



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO

FACULTAD DE MEDICINA

**“FACTORES ASOCIADOS A EFECTOS ADVERSOS POR QUIMIOTERAPIA EN
PACIENTES CON CANCER DE MAMA NO METASTASICO EN EL HOSPITAL
CENTRAL “IGNACIO MORONES PRIETO”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DENISSE CARRETO LÓPEZ

DIRECTOR DE TESINA

ARTURO GUEL PAÑOLA

ASESOR METODOLOGICO

MARCO ULISES MARTINEZ MARTINEZ

FEBRERO 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A EFECTOS ADVERSOS POR
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA NO
METASTASICO EN EL HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES
PRIETO”**

PRESENTA
DENISSE CARRETO LÓPEZ

Asesor
Dr. Arturo Guel Pañola

Co – asesor
Dr. Marco Ulises Martínez Martínez

Sinodales

Dra. Paulina González Cisneros

Dr. José Luis González Rodríguez

Dr. Pedro Figueroa Martínez

M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal
Jefe de Investigación y Posgrado
Clínico de la Facultad de Medicina

Dr. Martín Magaña Aquino
Coordinador de la Especialidad en
Medicina Interna

Resumen.

El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres a nivel mundial. La quimioterapia adyuvante es administrada de manera rutinaria, el principal objetivo de la misma es el control de cualquier depósito residual (micrometástasis) y está asociado a complicaciones agudas y de largo término; el objetivo general del estudio fue evaluar los factores asociados a eventos adversos por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama no metastásico en el hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y el objetivo secundario fue la severidad de los mismos. Se incluyeron 50 pacientes, las cuales habían recibido un promedio de 6.02 quimioterapias. Se documentaron un total de 25 efectos adversos en 19 pacientes; 9 episodios de neutropenia (G1 7 G2 2), 10 episodios de anemia (G1 G2), 3 episodios de trombocitopenia (G1 G2), 2 episodios de toxicidad hepática (G1 G2), ningún episodio de toxicidad renal y una paciente presentó un aumento de peso significativo, el cual estuvo asociado al inicio de tratamiento con insulina. Se realizó un modelo de regresión logística en la que ninguno de los factores (edad, esquema de tratamiento, tipo histológico) fue significativo.

NO se documentó ningún caso de neutropenia febril ni ningún caso de hospitalización.

Conclusiones. La quimioterapia basada en regímenes de taxanos y antraciclinas, presenta efectos adversos clínicamente no significativos, por lo que se considera segura.

DEDICATORIAS

A mi hermana Rosalba, sin ti, nada de esto hubiera sido posible.

A mis papás, por su apoyo incondicional

A Ernestina...

A Margalida...

AGRADECIMIENTOS

A todos mis maestros, por compartir sus conocimientos conmigo

A mis compañeros de viaje: Sofía, Rodrigo, Gina, Abraham, Iván y Ale.

A mis internos y externos, con los que tuve el placer de trabajar.

INDICE

RESUMEN	3
DEDICATORIAS	4
AGRADECIMIENTOS	5
ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	9
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS	11
SUJETOS Y MÉTODOS	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
ÉTICA	15
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	22
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24
ANEXOS	25

Marco Teórico

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres a nivel mundial, globalmente representa el 23% de los nuevos cánceres registrados en la mujer y el 14% de las muertes relacionadas a cáncer.(1)

La quimioterapia adyuvante ha mejorado el período libre de enfermedad y la supervivencia y es administrada de manera rutinaria en mujeres con cáncer de mama no metastásico. Sin embargo, su tratamiento está asociado a complicaciones agudas y de largo término para las pacientes supervivientes. Hay una sólida evidencia científica de estudios aleatorizados en los cuales la poliquimioterapia a 10 años resulta en una reducción en la mortalidad de 6-12% en las mujeres menores de 50 años y de 2-6% en las mujeres entre 50-69 años.(2) Su principal objetivo es el control de cualquier depósito residual de la enfermedad (micrometástasis). (3)

