208 (66.9%) NA: 99 (31.8%) Durante el embarazo: 200 (64.3%)	Taxanos: 169 (54.3%) Trastuzumab: 76 (24.8%) Radioterapia: 205 (73.3%) Endocrina: 117 (41.5%)	Ninguna: 10 (1.2%) Conservación de la mama: 433 (50.1%) Mastectomía: 422 (48.8%)	Ninguno: 219 (25.3%) A: 544 (62.9%) NA: 102 (11.8%)	Taxanos: 247 (28.6%) Trastuzumab: 140 (17.0%) Radioterapia: 768 (88.8%) Endocrina: 580 (67.1%)

Nota: Entiéndase A como adyuvante; NA, neoadyuvante; AC, Doxorubicina/Ciclofosfamida; FAC, 5-fluorouracilo/Doxorubicina/ Ciclofosfamida; FEC, 5-fluorouracilo/Epirrubicina/Ciclofosfamida.

Fuente: Elaboración propia, 2018.

Ciento cuatro pacientes embarazadas del estudio de Cardonick et al. (2010) recibieron quimioterapia para tratar su cáncer de mama, la cirugía se realizó en 94 pacientes y, con mayor frecuencia, en el segundo trimestre del embarazo, la mastectomía y la terapia adyuvante fueron las más recurridas por las pacientes.

Los fármacos más utilizados en un 69% de las pacientes fueron la doxorubicina, en conjunto con la ciclofosfamida. Debido a que 10 pacientes eligieron terminar con el embarazo y seis sufrieron de un aborto espontáneo, la población de mujeres embarazadas se redujo a 114.

El seguimiento de 3.14 ± 2.5 años para las pacientes diagnosticadas con un tumor primario durante la gestación demostró una supervivencia por estadios de la siguiente manera: para el estadio I, 100%; en estadio II y III, un 86% y en estadio IV, 0%.

Según los resultados, no se evidenciaron diferencias significativas, en cuanto a la supervivencia, entre las mujeres embarazadas que decidieron seguir con su embarazo y las que decidieron finalizar o presentaron un aborto espontáneo. La supervivencia para las pacientes que finalizaron el embarazo fue de un 83% y para las que continuaron con la gestación, de un 85%

A todas las pacientes del estudio Mayol et al. (2012) se les realizó operación y la más empleada en un 89% fue la mastectomía radical modificada; el tipo de terapia más administrada fue la neoadyuvante, en un 59% y la terapia utilizada en las pacientes que recibieron quimioterapia fue con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.

Diez pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y tres mantenían mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. De las 21 pacientes embarazadas, cuatro optaron por el aborto terapéutico y las demás tuvieron partos vía vaginal o por cesárea. Para un seguimiento medio de 60 meses, la supervivencia global de la serie a cinco años fue de un 70%, mientras que la supervivencia libre de enfermedad, de un 37%.

Durante el seguimiento surgieron cuatro (14.5%) casos de recaída local a los siete meses, dos, dos y ocho años, respectivamente, donde dos de estas pacientes eran portadoras de mutación en *BRCA1*.

Trece pacientes (48%) presentaron recaída sistémica entre los siete meses y 17 años, y ocho (30%) fallecieron por progresión tumoral. También, se calculó la supervivencia libre de la enfermedad y global para el tamaño del tumor (T) y la afectación ganglionar axilar (N), para un T1: 60% y 100%, T2: 50% y 87.5%, T3: 37.5 y 75%, T4: 0% y 16.6%, N-: 61.5% y 92.3% y N+: 21.4% y 50%.

Mayol et al. (2012, p. 6) indican que las altas tasas de recaídas sistémicas pueden ser explicadas por los factores bioquímicos de mal pronóstico como estadios TNM, afectación metastásica, debido a esto en la mayoría de casos se realizan las mastectomías radicales.

Se destaca que el perfil inmunohistoquímico y las características histológicas de los cánceres de mama durante el embarazo son muy similares a los de las mujeres no embarazadas; el pronóstico para pacientes embarazadas con cáncer de mama es similar al de las no embarazadas con la misma edad y estadios tumorales.

