

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL GOYENECHÉ. AREQUIPA 2019.

Tesis presentada por la Bachiller:

Gallegos Guillén, Ana Pamela

Para optar el Título Profesional de:

Médica Cirujana.

Asesor:

Dr. Mendoza del Solar Chávez, Gonzalo

AREQUIPA - PERÚ

2019



62

Universidad Católica de Santa María

☎ (51 54) 382038 Fax: (51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado: 1350

AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS
DECRETO N° 186 - FMH-2018

Visto el Borrador de Tesis titulado:

"DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019"

Presentado por el (la) Sr. (ta):

ANA PAMELA GALLEGOS GUILLEN

Nuestro dictamen es:

Favorable

OBSERVACIONES:

*Realizo observaciones sugeridas
y correcciones*

Arequipa, *19-3-19*



DR. HERNÁN DAVID MORÓN ESCOBAR

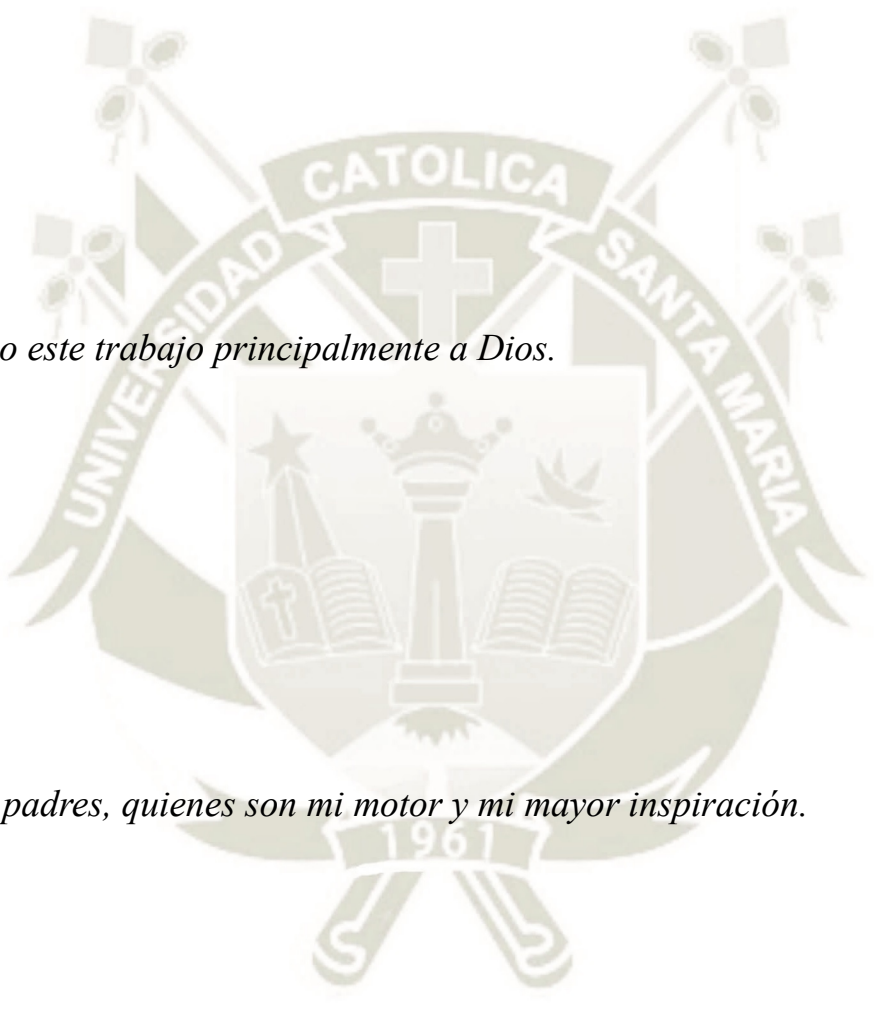


DR. GONZALO MENDOZA DEL SOLAR

Dr. Gonzalo Mendoza del Solar
C.M.P. 19950
R.M.E. 9399 - 9752



DR. PERCY CALDERÓN PÉREZ



Dedico este trabajo principalmente a Dios.

A mis padres, quienes son mi motor y mi mayor inspiración.

Quiero expresar un sincero agradecimiento, en primer lugar a Dios, por guiarme a lo largo de mi camino, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y debilidad.

A mi madre Ana María, por ser el pilar más importante, quien con su amor, paciencia y apoyo incondicional me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer a las adversidades.

En memoria de mi padre Gabino, a pesar de su ausencia física, siento que estás conmigo siempre, y que este momento hubiera sido tan especial para ti como lo es para mí.

A mis queridos hermanos y familia por ser mi apoyo incondicional.

A Joe, por su amor y comprensión, por siempre alentarme y ayudarme a crecer.

A todo el personal del departamento de Oncología del Hospital Goyeneche, en particular al Dr. Gonzalo Mendoza del Solar Chávez por su incondicional apoyo y dedicación, así como por sus sugerencias.

Agradecer a cada una de las mujeres hermosas y valientes que participaron en la aplicación de este estudio. Gracias, porque sin ellas no se hubiera podido llevar a cabo esta investigación, pero sobre todo les agradezco por permitirme conocerlas, aprender de sus fortalezas y ganas de vivir.

A Ustedes mi mayor reconocimiento y gratitud.

ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	
CAPÍTULO I.....	1
MATERIAL Y MÉTODOS	1
CAPÍTULO II.....	5
RESULTADOS	5
CAPÍTULO III	28
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	28
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS.....	39
ANEXO N° 1: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	39
ANEXO N° 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	82
ANEXO N° 3: MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)	83
ANEXO N° 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES DE INVESTIGACIÓN	85

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Hospital Goyeneche. Arequipa 2019.

Métodos: se realizó un estudio de tipo aplicada, descriptiva correlacional, y por la temporalidad es transversal prospectiva. La muestra de estudio estuvo constituida por 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Como técnica de recolección de datos se empleó la encuesta y la observación documental. Los instrumentos fueron la ficha de recolección de datos y el Mini Mental State Examination (MMSE). **Resultados:** El grado de deterioro cognitivo que presentan las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante es leve en 56,67% y moderado en 13,33%. Los esquemas administrados con mayor frecuencia son Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab; Doxorubicina + Ciclofosfamida y Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab en 53,33%. El promedio de sesiones que venían recibiendo las pacientes era de 9 sesiones. La edad promedio fue 53 años. Los niveles de instrucción más frecuentes son secundaria y primaria. La mayoría de pacientes tienen la ocupación de ama de casa. Las ciudades de las que proceden la mayoría de pacientes son Arequipa y Puno. El tiempo de enfermedad promedio es 1,83 años. Se ha encontrado que existe asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama ($p < 0,05$).

Palabras clave: deterioro, cognitivo, quimioterapia, adyuvante, cáncer, mama.

ABSTRACT

Objectives: To determine the association between cognitive deterioration and adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Goyeneche Hospital. Arequipa 2019.

Methods: an applied-type, correlational descriptive study was carried out, and for the temporality it is cross-sectional prospective. The study sample consisted of 30 patients who met the inclusion criteria. As a data collection technique, the survey and the documentary observation were used. The instruments were the data collection form and the Mini Mental State Examination (MMSE).

Results: The degree of cognitive deterioration presented by patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy is mild in 56.67% and moderate in 13.33%. The most frequently administered schemes are Docetaxel + Carboplatin + Trastuzumab; Doxorubicin + Cyclophosphamide and Doxorubicin + Cyclophosphamide + Paclitaxel + Trastuzumab in 53.33%. The average number of sessions the patients were receiving was 9 sessions. The average age was 53 years. The most frequent instruction levels are secondary and primary. The majority of patients have the occupation of a housewife. The cities from which the majority of patients come are Arequipa and Puno. The average sick time is 1.83 years. It has been found that there is an association between cognitive deterioration and adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer ($p < 0.05$).

Key words: impairment, cognitive, chemotherapy, adjuvant, cancer, breast.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, preocupante porque sus tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad se están incrementando en todo el mundo. El cáncer de mama, es la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino, en el Perú es el segundo tumor maligno que afecta con mayor frecuencia a las mujeres (1).

Según informes de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para el año 2016 en los Estados Unidos se estimaron alrededor de 246,660 nuevos casos de cáncer de mama invasivo, 61,000 nuevos casos de carcinoma in situ (CIS) y unas 40,450 defunciones por esta enfermedad (2). A nivel nacional, Según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (3), en Perú la incidencia promedio de cáncer de mama es de 34 casos por 100,000 habitantes o de 9%, sin embargo en las ciudades de mayor incidencia como Lima, Arequipa y Trujillo, se estarían presentando entre 100 y 120 casos por 100,000 habitantes, diariamente se detectan 12 nuevos casos y una mortalidad diaria de 4 mujeres afectadas por la enfermedad, lo que resulta alarmante porque son tasas similares a las que se presentan en Nueva York o Chicago que son las ciudades que tienen los índices mundiales más altos de la enfermedad, ocupando el segundo lugar de las causas de mortalidad a nivel nacional y se estima que el 75% de los casos se diagnostican en etapa avanzada y principalmente en Lima. Un estudio realizado en el INEN, citado por Velarde, señala que es alarmante que el 18% de casos de cáncer de mama se estén presentando en mujeres menores de 40 años, lo cual se explica por un factor genético “si una mujer tiene cáncer a los 45 años probablemente sus hijas tendrán la enfermedad a los 40 años y las hijas de sus hijas a los 35 años” (4).

Luego del diagnóstico del cáncer de mama, el tratamiento requiere del manejo especializado, complejo y prolongado que permita controlar la enfermedad, prevenir las metástasis y la recurrencia. Como parte del tratamiento se incluye la quimioterapia adyuvante, la misma que ha sido relacionada con alteraciones cognitivas en las pacientes que la han recibido. Estudios acerca de los efectos psicosociales (toxicidad) de la quimioterapia según percepción de los pacientes, indican que puede haber alteración de la concentración y memoria, estrés, pérdida de memoria a corto plazo, sensación de confusión (5). La mayoría de los pacientes sobrevivientes de cáncer de mama reportan problemas de atención y pérdida de memoria (6).

En base a diversos estudios se ha definido el quimiocerebro como una alteración cognitiva que impacta en los sobrevivientes de cáncer de forma significativa: causando alteraciones laborales, en la educación de personas jóvenes, puede disminuir la habilidad para hacer la transición de nuevo a las actividades de la vida diaria (AVD) como regresar al trabajo, también temor a perder la identidad e independencia (5). Además contribuye con la fatiga y estrés, lo que conlleva a ansiedad y depresión, finalmente la pérdida de la habilidad general para funcionar (7). Las áreas más frecuentemente afectadas son la capacidad de atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la función motora (8). El tratamiento quimioterapéutico inhibió selectivamente el aprendizaje de la reversión al tiempo que evitaba la memoria episódica, el aprendizaje previo, y nuevo aprendizaje (9).

En el Hospital Goyeneche se ha podido observar que las pacientes con cáncer de mama que reciben o han recibido quimioterapia expresan dificultades para comprender cosas, que no pueden concentrarse como antes, pero sobre todo refieren pérdidas de memoria, siendo esta la razón que nos ha motivado a desarrollar el presente estudio, considerando que se trata de una línea de investigación poco explorada en nuestro medio.

El estudio se llevó a cabo con una muestra de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, a quienes se aplicaron los instrumentos mediante las técnicas de la encuesta y la observación documental. Para una mejor comprensión el informe final de la investigación se ha organizado por capítulos; en el Capítulo I se describen los Materiales y Métodos, el Capítulo II comprende los resultados; el Capítulo III es la discusión del estudio, el Capítulo IV presenta las conclusiones, recomendaciones, bibliografía y como anexo se adjunta el Proyecto de Investigación.

CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1.1. Técnicas

Se utilizó como técnica la encuesta y la observación documental.

1.2. Instrumentos

1.2.1. Ficha de recolección de datos: instrumento realizado por la investigadora para recabar la información referida a la variable independiente e intervinientes del estudio.

1.2.2. Mini Mental State Examination (MMSE): Para evaluar el deterioro cognitivo se aplicó el Cuestionario Mini Mental State Examination (MMSE), el mismo que fue creado, por Folstein y Mchugh (1975), este se emplea como un método práctico para los clínicos, que permite medir el estado cognoscitivo de pacientes. Es el instrumento de exploración más usado a nivel mundial, solo o como parte de baterías de evaluación. Para el estudio se aplicó la validación peruana, la misma que consta de 11 ítems que calificados y dan un puntaje total de 30. Evalúa: Orientación (en tiempo y espacio), recuerdo inmediato (o registro de tres palabras), atención y calculo, recuerdo diferido (recuerdo retrasado o evocación), lenguaje (denominación, repetición, lectura, ordenes o comandos y escritura) y praxis constructiva. Los puntos de corte fueron los siguientes: No presenta deterioro: 27 – 30 puntos, Deterioro cognitivo leve: 24 – 26 puntos, Deterioro cognitivo moderado: 16 – 23 puntos y Deterioro cognitivo severo: ≤ 15 puntos (10).

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ubicación espacial

El estudio fue realizado en el Servicio de Oncología del Hospital Goyeneche, el mismo que está ubicado en la Avenida Goyeneche s/n en el distrito, provincia y región Arequipa.

2.2. Ubicación temporal

El estudio fue desarrollado en el periodo comprendido entre los meses de enero a marzo del 2019.

2.3. Unidades de estudio

El universo estuvo conformado por las pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia en el Hospital Goyeneche, las cuales suman aproximadamente 48 pacientes por mes. La población a considerar en el estudio fueron todas las pacientes atendidas durante el lapso de un mes y de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Mujeres sin límite de edad, con diagnóstico de cáncer de mama que hayan recibido o estén recibiendo quimioterapia adyuvante.
- Mujeres que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Mujeres con diagnóstico previo de demencia senil o enfermedad de Alzheimer.
- Mujeres que tenían un segundo cáncer (primario) además del cáncer de mama.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Una vez que los jurados dictaminadores dieron su aprobación del proyecto de tesis, se solicitó una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana dirigida al Director del Hospital Goyeneche para que nos otorgue la autorización respectiva.
- La investigadora, procedió a identificar a las pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y se les solicitó su participación previa explicación del propósito del estudio, luego de ello se aplicaron los instrumentos en forma diaria hasta concluir la etapa de ejecución por espacio de un mes.
- Luego de la recolección de datos, se realizó la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico de los resultados y posteriormente el informe final de la investigación.

3.2. Recursos

Humanos:

La investigadora: Srta. Ana Pamela Gallegos Guillén.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Gonzalo Mendoza del Solar Chávez.

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Goyeneche.

Materiales:

Instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, impresora, software estadístico.

Financieros:

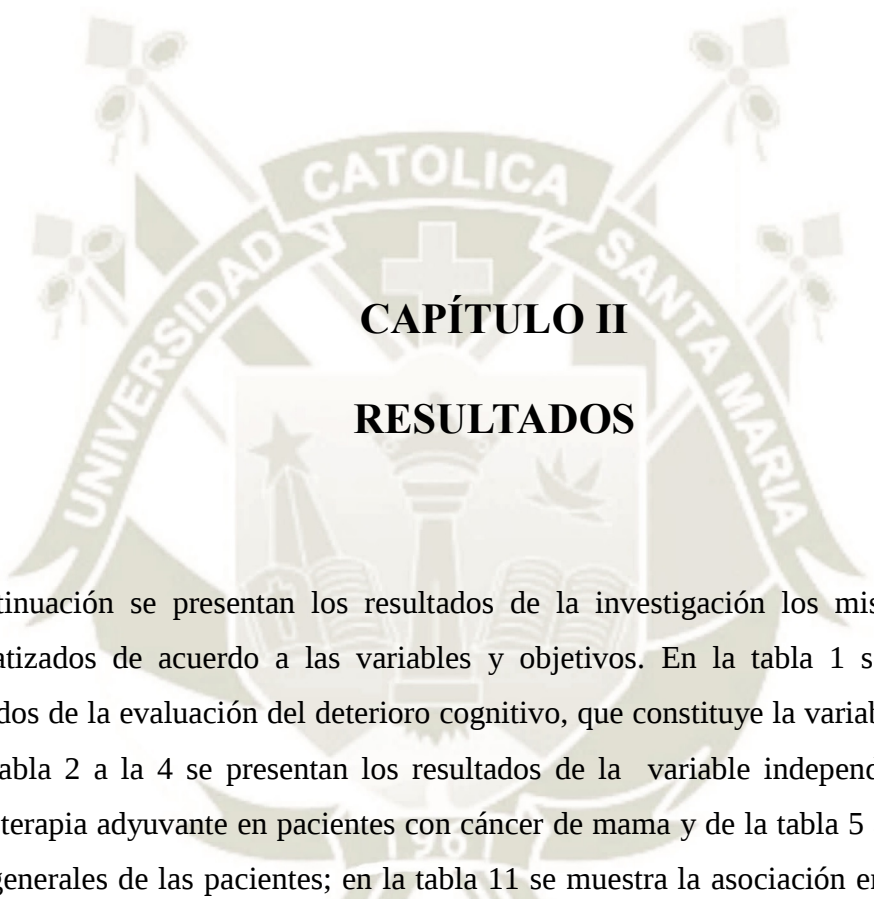
El estudio será solventado con recursos propios.

3.3 Validación del instrumento

La ficha de recolección de datos no requirió validación, porque era sólo para recojo de información. El Mini Mental State Examination (MMSE), si es un instrumento validado para su aplicación en el Perú siendo su confiabilidad de 0,85 (11).

3.4 Criterios para el manejo de los resultados

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicó estadística descriptiva, es decir, promedio, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje. Para establecer la relación entre las variables se aplicó la Prueba t.



CAPÍTULO II

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados de la investigación los mismos que están sistematizados de acuerdo a las variables y objetivos. En la tabla 1 se presentan los resultados de la evaluación del deterioro cognitivo, que constituye la variable dependiente, de la tabla 2 a la 4 se presentan los resultados de la variable independiente que es la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama y de la tabla 5 a la tabla 10 los datos generales de las pacientes; en la tabla 11 se muestra la asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.