La mayoría de las pacientes que reciben quimioterapia combinada experimentará una pequeña a moderada reducción en la cifra de leucocitos, 10-14 días después de cada ciclo. Usualmente resuelven antes del próximo curso de quimioterapia; sin embargo, de prolongarse puede resultar en una enfermedad potencialmente mortal; para la mayoría de los regímenes usados, el riesgo de neutropenia febril es menor al 2%. Hay 2 grupos asociados a un mayor riesgo (20%), los que contienen docetaxel y los que se administran cada 2 semanas. (4)

Otro efecto común es la anemia, la cual puede disminuir el estado funcional de la paciente, su reserva fisiológica y resulta en una fatiga significativa. Respecto al uso de eritropoyetina su uso no se recomienda debido al riesgo asociado a eventos tromboembólicos; para las pacientes sintomáticas (Hb <10 g/dl) se prefiere transfusión de paquetes globulares. (4)(5)

Respecto a la hepatotoxicidad, las anomalías en la función hepática son comunes, pero usualmente leves; hasta un 75% de las pacientes que reciben el esquema Ciclofosfamida-Doxorrubicina-5-fluorouracilo pueden presentar transaminitis, misma que puede llevar hasta un año en normalizarse. No se requiere ningún tipo de intervención en especial. (4)

La ganancia de peso es un problema común y persistente para muchas pacientes supervivientes de cáncer de mama y está asociado a efectos adversos de la salud; se ha calculado que la experimentan al menos entre el 50% y el 96% de las pacientes sometidas a quimioterapia durante el tratamiento, y algunas que durante el tratamiento mantienen un peso estable reportan un aumento progresivo en los meses y años posteriores al

diagnóstico (6). La ganancia de peso, está ligada a una pobre calidad de vida y aun incremento en el riesgo de condiciones comórbidas. (7)

Se sabe que el tratamiento sistémico (ya sea terapia adyuvante o neoadyuvante) produce significativamente mayor ganancia de peso que el tratamiento local (cirugía y/o radiación) y que el peso ganado es más alto entre mujeres tratadas con múltiples agentes durante largos períodos de tiempo (7) El impacto de la ganancia de peso puede ser más profundo que el sólo afectar la imagen corporal de la paciente, ya que predispone a diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica y trastornos ortopédicos; patologías muy preocupantes ya que son crónicas y la mayoría de estas mujeres sobrevivirán al cáncer. (8)

A finales de la década de los 70's se introducen antraciclinas (doxorubicina, epirubicina) como parte del tratamiento para cáncer de mama, demostrando superioridad respecto a regímenes que incluían metrotexate. (9)

Desde la década de los 90, el docetaxel ha emergido como uno de los agentes citotóxicos más efectivo en 5 tipos de cáncer, entre ellos mama; su mecanismo de acción es interrumpir la función de los microtúbulos, los cuales son indispensables para la supervivencia celular, también inhibe el gen antiapoptotico Bcl2 y favorece la expresión de p27, un inhibidor del ciclo celular.(10). Los regímenes que incluyen taxanos han demostrado una reducción del 30% en la mortalidad. (11)

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a efectos adversos a la administración de quimioterapia en pacientes con Cáncer de Mama no metastásico en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**JUSTIFICACIÓN.**

El cáncer es una de las patologías más frecuentes vistas en nuestro hospital, y la mayoría de los pacientes afectados se someten a uno o varios ciclos de quimioterapia; siendo el cáncer de mama el más común visto en la consulta de Oncología Médica

La supervivencia ha aumentado con el paso de los años, por lo cual es crítico prevenir o tomar acciones en ciertos efectos adversos (por ejemplo, ganancia de peso) que tendrán implicaciones negativas en un futuro

Con nuestro estudio, se identificarían a las pacientes oncológicas de más riesgo y se pudieran tomar acciones para disminuir la incidencia de algunos de estos efectos adversos

HIPÓTESIS.

Existen diversos factores asociados a efectos adversos secundarios a la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: edad, tipo histológico, esquema de tratamiento.