El pronóstico de la supervivencia global y libre de enfermedad es similar al de las pacientes no gestantes. Según las investigaciones, el cáncer de mama mantiene una supervivencia global entre 50%-70%, para pacientes sin afectación axilar es de un 60%-100% y, para casos de adenopatías axilares positivas, equivale a un 30%-50%, los anteriores datos coinciden con los del estudio descrito. (Mayol et al., 2012, p. 6)

En el artículo de Amant et al. (2013), de las 311 pacientes embarazadas, un 64.3% recibieron quimioterapia durante el embarazo, en la gran mayoría fue de tipo adyuvante basada en taxanos y trastuzumab. La mayoría de pacientes utilizaron taxanos.

La mastectomía o la cirugía conservadora de la mama fueron realizadas en una cantidad de pacientes casi iguales en ambos grupos. De las 311 pacientes con cáncer de mama durante el embarazo, 42 murieron y de las 865 no embarazadas, murieron 103.

Con respecto a la supervivencia en las pacientes embarazadas en cinco años, se estimó una tasa de supervivencia libre de la enfermedad para las pacientes embarazadas, la cual fue de un 65% y de no estar embarazadas, este porcentaje hubiese sido de 71%, la supervivencia general estimada fue de un 78% y de no haber estado embarazadas, sería de un 81%.

Una comparación entre los porcentajes obtenidos de los estudios sobre la supervivencia en general, libre de la enfermedad y supervivencia para cada estadio del tumor, se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Supervivencia en general y libre de enfermedad en mujeres embarazadas con cáncer de mama

Estudio clínico	Supervivencia global	Supervivencia libre de la enfermedad
Cardonick et al. (2010)	Por estadios I: 100% II: 86% III: 86% IV: 0%	No se reportaron
Mayol et al. (2012)	Por estadios I: 100% II: 87.5% III: 75% IV: 16.6% A 5 años: 70%	Por estadios I: 60% II: 50% III: 37.5% IV: 0% A 5 años: 37%
Amant et al. (2013)	A 5 años: 78%	A 5 años: 65%

Fuente: Elaboración propia, 2018.

Los porcentajes obtenidos de acuerdo con el estadio tumoral para la supervivencia global en mujeres embarazadas con cáncer de mama se muestran muy similares para cada estadio en específico, claramente la supervivencia para un estadio IV es relativamente baja o es un porcentaje de cero.

Según lo mostrado en la Figura 13, donde se observa que el estadio más frecuente en la mujer embarazada es el tipo II, se puede señalar que el pronóstico para estas mujeres es alto y mayor al 80%.

De acuerdo con los porcentajes globales de la enfermedad obtenidos (70% y 78%), se encuentran entre el rango de la supervivencia global para el cáncer de mama que, como se mencionó, es de 50%-70%.

Amant et al. (2013) destacan que los factores para un peor pronóstico se deben al diagnóstico tardío y al retraso que existe en administrar la terapia antineoplásica debido al protección del niño para que nazca sano.

Durante el embarazo, existe un aumento en la cantidad de estrógenos y progesterona, estas hormonas se encuentran relacionadas con el desarrollo y la progresión del cáncer de mama, pero según

los resultados obtenidos en el estudio, estos factores no parecen contribuir significativamente en el aumento acelerado de la enfermedad. Además, menciona que el cáncer de mama diagnosticado en el posparto tiene un peor pronóstico que el detectado durante el embarazo, esto debido a que en el posparto existen procesos de remodelación y cicatrización tisular que poseen un efecto prooncogénico. (p. 2535)

De igual forma, en el estudio realizado por Johansson et al. (2011, p. 1871), acerca de la mortalidad de mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo, se determinó que las peores tasas de mortalidad se observan en pacientes que lo diagnosticaron después del parto, aproximadamente a los 4-6 meses del nacimiento del niño; por lo tanto, la hipótesis sobre los cambios mamarios en el posparto se observa que puede favorecer el crecimiento tumoral y la metástasis. El cáncer de mama diagnosticado en el posparto tiene un pronóstico de mayor riesgo que durante el embarazo.

En el estudio de Azim et al. (2010), se analiza la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama, pero en otro aspecto diferente a los mencionados, la supervivencia se obtiene comparando a mujeres sobrevivientes de cáncer de mama que quedaron embarazadas con las que lo tuvieron sin relación con un embarazo.