TABLA 1

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN GRADO DE DETERIORO
COGNITIVO. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.**

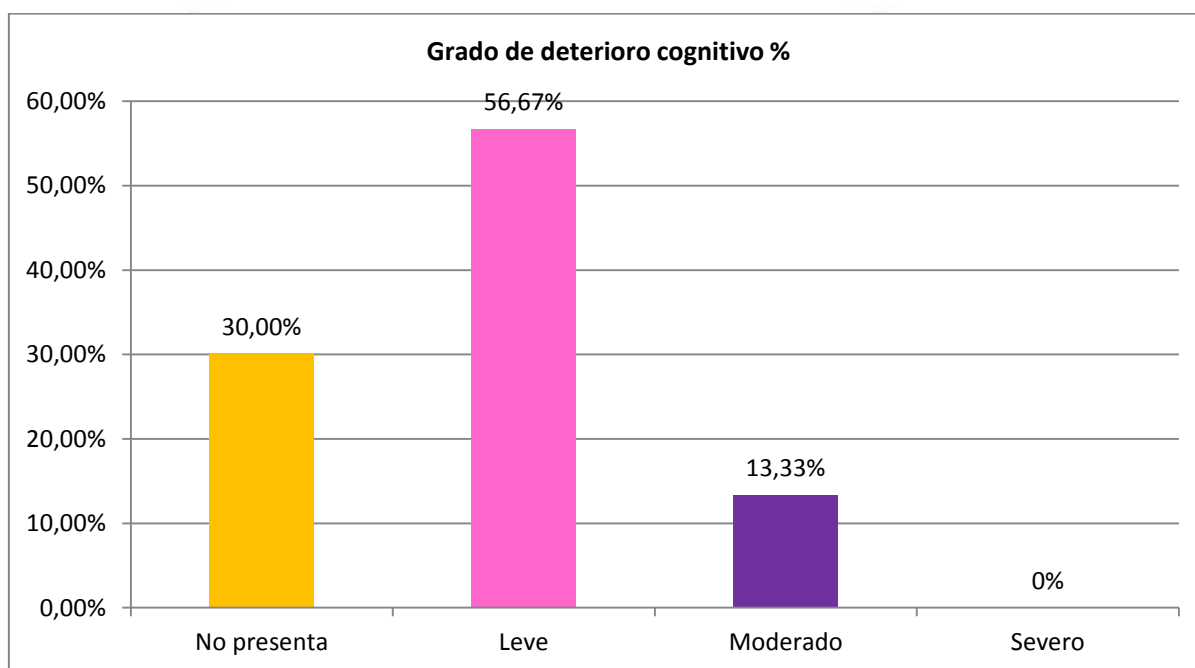
GRADO DE DETERIORO COGNITIVO	F	%
No presenta deterioro	9	30,00
Deterioro cognitivo leve	17	56,67
Deterioro cognitivo moderado	4	13,33
Deterioro cognitivo severo	0	0,00
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Se observa en la tabla, que el 56,67% de pacientes presentan deterioro cognitivo en grado leve, el 30% no presentan deterioro, el 13,33% tiene deterioro moderado y ninguna paciente presentó deterioro severo.

GRÁFICO 1

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN GRADO DE DETERIORO COGNITIVO. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Se aprecia, que el 70% de pacientes presentan deterioro cognitivo leve y moderado.

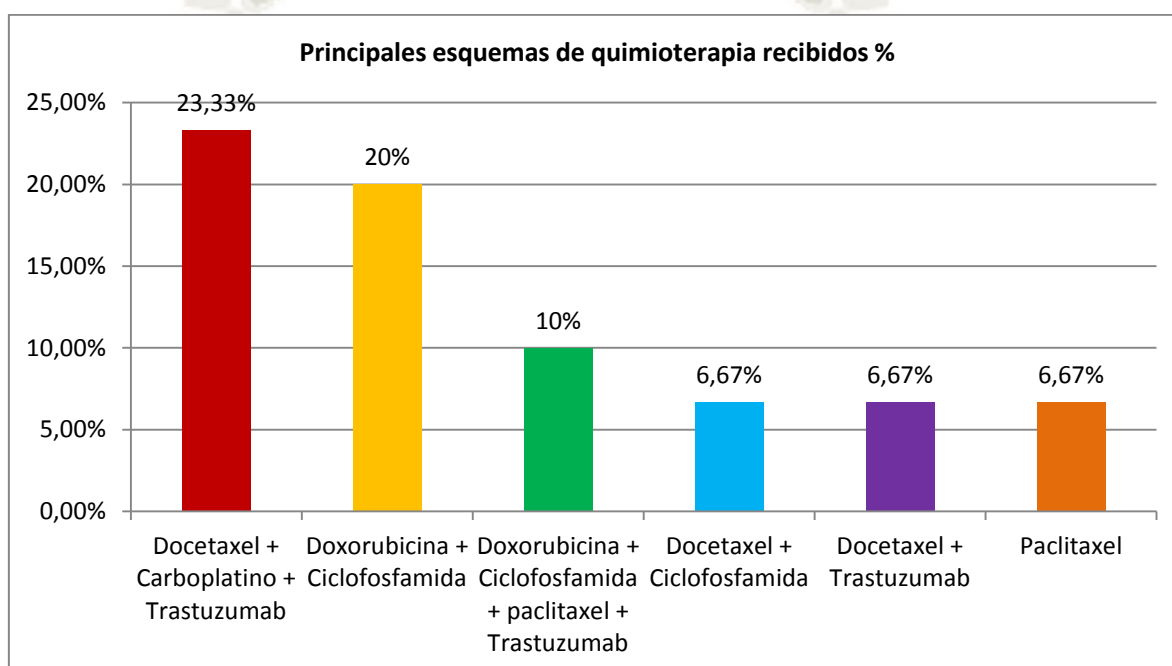
TABLA 2
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS	F	%
Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab	7	23,33
Doxorubicina + Ciclofosfamida	6	20,00
Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab	3	10,00
Docetaxel + Ciclofosfamida	2	6,67
Docetaxel + Trastuzumab	2	6,67
Paclitaxel	2	6,67
Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel	1	3,33
Doxorubicina + Ciclofosfamida + Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab + Cisplatino + Gemcitabina	1	3,33
Doxorubicina + Ciclofosfamida + Carboplatino + Gemcitabina	1	3,33
Paclitaxel + Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatino + Tamoxifeno	1	3,33
Paclitaxel + Trastuzumab + Docetaxel + Capecitabina + Cisplatino + Epirubicina + Ciclofosfamida + Ifosfamida + Vinorelbine	1	3,33
Paclitaxel + Trastuzumab + Docetaxel	1	3,33
Paclitaxel + Docetaxel + Capecitabina	1	3,33
Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Gencitabina + Carboplatino	1	3,33
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Se puede ver que prácticamente todas las pacientes reciben combinación de fármacos quimioterápicos, los esquemas más ampliamente utilizados son Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab en 23,33%, Doxorubicina + Ciclofosfamida en 20,00%, Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab en 10,00%.

GRÁFICO 2
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA RECIBIDOS. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Según el gráfico, entre los diversos esquemas de quimioterapia que reciben las pacientes, los más frecuentes son Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab, Doxorubicina + Ciclofosfamida y Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab.

TABLA 3
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN NÚMERO DE SESIONES
RECIBIDAS DE QUIMIOTERAPIA. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA
2019.

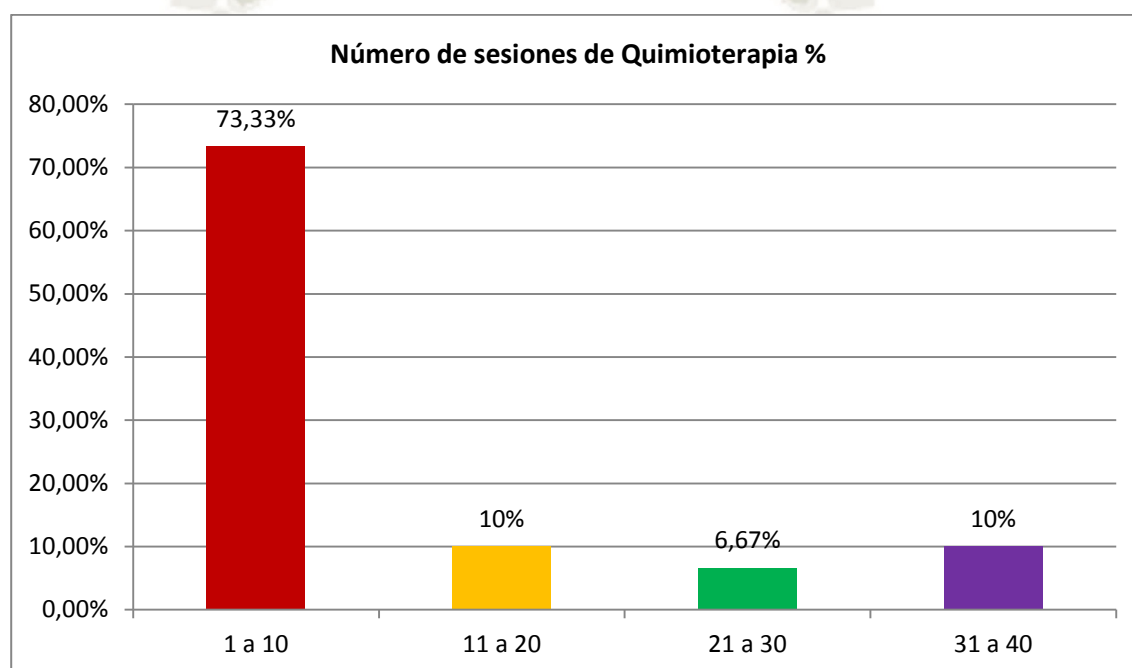
NÚMERO DE SESIONES DE QUIMIOTERAPIA	F	%
1 – 10	22	73,33
11 – 20	3	10,00
21 – 30	2	6,67
31 - 40	3	10,00
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Número promedio: 9,2 sesiones

En la tabla, se ve que el 73,33% de pacientes han recibido hasta diez sesiones de quimioterapia, el 10% recibió entre 11 a 20 sesiones, el 6,67% de 21 a 30 sesiones y el 10% de 31 a 40, siendo el máximo 38 sesiones.

GRÁFICO 3
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN NUMERO DE SESIONES
RECIBIDAS DE QUIMIOTERAPIA. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA
2019.



Fuente: Elaboración propia

Se aprecia, que el mayor porcentaje de pacientes ha recibido hasta 10 sesiones de quimioterapia.

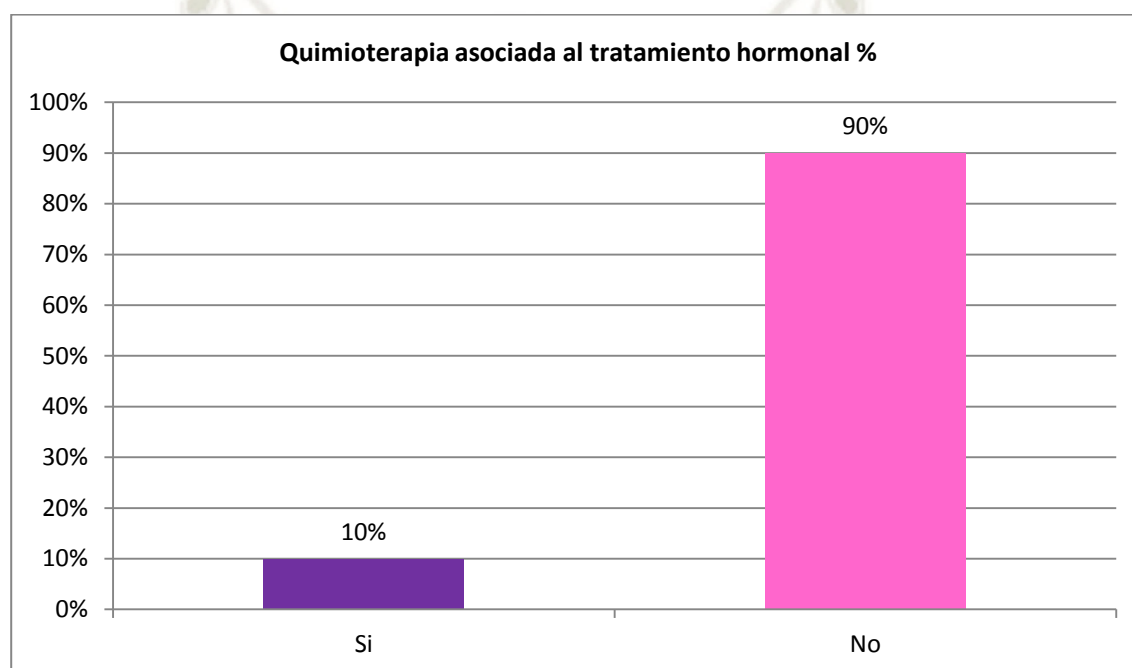
TABLA 4
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN QUIMIOTERAPIA ASOCIADA
A TRATAMIENTO HORMONAL. HOSPITAL GOYENCHE. AREQUIPA 2019.

QUIMIOTERAPIA ASOCIADA A TRATAMIENTO HORMONAL	F	%
Si	3	10,00
No	27	90,00
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

En esta tabla vemos, que el 90% de pacientes no reciben quimioterapia asociada al tratamiento hormonal.

GRÁFICO 4
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN QUIMIOTERAPIA ASOCIADA
A TRATAMIENTO HORMONAL. HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

En este gráfico vemos, que la mayoría de pacientes no reciben tratamiento hormonal junto a la quimioterapia.

TABLA 5
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN EDAD. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

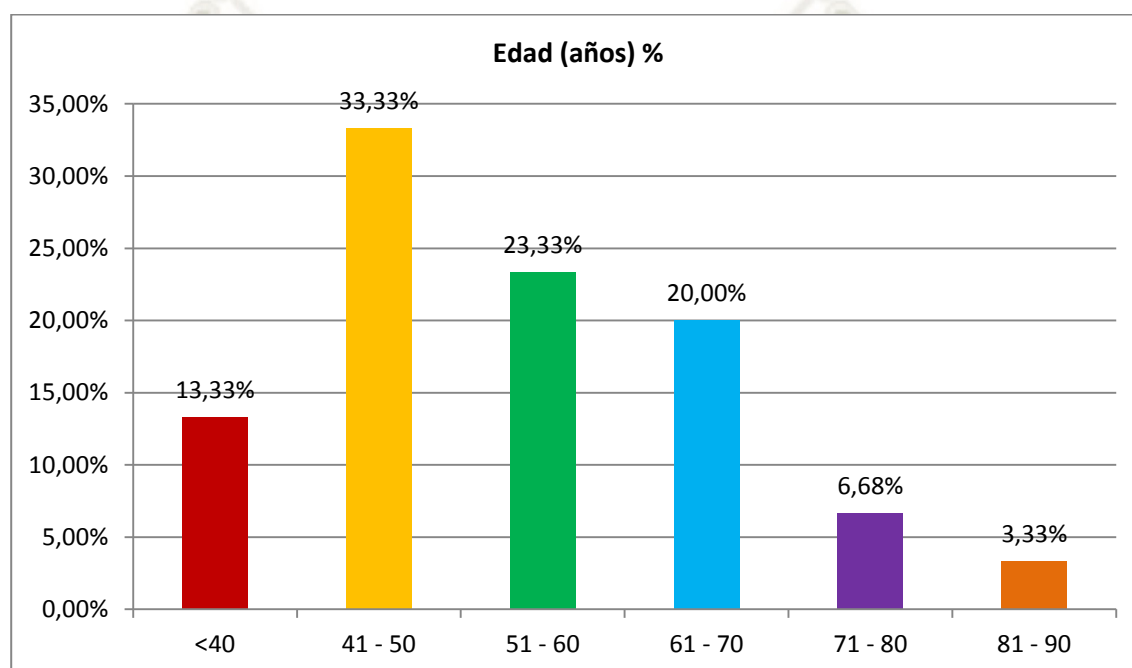
EDAD (AÑOS)	F	%
< 40	4	13,33
41 – 50	10	33,33
51 – 60	7	23,33
61 – 70	6	20,00
71 – 80	2	6,68
81 - 90	1	3,33
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Edad promedio: 53,56 años; edad mínima: 36 años; edad máxima: 83 años; desviación estándar: $\pm 12,19$ años

Observamos en la tabla, que las edades de las pacientes se distribuyen desde los 36 años hasta los 83 años. Los rangos de edad que concentran la mayor proporción de pacientes son entre 41 a 50 años en 33,33%, de 51 a 60 años en 23,33% y de 61 a 70 años en 20%. La edad promedio fue de 53,56 años.

GRÁFICO 5
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN EDAD. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Se observa, que las edades donde se distribuyen la mayoría de pacientes es entre los 41 a 70 años.

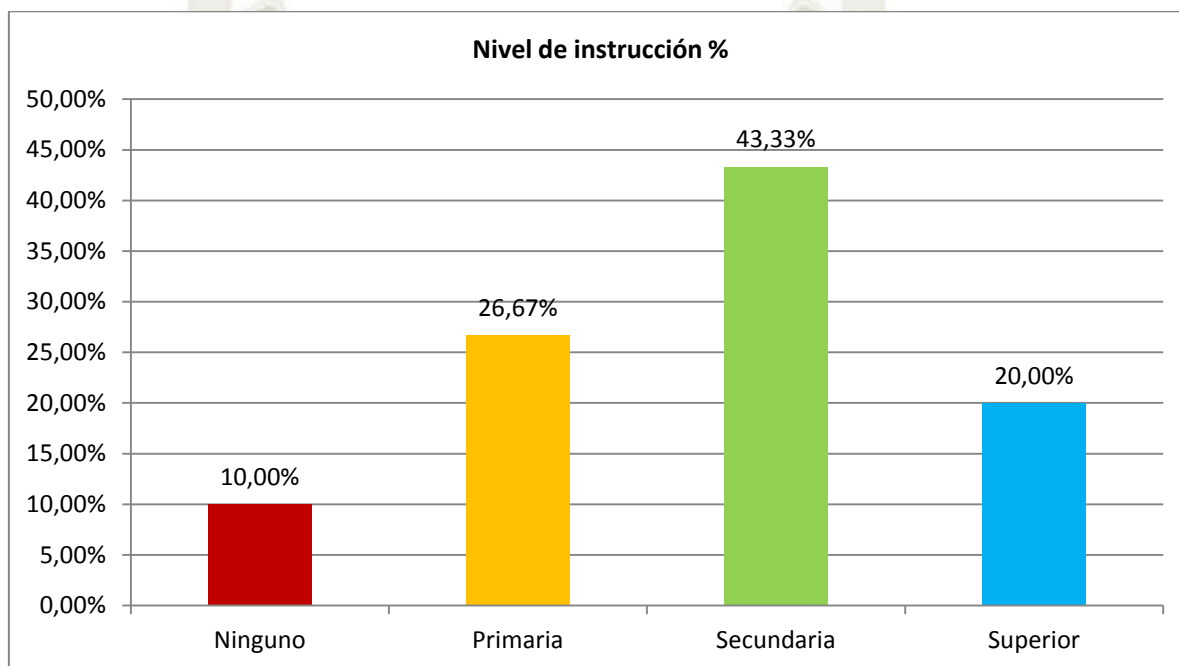
TABLA 6
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN NIVEL DE INSTRUCCIÓN.
HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

NIVEL DE INSTRUCCIÓN	F	%
Ninguno	3	10,00
Primaria	8	26,67
Secundaria	13	43,33
Superior	6	20,00
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Podemos observar en la tabla, los niveles de instrucción de mayor prevalencia en la muestra es secundaria en 43,33% y primaria en 26,67%. El 20% de pacientes tienen instrucción superior y 10% no tienen instrucción.