OBJETIVOS.

OBJETIVOS GENERAL.

Evaluar los factores asociados a efectos adversos por la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama no metastásico

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir el tipo de efectos adversos asociados a quimioterapia
- Describir la frecuencia de cada uno de los efectos adversos asociados a quimioterapia
- Evaluar la edad de los pacientes
- Evaluar el esquema de tratamiento administrado
- Evaluar el tipo histológico del tumor

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estadificar la severidad de los mismos

HIPÓTESIS.

Existen diversos factores asociados a efectos adversos secundarios a la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama: edad, tipo histológico, esquema de tratamiento.

SUJETOS Y MÉTODOS.

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional, analítico

TIPOS DE DISEÑO

Retrospectivo

METODOLOGÍA.

LUGAR Y DURACIÓN.

La investigación se llevará a cabo en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” de la ciudad de San Luis Potosí, SLP de julio-agosto de 2015

UNIVERSO UNIDADES DE OBSERVACIÓN, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El universo: Pacientes con dx de cáncer de mama tratadas con terapia adyuvante o neoadyuvante en el servicio de Oncología Médica del HC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes Mayores de 18 años
- Diagnóstico histopatológico de cáncer de mama
- Haber recibido al menos un ciclo de quimioterapia
- En el período de tiempo establecido para el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Metástasis
- Tumor segundo primario
- Recurrencia

VARIABLES EN EL ESTUDIO.

Variable	Definición	Definición operacional	Valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Años cumplidos al momento de iniciar la primera sesión de Qt	18 – 80 años
Tipo de tratamiento	Conjunto de medicamentos utilizados	Tipo administrado	T = taxanos A= antraciclinas T+A =taxanos + antraciclinas
Tipo histológico	Composición, estructura y características de los tejidos orgánicos de los seres vivos.	Histología reportada en la biopsia	Lobulillar Ductal Mixto

Efectos adversos a evaluar:

- Neutropenia (definida de acuerdo a los criterios de severidad de la OMS)
- Anemia (definida de acuerdo a los criterios de severidad de la OMS)
- Trombocitopenia (definida de acuerdo a los criterios de severidad de la OMS)
- Hepatotoxicidad (definida de acuerdo a la NCI)
- Nefrotoxicidad (definida de acuerdo a la NCI)
- Ganancia ponderal (se valorarán el peso inicial y el peso al final de las sesiones de Qt)

Definición de efectos adversos: Ver apéndice B.

Esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento del cáncer de mama: Ver apéndice C.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizó sobre el expediente clínico de los pacientes de la consulta de Oncología Médica

PLAN DE ANÁLISIS.

ORGANIZACIÓN.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

RECURSOS HUMANOS: 1 residente de Medicina Interna.

RECURSOS MATERIALES: hojas de papel, copias, plumas, computadora

CAPACITACION DE PERSONAL.

Ofrecido por profesores de Medicina Interna y Oncología Médica.

FINANCIAMIENTO: ninguno

INTERNO: Por el servicio de Medicina Interna del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

No existe financiamiento externo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables continuas se informarán como media o mediana, las categóricas como porcentajes. Se realizará un modelo de regresión logística para predecir la frecuencia de eventos adversos.

ASPECTOS ÉTICOS.

Investigación con riesgo mínimo.

Resultados.

CARACTERÍSTICAS BASALES

	n=50 (%)
Edad	51.5 años
Peso	69.27 kg
IMC	29.14
Rp estrógenos	30(60%)
Rp progesterona	20(40%)
Sobreexpresión HER 2	30(60%)
Triple Negativo	6 (12%)
HISTOLOGÍA	
• Lobulillar	13(26%)
• Ductal	30(60%)
• Otra	7(14%)
Qt administradas	6.02

Se presentaron 25 episodios de efectos adversos – 19 pacientes los presentaron – hubo pacientes con uno o más efectos adversos