En este estudio se demostró que las mujeres sobrevivientes al cáncer que luego ejercieron la maternidad presentaron un menor riesgo de muerte que las otras. Se señala que el embarazo es seguro en mujeres con una historia de cáncer de mama.

La supervivencia en las mujeres embarazadas con cáncer de mama primario y las no embarazadas con cáncer de mama fue muy similar, siempre que se encuentren en estadios y condiciones de salud similares.

Otro punto importante, para lograr la supervivencia en un periodo tan crítico como el embarazo, es mantener a las pacientes informadas, supervisadas y aconsejadas por el personal de salud. El cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo posee un mejor pronóstico que durante el posparto, mientras que las madres que terminaron con el embarazo no mostraron mayor supervivencia que las que siguieron con la gestación.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con los estudios la terapia más segura para el feto y con mayor evidencia demostrada es el régimen basado en antraciclinas, compuesto principalmente por ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo. Sin embargo, en el análisis de las complicaciones con los antineoplásicos, la terapia con taxanos demostró menos complicaciones en los neonatos que la terapia basada en antraciclinas, por lo tanto los taxanos pueden ser considerados como una opción factible para administrarse en estos casos especiales. Esto siempre y cuando el tratamiento antineoplásico de inicio a partir del segundo trimestre del embarazo para evitar la mayor cantidad de riesgos en el feto.

Se determina que la incidencia de cáncer de mama asociado al embarazo ha aumentado en los últimos años y es más prevalente en mujeres con edades superiores a los 30 años, debido a la decisión de muchas en posponer la maternidad a una edad más adulta y estable.

Las principales complicaciones en los neonatos expuestos a quimioterapia en el útero fueron dificultades respiratorias, hemorragia subaracnoidea, estenosis pilórica, hiperbilirrubinemia, restricción del crecimiento uterino, ruptura prematura de membranas y; las dificultades respiratorias se presentaron en la mayoría de neonatos por causa de la prematurez.

Las mujeres embarazadas con cáncer de mama presentan una supervivencia global y una supervivencia libre de la enfermedad muy similar a aquellas con cáncer de mama no embarazadas, cuando se comparan pacientes con la misma edad y mismo estadio tumoral.

El uso de taxanos como tratamiento para el cáncer de mama en mujeres embarazadas a partir del segundo trimestre del embarazo no demostró efectos perjudiciales en los neonatos expuestos, sin embargo, por falta de mayores estudios donde se analice la seguridad fetal, no se puede definir si pueden ser utilizados durante este periodo, se necesita contar con más evidencia.

La terapia con trastuzumab para tratar el cáncer de mama con presencia del receptor 2 del factor de crecimiento de epidérmico humano (HER2) en mujeres embarazadas se encuentra contraindicada, por causar oligohidramnios y anhidramnios, su uso queda restringido hasta después del parto.

El número de complicaciones en niños expuestos a quimioterapia en el útero no fue muy mayor al de complicaciones en niños cuyas madres no recibieron quimioterapia durante el embarazo.

El estadio de cáncer de mama que se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres embarazadas corresponde al II y, en segundo lugar, el III. El cáncer de mama durante la gestación presenta un diagnóstico tardío, debido a que los primeros síntomas son atribuibles a los cambios en la mama durante el embarazo.

Los porcentajes obtenidos sobre la supervivencia de acuerdo con los estadios del tumor en pacientes embarazadas con cáncer de mama se encuentran dentro los porcentajes de supervivencia establecidos para el cáncer de mama, por lo tanto, no existe una diferencia significativa.

Se determina que el cáncer de mama diagnosticado después del embarazo posee un peor pronóstico que durante, a causa de cambios en la mama que favorecen el desarrollo de la proliferación tumoral.

Recomendaciones

A otros posibles investigadores, se les recomienda realizar más estudios donde se demuestre con evidencia la posible opción de utilizar los taxanos en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres embarazadas, ya que, debido a la falta de estudios en esta familia de antineoplásicos, no se demostró si se podrían utilizar con seguridad.

La Caja Costarricense de Seguro Social debe proponer un mejor seguimiento a las pacientes embarazadas en edades avanzadas, de esta manera, se podría evitar un retraso en el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo, además de seguir impulsando la campaña para realizar el autoexamen de mama en todas las mujeres adolescentes y adultas.