GRÁFICO 6
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN NIVEL DE INSTRUCCIÓN.
HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Aquí vemos que el nivel de instrucción predominante es secundaria.

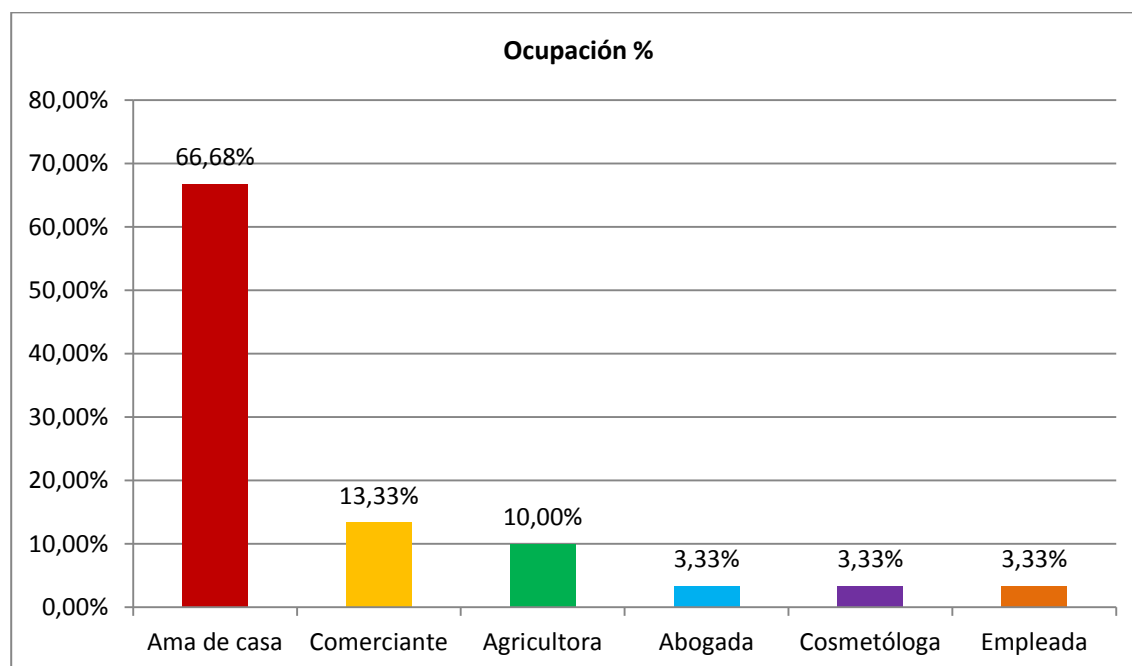
TABLA 7
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN OCUPACIÓN. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

OCUPACIÓN	F	%
Ama de casa	20	66,68
Comerciante	4	13,33
Agricultora	3	10,00
Abogada	1	3,33
Cosmetóloga	1	3,33
Empleada	1	3,33
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

La ocupación que más representa a las pacientes con cáncer de mama es ama de casa en 66,68%, también destacan las ocupaciones de comerciante en 13,33% y agricultoras en 10%. Otras ocupaciones son menos frecuentes, pero se incluyen en la categoría de trabajo independiente y empleadas.

GRÁFICO 7
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN NIVEL DE OCUPACIÓN.
HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Se aprecia en el gráfico, que la principal ocupación de las pacientes es ama de casa.

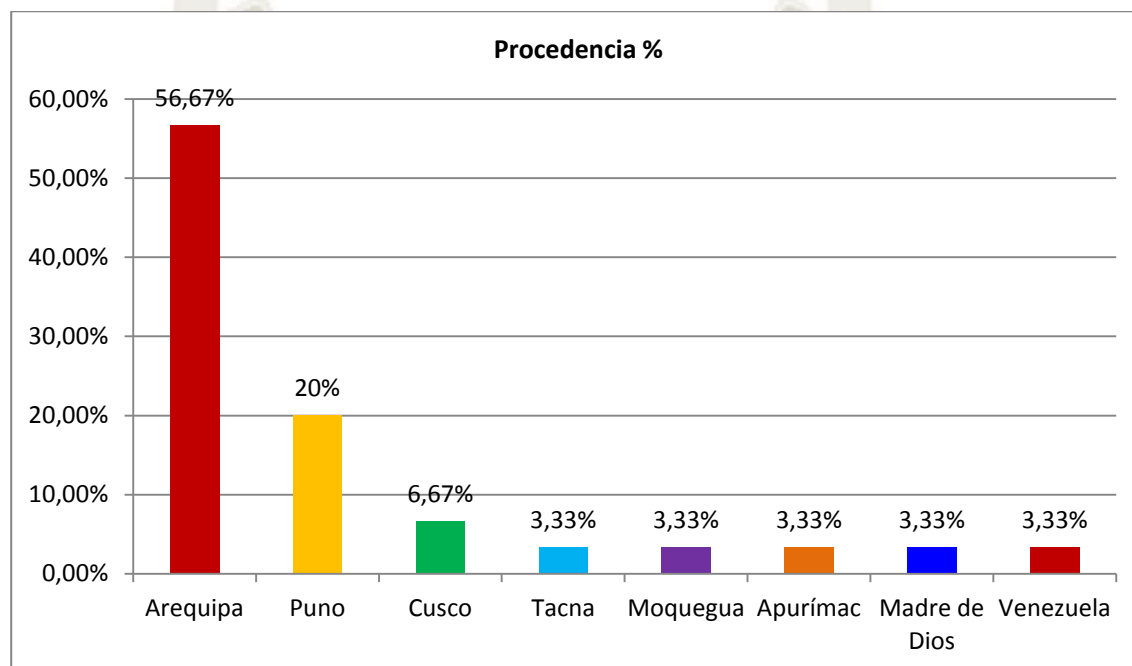
TABLA 8
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN PROCEDENCIA. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

PROCEDENCIA	F	%
Arequipa	10	33,33
Puno	6	20,00
Cusco	2	6,67
Camaná	2	6,67
Islay	2	6,67
Caravelí	2	6,67
Caylloma	1	3,33
Tacna	1	3,33
Moquegua	1	3,33
Apurímac	1	3,33
Madre de Dios	1	3,33
Venezuela	1	3,33
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Vemos que el 33,33% de pacientes proceden de la ciudad de Arequipa, el 20% de Puno, el 6,67% procede de Cusco, 23,34% son pacientes que proceden de las provincias de Arequipa como Camaná, Islay, Caravelí y Caylloma. El 13,32% son pacientes que proceden de los departamentos de Tacna, Moquegua, Apurímac y Madre de Dios. Asimismo se atendió una paciente procedente de Venezuela.

GRÁFICO 8
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN PROCEDENCIA. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Notamos en el gráfico, que Arequipa y sus provincias representan al 56,67% de pacientes con cáncer de mama, luego tenemos a Puno con 20% y Cusco con 6,67%, entre los principales.

TABLA 9
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD.
HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

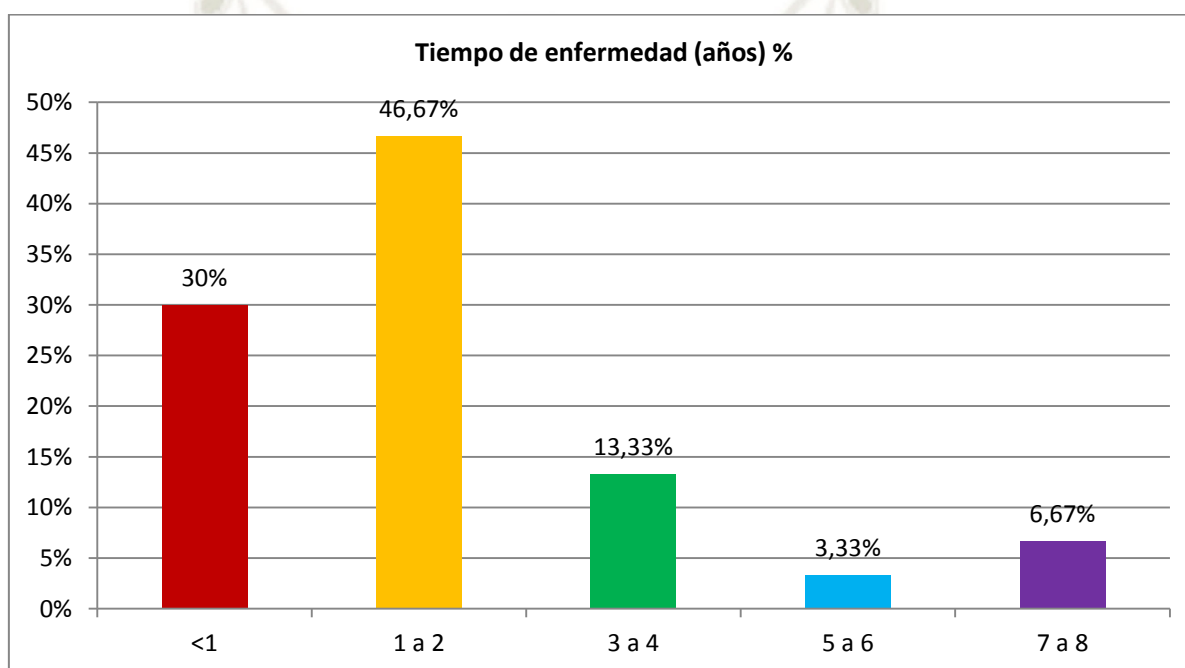
TIEMPO DE ENFERMEDAD (años)	F	%
<1	9	30,00
1 - 2	14	46,67
3 - 4	4	13,33
5- 6	1	3,33
7 - 8	2	6,67
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Tiempo de enfermedad promedio: 1,83 años; tiempo mínimo: 3 meses; tiempo máximo: 8 años; desviación estándar: $\pm 2,05$ años

Notamos en la tabla, que el 30% de pacientes tienen menos de un año de enfermedad, el 46,67% tienen de uno a dos años, el 13,33% de tres a cuatro años; desde los cinco años a más, se observa disminución de las frecuencias a 3,33% entre cinco a seis años y a 6,67% entre siete a ocho años. El tiempo de enfermedad promedio es de 1,83 años.

GRÁFICO 9
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD.
HOSPITAL GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Apreciamos que el mayor porcentaje de pacientes tiene uno a dos años de enfermedad.

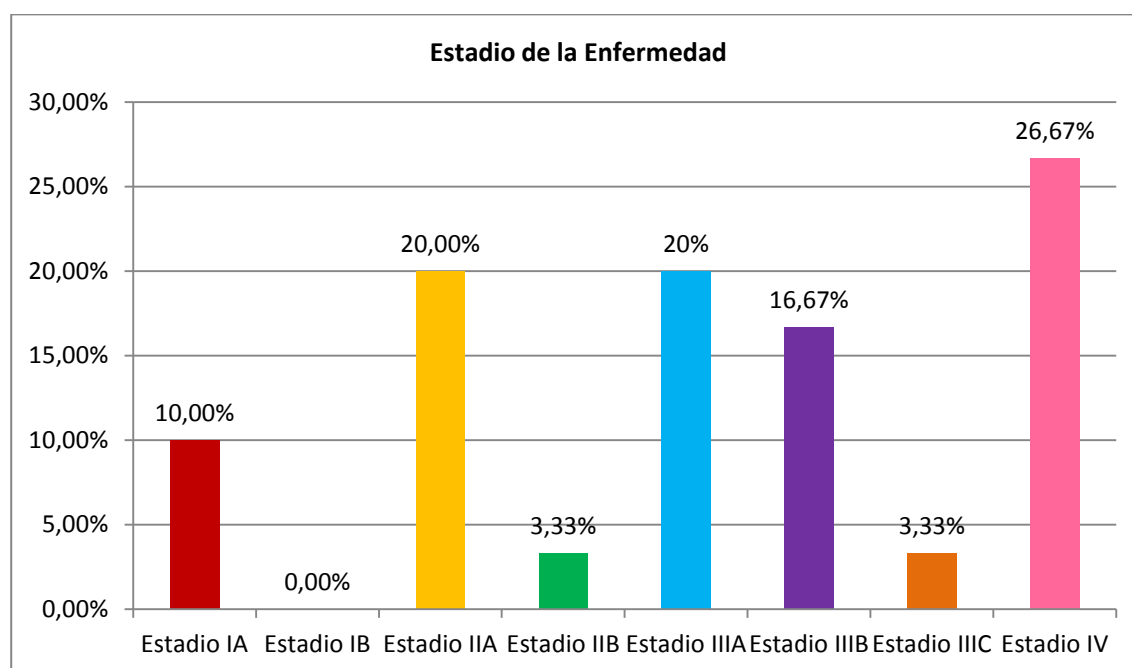
TABLA 10
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN ESTADIO DE LA
ENFERMEDAD. HOSPITAL GOYENCHE. AREQUIPA 2019.

ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	F	%
Estadio IA	3	10,00
Estadio IB	0	0,00
Estadio IIA	6	20,00
Estadio IIB	1	3,33
Estadio IIIA	6	20,00
Estadio IIIB	5	16,67
Estadio III C	1	3,33
Estadio IV	8	26,67
TOTAL	30	100,00

Fuente: Elaboración propia

Podemos ver en esta tabla que el 20% de pacientes tienen estadio II A y III A, el 26,67% presenta estadio IV. Otros estadios son menos frecuentes.

GRÁFICO 10
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA SEGÚN ESTADIO DE LA
ENFERMEDAD. HOSPITAL GOYENCHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Según el gráfico, los estadios más frecuentes en las pacientes con cáncer de mama son los estadios IV, IIIA, IIA y IIIB.

TABLA 11
ASOCIACIÓN ENTRE EL DETERIORO COGNITIVO Y LA QUIMIOTERAPIA
ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.

NÚMERO DE SESIONES DE QUIMIOTERAPIA	GRADO DE DETERIORO COGNITIVO						TOTAL	
	No presenta		Leve		Moderado			
1 – 10	7	31,82	12	54,55	3	13,64	22	73,33
11 – 20	2	66,67	1	33,33	0	0,00	3	10,00
21 – 30	0	0,00	1	50,00	1	50,00	2	6,67
31 - 40	0	0,00	3	100,00	0	0,00	3	10,00

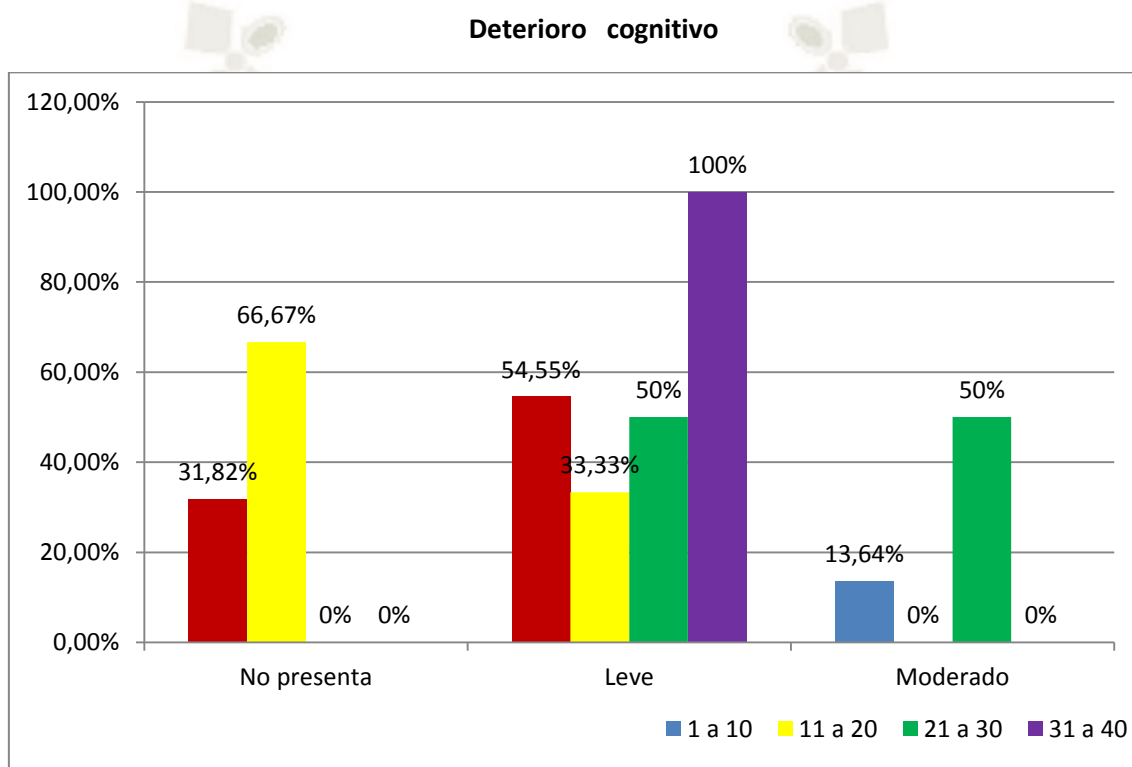
Fuente: Elaboración propia

Prueba $t_c = 3,1248$ $t_t = 1,6991$ $GL = 29$ $p < 0,05$

Según la tabla, el 68,19% de pacientes que han recibido hasta diez sesiones de quimioterapia presentan deterioro cognitivo leve y moderado y el 31,82% tiene una función cognitiva normal o no presenta deterioro; el 66,67% de pacientes con 11 a 20 sesiones de quimioterapia no tienen deterioro y el 33,33% tiene deterioro leve; el 100% de pacientes que han recibido de 21 a 30 sesiones tiene deterioro cognitivo al igual que el 100% de las que han recibido de 31 a 40 sesiones.

De acuerdo a los resultados de la Prueba t , se concluye que existe asociación estadísticamente significativa entre el grado de deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama, lo cual nos permite comprobar la hipótesis planteada.

GRÁFICO 11
ASOCIACIÓN ENTRE EL DETERIORO COGNITIVO Y LA QUIMIOTERAPIA
ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL
GOYENECHE. AREQUIPA 2019.



Fuente: Elaboración propia

Se aprecia, que la mayoría de pacientes que presentan deterioro leve y moderado han recibido de 21 a 30 sesiones y de 31 a 40 respectivamente, es decir, que conforme se incrementa el número de sesiones de quimioterapia, también se incrementa el grado de deterioro cognitivo.

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En el presente estudio se planteó como primer objetivo específico, evaluar el grado de deterioro cognitivo que presentan las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante en el Hospital Goyeneche, al respecto nuestros resultados muestran en la tabla 1, que el 30% no presenta deterioro, el 56,67% tiene deterioro cognitivo leve y 13,33% deterioro moderado; en nuestra serie ninguna paciente alcanzó la puntuación para deterioro severo. Cabe precisar, que durante la aplicación de los instrumentos, nos llamó la atención que varias pacientes nos referían que sí estaban notando olvidos de cosas, dificultad para encontrar palabras o recordar algunos sucesos relativamente recientes y que estas manifestaciones no las tenían anteriormente, así también cuando hablan notaban como que el lenguaje se les traba un poco y se sienten incómodas.