	Episodios totales N= (%)	G1	G2	G3	G4
Neutropenia	9 (18%)	7	2	0	0
Anemia	10 (20%)	6	4	0	0
Trombocitopenia	3 (6%)	3	0	0	0
Toxicidad hepática	2 (4%)	1	1	0	0
Toxicidad renal	0	0	0	0	0
Aumento de peso	1 (2%)	0	0	0	0

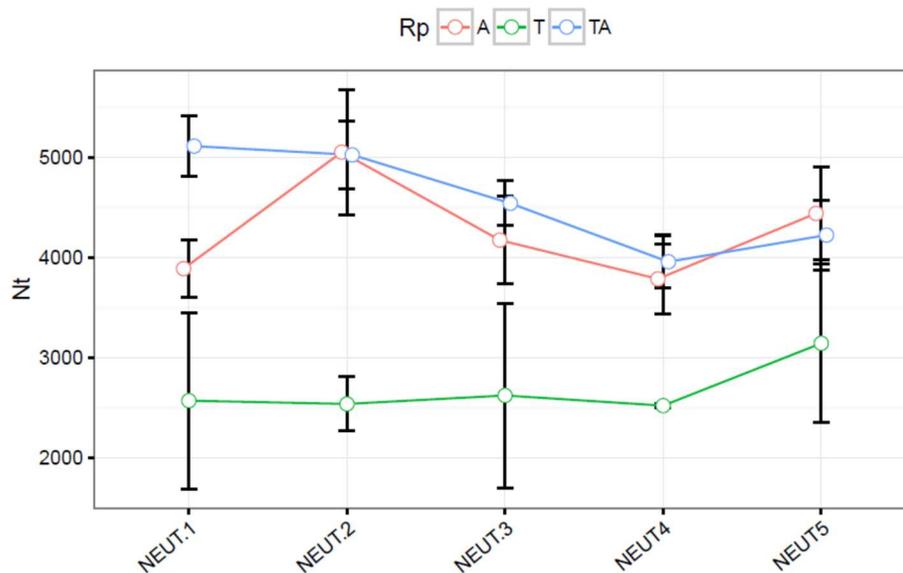
Análisis NO paramétrico

	s/n Adversos	Efectos c/efectos adversos	Valor de P
Peso	71.2 ± 17.3	64 ± 12.8	0.168
Edad	50 ± 11	53 ± 16.5	0.574
Rp estrógenos	20 (64.5%)	10 (52.6%)	0.405
Rp progesterona	7 (36.8%)	13 (41.9%)	0.721
HER 2	12 (63.2%)	18 (58.1%)	0.721
Tratamiento			
• Antraciclinas	7.6	12.4	0.147
• Antraciclinas + Taxanos	10.6	17.3	0.147
• Taxanos	0.76	1.24	0.16

Se realizó un análisis de regresión logística en la cual NINGUNO de los factores fue significativo.