El Colegio de Farmacéuticos puede mejorar a los profesionales farmacéuticos por medio de actualizaciones sobre el cáncer y las terapias utilizadas actualmente en los diferentes tipos de cánceres; asimismo, hay que permitir que más profesionales se especialicen en esta área.

Es necesario comprometer a los farmacéuticos en la investigación de otras posibles terapias contra el cáncer de mama que podrían ser administradas en mujeres embarazadas y que presenten una mínima cantidad de complicaciones en el feto.

Los médicos deben formarse en cuanto al desarrollo del cáncer de mama asociado al embarazo, para evitar retrasos en el diagnóstico y en la administración de la terapia, además de cumplir el deber

de informar a las pacientes sobre su caso especial y lograr la supervivencia de las madres y la salud de los hijos.

La Universidad Internacional de las Américas debe reforzar la materia en relación con los fármacos antineoplásicos y demás utilizados en el tratamiento del cáncer, con el fin de que los futuros profesionales conozcan las terapias para tratar estas patologías.

REFERENCIAS

- Acosta, J., Serrano, O., Trujillo, L., Morales, D. y López, D. (2016). Cáncer y embarazo: Experiencia de seis años en un centro de referencia en cáncer en un país latinoamericano (2007-2013). *Revista Colombiana de Cancerología*, 20(3): 117-123. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2016.08.001>
- Aguilar, M., González, E., García, P., Álvarez, J y Padilla, C. (2012). Obesidad y niveles séricos de estrógenos; importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria* 27(4): 1156-1159. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n4/27_original16.pdf
- Alazzam, M., Tidy, J., Hancock, B., Osborne, R. y Lawrie, T. (2014). First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Europe PMC Funders Author Manuscripts*. Doi: doi:10.1002/14651858.CD007102.pub3.
- Amant, F., Von Minckwitz, G., Han, S., Bontenbal, M., Ring, A. et al. (2013). Prognosis of Women With Primary Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Results From an International Collaborative Study. *Journal Clinical Oncology* 31 (20). Doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335
- Andersson, T., Johansson, A., Hsieh, C., Cnattingius, S. y Lambe, M. (2009). *Increasing Incidence of Pregnancy-Associated Breast Cancer in Sweden* (volumen 114, No 3.). The American College of Obstetricians and Gynecologists. Lippincott Williams & Wilkins. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b19154
- Asociación Española Contra el Cáncer. (2007). *Glosario del cáncer*. España: Aula Medicina y Conocimiento. Recuperado de: <https://www.aecc.es/sites/default/files/migration/actualidad/publicaciones/documentos/glosario.pdf>
- Azim, H., Santoro, L., Pavlidis, N., Gelber, S., Kroman, N., Azim, H. y Peccatori, F. (2010). Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *European Journal of Cancer* 47: 74-83 Doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007
- Batalla, S. y Garzona, D. (2017). Cistitis hemorrágica inducida por radioterapia. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD* 7 (3). Doi: https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v7i3.29996

- Benardete, D., Kershenovich, J., Meraz, D., Galnaress, J., y Olaya, E. (2016). Uso de Quimioterapia durante el embarazo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 54(6): 752-8. Recuperado de: www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im166j.pdf
- Benavides, J., Bohórquez, M., Prada, C., Carmona, L. y Echeverry, M. (2016). Frecuencia de las mutaciones en los genes BRCA en mujeres con agregación familiar de cáncer de glándula mamaria/ovario. *Población y Salud en Mesoamérica* 14 (1). Artículo 1. Doi: <http://dx.doi.org/10.15517/psm.v14i1.25016>
- Benedí, J. y Gómez, M. (2006). Fármacos antineoplásicos (I). *Formación continuada* 20 (2): 60-64. Recuperado de: www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13084621-S300
- Benedí, J. y Gómez, M. (2006). Fármacos antineoplásicos (y II). *Formación continuada* 20 (3): 42-46. Recuperado de: www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13086156-S300
- Cabanyes, J. (2014). El comportamiento fetal: una ventana al neurodesarrollo y al diagnóstico temprano. *Rev Pediatr Aten Primaria* 16:251. e101-e110. Recuperado de: www.redalyc.org/pdf/3666/366634305012.pdf
- Cardonick, E., Bhat, A., Gilmandyar D. y Somer, R. (2012). Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Annals of Oncology* 23: 3016-3023. Doi: 10.1093/annonc/mds170.
- Cardonick, E., Dougherty, R., Grana, G., Gilmandyar, D., Ghaffar, S. y Usmani, A. (2010). Breast Cancer during Pregnancy. *The Cancer Journal* 16 (1): 76-82. Doi: 10.1097/PPO.0b013e3181ce46f9
- Cardonick, E., Gringlas, M., Hunter, K. y Greenspan, J. (2015). Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *American Journal of Obstetrics y Gynecology* 212:658. e 1-8. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.032>
- Castillo, N. (2015). Crecimiento y desarrollo fetal. *Journal Public Global of Medicine*. New Association Academic.