Nuestros resultados son mayores a los del estudio de Lange y Jolie (12), quienes encuentran que el deterioro cognitivo es sutil o moderado y ocurre entre el 15% y el 25% de los pacientes, quienes también referían presentar problemas de concentración, dificultades para encontrar palabras, realizar múltiples tareas o recordar información nueva, y necesidad de realizar un mayor esfuerzo y tiempo necesario para efectuar dichas tareas.

Mayor similitud se ha encontrado con el estudio de Ng, Ying, Chae, Yeo y cols (13), quienes encuentran que el 21,6% presentan deterioro cognitivo subjetivo o leve después de la quimioterapia y al realizarles la evaluación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en plasma a lo largo del tiempo se demostró una reducción significativa del mismo demostrando su asociación con el déficit de concentración autoinformado.

Como segundo objetivo específico nos planteamos describir cómo es la quimioterapia adyuvante que reciben las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche, y nuestros resultados mostraron en la tabla 2, que los esquemas que de manera más frecuente reciben las pacientes es Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab en 23,33%, Doxorubicina + Ciclofosfamida en 20,00% y Doxorubicina +

Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab en 10%, que son los tres esquemas más frecuentes, pero un hallazgo común es que todas las pacientes reciben esquemas que combinan tres a más fármacos, por lo cual se ha señalado que el efecto de cada uno de ellos a nivel de las funciones cerebrales es potenciado.

La tabla 3, muestra que el 73,33% de pacientes recibieron de 1 a 10 sesiones, el 10% recibió de 11 a 20 sesiones de quimioterapia, el 6,67% de 21 a 30 sesiones y el 10% de 31 a 40 sesiones.

Un resultado que llamó nuestra atención, en la tabla 4, es que el 90% de pacientes no recibe tratamiento hormonal asociado a la quimioterapia, el mismo que según protocolo seguido en el hospital, se inicia en la mayoría de pacientes una vez que se concluye con el número de sesiones de quimioterapia indicado para cada paciente y siempre y cuando, el estado de los receptores hormonales así lo amerite, pero si se ha encontrado que el empleo de tamoxifeno incrementan el deterioro cognitivo de las pacientes, entonces el problema que hemos encontrado en nuestro estudio será de mayor gravedad e impacto en las pacientes pudiendo observarse incremento del mismo, lo cual justificaría la necesidad de realizar estudios longitudinales para evaluar esta hipótesis y sobre todo poder ofrecer a las pacientes una correcta atención en base a la aplicación de protocolos clínicos que permitan manejar de forma adecuada el deterioro cognitivo.

Los estudios de Anthony y cols (14) y Jefrey y cols (15) señalan que la doxorubicina, puede producir pérdida de memoria transitoria, inhabilidad para llevar a cabo tareas complejas, falta de concentración, mareos, induce el factor de necrosis tumoral α que favorece el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, estimulando vías apoptóticas en el cerebro e inflamación.

En el estudio de Jansen, Miaskowski y Faan (16), se encontró que los mecanismos postratamiento, se consideran que son dosis dependiente, asociado a tratamiento endocrino con moduladores de estrógenos, el deterioro es mayor si se asocia tamoxifeno a la quimioterapia en vez de usarlos por separado y es menor con inhibidores de aromatasa. El estudio de Jefrey y cols (15), concluye que los efectos de la quimioterapia en la función cognitiva en pacientes que presentan cáncer de mama son sutiles, pero globales con un promedio de 5 a 8 dominios afectados, algunos son más susceptibles como la velocidad de procesamiento y otros menos como la memoria a largo plazo. También se aprecia que algunos dominios mejoran más con el tiempo

(memoria a largo plazo), sin embargo, a pesar de que sea sutil la alteración cognitiva, puesto que la mayoría presentan dificultades de bajo grado en el diario funcionamiento, afectan de manera muy importante en su calidad de vida.

En el estudio Bonilla y cols (17), se reportó una incidencia de deterioro cognitivo en el 23% de las pacientes con cáncer de mama y quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida (AC), sólo o seguido de un taxano. El tratamiento de cáncer de mama con tamoxifeno, aromatasas, quimioterapia y radioterapia se asocia a deterioro cognitivo presumiblemente por daño a nivel del ADN y la reparación del mismo con cambios neurodegenerativos.

Marina Falletti et al, realizaron un meta análisis de seis estudios (5 transversales y uno prospectivo), con una población de 208 pacientes con cáncer de mama y terapia adyuvante junto a un grupo control, encontrando que la magnitud del deterioro cognitivo era leve a moderada, se apreció también una tendencia a disminuir post quimioterapia para las funciones motora, ejecutiva y memoria. Se encontró menor magnitud de deterioro en aquellos estudios que tenían un menor porcentaje de pacientes que recibían tamoxifeno, lo que aportó evidencias de que el consumo de este fármaco incrementa el deterioro cognitivo en pacientes con cáncer de mama. Se encontraron alteraciones en las funciones de atención, ejecutivas y memoria con la quimioterapia adyuvante (18).

El tercer objetivo específico planteado en nuestro estudio fue establecer las características de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche, y al respecto se puede señalar que en la tabla 5, se encontró que el 13,33% de pacientes tienen menos de 40 años, el 33,33% de 41 a 50 años, el 23,33% de 51 a 60 años, el 20% tiene de 61 a 70 años, el 6,68% de 71 a 80 años y el 3,33% de 81 a 90 años. La edad promedio de nuestras pacientes fue 53,56 años. Este resultado nos parece muy importante, puesto que el deterioro cognitivo, es uno de los grandes síndromes geriátricos, es decir, que está asociado a la vejez, siendo más frecuente en las personas con edades superiores a los 70 años, el mismo que se va incrementando de forma exponencial con el aumento de la edad, sin embargo, en nuestro estudio vemos que el promedio de edad es menor a 60 años, cifra que marca el límite entre la adultez y la tercera edad, por ende, no se podría explicar que el 70% de nuestras pacientes tuviera deterioro cognitivo no siendo adultas mayores, de allí, que la presencia de este trastorno

obedecería a otras causas siendo esta principalmente el tratamiento con quimioterapia como lo corrobora la literatura (14).

En la tabla 6, se encontró que el nivel de instrucción es ninguno en 10% de pacientes, primaria en 26,67%, secundaria en 43,33% y superior en 20%. En relación al nivel de instrucción, un estudio señala, que el deterioro cognitivo puede tener mayores consecuencias en las personas con nivel de instrucción superior, sin embargo es más frecuente en aquellas pacientes que tienen bajo nivel de instrucción, debido al aparente rol protector de la reserva cognitiva que se desarrolla con la mayor formación o instrucción lograda, por ello, recomiendan que las pacientes con cáncer de mama que presentan el quimiocerebro deben ser tratadas oportunamente para aprovechar esa reserva cognitiva, de manera que se pueda trabajar en la psicoestimulación e intervención psicoeducativa para ayudar a todas las pacientes a superar el deterioro cognitivo o evitar su progresión.

En la tabla 7, se encontró que el 66,68% de pacientes son amas de casa, el 13,33% comerciantes, el 10% agricultoras, y porcentajes similares de 3,33% son abogadas, cosmetólogas y empleadas, al respecto se puede comentar, que cada una de ellas informa las molestias que presentan en sus quehaceres diarios correspondientes a su ocupación, por ejemplo, en las amas de casa, destacaban los olvidos de las llaves de la casa al salir de ella o al entrar, olvidar apagar la cocina y salir de casa, o se olvidan que están cocinando realizan otras actividades y la comida se les hecho a perder, entre otras. Es por ello, que se considera que el mayor impacto que generan los tratamientos antineoplásicos, además de los efectos secundarios a nivel orgánico, justamente se refieren a aquellos impactos negativos en sus actividades de la vida diaria que sin lugar a dudas afectan su calidad de vida, de allí, la necesidad de resaltar la importancia del apoyo psicoterapéutico a este grupo de pacientes, considerando que el número de supervivientes de cáncer de mama se viene incrementando como resultado de los tratamientos, es necesario que se les ayude a llevar una vida lo más normal posible, para que realmente se pueda hablar de un tratamiento exitoso.

Como siempre se menciona, el cáncer de mama es una enfermedad que puede afectar a todas las personas, sin distinción de raza, credo, condición social ni económica, origen geográfico, entre otros, pues en nuestro estudio se evidencia que la procedencia también es diversa, entre los factores de riesgo menores que la literatura señala para el desarrollo

de la enfermedad se señala residir en zona urbana y que vivir en zonas rurales hasta cierto punto ejercía un efecto protector, sin embargo, hemos encontrado que el 33,33% de nuestras pacientes procedía de Arequipa, el 20% de Puno, 6,67% de Cusco, Camana, Islay, Caravelí cada una, el 3,33% de Caylloma, Tacna, Moquegua, Apurímac, Madre de Dios, e incluso de Venezuela. Por ende, nuestros resultados dan cuenta de que la mayoría de pacientes no proceden de las grandes ciudades donde el mayor desarrollo socioeconómico asociado a los estilos de vida, patrones de alimentación, mayor estrés emocional, sedentarismo, entre otros son determinantes importantes de la mayor incidencia de cáncer.

En la tabla 9, se observó que el tiempo de enfermedad es menor a un año en 30%, de 1 a 2 años en 46,67%, de 3 a 4 años en 13,33%, de 5 a 6 años en 3,33% y de 7 a 8 años en 6,67%, el tiempo de enfermedad promedio es de 1,83 años. Cabe señalar que a pesar de que la mayoría de pacientes presentan un tiempo relativamente corto de enfermedad y a pesar de ello ya presentan deterioro cognitivo, lo cual, nos llevaría a coincidir con los resultados del estudio de Ng y cols (13), quienes encuentran que la reducción en la mediana de los niveles de BDNF en plasma es mayor conforme se incrementa el tiempo en tratamiento, y que los niveles de BDNF se asociaron con un déficit de concentración y en consecuencia mayor deterioro cognitivo. Por ende cabe esperar en nuestras pacientes que en un seguimiento que se realice posteriormente, se debería encontrar que el deterioro cognitivo se incrementa tanto en frecuencia como en la severidad.

En la tabla 10, se observó que el estadio de la enfermedad, en el 26,67% de pacientes fue estadio IV, en porcentajes similares de pacientes se encontró estadio IIA y IIIA, el 16,6% tiene estadio III B, los estadios más tempranos son poco frecuentes en las pacientes. A propósito, se puede comentar, que parte del tratamiento, hasta cierto punto más “agresivo” que se indica a las pacientes con cáncer de mama, radica justamente en el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, puesto que si las pacientes y la población en general, tuvieran los cuidados preventivos aconsejados para la detección temprana del cáncer de mama, entonces los tratamientos no tendrían necesariamente que incluir la quimioterapia, con lo cual se reduciría enormemente el impacto a nivel orgánico, funciona, psicológico, emocional, y claro está se lograría mejor supervivencia. De allí, la importancia de reforzar de manera permanente la educación para la salud, orientada a la prevención de este problema de salud pública.

El cuarto objetivo específico y a la vez objetivo general del presente estudio, fue establecer si existe asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche, el mismo que ha podido ser confirmado como se evidencia en la tabla 11, donde se demuestra según resultados de la Prueba t que incluso desde las primeras sesiones de quimioterapia las pacientes ya van presentando deterioro cognitivo y que la frecuencia y severidad del mismo, se incrementan conforme más sesiones van recibiendo. Puesto que hemos encontrado que el 100% de pacientes que han recibido de 21 a 30 sesiones tienen deterioro cognitivo leve y moderado, y el 100% de pacientes que reciben de 31 a 40 sesiones, que afortunadamente no son muchas, también presentan deterioro cognitivo. Estos resultados permitieron confirmar la hipótesis del estudio, pero dejan abierta una puerta para el desarrollo de nuevos estudios de seguimiento a las pacientes que conformaron esta serie a quienes agradecemos profundamente por su apoyo, así como estudios en los que se aborde este nuevo problema surgido en el tratamiento del cáncer, que es el deterioro cognitivo, cuya principal importancia radica, en que se presenta en mujeres que no son adultas mayores y en consecuencia no deberían tenerlo, entonces si sobreviven al cáncer y van avanzando en edad, podría esperarse que en la vejez presentarán mayor deterioro cognitivo, que como sabemos evoluciona hacia la demencia senil, que causa incapacidad y es un factor relacionado a la morbimortalidad del adulto mayor.

Dentro de las limitaciones de este trabajo, se pueden señalar, el tamaño de la muestra, y el tiempo limitado que no ha permitido realizar la evaluación antes y después del tratamiento. Sin embargo, se espera continuar este trabajo que contribuya a generar evidencias de mayor rigor científico.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Al evaluar el grado de deterioro cognitivo que presentan las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante en el Hospital Goyeneche, se encontró que es leve en 56,67% y moderado en 13,33%, es decir, que el 70% de las pacientes presentaron deterioro cognitivo.

SEGUNDA

Luego de describir cómo es la quimioterapia adyuvante que reciben las pacientes con cáncer de mama, se concluye que los esquemas administrados con mayor frecuencia son Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab; Doxorubicina + Ciclofosfamida y Doxorubicina + Ciclofosfamida + Paclitaxel + Trastuzumab en 53,33%. El número de sesiones de quimioterapia que venían recibiendo las pacientes era de 1 a 10 en 73,33% con un promedio de 9 sesiones. El 90% de pacientes no tenía tratamiento hormonal asociado a la quimioterapia.

TERCERA

Se ha establecido que las características de las pacientes con cáncer de mama son: las edades se presentan desde los 36 años hasta los 83, con un promedio de 53 años, el 70% de pacientes tienen edades comprendidas hasta los 60 años de edad y el 30% son adultas mayores. Los niveles de instrucción más frecuentes son secundaria y primaria. La mayoría de pacientes tienen la ocupación de ama de casa. Las ciudades de las que proceden la mayoría de pacientes son Arequipa y Puno. El tiempo de enfermedad promedio es 1,83 años. Más de la mitad de pacientes presentan estadios avanzados de la enfermedad o localmente avanzados.

CUARTA

Se ha podido establecer que si existe asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama, puesto que según resultados de la Prueba t, se confirma que conforme se va incrementando el número de sesiones de quimioterapia, también se incrementa el grado de deterioro cognitivo, de forma significativa.

RECOMENDACIONES

1. En relación al deterioro cognitivo se sugiere: que la Jefatura del Servicio de Oncología del Hospital Goyeneche tenga en cuenta nuestros resultados para que se incluya dentro del abordaje y manejo integral que se brinda a las pacientes, la evaluación y apoyo psicológico, para que se puedan realizar intervenciones individuales o grupales, con el objetivo de realizar intervención psicoeducativa, terapéutica, de ayuda, etc., Se sugiere que se empleen en estas pacientes técnicas como el entrenamiento en técnicas de relajación, organización para la planificación de actividades, resolución de problemas, reestructuración de la capacidad cognitiva, ayudarlas y motivarlas a que expresen sin temor sus emociones, ayudarlas a que controlen sus pensamientos, sobre todo cuando surgen pensamientos pesimistas o negativos en relación a su futuro. Será necesario también brindar educación para la salud sobre hábitos de salud y cuidado y brindarles entrenamiento para el desarrollo o fortalecimiento de habilidades sociales y de comunicación.
2. Se sugiere al personal médico asistencial del servicio y egresados de la Facultad de Medicina, realizar estudios longitudinales con las pacientes incluidas en el presente estudio y otras que se vayan incorporando al tratamiento con quimioterapia, a efectos de tener mayores evidencias sobre esta línea de investigación bastante reciente en nuestro medio.
3. Como la mayoría de pacientes reciben múltiples fármacos quimioterápicos, se debe informar a los profesional que brindan el soporte psicoterapéutico acerca de los efectos que cada agente quimioterápico puede ejercer sobre la función cognitiva para poder mejorar la atención y seguimiento. Conforme se incrementen las sesiones de quimioterapia que reciben las pacientes, debe ser mayor el soporte que se brinde, incluyendo la realización de test psicológicos frecuentes, pruebas de imagen que ayuden a identificar algún trastorno orgánico que se podría asociar al funcional.
4. En relación a las características de las pacientes, se deben sugerir los siguiente:
Como las edades de presentación del cáncer de mama son actualmente menores a

las de hace algunos años, es necesario que los profesionales de la salud, incidan en la educación para la salud y consejería sobre la prevención del cáncer de mama en las mujeres desde el inicio de la vida fértil, y con especial énfasis entre los 20 a 40 años, se debe enseñar a las mujeres a autoexaminar las mamas y sobre todo que ante cualquier cambio en ellas, no duden en acudir al médico especialista para poder tener un diagnóstico oportuno que permita que el tratamiento que se brinde sea menos lesivo. Se sugiere que ya no se difunda el hecho de que el cáncer de mama afecta principalmente a las mujeres que viven en las ciudades de mayor desarrollo y con menos frecuencia en la zona rural, porque nuestros resultados demuestran casi lo contrario. Considerando que la mayoría de pacientes afectadas por el deterioro cognitivo son amas de casa se sugiere que tengan en cuenta seguir las siguientes recomendaciones debido a que el quimiocerebro no es una condición que mejore muy rápido, deberán incorporar actividades en su vida diaria que las ayuden a combatir los síntomas entre ellas se incluye: realizar una agenda o cronograma de tareas diarias detallados; usar el teléfono móvil para programar alarmas que le recuerden las situaciones importantes. Llevar un sistema de notas adhesivas de cosas importantes y ponerlas en lugares visibles. Colocar cerca de la puerta una canasta donde incluirá los artículos de uso diario llaves, monedero, lista de teléfonos de emergencia, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Registro de Cáncer. MINSA Arequipa. 2015.
2. Sociedad Americana del Cáncer. El Cáncer de Mama a nivel mundial. Estados Unidos, 2015.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama. Lima. 2017.
4. Velarde R. Incidencia del cáncer de mama aumenta entre mujeres jóvenes. En Prensa Diario Perú 21. Publicado el 13 de octubre del 2015.
5. Maureira F. La neurociencia cognitiva ¿una ciencia base para la psicología? Psiquiatr Univ. 2010; 449- 453.
6. Jansen E., Cooper A., Dodd J., Miaskowski A. A prospective longitudinal study of chemotherapy induced cognitive changes in breast cancer patients. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2011;19 (10): 1647-1656.
7. Miyuki Ono JM. Ogilvie S. Wilson S. et al. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. Revista frontiers in oncology. 2015; 59: 1-19.
8. Rubio B., Sirgo A., Forcadell E. et al, cognitive impairment induced by systemic oncological treatments in nonetastatic breast cancer: a review. Psicooncologia. 2009; 6, (1): 83-120.
9. Panoz-Brown D., Carey, L.M., Smith, A.E, et al. The chemotherapeutic agent paclitaxel selectively impairs reversal learning while sparing prior learning, new learning and episodic memory, Neurobiology of Learning and Memory. 2017.
10. Folstein, M., Folstein, S. y McHugh, P. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatry Research. 1975; 12, 189-198.
11. Robles Y. Adaptación del Mini Mental State Examination. Universidad Nacional mayor de san Marcos. Facultad de Psicología. Lima, 2003.
12. Lange M., Joly F. Cómo identificar y manejar la disfunción cognitiva después del tratamiento del cáncer de mama. J Oncol Pract. 2017; 13 (12): 784-790.
13. Ng, Terence L., Ying Y., Chae Jung-Woo., Yeo, Angie Hui Ling., Shwe, Maung., Gan Yan Xiang., Ng, Raymond C H., Chu, Pat Pak Yan., Khor Chiea Chuen., Ho Han

- Kiat., Chan Alexandre. Evaluación de los niveles plasmáticos de factor neurotrófico derivado del cerebro y deterioro cognitivo auto percibido después de la quimioterapia: un estudio longitudinal. *Cáncer BMC*. 2017; 17 (1): 867 – 870.
14. Anthony S. Fauci et al, Harrison, Principios de medicina interna. Edición 17. Mc Graw Hill. México 2009. 479-747.
 15. Jeffrey S. Wefel, Shelli R. Kesler, Kyle R. Noll, et al. Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of noncentral nervous system, Cancer-related cognitive impairment in adults, sponsored by the american cancer society, 2015. Volume 65 number 2. 123-138.
 16. Jansen C, Miaskowski C, Faan, et al. A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer. *Oncology nursing forum* - vol 34, no 5, 2007. 997-1005.
 17. Bonilla J, Rodríguez R, Trujillo PA, González A, González A. Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Gac Mex Oncol*. 2016;15 (4): 199-206.
 18. Falleti MG, SanFilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips K-A. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn*. 2005;59 (1): 60-70.
 19. OncoLink [Internet]. Disfunción cognitiva (“quimiocerebro”). Universidad de Pennsylvania. 2018. Obtenido de: <https://es.oncolink.org/> (Fecha de acceso: 14 – 3 – 19).