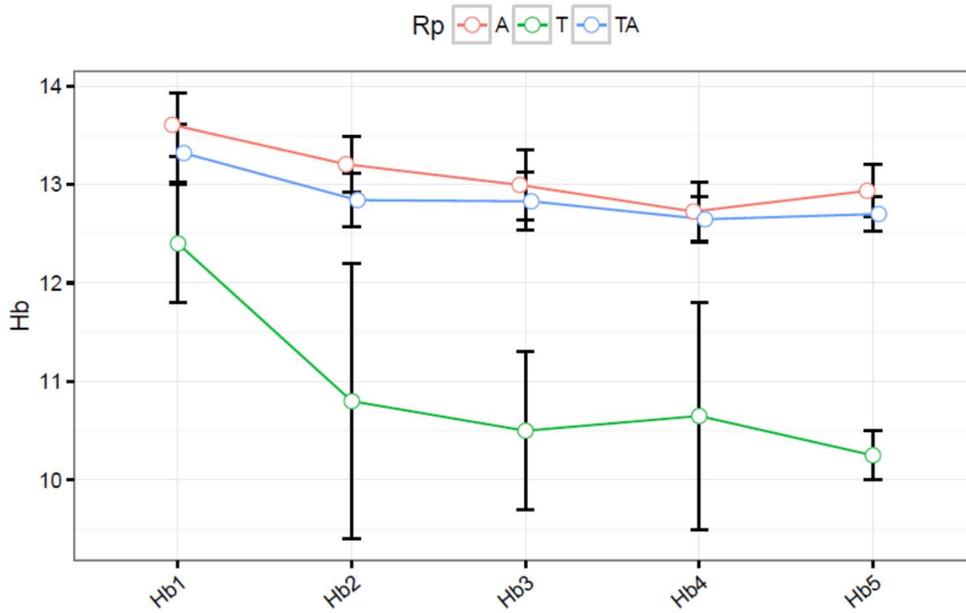
Cifras de Neutrófilos

Disminución de la cifra de neutrófilos en el grupo que recibió taxanos de manera exclusiva (2 pacientes)