- Chacón, M. (2009). Cáncer: reflexiones acerca de incidencia, prevención, tratamiento y mitos. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal* 37: 181-193. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=18516803007>
- Córdoba, O., Llurba, E., Saura, C., Rubio, I., Ferrer, Q., Cortés, J. y Xercabins, J. (2013). Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *The Breast* 22, 515-519. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2012.10.005>
- Delabere, A. y Gallot, D. (2016). *Fisiología Fetal* 52 (1). EMC-Ginecología-Obstetricia. Recuperado de: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(15\)76285-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(15)76285-5)
- Díaz, N., Cuadrado, C., Vich, P., Álvarez, C., Brusint, B. y Redondo, E. (2015). *Actualización del cáncer de mama en atención primaria (v/v)*. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Semergen). Elsevier, España. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2014.03.014>
- Dillon, K., Sammel, M., Ginsberg, J., Lechtenberg, L., Prewitt, M. y Gracia, C. (2013). Pregnancy after cancer: results from a prospective cohort study of cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*, 60(12): 2001-2006. Doi: 10.1002/pbc.24701
- Espinosa, M. (2018). Cáncer de mama. *Revista Médica Sinergia* 2 (1): 8-12. Recuperado de: <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/58/101>
- Esposito, S., Tenconi, R., Preti, V., Groppali, E. y Principi, N. (2016). Chemotherapy against cancer during pregnancy. *Medicine* 95:38. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004899>
- European Society for Medical Oncology (ESMO). (2013). *Cáncer de mama: una guía para pacientes*. Recuperado de: www.esmo.org/content/download/6594/114963/file/ES-Cancer-de-Mama-Guia-para-Pacientes.pdf
- Fernández, A. y Reigosa, A. (2016). Cáncer de mama hereditario. *Comunidad y Salud* 14 (1): 52-60. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375746275008>
- Flórez, J. (2014). *Farmacología Humana* (6ª ed.). España: Elsevier Masson.

- Framarino, M., Grazia, M., Brunelli, R., Iannini, I., Casciulli, G. y Sammartino, P. (2014) Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (173): 48-52. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.11.017>
- Gallego, M., Delgado, L., Campos, M., Lorenzo, A. y Tutau, F. (2014). Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farmacia Hospitalaria*; 38(4):364-378. Doi: 10.7399/FH.2014.38.4.7395
- Gil Almira, A. (2008). Embarazo: diagnostico, edad gestacional y fecha de parto. *Medisan* 12 (4). Recuperado de: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_4_08/san17408.pdf
- Grana, A. (2015). Breve evolución histórica del cáncer (volumen 5, número 1). Recuperado de: sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/carcinos/v5n1_2015/pdf/a06v05n1.pdf
- Gray, S. (2013). *Valoración de los factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres estudiantes y trabajadoras de la Universidad de Costa Rica sede Limón Barrio la Colina, contiguo al Liceo nuevo de Limón sobre la ruta 32*. Trabajo de graduación para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Grossmna, S. y Mattson, C. (2014). *Porth Fisiopatología: Alteraciones de la salud. Conceptos básicos* (9ª ed.). España: Wolters Kluwe Health, Lippincott Williams & Wilkins.
- Gómez, J., Altagracia, M.; Kravzov, J., Cárdenas, R. y Rubio, C. (2008). Cáncer de mama y las actuales alternativas de tratamiento. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 3 (3). Recuperado de: <http://www.redalyc.org/2.oa?id=57911110008>
- González, J. y Ugalde, C. (2012). La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* LXIX (602): 317-320. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art26.pdf>
- Guyton, A. y Hall, J. (2006). *Fisiología médica* (11ª ed.). España: Elsevier Saunders.
- Guyton, A. y Hall, J. (2011). *Fisiología médica* (12ª ed.). España: Elsevier Saunders.
- Hanahan, D. y Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. Doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013