ANEXOS

ANEXO N° 1: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA. HOSPITAL GOYENECHÉ. AREQUIPA 2019.

Proyecto de Tesis presentada por la
Bachiller:

Gallegos Guillén, Ana Pamela

Para optar el Título Profesional de:

Médica Cirujana.

Asesor:

Dr. Mendoza del Solar Chávez, Gonzalo

AREQUIPA - PERÚ

2019

40

I. PREÁMBULO

El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, preocupante porque sus tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad se están incrementando en todo el mundo. El cáncer de mama, es la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino, en el Perú es el segundo tumor maligno que afecta con mayor frecuencia a las mujeres.

Según informes de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para el año 2016 en los Estados Unidos se estimaron alrededor de 246,660 nuevos casos de cáncer de mama invasivo, 61,000 nuevos casos de carcinoma in situ (CIS) y unas 40,450 defunciones por esta enfermedad (2). A nivel nacional, Según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (3), en Perú la incidencia promedio de cáncer de mama es de 34 casos por 100,000 habitantes o de 9%, sin embargo en las ciudades de mayor incidencia como Lima, Arequipa y Trujillo, se estarían presentando entre 100 y 120 casos por 100,000 habitantes, diariamente se detectan 12 nuevos casos y una mortalidad diaria de 4 mujeres afectadas por la enfermedad, lo que resulta alarmante porque son tasas similares a las que se presentan en Nueva York o Chicago que son las ciudades que tienen los índices mundiales más altos de la enfermedad, ocupando el segundo lugar de las causas de mortalidad a nivel nacional y se estima que el 75% de los casos se diagnostican en etapa avanzada y principalmente en Lima. Un estudio realizado en el INEN, citado por Velarde, señala que es alarmante que el 18% de casos de cáncer de mama se estén presentando en mujeres menores de 40 años, lo cual se explica por un factor genético “si una mujer tiene cáncer a los 45 años probablemente sus hijas tendrán la enfermedad a los 40 años y las hijas de sus hijas a los 35 años” (4).

Luego del diagnóstico del cáncer de mama, el tratamiento requiere del manejo especializado, complejo y prolongado que permita controlar la enfermedad, prevenir las metástasis y la recurrencia. Como parte del tratamiento se incluye la quimioterapia adyuvante, la misma que ha sido relacionada con alteraciones cognitivas en las pacientes que la han recibido. Estudios acerca de los efectos psicosociales (toxicidad) de la quimioterapia según percepción de los pacientes, indican que puede haber alteración de la concentración y memoria, estrés, pérdida de memoria a corto plazo, sensación de confusión (5). La mayoría de los pacientes sobrevivientes de cáncer de mama reportan problemas de atención y pérdida de memoria (6).

En base a diversos estudios se ha definido el quimiocerebro como una alteración cognitiva que impacta en los sobrevivientes de cáncer de forma significativa: causando alteraciones laborales, en la educación de personas jóvenes, puede disminuir la habilidad para hacer la transición de nuevo a las actividades de la vida diaria (AVD) como regresar al trabajo, también temor a perder la identidad e independencia (5). Además contribuye con la fatiga y estrés, lo que conlleva a ansiedad y depresión, finalmente la pérdida de la habilidad general para funcionar (7). Las áreas más frecuentemente afectadas son la capacidad de atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la función motora (8). El tratamiento quimioterapéutico inhibió selectivamente el aprendizaje de la reversión al tiempo que evitaba la memoria episódica, el aprendizaje previo, y nuevo aprendizaje (9).

En el Hospital Goyeneche se ha podido observar que las pacientes con cáncer de mama que reciben o han recibido quimioterapia expresan dificultades para comprender cosas, que no pueden concentrarse como antes, pero sobre todo refieren pérdidas de memoria, siendo esta la razón que nos ha motivado a desarrollar el presente estudio, considerando que se trata de una línea de investigación poco explorada en nuestro medio.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

1.1. Enunciado del problema

¿Cuál es la asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Hospital Goyeneche. Arequipa 2019?

1.2. Descripción del problema

a) Área de Intervención de Conocimiento

ÁREA GENERAL: Ciencias de la Salud.

ÁREA ESPECÍFICA: Medicina Humana.

ESPECIALIDAD: Oncología.

LINEA: Deterioro cognitivo y quimioterapia.

b) Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD /CATEGORÍA	ESCALA
Variable Independiente			
Quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama	Esquemas	Fármacos empleados como monodroga o en combinación: CEF:ciclofosfamida, epirubicina, fluorouracilo CMF:ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo AC: doxorubicina, ciclofosfamida CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracilo	Nominal
	Dosis de quimioterapia	Estándar Alta	Nominal
	Sesiones recibidas	Numero	Numérica discreta
	Quimioterapia asociada a tratamiento hormonal	Si No	Nominal

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD /CATEGORÍA	ESCALA
Variable Dependiente			
Deterioro cognitivo	Mini Mental State Examination (MMSE).	No presenta deterioro: 27 – 30 puntos Deterioro cognitivo leve: 24 – 26 puntos Deterioro cognitivo moderado: 16 – 23 puntos Deterioro cognitivo severo: ≤ 15 puntos	Ordinal

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD /CATEGORÍA	ESCALA
Variables Intervinientes			
Edad	Directa	<40 años 40– 50 años 51 – 60 años 61 – 70 años >70 años	Razón
Nivel de instrucción	Directa	Ninguno Primaria Secundaria Superior	Ordinal
Procedencia	Directa	Arequipa (Ciudad y Provincias) Puno Cusco Tacna Moquegua Otras	Nominal
Tiempo de enfermedad	Directa	Meses o años desde el diagnóstico	Numérica discreta
Estadio de la enfermedad	Directa	Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio III C Estadio IV	Ordinal

c) Interrogantes Básicas

¿Cuál es el grado de deterioro cognitivo que presentan las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante en el Hospital Goyeneche?

¿Cómo es la quimioterapia adyuvante que reciben las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche?

¿Cuáles son las características de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche?

¿Existe asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche?

d) Tipo de investigación

La presente investigación es de tipo aplicada, descriptiva correlacional, y por la temporalidad es transversal prospectiva.

1.3. Justificación

La relevancia científica del estudio, radica en que en diferentes estudios internacionales se ha analizado la asociación entre la quimioterapia y el deterioro cognitivo, encontrando una serie de cambios cognitivos significativos que han recibido el nombre de quimiocerebro, estos cambios incluyen dificultades con la memoria a corto plazo, multitarea, los nuevos aprendizajes, lectura comprensiva, actividades con números y una disminución de la concentración. En nuestro medio todavía no se han realizado estudios al respecto, a pesar de que el cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres, quienes en la mayoría de casos reciben quimioterapia adyuvante. Por ello, la realización del estudio aportará información reciente que permita una mejor comprensión y conocimiento del tema que redundará en una mejor atención a las pacientes y además podrá motivar el desarrollo de futuras investigaciones.

El desarrollo del estudio tiene relevancia práctica, porque si se comprueba la asociación planteada, entonces será necesario que en la atención integral que se brinda a las pacientes con cáncer de mama, se adopte como norma la evaluación del deterioro cognitivo a efectos de implementar un manejo cognitivo conductual adecuado de acuerdo al grado de deterioro, así como educar a las pacientes a reconocer los posibles cambios generados por la quimioterapia, enseñarles técnicas compensatorias, entrenamiento para la relajación, entre otras.

La relevancia social se justifica, porque ratificando lo dicho anteriormente, el cáncer de mama tiene una alta incidencia en Arequipa, por ende, existen cientos de personas que se encuentran en tratamiento para esta enfermedad, siendo la quimioterapia uno de las modalidades terapéuticas más empleadas, por ello es necesario identificar las posibles consecuencias de los tratamientos con el objetivo de reducir su impacto negativo, porque es un hecho indudable, que el solo diagnóstico del cáncer de mama genera mucha ansiedad, depresión, estrés postraumático, mala calidad de vida, desesperanza, así como

varios años de vida saludable perdidos, todo lo cual será agravado si se suma el deterioro cognitivo.

El interés personal se originó por la observación de que en el Hospital Goyeneche, las pacientes con cáncer de mama refieren que presentan dificultades para concentrarse, pérdida de memoria y otras situaciones que parecen indicar que presentan deterioro cognitivo, al buscar información sobre el tema, encontramos evidencias internacionales pero muy escasas a nivel nacional y local.

El estudio es factible de ser realizado porque se dispone de los recursos necesarios para su ejecución.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Deterioro Cognitivo asociado a quimioterapia

2.1.1. Definición

El deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia ha sido denominada "quimiocerebro", se caracteriza por una serie de cambios cognitivos que incluyen dificultades con la memoria a corto plazo, la multitarea, los nuevos aprendizajes, la lectura comprensiva, las actividades con números y una disminución de la concentración. Durante muchos años, estos cambios fueron atribuidos a la depresión y ansiedad que se asociaban al diagnóstico y tratamiento del cáncer. De acuerdo a los resultados de recientes investigaciones, se ha señalado que los sobrevivientes de cáncer informan cambios cognitivos después de la quimioterapia, los cuales se han podido comprobar, postulando un efecto acumulativo del daño, el mismo que puede mejorar con el paso del tiempo y en otros casos, estos déficits perduran por mucho tiempo (10).

2.1.2. Teorías o enfoques teóricos de la cognición

De acuerdo a la perspectiva holística (11), la cognición es un estado funcional apriorístico del cerebro, no necesita ser aprendido, sino que ha resultado de la evolución filogenética e incluye capacidades como las de distinguir colores, oír sonidos o adquirir lenguaje. Sólo el

contenido de la cognición referido a los aspectos propios del entorno concreto del individuo requerirá de un aprendizaje adaptado a su mundo en particular. Al procesar la información psíquica cognitiva consciente se constituyen los conocimientos. Se debe diferenciar del sistema cognitivo–ejecutivo del nivel inconsciente paleocortical, el cual contiene y procesa las sensaciones cognitivas. La teoría informacional de la personalidad propuesta por Ortiz se incorpora una nueva definición denominada cognición social, la cual procura entender y explicar cómo los pensamientos, las sensaciones y el comportamiento del hombre, como individuo social, se ven influenciados por la presencia de otros. Por tanto, las diversas pruebas y cuestionarios para evaluar la cognición, deben ser adaptados a las sociedades y culturas en dónde se aplican, considerando las características propias de su entorno social y cultural. Por otro lado, actualmente, los avances en investigación básica y traslacional de las bases moleculares y genéticas del desarrollo temprano y la maduración del cerebro están siendo explorados para entender su función y patologías. La experiencia sensorial en etapas tempranas de la vida remodela las redes neurales, genéticamente establecidas antes del nacimiento. Durante los llamados “periodos críticos” u “óptimos” de plasticidad, las sinapsis de un circuito sensorial dado pueden ser modificadas por la información exterior, mientras que, pasado dicho periodo, el circuito se consolida y se reduce su capacidad de cambio. Se reconoce que la expresión de algunos genes se ve influenciada por diferentes mecanismos epigenéticos, los cuales integran las señales ambientales con las genómicas para controlar el desarrollo de un fenotipo particular; así ocurre también con el cerebro, que modula su formación y plasticidad (12). La variabilidad de esas posibilidades genéticas ha conducido, a lo largo del desarrollo filogenético, a pronunciadas diferencias entre individuos de la misma especie, generado peculiares capacidades del cerebro humano (11).

2.1.3. Probables mecanismos patogénicos implicados en el deterioro cognitivo por quimioterapia

A la actualidad se han propuesto diversos mecanismos causales como: toxicidad de agentes terapéuticos, factores genéticos y epigenéticos, factores hormonales, microtrombos, factores inmunológicos (e.g. citoquinas y $TNF\alpha$), así como productos de agentes citotóxicos (radicales libres). Se ha reportado sólida evidencia sobre la correlación entre los cambios en las citoquinas periféricas y el deterioro cognitivo asociado a fármacos de uso común en quimioterapia para diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, los

mecanismos por los cuales estas citoquinas provocan un cambio en el sistema nervioso central aún no está claro. En el estudio de Xiao-Min et al, proponen el mecanismo por el cual la administración de agentes quimioterapéuticos inicia una cascada de cambios biológicos, con alteraciones de corta duración sobre las citoquinas que inducen alteraciones epigenéticas persistentes. Estos cambios epigenéticos conducen a cambios en la expresión génica, alteraciones en la actividad metabólica y la transmisión neuronal que a su vez son responsables de generar la experiencia subjetiva de la cognición (13).

La apo-lipoproteína E (ApoE), importante transportador de colesterol involucrado en el transporte de lípidos y la reparación de lesiones en el cerebro parecerían jugar un cierto rol en la patogénesis del deterioro cognitivo de pacientes con cáncer de mama. Teniendo en cuenta que los alelos polimórficos de ApoE son los principales determinantes genéticos del riesgo de enfermedad de Alzheimer, se ha postulado su vínculo con el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia. Además, existe asociación entre el polimorfismo de ApoE y componentes específicos de la atención visuo espacial (14, 15).

En otros estudios se han asociado las variaciones en la secuencia de TNF α y polimorfismos de ApoE con desórdenes neurológicos y cáncer; sin embargo estos factores no han sido estudiados en pacientes que presenten el riesgo de un deterioro cognitivo por tratamiento de cáncer (16, 17). Lyon et al, postula una hipótesis alternativa, para una potencial relación causal del desarrollo/ persistencia de los síntomas neuro-psicológicos presentados en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia (disfunción cognitiva, síntomas depresivos, ansiedad, fatiga, trastornos del sueño y dolor). Su hipótesis sugiere que los síntomas son el primer paso de una cascada de cambios biológicos que conducen a alteraciones epigenéticas al nivel de la metilación de ácido desoxirribonucleico (ADN), modificaciones en las histonas o en la estructura de la cromatina; así como producto de la inestabilidad cromosómica (8). Cambios epigenéticos como la metilación del ADN están asociados a daño neurodegenerativo, pero sus mediciones directas son invasivas, reportes mencionan que una alternativa menos invasiva para estudios en metilación a este nivel es la medición de metilación en células sanguíneas circulantes (13, 9).

A pesar que aún se desconoce el mecanismo biológico que genera deterioro cognitivo asociado a quimioterapia, en un estudio experimental se ha comprobado que la

metformina tiene un efecto protector del deterioro cognitivo. En el estudio de Zhou et al, proponen examinar la potencial eficacia de la metformina como terapia complementaria en pacientes tratados por cáncer y así prevenir o tratar el deterioro cognitivo asociado a quimioterapia adyuvante (18).

2.1.4. Etiología

La etiología del quimiocerebro es multifactorial y acumulativa, los factores de riesgo son sinérgicos-aditivos (7, 19):

a. Factores relacionados al tratamiento del cáncer

- Quimioterapia (13), especialmente el metrotexate y 5-fluoracilo (20).
- Dosis dependiente (5).
- Daño de la microestructura de la sustancia blanca por neurotoxicidad directa o efectos indirectos: estrés oxidativo o daño vascular o disrupción de la materia blanca (20).
- Metrotexate intratecal (20).
- Metrotexate, citarabina, ifosfamida, que tienen efectos adversos neurotóxicos centrales (meningitis aséptica, déficits cognitivos, hemiparesia, afasia, demencia progresiva) (20).
- Adriamicina/doxirubicina, que puede producir pérdida de memoria transitoria, inhabilidad para llevar a cabo tareas complejas, falta de concentración, mareos, induce el factor de necrosis tumoral α que favorece el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, estimulando vías apoptóticas en el cerebro e inflamación (20).
- Disfunción inmune-alteración del perfil de citoquinas: Las citoquinas como el factor de necrosis tumoral α , tienen un rol intermediario controversial en la alteración cognitiva posquimioterapia (20).
- 5-Fluoracilo: cruza la barrera hematoencefálica, puede producir el síndrome atáxico cerebelar, disrupción del espacio de trabajo de la memoria y disminuir el factor neurotrófico en el hipocampo, cambios del metabolismo cerebral (20).

- Microémbolos, radioterapia, Inmunoterapia, terapia hormonal, trasplante de células madres, medicamentos adyuvantes: esteroides, antiepilépticos, narcóticos, benzodiacepinas (7).

b. Factores relacionados al cáncer: sitio de la enfermedad, estadiaje, fenómeno paraneoplásico, aumento de citoquinas, anemia (19).

c. Factores asociados al paciente: estrés afectivo, red de apoyo, edad, vulnerabilidad genética, educación, coeficiente intelectual, síntomas debilitantes (fatiga, depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, dolor), factores nutricionales, bioquímica cerebral, fallo de la barrera hematoencefálica, comorbilidades (menopausia inducida por quimioterapia u ooforectomía, impacto de la cirugía y anestesia, tratamiento farmacológico) (19, 20). La alteración cognitiva puede verse influenciada por otras características de la enfermedad: estadiaje del tumor, uso de otros medicamentos (por ejemplo tamoxifeno), depresión, anemia, ansiedad, dolor, visión-expectativa de la historia de la enfermedad, menopausia, predisposición genética, factores externos distractores (responsabilidades en el hogar y trabajo) (12).