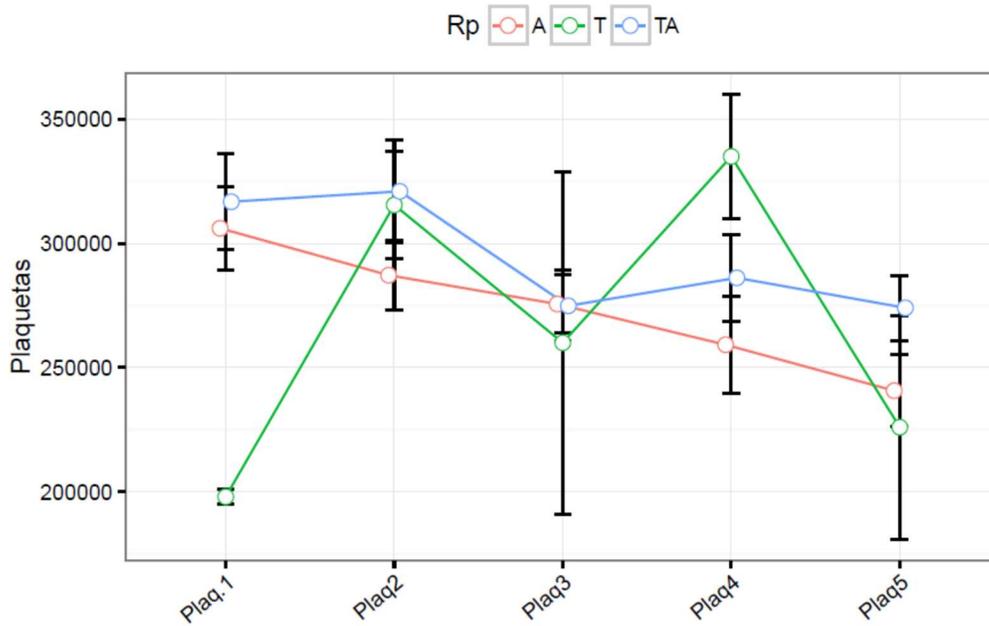


Cifras de Hemoglobina

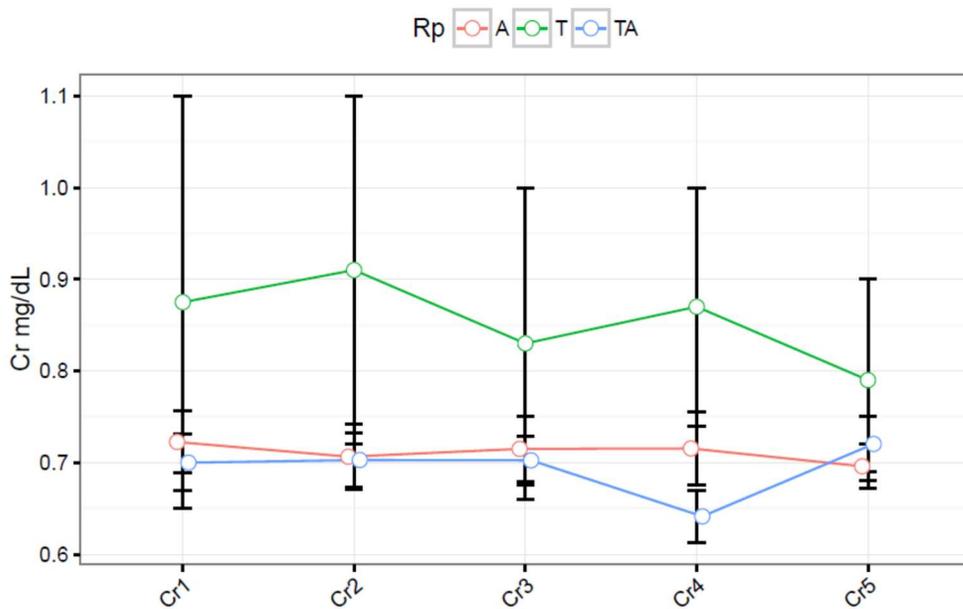
Disminución de la cifra de hemoglobina en el grupo que recibió taxanos de manera exclusiva (2 pacientes)



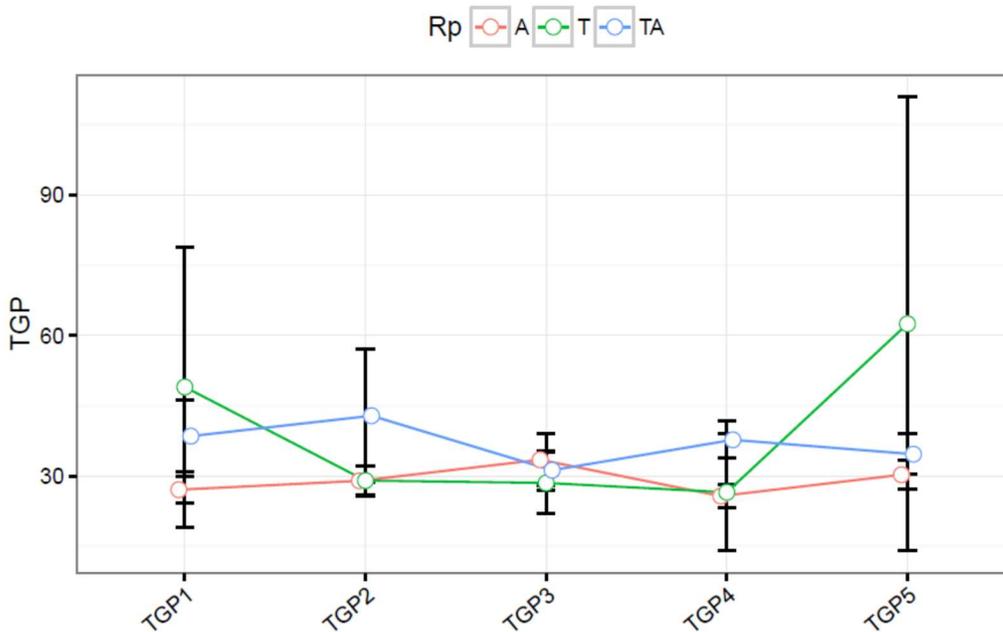
Cifras de Plaquetas. NO hubo diferencia en ninguno de los tres grupos de tratamiento.



Cifras de Creatinina. NO hubo diferencia en ninguno de los tres grupos de tratamiento.