- Instituto de Estadística y Censo. (2017). *Total de nacimientos por grupos de edades de la madre, según provincia de residencia de la madre*. Costa Rica. Recuperado de: <http://www.inec.go.cr/poblacion/nacimientos>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Diccionario del cáncer. Carcinoma ductal in situ*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/carcinoma-ductal-in-situ>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Diccionario del cáncer. Carcinoma lobulillar in situ*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/carcinoma-lobulillar-in-situ>
- Instituto Nacional del Cáncer. (2018). *Tratamiento del cáncer de seno (mama) (PDQ®) –Versión para pacientes*. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/tratamiento-seno-pdq>
- Ira, S. (2011). *Fisiología Humana* (12ª. ed.). Estados Unidos: McGraw-Hill Interamericana.
- Johansson, A., Andersson, T., Hsieh, C., Cnattingius, S. y Lambe, M. (2011). Increased Mortality in Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 20(9). Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0515
- Katzung, B. (2013). *Farmacología básica y clínica* (12ª. ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Köhler, C., Oppelt, P., Favero, G., Morgenstern, B., Runnebaum, I. et al. (2015). How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 212. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.022>
- Lieberman, M. y Marks, A. (2013). *Bioquímica médica básica* (4ª ed.). España: Wolters Kluwe Health, Lippincott Williams & Wilkins.
- Loibl, S., Han, S., Von Minckw, G., Bontenbal, M., Ring, A. et al. (2012). Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*, 13:887-96. Recuperado de: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70261-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70261-9)
- Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M. y Portolés, A. (2008). *Velázquez Farmacología básica y clínica*. (18ª ed.). Madrid: Médica Panamericana.

- Maia, D., Baptista, A., Siccardi, D., Machado, N., Caputo, A., Dias, F. y Caldas, B. (2013). Breast cancer during pregnancy and chemotherapy: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira* 59(2): 174-180. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2012.10.003>
- Mayol, A., Caballero, A., Calvete, J., Pérez, A., Bermejo, B., Báguena, G., Burgués, O. y Martínez, A. (2012). Cáncer de mama y embarazo. Análisis de una serie de 27 pacientes. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 25(1):2-7. Doi: 10.1016/S0214-1582(12)70002-6
- Morgan, F., Quevedo, E., Báez, J., López, G., Gutiérrez, G. y Morgan, F. (2015). Teratología y farmacoterapia durante el embarazo y lactancia. *REV MED UAS* 6 (1). Recuperado de: hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v6/n1/teratologia.pdf
- Mottet, Chaussy, Arbez y Riethmuller (2017). Fisiología y patologías del cordón umbilical. *EMC. Ginecología-Obstetricia* 53 (4). Recuperado de: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(17\)86887-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(17)86887-9)
- Muñoz, C. (2010). Uso de quimioterapia en el embarazo (caso clínico y revisión bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXVII. Neonatología* (592), 207-210. Recuperado de: www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/592/art19.pdf
- Murillo, J. (2013). *Análisis de pacientes con diagnóstico concomitante de cáncer y embarazo en el Hospital San Juan de Dios, entre el año 1997 y 2011: incidencia, evolución y resultados perinatales*. Posgrado de Ginecología y obstetricia. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
- Murthy, R., Theriault, R., Barnett, C., Hodge, S., Ramirez, M., Milbourne, A., Rimes, S., Hortobagyi, G., Valero, V. y Litton J. (2014). Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Research* 16:500. Doi: 10.1186/s13058-014-0500-0
- National Comprehensive Cancer Network. (2015). *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3*.
- Ojeda, J., Rodríguez, M., Estepa, J., Piña, C. y Cabeza, B. (2011). Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo. *Revista Electrónica de las Ciencias Médicas*

en *Cienfuegos* 9(5): pp. 67-74. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180022343011>

Organización Mundial de la Salud. (2018). *Embarazo*. Recuperado de: <http://www.who.int/topics/pregnancy/es/>

Organización Mundial de la Salud. (2016). *Anomalías congénitas*. Recuperado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>

Peralta, R., Valdinia, A., Mendoza, M. et al. (2015). Los genes del cáncer. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 53 (2): S178S187. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744942010>

Purizaca, M. (2010). Modificaciones fisiológicas en el embarazo. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 56 (1), pp. 57-69. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428195010>

Pérez, R., Cárdenas, E., Mondragón, P. y Erazo, A. (2017). Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 22 (4): 171-181. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47355141004>

Puttin, P. (2016). Defectos congénitos y patologías incompatibles con la vida extrauterina. *Rev Méd Urug*; 32(3): 60-65. Recuperado de: www.rmu.org.uy/revista/32/3/2/es/11/

Quesada, O. (2016). Oncología al día. *Actualización médica periódica Núm 184*. Recuperado de: <https://medicinainternaaldia.files.wordpress.com/2016/10/oncologc3ada.pdf>

Quirós, J., Jiménez, Y., Jiménez, E., Monge, M. y Salazar, L. (2010). Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: incidencia y características clínico-patológicas. *Acta méd costarric*. 52 (2). Recuperado de: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v52n2/art06v52n2.pdf>

Rojas, A. (2011). *Análisis del comportamiento farmacocinético in vitro de un fármaco en una mujer embarazada y su feto por medio de una administración extravasal*. Trabajo de graduación para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia. Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Rosenfeld, G. y Loose, D. (2015). *Serie revisión de temas. Farmacología* (6ª ed.). España: Wolters Kluwer.

- Rouzier, R., Mir, O., Uzan, C., Delaloge, S., Barranger, E. et al. (2008). *Management of breast cancers during pregnancy. Breast cancer and pregnancy*. Recuperado de: http://www.cngof.fr/pratiquescliniques/guidelines/apercu?path=RPC_Ksein_et%2Bgrossesse_en.pdf&i=225
- Rouzier, R., Werkoff, G., Uzan, C., Mir, O., Gligorov, J. et al. (2011). Pregnancy-associated breast cancer is as chemosensitive as non-pregnancy-associated breast cancer in the neoadjuvant setting. *Annals of Oncology* 22: 1582–1587. Doi:10.1093/annonc/mdq642
- Sánchez, R., Schneider, E., Martínez, G. y Fonfach, C. (2008). Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. Artículo de actualización. *Cuad. Cir.* 22: 55-63. Recuperado de: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v22n1/art09.pdf>
- Sadler, T. y Langman, J. (2007). *Embriología médica: con orientación clínica*. Ed. Médica Panamericana
- Salaverry, O. (marzo 2013). La etiología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 30(1), 137-141. Recuperado de: www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100026
- Shrim, A., Garcia, F., Maxwell, C., Farine, D. y Koren, G. (2008) Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. *Montherisk Update* (Volumen 54). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2329906/>
- Sociedad Americana Contra el Cáncer. (2017). *Compresión de un diagnóstico de cáncer de seno*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compression-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>
- Sociedad Americana Contra el Cáncer. (2016). *Cómo la quimioterapia es utilizada para tratar el cáncer*. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2017). Cáncer de mama. Recuperado de: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>

- Sociedad Europea de Oncología Médica. (2013). Cáncer de mama: una guía para pacientes. Recuperado de: <https://www.esmo.org/content/download/6594/114963/file/ES-Cancer-de-Mama-Guia-para-Pacientes.pdf>
- Soto, W. (2015). Cáncer de mama. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (617)* 799-802. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/617/art20.pdf>
- Torres, F y Prada, N. (2011). Cáncer de mama durante el embarazo. *Revista Colombiana de Cirugía* 26(4): pp. 285-292. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=355534527003>
- Van Calsteren, K., Heyns, L., De Smet, F. Van Eycken, L., Mhallem, M. et al. (2010). Cancer during pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 28(4). Doi: 10.1200/JCO.2009.23.2801.
- Van Hasselt, J., Van Calsteren, K., Heyns, L. Han, S., Mhallem, M. et al. (2014). Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Annals of Oncology* 25: 2059-2065. Doi: 10.1093/annonc/mdu140.
- Zardoza et al. (2017). Medicamentos en el embarazo. Clasificaciones teratogénicas y otras fuentes de información. *Psiquiatría y Biología*. Elsevier. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2017.05.007>