También existe evidencia la cual sugiere que algunos regímenes de quimioterapia muestran una propensión o aumento de la alteración cognitiva (21). Por ejemplo, la quimioterapia neoadyuvante, aunque los pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante, se desempeñan peor cognitivamente que quienes no tienen un diagnóstico de cáncer ni han recibido quimioterapia (12).

Otros mecanismos posibles que contribuyen a la alteración cognitiva: bajos niveles de estrógenos y progesterona (menopausia) (21). La magnitud de la alteración en cada dominio es moderada por variables particulares: edad, tiempo transcurrido entre la última quimioterapia y tipo quimioterapia; también influenciada por el diseño del estudio (12).

2.1.5. Manifestaciones clínicas

Las alteraciones cognitivas identificadas en pacientes con el antecedente de quimioterapia son similares a las que se documentan en lesiones cerebrales difusas secundarias a insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (10). Estudios cualitativos sobre los efectos psicosociales (toxicidad) de la quimioterapia desde

la perspectiva de los pacientes, indica que puede haber alteración de la concentración y memoria, estrés, pérdida de memoria a corto plazo, sensación de confusión (21). La mayoría de los pacientes sobrevivientes de cáncer de mama reportan problemas de atención y pérdida de memoria. Las áreas más frecuentemente afectadas son la capacidad de atención, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y la función motora (21).

2.1.6. Tratamiento

Las opciones terapéuticas son limitadas por la falta de investigación en el campo. Además el tratamiento dirigido o adaptado a la condición es difícil por el desconocimiento de la etiología o mecanismo (17). El tratamiento debe ser multidisciplinario e incluye el tratamiento farmacológico, mediante el empleo de antagonistas de citoquinas, agentes antiinflamatorios, drogas que interfieren con las vías de señalización de citoquinas (20). Además se debe incluir intervenciones conductuales como el manejo cognitivo conductual/ Rehabilitación cognitiva: es un entrenamiento no invasivo para mejorar el desempeño cognitivo y funcional: recuperar habilidades aparentemente perdidas, métodos holísticos, con enfoque social, emocional y funcional uso de estrategias previamente formadas en pacientes con cáncer como educación, técnicas compensatorias, entrenamiento para la relajación, entre otras (10).

2.2. CÁNCER DE MAMA

2.2.1. Concepto

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. El cáncer de mama humano es una enfermedad clonal; una célula individual transformada (el producto de una serie de mutaciones somáticas adquiridas o de línea germinal) acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un período largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora (22).

2.2.2. Epidemiología

En la mujer, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, estimándose 522 mil defunciones en el año 2012, con una tasa estandarizada de mortalidad de 12,9 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia de 43,3 por 100.000 mujeres, lo que corresponde a 25,2% de la incidencia de cáncer en este grupo (23).

El cáncer de mama en mujeres se ha caracterizado por una alta incidencia en países desarrollados y un aumento de la incidencia en países en desarrollo, como resultado de cambios demográficos y un incremento significativo en la prevalencia de los factores de riesgo relacionados con estilos de vida y hormonales, entre los que destacan el aumento de la edad de las mujeres en su primer parto, baja paridad, largo tiempo de exposición al estrógeno, producto de menarquia temprana y menopausia tardía y baja lactancia materna, entre otros (24, 25). Además, en los países en desarrollo se encuentran diferencias entre áreas de residencia urbano y rural (26).

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes (27):

a. Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: A mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal, o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia.
- Vida menstrual mayor a 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Aumento de la densidad mamaria.
- Ser portador conocido de los genes BRCA1 o BRCA2.

b. Iatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (in utero, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en tórax (25).

c. Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos

- Nuliparidad.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de cinco años (27).

d. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad, principalmente en la posmenopausia.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.
- Tabaquismo (27).

2.2.3. Síntomas y Diagnóstico

La sospecha que precede al diagnóstico del cáncer de mama en el 80% de los casos es el hallazgo de una tumoración indolora, pero existe un 10% de los casos en los que el dolor en la mama es el síntoma inicial, aún en ausencia de un tumor palpable, en el 10% restante el tumor es descubierto durante un examen rutinario, o bien por un estudio de imagen. Con mayor frecuencia el tumor es encontrado inicialmente por la paciente durante su aseo personal o con las maniobras de auto-exploración en las mujeres que la practican, notando una deformación, protuberancia o retracción de la piel de la mama o del complejo areola pezón, signos sugestivos de un tumor maligno subyacente. Raramente los síntomas iniciales son el descubrimiento de tumores ganglionares en las axilas o regiones supra-

claviculares y más infrecuentes son las manifestaciones generales producidas por las metástasis antes de haber detectado el tumor primario mamario (28).

Algunos tipos de cáncer de mama presentan sintomatología muy variada al inicio de la enfermedad, tal es el caso del carcinoma papilar, que se manifiesta con sangrado a través del pezón; la enfermedad llamada tipo Paget, cuya sintomatología se inicia como eccema de la piel de la areola y del pezón, el carcinoma inflamatorio puede confundirse con un proceso inflamatorio con sintomatología de enrojecimiento, aumento de la temperatura y dolor, semejante al inicio de una infección erisipelatoide (28).

El estudio clínico de una paciente en quien se sospecha presenta cáncer de mama, se inicia mediante la historia clínica completa en la cual se debe dar énfasis al análisis de los factores de riesgo ya señalados. La exploración física de las glándulas mamarias debe incluir la inspección y palpación de las mismas, tanto en la posición sentada como acostada, incluyendo las regiones axilares y supraclaviculares. Los estudios auxiliares que apoyan el diagnóstico y que permiten realizar una estadificación adecuada de la enfermedad son ultrasonido de mamas, mamografía bilateral, radiografía de tórax, ultrasonido de hígado y en etapas por arriba de IIa, el rastreo óseo (28).

2.2.4. Estadificación del cáncer de mama

El método de clasificación más utilizado para clasificar el cáncer de mama es el sistema "TNM" del AJCC (American Joint Committee on Cancer) (29).

- T se refiere al tamaño del tumor. El valor de T es de entre 0 y 4, y describe el tamaño del tumor y la extensión a la piel o la pared torácica. Los valores de T más elevados indican la presencia de un tumor mayor o una mayor extensión a los tejidos cercanos a la mama.
- N se refiere a los ganglios linfáticos. Los valores para N se sitúan entre 0 y 3, e indican si el cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos cercanos a la mama y, en caso de haberlo hecho, cuántos se encuentran afectados.
- M se refiere a la metástasis. Los valores de M son 0 (ausencia de metástasis) o 1 (presencia de metástasis), e indican si el cáncer se ha extendido a otros órganos distantes como los pulmones o los huesos.

En la tabla que se presenta a continuación se describen los cinco estadios principales del cáncer de mama. Este método de clasificación de la enfermedad, utilizado junto con la evaluación del estado menopáusico, de los receptores de estrógenos, el grado del tumor y otras variables de la enfermedad, ofrece las pautas para realizar el tratamiento y el seguimiento del cáncer (29).

La clasificación TNM se basa en los hallazgos de la exploración física, una biopsia o de pruebas de imágenes (“clasificación clínica”), o en estas pruebas y los resultados de una intervención quirúrgica (“clasificación patológica”). Por lo general, esta segunda es más exacta, ya que ofrece mayor información sobre el avance del cáncer.

Temprano	FASE 0 Células anormales que no se tratan de un cáncer invasivo (“no invasivo” se denomina con frecuencia “in situ”). Existen dos tipos de cáncer in situ:	Carcinoma ductal in situ (CDIS): Presencia de células anormales en el revestimiento de los conductos mamarios. En algunos casos, el CDIN puede convertirse en un cáncer invasivo y extenderse a otros tejidos.
		Carcinoma lobulillar in situ (CLIS): Presencia de células anormales en los lóbulos de la mama. No suele convertirse en un cáncer invasivo, si bien el hecho de tener un CLIN en uno de las mamas aumenta el riesgo de desarrollar cáncer en alguna de las mamas.
	FASE I Fase temprana del cáncer de mama invasivo. Incluye dos subcategorías	Fase IA: Tumor mide 2 cm como máximo de un extremo a otro (T1) y no se ha extendido a los ganglios linfáticos (N0).
		Fase IB: Tumor mide 2 cm como máximo de extremo a extremo o no se encuentra (T0 o T1). Existe micrometástasis entre 1 a 3 ganglios linfáticos de la axila (axilares), el tumor en los ganglios linfáticos es mayor de 0,2 mm de extremo a extremo o afecta a más de 200 células, pero no excede los 2 mm [N1mi]
	FASE II Incluye dos subcategorías	Fase IIA: Se cumple una de las siguientes condiciones: • Tumor mide 2 cm como máximo de extremo a extremo o no se encuentra (T0 o T1) y se cumple una de las siguientes condiciones: o Se ha extendido a entre 1 y 3 ganglios linfáticos axilares y el

		tumor en los ganglios linfáticos es mayor de 2 mm de extremo a extremo (N1a). - o En la biopsia de los ganglios linfáticos centinela se han encontrado minúsculas muestras cancerígenas en los ganglios linfáticos mamaros internos (N1b). - o Se ha extendido a entre 1 y 3 ganglios linfáticos mamaros internos y axilares (encontrados en la biopsia de los ganglios linfáticos) (N1c). • El tumor mide más de 2 cm de extremo a extremo y menos de 5 cm (T2), pero no se ha extendido a los ganglios linfáticos (N0).
		Fase IIB: Se cumple una de las siguientes condiciones: • El tumor mide más de 2 y menos de 5 cm de extremo a extremo (T2) y se ha extendido a entre 1 y 3 ganglios linfáticos mamaros axilares o en la biopsia de los ganglios linfáticos centinela se han encontrado minúsculas muestras cancerígenas en los ganglios linfáticos mamaros internos (N1), - O • El tumor mide más de 5 cm de extremo pero no crece hacia la pared torácica ni hacia la piel y no se ha extendido a los ganglios linfáticos (T3, N0). El cáncer no se ha extendido a otras zonas distantes (M0).
Avanzado	FASE III Incluye tres subcategorías	Fase IIIA: Se cumple una de las siguientes condiciones: • El tumor no mide más de 5 cm de un extremo a otro (o no se puede encontrar) (T0 a T2), se ha extendido a entre 4 y 9 ganglios linfáticos axilares o ha agrandado los ganglios linfáticos mamaros internos (N2) o • El tumor mide más de 5 cm de extremo a extremo pero no crece hacia la pared torácica o la piel (T3). Se ha extendido a ente 1 y 9 ganglios axilares o hacia los ganglios mamaros internos (N1 o N2). Fase IIIB: El tumor ha crecido hacia la pared torácica o la piel (T4), y se cumple una de las siguientes

		condiciones: • No se ha extendido a los ganglios linfáticos (N0). • Se ha extendido a entre 1 y 3 ganglios linfáticos axilares o en la biopsia de los ganglios linfáticos centinela se han encontrado minúsculas muestras cancerígenas en los ganglios linfáticos mamarios internos (N1) • Se ha extendido a entre 4 y 9 ganglios linfáticos axilares o ha hecho crecer los ganglios linfáticos mamarios internos (N2) Nota: El cáncer de mama inflamatorio es un tipo de cáncer poco frecuente que se diagnostica como de fase IIIB, a menos que se haya extendido a ganglios linfáticos o a órganos distantes, en cuyo caso se considerará de Fase IV. El pecho muestra un aspecto rojizo e hinchado debido a que las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos de la piel. Fase IIIC: Existe un tumor de cualquier tamaño que no se pueda encontrar y se cumple una de las siguientes condiciones: • El cáncer se ha extendido a un mínimo de 10 ganglios linfáticos axilares (N3). • El cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos bajo la clavícula (N3). • El cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos que se encuentran sobre la clavícula (N3). • El cáncer ha afectado a los ganglios linfáticos y ha hecho crecer los ganglios linfáticos mamarios internos (N3).
	FASE IV	Cáncer metastásico: el cáncer se ha extendido a otras partes del organismo, como los pulmones, los huesos o el hígado.

Dependiendo del estado de los biomarcadores, el cáncer de mama suele clasificarse (29):

Luminal A	Positivo para estrógenos y progesterona Negativo a amplificación de HER2
Luminal B	Positivo para estrógenos y progesterona Positivo a amplificación de HER2
Receptor hormonal negativo HER2 positivo	Negativo para estrógenos y progesterona Positivo a amplificación de HER2
Receptor hormonal negativo (también llamado “triple negativo”)	Negativo para estrógenos y progesterona Negativo a amplificación de HER2

2.2.5. Tratamiento

a. Cirugía

La cirugía fue el único medio de tratamiento del cáncer de mama hasta que se conoció el efecto terapéutico de los rayos X en el tratamiento del cáncer. En 1955 Mc Whirter, publicó su experiencia mostrando resultados semejantes de control tumoral con la mastectomía total, seguida de radioterapia a la parrilla costal, comparándola con la mastectomía radical clásica de Halsted (28). La cirugía en cáncer de mama temprano incluye la resección del tumor, ya sea a través de mastectomía total o de mastectomía parcial. La mastectomía parcial consiste en la remoción completa del tumor con márgenes negativos, buen resultado cosmético y radioterapia mamaria post operatoria. Además, en ambos casos se debe evaluar el estado axilar, lo cual se puede realizar con disección axilar clásica o a través de la biopsia del ganglio centinela (30).

Tratamiento conservador o mastectomía parcial

Indicaciones: En todos los casos en que no exista una contraindicación, ya sea por razones propias de la cirugía o por la imposibilidad de realizar radioterapia, que siempre está asociada a la mastectomía parcial.

Contraindicaciones de tratamiento conservador:

Absolutas

- Radioterapia previa a la mama o a la pared torácica.
- Necesidad de radioterapia durante el embarazo.
- Microcalcificaciones sospechosas o malignas difusas.
- Enfermedad extensa que no pueda ser resecada a través de una sola incisión, alcanzando márgenes negativos y con resultado estético aceptable (30).

Relativas

- Enfermedad activa del tejido conectivo que comprometa la piel (especialmente esclerodermia y lupus).
- Tumores mayores a 5 cm.
- Mujeres menores de 35 años o mujeres premenopáusicas portadoras de mutaciones BRCA 1/2 ya que tienen riesgo aumentado de recidiva ipsilateral (30),
- Marcación preoperatoria: en lesiones no palpables que serán tratadas con tratamiento conservador, se recomienda localizar la lesión antes de la cirugía con alambre de marcación u otro método (semillas, carbón etc). Este procedimiento se debe hacer guiado por mamografía o ecografía dependiendo con qué imagen se realizó el diagnóstico de la lesión (30).

Tipo de incisión: debe ser lo más cercana posible al tumor. Se recomienda las incisiones arciformes en los cuadrantes superiores y radiadas en los cuadrantes inferiores. Debido a la posibilidad futura de una mastectomía, las incisiones deben localizarse sobre la piel que sería resecada al momento de la mastectomía total. Si el tumor está a menos de 1cm de la piel, se recomienda resecar un losanjo de esta (30).

Borde quirúrgico: en tratamiento conservador se recomienda realizar una adecuada marcación de la orientación de la pieza operatoria, acordada con el equipo de anatomía patológica de cada grupo. Se recomienda la orientación con tintura con colores diferenciados para los márgenes medial, lateral, superficial y profundo. También se sugiere orientar la pieza con hilos de sutura. Se recomienda el uso de hilo corto para el margen superior, hilo largo para el margen lateral e hilo en cadeneta para el margen superficial de no existir piel. Se considera un margen óptimo aquel que se encuentra a 1cm o más del

borde quirúrgico, margen adecuado aquel entre 1 y 0,5 cm, margen cercano entre 0,5 y 0,2cm y margen positivo aquel que se encuentra a 0,1cm o menos (31, 32).

Biopsia intraoperatoria, rápida o contemporánea: en el estudio de los márgenes, la biopsia intraoperatoria es de utilidad y se recomienda siempre que esté disponible (31).

Mamografía y ecografía intraoperatoria de la pieza quirúrgica: se debe efectuar en lesiones no palpables, visibles en mamografía u otras lesiones visibles en ecografía; se recomienda la visualización de la pieza quirúrgica bajo mamografía o ultrasonido, con marcación con clips o cinta radio opaca, para asegurar la resección completa de la lesión.

Tratamiento de la paciente con borde positivo: si en la biopsia diferida se informa un borde positivo, se recomienda re escisión del margen comprometido o resección de toda la cavidad que dejó la resección previa. La marcación con hilo o tintura en esta muestra debe ser del lado antitumoral. La re escisión se recomienda sólo en aquellas pacientes en el que el volumen mamario residual permita buenos resultados cosméticos. En casos en que existe un inadecuado volumen mamario residual, o preferencia de la paciente adecuadamente informada, la mujer con uno o más bordes positivos debe ser tratada con mastectomía total (31, 32).

Uso de drenaje: no se recomienda el uso de drenaje en cirugía conservadora ya que el seroma no representa problemas.

Antibiótico profilaxis: la cirugía conservadora es una cirugía limpia y como tal no tiene indicación de uso de antibiotico profilaxis. Su uso es opcional. Algunos estudios demuestran ligera disminución de infección de herida operatoria con el uso de antibióticos. El antibiótico de elección en caso de usar antibiótico profilaxis es la cefazolina (33, 34).

Marcación con clips: se recomienda marcar el lecho de la mastectomía parcial con clips metálicos (vasculares) en sus extremos. Ello facilita la localización del sitio donde se encontraba el tumor para planificar la radioterapia.

Mastectomía Total

Indicaciones: en cáncer de mama temprano, la mastectomía total está indicada cuando el tratamiento conservador está contraindicado según los criterios antes mencionados.

Tipos de incisión: la incisión recomendada es transversa u oblicua en losanjo, también llamada incisión de Stewart, lo que disminuye el riesgo de necrosis de los colgajos. Dada la posibilidad de radioterapia post mastectomía, se recomienda que la incisión no se extienda más allá de la línea axilar anterior por lateral.

Uso de drenaje: el seroma en la mastectomía total representa un problema post quirúrgico, siendo a veces necesario realizar múltiples punciones evacuadoras. Aumenta el riesgo de infección e incluso puede retardar el tratamiento con radioterapia post mastectomía de estar indicado. Es por esto que se recomienda el uso de drenajes incluyendo el lecho mamario y la axila cuando esta también ha sido disecada. El orificio de emergencia del drenaje debe estar vecino a la incisión (30).

Antibiótico profilaxis: al igual que en la cirugía conservadora, la mastectomía total es una cirugía limpia y como tal no tiene indicación de uso de antibiótico profilaxis. Su uso es opcional. Algunos estudios demuestran ligera disminución de infección de herida operatoria con el uso de antibióticos. El antibiótico de elección en caso de decidir antibiótico profilaxis es la Cefazolina (33, 34).