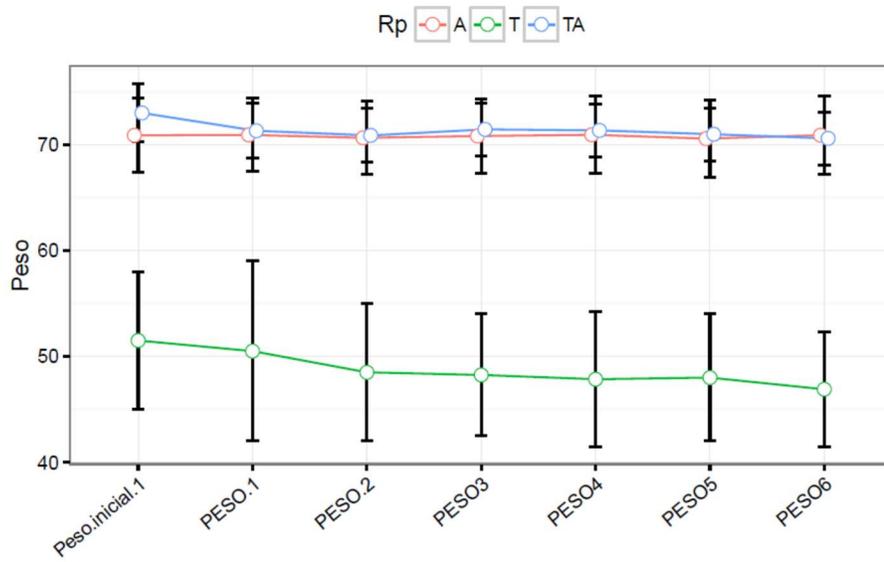


Cifras de transaminasas (TGP). Aumento de la cifra final de TGP (Qt5) en el grupo que recibió taxanos de manera exclusiva.



IMC.

NO diferencia en ninguno de los tres grupos de tratamiento.



Discusión.

Estudios previos reportan que con el uso de taxanos hay una incidencia de neutropenia $\geq 10\%$, siendo en su mayoría grado 3 a 4 (65% de los casos), también se reportó una incidencia neutropenia febril $\geq 10\%$, contrario a lo hallado en este estudio en el cual los 9 episodios de neutropenia que se reportaron fueron de G1 y 2, y no hubo ningún caso de neutropenia febril .(9) (10)

En el estudio realizado por Martin et al, se demostró que el régimen que contenía antraciclinas más taxanos presentaba una mayor tasa de eventos adversos que las que solo contenían antraciclinas : una incidencia de anemia de 27.5% vs el 7.5%, neutropenia febril de 24% vs 2.3%; la incidencia de anemia es similar a la reportada en el estudio; pero si destaca la diferencia en la tasa reportada de neutropenia febril, la cual es pudiera explicarse en que las BHC se realizarán en los día 7-10 y el día 21, en nuestro estudio la mayoría fue realizada hasta el día 28; así como diferentes características iniciales; en el estudio de Martin solo se incluían pacientes de alto riesgo de acuerdo a St. Gallen: tumores grado II/III, tumores $> 2\text{cm}$ y receptores hormonales negativos, en cambio en nuestro estudio era una población heterogénea, se incluyeron paciente tanto de bajo y alto riesgo.(9)

Se revisó otro estudio publicado en 2006; en el cual se toma una base de datos y se estudiaron el número de hospitalizaciones asociadas directamente a quimioterapia en 1 año; encontrando una tasa de incidencia de fiebre o infección de 8.4%, 5.5% de trombocitopenia y 2.2% de anemia; el porcentaje de trombocitopenia coincide con nuestro estudio, pero el de anemia es mucho más bajo; la desventaja de este estudio es que no vienen los puntos de corte para cada uno de los eventos adversos ni la estadificación de los mismos, y solo se incluyeron pacientes jóvenes lo cual supone mayor reserva medular, menor número de comorbilidades y mejor estado funcional. (12)

Contrario a lo reportado en la literatura, sólo una paciente (2%) tuvo una ganancia ponderal significativa y esta fue asociada al inicio del tratamiento con insulina, la limitante de este estudio es que solo hubo un seguimiento promedio de 5 a 6 meses, y la mayoría de los estudios muestran que la ganancia ponderal es un efecto secundario que se presenta con los años. (6) (13)

Propuestas y limitaciones.

Al ser un estudio retrospectivo, no se pudieron evaluar los efectos adversos asociados al uso de docetaxel como son reacciones de hipersensibilidad, retención de líquidos, cambios en la coloración de las uñas.

Sería conveniente realizar un estudio a largo plazo en el que se evalué si hay ganancia ponderal, y en caso de haberla, cuales son los factores asociados a la misma.

Conclusiones.

- Aproximadamente el 40% de las pacientes presentaron algún efecto adverso; sin embargo ninguno de estos requirió hospitalización; por lo tanto la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama no metastásico se considera segura.
- Ninguno de los factores evaluados (edad, tipo histológico, tipo de tratamiento) fue significativo.

Bibliografia.

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics , 2013. 2013;63(1):11–30.
2. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):253–81.
3. Breast E, Trialists C, Group C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. 2005;365.
4. Shapiro CL, Brecht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med* ;344(26). 1997-2008
5. Fan HGM, Houédé-tchen N, Yi Q, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Fatigue , Menopausal Symptoms , and Cognitive Function in Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer : 1- and 2-Year Follow-Up of a Prospective Controlled Study. 2005;23(31):8025–32.
6. Vance V, Mourtzakis M, Mccargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: Prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev.* 2011;12(4):282–94.
7. Leatherman S, Warrick L. A Review of the Evidence. 2008;20(November 2015):79–116.
8. Demark-wahnefried BW, Winer EP, Rimer BK. for Breast Cancer. 2009;11(7):1418–29.
9. Martin M, Lluch a., Segura M a., Ruiz a., Ramos M, Adrover E, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): Impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol.* 2006;17(8):1205–12.
10. Baker J, Ajani J, Scott?? F, Winther D, Martin M, Apro MS, et al. Docetaxel-related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;13(1):49–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2008.10.003>
11. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla J-P, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2302–13.
12. Hassett MJ, O'Malley a. J, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(16):1108–17.
13. Vance V, Mourtzakis M, Mccargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors : prevalence , pattern and health consequences. 2010;(6):282–94.

APENDICES A.

Grados de toxicidad hematológica de acuerdo a la OMS

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina (g/dl)	>11	9.5 – 10.9	8 -9.4	6.5-7.9	<6.5
Neutrófilos (1000 mm ³)	>2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	<0.5
Plaquetas (1000 mm ³)	100	75-99	50-74	25-49	<25

Grados de toxicidad hepática de acuerdo a la NCI

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
TGO/AST	<2.5 x VSN	>2.5 x VSN	2.5-5 x VSN	>5-20 x VSN	>20 x VSN
TGP/ALT	<2.5 x VSN	>2.5 x VSN	2.5-5 x VSN	>5-20 x VSN	>20 x VSN

Grados de toxicidad renal de acuerdo a la NCI

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Creatinina	<1.5 x VSN	>1.5 x VSN	1.5-3 x VSN	>3-6 x VSN	>6 x VSN

APÉNDICE B. Definición de efectos adversos.

Efecto Adverso	Variable	Definición	Valores	Tipo
Neutropenia	Neutrófilos	<2,000mm ³ neutrófilos	SI O NO	CATEGORICA
Anemia	Hemoglobina	<11 g/dl	SI o NO	CATEGORICA
Trombocitopenia	Plaquetas	<100,000 mm ³	SI O NO	CATEGORICA
Hepatotoxicidad	Transaminasas	>87 U TGO, >175 U TGP	SI O NO	CATEGORICA
Nefrotoxicidad	Creatinina	>1.8 mg/dl	SI O NO	CATEGORICA
Ganancia ponderal	Peso en kg	>5% del valor basal	SI O NO	CATEGORICA

Apéndice C. Esquemas de quimioterapia utilizados.

ESQUEMAS CON ANTRACICLINAS	5-flurouracilo + Doxorrubicina + Ciclofosfamida Doxorrubicina + ciclofosfamida Docetaxel + Ciclofosfamida + Epirubicina
ESQUEMAS CON TAXANOS	Docetaxel Docetaxel + Carboplatino
ESQUEMA CON ANTRACICLINAS + TAXANOS	Doxorrubicina + Ciclofosfamida + Docetaxel