Disección Axilar: Qué niveles disecar, la axila se debe disecar por una incisión arciforme, separada de la incisión de mastectomía parcial, bajo la línea de los folículos pilosos, entre la línea axilar anterior y la posterior. Se debe preservar los nervios toracodorsal (nervio del dorsal ancho), torácico largo (nervio del serrato anterior) e idealmente el nervio del pectoral. La preservación del nervio intercostobraquial es posible siempre que no exista compromiso linfático masivo. Se recomienda reseca todo el contenido linfático o adiposo de los niveles I y II (35). Se recomienda dejar drenaje aspirativo por contraabertura cerca de la incisión axilar y retirarlo cuando el flujo sea menor a 50 ml al día. El drenaje no se recomienda por más de 15 días.

Cuántos linfonodos reseca: un modelo matemático sugiere que se necesita un mínimo de 10 linfonodos resecados para tener un valor predictivo de 93% que el resto de los linfonodos son negativos (35).

b. Hormonoterapia

Uno de los mayores avances en el manejo de cáncer de mama, ha sido el estudio, comprensión y aplicación de la terapia endocrina. Sir George Beatson, cirujano de Glasgow, en 1896 lanzó la hipótesis de la relación que podría existir entre la mama y el ovario en una publicación donde describía los resultados obtenidos con ooforectomía bilateral en una mujer con cáncer de mama avanzado y mastectomía con respuesta clínica de la paciente; días después publicó un segundo caso de una mujer joven con cáncer inoperable a la cual le realizó la misma intervención sin obtener respuesta (36). Beatson al conocerse la relación estrógenos-cáncer mamario, se impulsó la búsqueda de encontrar medicamentos bloqueadores de las hormonas estrogénicas. La droga fue el Tamoxifeno, medicamento modulador de los receptores estrogénicos, el cual administrado como preventivo demostró una disminución del 40% de recurrencias y del 35% de muertes. Nuevos compuestos se han desarrollado como bloqueadores hormonales, llamados inhibidores de aromataasa como Letrozol y Anastrozol. Todos estos compuestos son utilizados tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer avanzado cuando los receptores estrógenos progesterona son positivos. Estudios experimentales en animales hicieron evidente la disminución del tamaño del tumor después de tratamientos con diferentes drogas.

De todas las terapias existentes para el tratamiento del cáncer de mama, sin lugar a dudas la más fascinante es la hormonoterapia, no sólo por las bases biológicas que implica, sino porque además se busca afectar el mismo terreno donde probablemente se inició la enfermedad, el medio hormonal. El éxito de la terapia hormonal radica en dos pilares biológicos: el primero se asocia al conocimiento del sistema hormonal femenino, como el del eje ovariohipotálamo-hipófisis y la producción de estrógeno por las glándulas suprarrenales. El segundo es el conocimiento ya consolidado de los receptores hormonales, tanto el estrogénico (RE) como el de progesterona (RP) e igualmente de los subtipos del primero como son el alfa ($RE\alpha$) y el beta ($RE\beta$), que han permitido la racionalización del tratamiento y el desarrollo de sustancias cada vez más selectivas y efectivas.

En el primer caso el conocimiento del sistema endocrino femenino, ha permitido intervenir directamente sobre la producción del estrógeno, tanto de la paciente premenopáusica como de la posmenopáusica (36).

El ciclo sexual femenino depende completamente de las hormonas gonadotrópicas secretadas por la hipófisis anterior, como son la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). La secreción de FSH y LH está condicionada a la producción por parte del hipotálamo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El hipotálamo recibe señales procedentes de todo el sistema nervioso lo que permite que interactúe acorde a las necesidades del organismo (37). La secreción de la hormona liberadora de GnRH se hace de manera pulsátil, no continua, lo que evita que se saturen los receptores de las células gonadotropas de la hipófisis anterior, lo que causaría finalmente un bloqueo de la producción de FSH y LH. Esta hormona liberadora de GnRH, una vez es secretada en el hipotálamo, viaja por vía sanguínea a través del sistema porta hipotálamohipofisario hasta las células gonadotropas de la hipófisis anterior, para unirse a receptores de membrana y estimular la producción de FSH y LH. La FSH y la LH producen la maduración del folículo primario, pasando por la maduración folicular con su gran producción de estrógeno y siguiendo luego con el cuerpo lúteo y su producción de progesterona principalmente y estrógeno en mucha menor cantidad. En la mujer posmenopáusica, la producción de estrógeno por el ovario es nula y su principal fuente de estrógeno es la proveniente de las glándulas suprarrenales, específicamente de la corteza, que no sólo produce glucocorticoides y mineralocorticoides, sino también pequeñas cantidades de andrógenos y muy pequeñas de estrógeno y progesterona. Sin embargo, para un cáncer de seno RH (receptor hormonal) positivo, 0,5 a 1 pg de estrógeno puede ser un estímulo para un gran crecimiento (una mujer premenopáusica maneja entre 20 a 250 pg en las diferentes fases del ciclo menstrual). Adicionalmente, los andrógenos pueden ser convertidos a estrógenos en los tejidos periféricos por acción de las aromatasas (38).

La aromatasa es una enzima citocromo P450 que cataliza los pasos de conversión de andrógeno a estrógeno. Los dos mayores andrógenos son la androstenediona y la testosterona, que sirven de sustrato para la aromatización, la cual puede producir niveles estrogénicos de hasta 20 pg. El entendimiento de este paso permitió el uso de los llamados

inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano), usados para el manejo de la paciente posmenopáusica con cáncer de seno RE positivos (38).

El conocimiento de los receptores hormonales permitió manipular el uso que hace la célula de las diferentes sustancias hormonales. Se sabe que existen receptores de estrógeno tanto en el citoplasma como a nivel nuclear, con mucha probabilidad de tener estructuras bioquímicas diferentes pero interrelacionadas con los efectos finales que busca la acción hormonal (36). Es así como el estrógeno atraviesa finalmente las membranas y se acopla a una región o dominio específico del receptor para iniciar la transcripción de UNAM (y por ende la producción de las proteínas necesarias para la división celular). Inicialmente se atribuía esta función a un solo receptor estrogénico, pero en 1996 Kuiper publica la existencia de otro receptor hormonal intracelular para el estrógeno llamado RE β , el cual media los efectos biológicos del estradiol. Lo más importante para el RE β es que su distribución en los tejidos normales es diferente del RE ya conocido y que pasó a llamarse RE α . El RE α predomina en el seno, útero, cuello uterino y vagina, mientras que el RE β predomina en ovarios, testículos, próstata, hipotálamo, pulmón y timo. Ambos receptores son expresados en grados variables en los diferentes tejidos y regiones del cerebro (36).

El papel real de los RE β en el tejido mamario humano es poco claro, aunque se sabe que puede codificar otros subtipos de receptores como el RE β cx y el RE β 2, lo que hace más difícil entender estas variaciones. Los hallazgos soportan el concepto de que el RE β modula la actividad del RE α y sugieren que la respuesta al estrógeno está asociada con el porcentaje de isoformas del receptor presentes en cada tejido (38). Igualmente, la expresión de los receptores varía en el tejido mamario tumoral. El RE α es muy abundante en el carcinoma ductal invasivo y prácticamente inexistente en el tejido mamario normal o en enfermedad benigna del seno. El RE β está presente en los tres tipos de tejidos. Esta serie de isoformas del RE explica los efectos agonista antagonistas que presentan algunos medicamentos como el tamoxifeno e igualmente la resistencia de algunos tumores a la manipulación hormonal, aun teniendo receptores hormonales positivos (38).

El RP es una proteína codificada e inducida por el estrógeno, por lo cual se necesita que la vía del estrógeno esté normal para que se expresen estos receptores en la célula tumoral o

normal. Mientras el estrógeno es un inductor de proliferación celular, la progesterona es un diferenciador y madurador celular, tanto en el tejido normal como en el neoplásico (38).

A partir del conocimiento del sistema hormonal femenino, junto al descubrimiento de los receptores hormonales y sus distintas isoformas se ha podido desarrollar la hormonoterapia y de una serie de medicamentos que han abierto un campo enorme en el tratamiento del cáncer de mama con mayor eficacia y menos efectos colaterales.

- **SERM Moduladores selectivos del receptor de estrógeno**

Su mecanismo de acción es complejo, bloquean el receptor específico de estrógeno, al acoplarse a éste y tienen efecto agonista o antagonista, dependiendo de la célula blanco. El modulador ideal debiera ser antagonista en la mama y el endometrio, y agonista a nivel óseo y hepático; sin embargo, los que tenemos en el armamentario terapéutico son antagonistas en la mama y agonistas en el endometrio, hígado y hueso, razón por la cual pueden desarrollar neoplasias en el endometrio. A nivel celular su efecto es citostático, bloqueando el ciclo celular en la fase G1; además se ha mencionado un mecanismo de apoptosis el cual no se ha podido demostrar (38).

En la actualidad existen varias moléculas tales como el tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno; sin embargo, sólo se hará referencia a las tres primeras por su importancia en los estudios clínicos.

Tamoxifeno: desarrollado hace 30 años; es el primer medicamento de este grupo que ha demostrado su utilidad en las pacientes con cáncer de mama. Es un modulador no esteroideo que bloquea la acción del estrógeno en las células neoplásicas de la mama. En el sistema nervioso central y en la vagina tiene un efecto antiestrogénico (38) y en los otros tejidos se comporta como un estrógeno débil. La dosis establecida es de 20 mg diarios y dentro de sus efectos secundarios adversos se describen trombosis venosa profunda (TEP), cataratas e hiperplasia endometrial hasta la posibilidad de cáncer de endometrio. Se ha utilizado en primera línea, en adyuvancia, en cáncer de seno metastásico, neoadyuvancia y quimioprevención.

Toremifeno: su desarrollo buscaba mantener el mismo efecto terapéutico y disminuir los efectos secundarios del tamoxifeno; consiste en una molécula de tamoxifeno con un cloro en la posición 4; en los diferentes estudios no ha demostrado ventajas claras sobre el tamoxifeno. Su presentación es en tabletas de 60 mg y muestra resistencia cruzada con el tamoxifeno (38).

Raloxifeno: es un derivado benzotiofeno y es el prototipo de la nueva generación de estos moduladores; su actividad es similar al tamoxifeno, excepto en el endometrio, donde tiene menor actividad agonista. Es un inhibidor de las células cultivadas de cáncer de mama y posee actividad antitumoral propia en los diferentes estudios de investigación (38). Actualmente está aprobado en el tratamiento de la osteoporosis; sin embargo, en este grupo de pacientes redujo la incidencia de cáncer de mama en 62% y no aumentó el número de neoplasias uterinas. Su uso en quimioprevención está en estudio.

- **SERD Degradador selectivo de receptores de estrógeno**

Fulvestrant: es un antiestrógeno esteroideo de reciente investigación con actividad antiestrogénica pura en todos los tejidos estudiados, por eso su mecanismo de acción es diferente a todos los moduladores selectivos; lo más importante es que induce la degradación del RE, con una disminución importante de su número (39). Además, ha demostrado afinidad por el receptor 100 veces más que el tamoxifeno. Ya ha sido aprobado para el manejo del carcinoma de mamario avanzado y existen estudios comparativos publicados. Está disponible entre nosotros a partir de 2006, y seguramente se posicionará en segunda o tercera línea en la hormonoterapia secuencial.

Inhibidores de la aromatasas (IA): la enzima aromatasas se localiza en músculo, piel, seno y tejido adiposo, además se ha descrito en las lesiones neoplásicas del seno. La aminoglutetimida fue el primer IA disponible en la década de los setenta, su mecanismo de acción es inhibir la enzima 17 α hidroxilasa, lo cual produce bloqueo en la producción de los mineralo y glucocorticoides logrando una adrenalectomía química total, por lo que requiere suplencia. Fue utilizada como tercera línea en el cáncer de mama metastásico, con respuestas hasta de 30%. La segunda generación de inhibidores la constituyeron el fadrozole y el formestane, siendo más potentes y selectivos, in vitro, mas no in vivo (38).

Los IA de tercera generación se caracterizan por su mayor eficacia y menor número de efectos secundarios; no interfieren con los mecanismos de síntesis esteroidea. Son mucho más potentes y específicos que la aminoglutetimida, con menos efectos secundarios y disponibles por vía oral. Los IA en la actualidad son: anastrozol (tabletas de 1 mg al día) y letrozol (tabletas de 2,5 mg al día), son inhibidores de tipo no esteroideos, también llamados de tipo ii, y el exemestano (tabletas de 25 mg al día) que es un inactivador esteroideo irreversible o de tipo I; son sustancias diferentes en su estructura y por esta razón se ha planteado la posibilidad de utilizarlas en forma secuencial, ya que no existe resistencia cruzada (38).

En general los tres medicamentos son bien tolerados, con efectos adversos tales como las oleadas de calor, náuseas, vómitos y molestias osteomusculares. Su uso ofrece ventaja sobre el tamoxifeno porque disminuyen el riesgo de TEP y efectos uterinos.

- **Agonistas LH RH**

Existen varios agonistas disponibles como la goserelina (dosis de 3,6 mg en inyección subcutánea cada 28 días) y el leuprolide, los cuales ya son utilizados en el tratamiento adyuvante y cáncer de seno metastásico en pacientes premenopáusicas (38).

- **Progestinas**

El acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona se utilizaron como segunda línea después del tamoxifeno hasta la llegada de los inhibidores; su mecanismo de acción no está claro, se ha propuesto la supresión de la producción ovárica y adrenal, lo cual disminuiría los niveles de estrógeno circulante; ha demostrado su utilidad en el cáncer de seno metastásico, con respuestas de 20 a 40%. La dosis habitual es de 160 mg al día. Como efectos secundarios está el aumento de peso y una sensación de bienestar, efectos benéficos que lo han llevado a que se utilice en el manejo paliativo (38).

c. Quimioterapia

El desarrollo de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer se puede englobar en tres modalidades: adyuvante, neoadyuvante y paliativo. El tratamiento adyuvante (terapia hormonal o quimioterapia), se utiliza en pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia a pesar de que el tumor ha sido extirpado quirúrgicamente o tratado con radioterapia o combinación de las dos. Los criterios para establecer el riesgo de recurrencia depende del grado de la extensión local, la presencia de ganglios metastásicos aunque hay criterios específicos para cada tumor (28).

El tratamiento neoadyuvante tiene como objetivo el control de la enfermedad sistémica posible, tratando de eliminar la enfermedad micrometastásica, se administra antes de la cirugía, así como poder evaluar la respuesta del tumor durante el tratamiento conocido como quimio-sensibilidad in vivo. Numerosos agentes quimioterapéuticos han sido empleados en el tratamiento del cáncer de mama ya sea como monodroga o en combinación, entre los cuales deben mencionarse: Bevacizumab, Capecitabina, Casrboplatino, Cisplatino, Ciclofosfamida, Docetaxel, Doxorubicina, Methotrexate, Trastuzumab y Paclitaxel.

El objetivo del tratamiento adyuvante es de tratar de eliminar la enfermedad micrometastásica que potencialmente puede estar presente en todas las pacientes, para reducir el riesgo de recurrencia e incrementar la supervivencia global. Un criterio de administrar tratamiento de quimioterapia, es cuando la paciente tenga un riesgo menor del 90% de estar viva a 10 años. Sin embargo, debe valorarse la morbilidad asociada al tratamiento, ya que en el 90% de los casos no tendría ningún beneficio. Se ha señalado la utilización en enfermas consideradas de riesgo intermedio o elevado, sobre todo cuando tengan más de tres ganglios positivos metastásicos y HER2 positivo (28).

Otras drogas desarrolladas son los taxanos, agentes citotóxicos que han demostrado respuesta del 25-69% en enfermedad metastásica. Todos los tratamientos de quimioterapia tienen efectos secundarios puede ser: náusea, vómito, cardiotoxicidad y mielosupresión, de manera que debe llevarse un control muy cercano de las enfermas que lo reciben.

d. Terapias biológicas

Aproximadamente 15-25% de los cánceres de mama tienen amplificación del HER2-neu, lo que les confiere un comportamiento clínico agresivo con aumento en la capacidad de invasión, producir metástasis y estimular la angiogénesis, con un incremento en el riesgo de recurrencia y muerte. Se ha desarrollado un compuesto Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido en contra de la proteína HER2, su empleo ha mostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (28).

e. Cuidados Paliativos

A pesar de los avances logrados en el diagnóstico temprano del cáncer de mama y de las terapéuticas empleadas, un número importante de enfermas progresan a enfermedad sistémica en las que no existe un tratamiento oncológico indicado. Es en estos casos cuando se requiere de un tratamiento paliativo sintomático, que permita a la enferma una mejor calidad de vida. La sentencia de “alta por máximo beneficio” no debe existir en el manejo de una enferma con cáncer, ya que hay terapéuticas sintomáticas que pueden mejorar de manera importante el periodo terminal de una enferma. A este grupo de medidas terapéuticas se ha denominado cuidados paliativos, que incluye el cuidado activo, total de la paciente en etapa final (28).

3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1. Internacionales

Autor: Ng, Terence L., Ying Y., Chae Jung-Woo., Yeo, Angie Hui Ling., Shwe, Maung., Gan Yan Xiang., Ng, Raymond C H., Chu, Pat Pak Yan., Khor Chiea Chuen., Ho Han Kiat., Chan Alexandre.

Título: Evaluación de los niveles plasmáticos de factor neurotrófico derivado del cerebro y deterioro cognitivo auto percibido después de la quimioterapia: un estudio longitudinal.

Fuente: Cáncer BMC. 2017; 17 (1): 867 – 870.

Resumen: Se incluyó un total de 51 pacientes que recibieron quimioterapia con ESBC (edad media: $52,6 \pm 9,5$ años), de los cuales 11 pacientes (21,6%) informaron deterioro

cognitivo subjetivo después de la quimioterapia. Se encontró reducción en la mediana de los niveles de BDNF en plasma a lo largo del tiempo demostrando que los niveles de BDNF se asociaron con un déficit de concentración autoinformado (40).

Autor: Lange Marie., Joly Florencia.

Título: Cómo identificar y manejar la disfunción cognitiva después del tratamiento del cáncer de mama.

Fuente: J Oncol Pract. 2017; 13 (12): 784-790.

Resumen: En este estudio señalan que la atención y la disfunción de la memoria es una queja común entre los pacientes con cáncer de mama que se puede informar durante y hasta varios años después del tratamiento. Puede afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes y su capacidad para trabajar. Las mujeres describen los problemas de concentración y las dificultades para encontrar palabras, realizar múltiples tareas o recordar información nueva, así como el esfuerzo y el tiempo necesarios para realizar estas tareas. Dicha disfunción cognitiva es sutil o moderada y ocurre entre el 15% y el 25% de los pacientes. Las pacientes mayores parecen más propensas a experimentar deterioro cognitivo con la quimioterapia que las mujeres jóvenes con cáncer de mama (41).

3.2. Nacionales

Autor: Casavilca S., Custodio N., Cancino K., Liendo R., Vidaurre T.

Título: Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Una problemática por definir en el Perú.

Fuente: Rev Neuropsiquiatr. 2017; 80 (4): 239 – 246.

Resumen: Se trata de una revisión donde abordan el deterioro cognitivo inducido por quimioterapia, indicando que este es un proceso biológico poco entendido; pero que ya existe evidencia de que podría afectar a pacientes en tratamiento adyuvante por cáncer de mama cuya incidencia varía ampliamente según la población en estudio, el esquema terapéutico aplicado y la metodología utilizada en su evaluación. La revisión incide en la necesidad de generar información en nuestro medio acerca de este trastorno, a fin de plantear estrategias de prevención y control por parte del personal de salud y mejorar la calidad de vida de las pacientes sometidas a este tipo de tratamiento (42).

3.3. Locales

En las Universidades locales no se han encontrado estudios similares, existen numerosos estudios acerca del deterioro cognitivo, pero estos son realizados en adultos mayores.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Determinar la asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Hospital Goyeneche. Arequipa 2019.

4.2. Objetivos Específicos

Evaluar el grado de deterioro cognitivo que presentan las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia adyuvante en el Hospital Goyeneche.

Describir cómo es la quimioterapia adyuvante que reciben las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche.

Establecer las características de las pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche.

Establecer si existe asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche.

5. HIPÓTESIS

Existe asociación significativa entre el grado de deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama atendidas en el Hospital Goyeneche.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

1.1. Técnicas

Se utilizará como técnica la encuesta y la observación documental.

1.2. Instrumentos

1.2.1. Ficha de recolección de datos: instrumento realizado por la investigadora para recabar la información referida a la variable independiente e intervinientes del estudio.

1.2.2. Mini Mental State Examination (MMSE): Para evaluar el deterioro cognitivo se aplicará el Cuestionario Mini Mental State Examination (MMSE), el mismo que fue creado, por Folstein y Mchugh (1975), este se emplea como un método práctico para los clínicos, que permite medir el estado cognoscitivo de pacientes. Es el instrumento de exploración más usado a nivel mundial, solo o como parte de baterías de evaluación. para el estudio se aplicará la validación peruana, la misma que consta de 11 ítems que calificados y dan un puntaje total de 30. Evalúa: Orientación (en tiempo y espacio), recuerdo inmediato (o registro de tres palabras), atención y calculo, recuerdo diferido (recuerdo retrasado o evocación), lenguaje (denominación, repetición, lectura, ordenes o comandos y escritura) y praxis constructiva (43). Los puntos de corte son los siguientes (25): No presenta: 27 – 30 puntos, Deterioro cognitivo leve: 24 – 26 puntos, Deterioro cognitivo moderado: 16 – 23 puntos y Deterioro cognitivo severo: ≤ 15 puntos (43).

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. Ubicación espacial

El estudio será realizado en el Servicio de Oncología del Hospital Goyeneche, el mismo que está ubicado en la Avenida Goyeneche s/n en el distrito, provincia y región Arequipa.

2.2. Ubicación temporal

El estudio será desarrollado en el periodo comprendido entre los meses de enero a marzo del 2019.

2.3. Unidades de estudio

El universo está conformado por las pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia en el Hospital Goyeneche, las cuales suman aproximadamente 48 pacientes por mes. La población a considerar en el estudio serán todas las pacientes atendidas durante el lapso de un mes y de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

Criterios de inclusión:

- Mujeres sin límite de edad, con diagnóstico de cáncer de mama que hayan recibido o estén recibiendo quimioterapia adyuvante.
- Mujeres que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Mujeres con diagnóstico previo de demencia senil o enfermedad de Alzheimer.
- Mujeres que tengan un segundo cáncer (primario) además del cáncer de mama.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. Organización

- Una vez que los jurados dictaminadores den su aprobación del proyecto de tesis, se solicitará una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana dirigida al Director del Hospital Goyeneche para que nos otorgue la autorización respectiva.

- La investigadora, procederá a identificar a las pacientes que cumplan los criterios de inclusión y se les solicitará su participación previa explicación del propósito del estudio, luego de ello se aplicarán los instrumentos en forma diaria hasta concluir la etapa de ejecución por espacio de un mes.
- Luego de la recolección de datos, se realizará la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico de los resultados. Luego se efectúa el informe final de la investigación.

3.2. Recursos

Humanos:

La investigadora: Srta. Ana Pamela Gallegos Guillén.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Gonzalo Mendoza del Solar Chávez.

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.

Hospital Goyeneche.

Materiales:

Instrumentos de recolección de datos, material de escritorio, computadora, impresora, software estadístico.

Financieros:

El estudio será solventado con recursos propios.

3.4 Validación del instrumento

La ficha de recolección de datos no requiere validación, porque es solo para recojo de información. El Mini Mental State Examination (MMSE), si es un instrumento validado para su aplicación en el Perú siendo su confiabilidad de 0,85 (44).

3.4 Criterios para el manejo de los resultados

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicará estadística descriptiva, es decir, promedio, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresarán en número y porcentaje. Para establecer la relación entre las variables se aplicará la Prueba t.



IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo	ENERO	FEBRERO	MARZO
Actividades			
Elaboración del proyecto	X X		
Presentación y aprobación del proyecto	X X		
Recolección de datos	X	X X X	
Elaboración del informe final		X	
Presentación del informe final			X

Inicio: Enero 2019

Término: Marzo 2019.

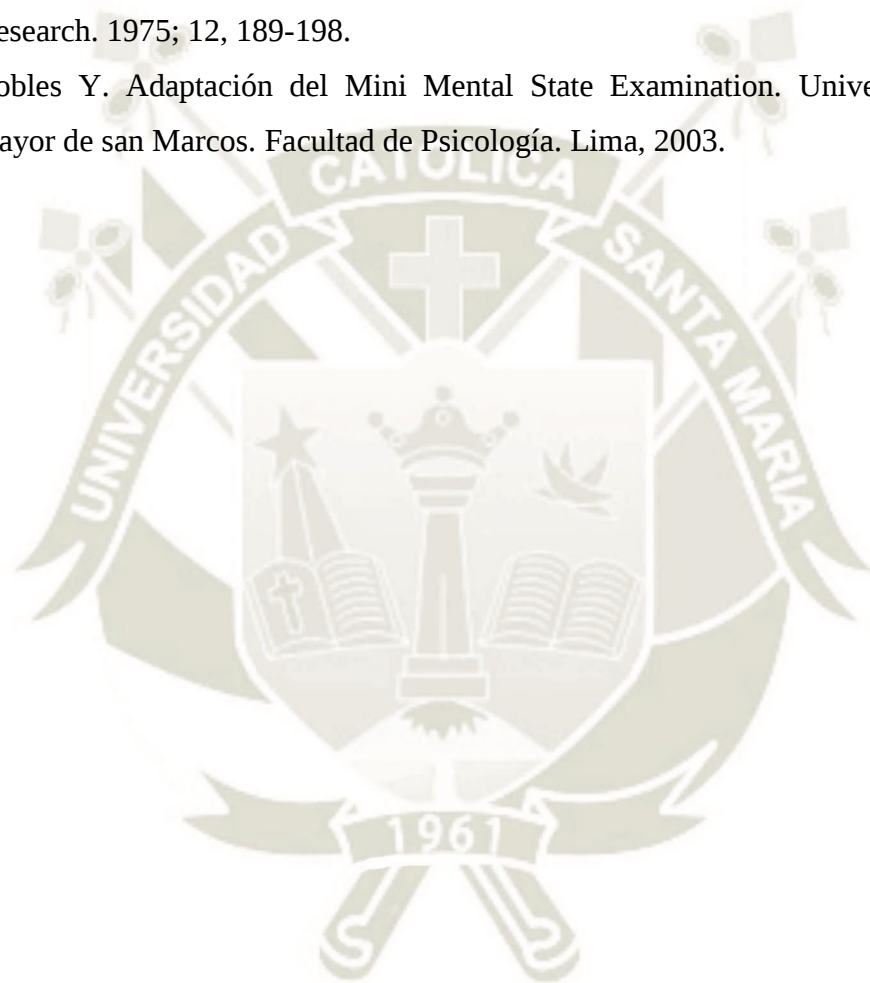
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Registro de Cáncer. MINSA Arequipa. 2015.
2. Sociedad Americana del Cáncer. El Cáncer de Mama a nivel mundial. Estados Unidos, 2015.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos epidemiológicos sobre el cáncer de mama. Lima. 2017.
4. Velarde R. Incidencia del cáncer de mama aumenta entre mujeres jóvenes. En Prensa Diario Perú 21. Publicado el 13 de octubre del 2015.
5. Maureira F. La neurociencia cognitiva ¿una ciencia base para la psicología? Psiquiatr Univ. 2010; 449- 453.
6. Jansen E., Cooper A., Dodd J., Miaskowski A. A prospective longitudinal study of chemotherapy induced cognitive changes in breast cancer patients. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2011;19 (10): 1647-1656.
7. Miyuki Ono JM. Ogilvie S. Wilson S. et al. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. Revista frontiers in oncology. 2015; 59: 1-19.
8. Rubio B., Sirgo A., Forcadell E. et al, cognitive impairment induced by systemic oncological treatments in nonetastatic breast cancer: a review. Psicooncologia. 2009; 6, (1): 83-120.
9. Panoz-Brown D., Carey, L.M., Smith, A.E, et al. The chemotherapeutic agent paclitaxel selectively impairs reversal learning while sparing prior learning, new learning and episodic memory, Neurobiology of Learning and Memory. 2017.
10. Uclés B., Rodríguez G. Quimiocerebro ¿Una entidad desconocida? Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. 2018; 8 (1): 1 – 10.
11. Belmonte C. Lección Magistral Andrés Laguna: La exploración del cerebro y la neurobiología española. Aupados a hombros de gigantes. Educ Médica. 2015;16 (2): 141-148.
12. Klemp J., Jamie S., Myers, C., et al. Cognitive functioning and quality of life following chemotherapy in pre- and peri-menopausal women with breast cancer. Support Care Cancer. 2017; 59 (2).
13. Wang XM., Walitt B., Saligan L., Tiwari AFY., Cheung CW., Zhang ZJ. Chemobrain: A critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. Cytokine. 2015;72 (1): 86-96.

14. Joly F., Giffard B., Rigal O., De Ruiter MB., Small BJ., Dubois M., et al. Impact of cancer and its treatments on cognitive function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50 (6): 830-841.
15. Fontes F., Pereira S., Castro-Lopes JM., Lunet N. A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *The Breast*. 2016; 29: 31-38.
16. Gangaraju VK, Lin H. MicroRNAs: key regulators of stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(2):116- 25.
17. Jin G, Zhao Y, Sun S, Kang H. Association between the tumor necrosis factor alpha gene -308G\ text greater A polymorphism and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol*. 2014;35 (12): 12091-12098.
18. Zhou W., Kavelaars A., Heijnen CJ. Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PLoS ONE*. 2016;11 (3): 151 - 158.
19. Anthony S. Fauci et al, Harrison, Principios de medicina interna. Edición 17. Mc Graw Hill. México 2009. 479-747.
20. Jeffrey S., Shelli R., Kesler KR. et al. Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of noncentral nervous system, Cancer-related cognitive impairment in adults, sponsored by the american cancer society. 2015; 65 (2): 123-138.
21. Mitchell T., Turton P. Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy – a descriptive phenomenological study. England. *European journal of cancer care*. 2011: 20, 539–548.
22. Dan, D., Kasper, D., Jameson, L., Fauci, A., Hauser, S., Loscalzo, J. Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. 18ava edición. México: Mac Graw Hill Interamericana Editores. 2012.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2014.
24. Porter PL. Cáncer de mama en el mundo. *Salud Publica Mex* 2015; 54: 284-289.
25. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 229-39
26. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NMA. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast* 2014; 23: 180-7.

27. Cárdenas, J. y cols. Epidemiología del cáncer de mama en México. 2013. Obtenido de:
<http://www.scielo.cl>.
28. Beltrán, A. Cáncer de mama. México: El Ateneo, 2012.
29. American Joint Committee on Cancer). Sistemas de estadificación del cáncer de mama. Actualización 2015.
30. León, A. et al. Manejo Quirúrgico del Cáncer de Mama en Etapas I, II y IIIa: Aspectos Generales y Revisión de la Literatura. Medwave. Año X, No. 1, Enero 2010. Chile.
31. Luini, A., J. Rososchansky, et al. "The surgical margin status after breast-conserving surgery: discussion of an open issue." Breast Cancer Res Treat 2009; 113(2): 397-402.
32. Von Smitten, K. "Margin status after breast-conserving treatment of breast cancer: how much free margin is enough?" J Surg Oncol 2008; 98(8): 585-7.
33. Tejiriam, T. et al. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: A systematic review and meta analysis J am coll surg 2006; 203(5).
34. Olsen, M. A., M. Lefta, et al. "Risk factors for surgical site infection after major breast operation." J Am Coll Surg 2008; 207(3): 326-35.
35. Samphao, S., J. M. Eremin, et al. "Management of the axilla in women with breast cancer: current clinical practice and a new selective targeted approach." Ann Surg Oncol 2008; 15(5): 1282-96.
36. Caicedo, J. et al. Cáncer de seno y hormonoterapia. Estado actual. Rev. Col. Cir. 2010; 56:239 – 245.
37. Conn, PM, et al. Gonadotropin releasing hormone: molecular and cell biology. Physiology and clinical applications. Phy Proc 1984; 43: 2351.
38. Rodriguez G. Relación entre los subtipos inmunohistoquímicos del cáncer de mama y la recurrencia local y a distancia en pacientes con tratamiento quirúrgico inicial. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur, Arequipa, 2011 - 2017". Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, 2018.
39. Dauvois, S., White, R., Parker, MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. J Cell Sci 1993; 106: 1377-1388.
40. Ng, Terence L., Ying Y., Chae Jung-Woo., Yeo, Angie Hui Ling., Shwe, Maung., Gan Yan Xiang., Ng, Raymond C H., Chu, Pat Pak Yan., Khor Chiea Chuen., Ho Han Kiat., Chan Alexandre. Evaluación de los niveles plasmáticos de factor neurotrófico derivado del cerebro y deterioro cognitivo auto percibido después de la quimioterapia: un estudio longitudinal. Cáncer BMC. 2017; 17 (1): 867 – 870.

41. Lange M., Joly F. Cómo identificar y manejar la disfunción cognitiva después del tratamiento del cáncer de mama. *J Oncol Pract.* 2017; 13 (12): 784-790.
42. Casavilca S., Custodio N., Cancino K., Liendo R., Vidaurre T. Deterioro cognitivo por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Una problemática por definir en el Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2017; 80 (4): 239 – 246.
43. Folstein, M., Folstein, S. y McHugh, P. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research.* 1975; 12, 189-198.
44. Robles Y. Adaptación del Mini Mental State Examination. Universidad Nacional mayor de san Marcos. Facultad de Psicología. Lima, 2003.



ANEXO N° 2:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad.....años

Nivel de instrucción: () Ninguno () Primaria () Secundaria () Superior

Procedencia: () Arequipa () Provincias.....

() Puno () Cusco () Tacna () Moquegua

() Otros.....

Tiempo de enfermedad:.....meses o años

Estadio de la enfermedad: () Estadio IA () Estadio IB () Estadio IIA

() Estadio IIB () Estadio IIIA () Estadio IIIB () Estadio III C () Estadio IV

Esquemas de quimioterapia recibidos: () CEF () CMF () AC () CAF

Dosis de quimioterapia: () Estándar () Alta

Sesiones recibidas:.....

Quimioterapia asociada a tratamiento hormonal: () Si () No

ANEXO N° 3:

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Orientación del tiempo: ¿Qué fecha es hoy?_____1 ¿Qué día de la semana es hoy?_____1 ¿En qué mes estamos?_____1 ¿En qué estación del año estamos?_____1 ¿En qué año estamos?_____1	
Orientación del espacio: ¿Dónde estamos? (por ejemplo, en un hospital)_____1 ¿En qué piso estamos?_____1 ¿En qué ciudad estamos?_____1 ¿En qué provincia estamos?_____1 ¿En qué país estamos?_____1	
Registro: (Enuncie las tres palabras clara y lentamente a un ritmo de una por segundo. Luego de haberlas dicho, solicite a su paciente que las repita. La primera repetición determina el puntaje, pero haga que el paciente siga repitiendo hasta que aprende las tres hasta seis intentos) Pelota_____1 Bandera_____1 Árbol_____1	
Atención y cálculo: (Hágale deletrear la palabra MUNDO de atrás hacia adelante (ODNUM). Cada letra en el orden correcto vale 1 punto; o que realice restas consecutivas de a 7 unidades, comenzando desde 100. Deténgase luego de 5 restas. Cada resta correcta vale 1 punto) Deletrear MUNDO al revés, o bien ¿Cuánto es $100 - 7$?_____5	
Evocación (Preguntar a la paciente si puede recordar las tres palabras que antes repitió). Nombre las tres palabras que antes repitió_____3	
Lenguaje Nominación: (Sólo un intento que vale un punto, para cada ítem) ¿Qué es esto? (mostrar un lápiz)_____1 ¿Qué es esto? (mostrar un reloj)_____1 Repetición: (Sólo un intento que vale 1 punto) Dígale a su paciente la siguiente frase: "El flan tiene frutillas y frambuesas" y pídale que la repita._____1 Orden de 3 comandos: (Cada parte correctamente ejecutada vale 1 punto) Déle a su paciente un papel y dígame: "Tome este papel con la mano izquierda, dóblelo por la mitad y colóquelo en el piso"._____3	

Lectura:

(Otorgue un punto sólo si el paciente cierra sus ojos)

Muéstrele la hoja que dice: "Cierre los ojos" y dígale:

"Haga lo que aquí se indica sin leerlo en voz alta"._____1

Escritura:

(No dicte la oración; ésta debe ser espontánea. Debe contener un sujeto y un verbo. No es necesario que la gramática y la puntuación sean correctas).

darle a la paciente una hoja en blanco y que escriba una frase._____1

Copia:

(Para ser correcto, deben estar presentes todos los ángulos, los lados y las intersecciones. No se toman en cuenta temblor, líneas desaparejas o no rectas. La distribución de las figuras copiadas debe ser igual al original)

Darle a la paciente la hoja que dice: "Copie esta figura", y que copie el dibujo._____1

ANEXO N° 4:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES DE INVESTIGACIÓN

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por Ana Pamela Gallegos Guillén de la Universidad Católica de Santa María. La meta de este estudio es determinar la asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama del hospital Goyeneche.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una entrevista (o completar una encuesta, o lo que fuera según el caso). Esto tomará aproximadamente 15 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas. Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por Ana Pamela Gallegos Guillén de la Universidad Católica de Santa María. He sido informada de que la meta de este estudio es determinar la asociación entre el deterioro cognitivo y la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama del hospital Goyeneche.

Me han indicado también que tendré que responder cuestionarios y preguntas en una entrevista, lo cual tomará aproximadamente 15 minutos.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar a Ana Pamela Gallegos Guillén al teléfono 997004056.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar a Ana Pamela Gallegos Guillén al teléfono anteriormente mencionado.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha