

Universidad de Huelva

Departamento de Psicología Clínica, Experimental y Social



Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud

**Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:**

Blanca Prieto Callejero

Fecha de lectura: 11 de diciembre de 2015

Bajo la dirección del doctor:

Francisco José Rivera de los Santos

Huelva, 2015



TESIS DOCTORAL



Universidad
de Huelva

Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud

Presentada por:

Blanca Prieto Callejero

Dirigida por:

Dr. Francisco José Rivera de los Santos

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Universidad de Huelva
Noviembre 2015



Universidad
de Huelva

Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud
Universidad de Huelva

Dr. Francisco J. Rivera de los Santos, profesor de la Universidad de Huelva, adscrito al Departamento de Psicología Clínica, Experimental y Social, como director de esta tesis doctoral, hace constar que:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral realizada por D^a. Blanca Prieto Callejero, titulada “Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud” ha sido realizada bajo mi dirección y puesto que cumple los requisitos científicos y establecidos en la legislación vigente, autorizo su presentación en el Programa de Doctorado de Ciencias de la Salud y su defensa posterior para optar al grado de Doctora.

Y para que conste a efectos de ley
a 25 de Octubre de 2015.



A mis padres.

Agradecimientos

Si tuviese que resumir cómo me he sentido durante el desarrollo de esta tesis, sería capaz de hacerlo en una sola palabra: ILUSIÓN. Desde el comienzo de este trabajo no he sentido su falta en ningún momento, ilusión por conocer, por descubrir, por compartir, por ayudar. La verdadera finalidad de este trabajo no concluye con el punto y final del mismo, de hecho comienza a partir de él. Conseguir mejorar la calidad de vida de las pacientes más valientes que he conocido es mi máxima ilusión.

Por ello, me gustaría que mi primer agradecimiento fuera dirigido a cada una de las mujeres que han participado en este estudio. Gracias por permitirme compartir con vosotras esos pequeños momentos que fueron tan grandes. Me hicisteis sentir, desde el principio, que realmente merecía la pena. Sin duda, habéis supuesto el gran motor de este trabajo.

En segundo lugar, mi eterno agradecimiento a Fran, mi director de tesis, por abrirme las puertas de este fantástico mundo de la investigación, por su incalculable paciencia y su exquisita profesionalidad. Por su constante apoyo y su dulce confianza en mí y en este trabajo desde el primer día. Gracias por compartir conmigo conocimientos y experiencias, profesionales y personales, de tanto valor. Por haber conseguido que el desarrollo de esta tesis haya sido una experiencia tan gratificante. Gracias, muchísimas gracias, por todos aquellos momentos de trabajo intenso que hemos vivido, por tu generosidad y compañerismo, por enseñarme tanto y por dedicar tantos momentos a este estudio. No sabría expresar la intensidad de mi agradecimiento. Espero y deseo que el resultado final de este estudio esté, al menos, a la altura de lo que te mereces.

Mi especial agradecimiento a Juan Bayo, por creer en mí y ofrecerme la idea principal de este estudio. Gracias por introducirme en el mundo de la oncología y brindarme la oportunidad de aprender de él. Gracias, mil gracias por tu gran apoyo y por la cercana colaboración en el desarrollo de esta tesis.

A todo el equipo de FABIS, Mavi, Rocío, Noelia y Antonio por vuestra gran labor al transmitirme desde el primer día el acogimiento tan necesario para comenzar esta gran aventura. Gracias por vuestro apoyo constante y por vuestra inmejorable colaboración que sin duda, ha sido imprescindible para la consecución de esta tesis. Me siento afortunada de poder trabajar hoy con vosotros y de aprender y disfrutar de vuestro compañerismo. Especialmente, me gustaría dedicar mi infinito agradecimiento a Mavi, por todo el apoyo y confianza que me ha transmitido desde el primer día y que ha supuesto una de las piezas más importantes para desarrollar esta tesis con tanta ilusión. Gracias por la dulce estimulación de tus palabras y la calidad de tu persona, de la que resulta necesario aprender. Gracias, muchísimas gracias por darme ese pie de apoyo sobre el que me sentí siempre segura.

A todas las enfermeras de Hospital de Día, Rocío, Susana, Ángela, Marisa, Toñi, Amparo y a Peña por vuestra colaboración desinteresada en el desarrollo de esta tesis y que ha significado un eslabón muy importante en el desarrollo de la misma. Vuestra labor tan minuciosa, organizada y llena de tanto humanismo son hoy el reflejo sobre el que me gustaría poderme mirar el día de mañana. Gracias por la empatía y la grandeza de vuestros cuidados.

A Mónica, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de dejar nacer esta tesis. Aún hoy admiro tu enorme capacidad para transmitir tanto entusiasmo y motivación a pesar de la distancia. Gracias, mil gracias por todos tus mensajes de apoyo y por todas tus acertadas correcciones. Si hoy he llegado hasta aquí, te lo debo también a ti. Gracias, mil gracias de corazón.

A Maite y a Salvador, por haber vivido tan de cerca este trabajo y compartir conmigo la motivación de su desarrollo. Gracias por vuestro apoyo y por todos aquellos momentos de complicidad que me ayudaron tanto.

A María, M^a Ángeles, Inma y Loreto, por disfrutar conmigo tan buenos momentos y saber endulzar aquellos que no lo fueron. Por enseñarme a ser compañeras y amigas, amigas y compañeras. Por vuestros acertados consejos en el nacimiento y desarrollo de esta tesis. Gracias, muchísimas gracias por todos los momentos vividos.

A mi familia, por ser lo más importante de mi vida. Son la base sobre la que me apoyo constantemente y de la que salgo siempre fortalecida. Especialmente, mi infinito agradecimiento a mis padres, Mabel y Gonzalo, por su grandísimo esfuerzo para conseguir todo lo que soy hoy y hacerme llegar hasta aquí. Por la calidad de sus cuidados, por tantas horas de escucha y tan apreciados consejos. Gracias, mil gracias por compartir siempre conmigo la máxima intensidad de mis alegrías, por enseñarme a luchar por lo que quiero y caminar siempre a mi lado. Por ser mis mejores cómplices, mis mejores amigos...los mejores padres. Este trabajo os lo debo especialmente a vosotros.

Y por último, por ocupar un hueco único en mi corazón y haber participado de una manera tan especial, mi máximo agradecimiento a Jose, compañero de vida. Gracias por todos aquellos momentos que compartiste conmigo en el desarrollo de esta tesis, por tu paciencia y comprensión, por el cariño de tus palabras y la dulzura de tus cuidados. Gracias, muchísimas gracias, por tantas miradas de complicidad en aquellos momentos de pérdida, por enseñarme a querer y permitirme soñar. Por la calidad de tu persona y el apoyo incondicional que me hizo sentir tan fuerte en el desarrollo de esta querida tesis.

A todos, mil gracias.

Índice

Resumen	1
I. Índice de abreviaturas	17
II. Índice de tablas.....	19
III. Índice de figuras.....	23
IV. Índice de gráficas.....	25
Justificación Teórica.....	27
Capítulo 1: Cáncer de mama	29
Fisiología de la mama	29
Definición y tipos de cáncer de mama	30
Factores de riesgo en cáncer de mama	34
Estadaje del cáncer de mama	38
Panorama actual y epidemiología	45
Tratamiento del cáncer de mama	55
Consecuencias psicosociales del cáncer de mama	58
Capítulo 2: Toxicidad de los tratamientos quimioterápicos.....	61
Aspectos generales	61
Toxicidad gastrointestinal.....	63
Toxicidad dermatológica	73
Toxicidad neurológica.....	74
Toxicidad relacionada con el dolor	75
Síntomas constitucionales	78
Otros trastornos	80
Capítulo 3: Marco actual del esquema TEC en el tratamiento de cáncer de mama	83
Descripción del esquema de tratamiento TEC	83
Neoadyuvancia	86
Adyuvancia.....	87
Reacciones adversas	91
Síntomas adversos ligados a los distintos fármacos.....	94
Percepción de síntomas adversos por la paciente	102

Capítulo 4: Calidad de vida en pacientes con cáncer de mama	107
Calidad de vida relacionada con la salud.....	107
Calidad de vida en pacientes con cáncer.....	108
Capítulo 5: Influencia de la relación médico-paciente en cáncer de mama	113
Características de la relación médico-paciente	113
Modelos de la Bioética	115
El diálogo y comunicación como eje de la relación médico-paciente	118
Limitaciones o dificultades en la relación médico-paciente.....	119
Capítulo 6: Estudio del sentido de coherencia, optimismo y pesimismo en cáncer de mama ..	123
Modelo salutogénico y sentido de coherencia.....	123
Estudio del sentido de coherencia en el proceso del cáncer	126
Análisis de la influencia del sentido de coherencia en cáncer de mama	127
Optimismo disposicional: conceptualización.	129
Estudio del optimismo en el campo oncológico.....	131
Estudios del optimismo en pacientes con cáncer de mama	132
Objetivos e hipótesis de Investigación.....	135
Método de investigación	137
Población de referencia y muestra de estudio	139
Características de la muestra de estudio	141
Instrumentos	143
Procedimiento	145
Análisis de datos	146
Aspectos éticos	148
Resultados	151
Estudio 1. Diferencias de percepción de toxicidad entre médico y paciente de cáncer de mama en tratamiento con esquema TEC.....	153
Reacciones adversas percibidas por el oncólogo	153
Reacciones adversas percibidas por la paciente	155
Diferencias en la percepción de las reacciones adversas entre el oncólogo y la paciente	157
Análisis de la percepción previa del oncólogo en la frecuencia de las toxicidades asociadas al esquema TEC basada en su experiencia clínica	160
En resumen... ..	163

Estudio 2. Relación entre las reacciones adversas y la calidad de vida relacionada con la salud...	165
Toxicidad gastrointestinal.....	167
Toxicidad dermatológica.....	172
Toxicidad relacionada con el dolor.....	177
Toxicidad ocular.....	180
Síntomas constitucionales.....	181
Toxicidad del sistema linfático.....	183
Toxicidad en función del número de reacciones adversas.....	184
En resumen.....	187
Estudio 3. Influencia de la relación médico-paciente, sentido de coherencia y optimismo en la calidad de vida de la paciente con cáncer de mama.....	189
Calidad de vida relacionada con la salud.....	189
Sentido de coherencia.....	190
Optimismo.....	192
Pesimismo.....	194
Relación médico-paciente.....	196
Modelo de ecuaciones estructurales sobre la influencia de la sintomatología adversa y sentido de coherencia sobre la calidad de vida de las pacientes.....	200
En resumen.....	203
Discusión y Conclusiones	205
Diferencias en la percepción de toxicidades entre médico y paciente.....	207
Toxicidades reportadas por la paciente dentro del esquema TEC.....	210
Importancia de la identificación de las reacciones adversas y posibles medidas de mejora....	210
La calidad de vida durante el proceso de tratamiento y las toxicidades presentes.....	212
El papel del sentido de coherencia, el optimismo, el pesimismo y la relación médico-paciente	215
Valoración de este estudio: limitaciones y fortalezas.....	216
Relevancia práctica.....	217
Conclusiones.....	219
Bibliografía	221

Anexos.....	237
Anexo 1. Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado.	239
Anexo 2. Cuestionario.....	245
Anexo 3. Resolución del procedimiento de clasificación de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.....	257
Anexo 4. Certificado del Comité de Ética de la Investigación.....	263
Anexo 5. Cuestionario sobre la percepción previa, por parte del oncólogo, de toxicidades en el esquema TEC.	267
Anexo 6. Beca Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria.	271
Anexo 7. Artículo derivado del desarrollo de la tesis doctoral.....	275
Anexo 8. Presentaciones a congreso derivada del desarrollo de la tesis doctoral.....	299
Anexo 9. Propuesta de ficha de recogida de datos de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento quimioterápico.....	303

Resumen

El cáncer de mama se ha convertido en una enfermedad de importancia creciente en todo el mundo, constituyendo un problema sanitario a nivel mundial. Se trata del tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres.

En España se diagnostican unos 26.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino. En cuanto a la mortalidad, fallecen unas 6000 mujeres al año por cáncer de mama, lo que representa el 15.5% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en nuestro país. La edad media del fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años.

Cada año disponemos de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a 5 años para el cáncer de mama, en España, haya aumentado del 82.8% al 87% durante los últimos años, por encima de la media europea.

En cuanto a los tratamientos quimioterápicos, han evolucionado significativamente. Las guías clínicas del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009) y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN v.1.2012), recomiendan esquemas clásicos como CMF, AC, CE, FAC, FEC, A-CMF, y E-CMF para los pacientes con ganglios positivos, aunque señalan como preferentes los esquemas que incluyen taxanos como TAC ó AC seguido de paclitaxel. Varios estudios han demostrado la eficacia superior del esquema formado por docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida (TAC) sobre otros esquemas de quimioterapia utilizados para el tratamiento de cáncer de mama, en particular el esquema ciclofosfamida, fluorouracilo y adriamicina (FAC).

Un ensayo aleatorizado de fase III realizado por el Grupo de Investigación Internacional de Cáncer de Mama (BCIRG 001) demostró que el esquema TAC fue superior al FAC como quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama operable con afectación ganglionar, reduciendo el riesgo de recaída en un 28% y el riesgo de muerte en un 30%. Tras una mediana de seguimiento de 124 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue del 62% para los pacientes del grupo TAC y del 55% para los pacientes del grupo FAC. La supervivencia global a los 10 años fue del 76% para los pacientes del grupo de TAC y del 69% para los pacientes del grupo FAC. Sin embargo, el ensayo BCIRG 001 demostró que el esquema TAC resultó ser más tóxico que el FAC, no sólo con respecto a eventos de neutropenia febril (24.7% frente a 2.5%), sino también con respecto a varias toxicidades no hematológicas incluyendo astenia, estomatitis, diarrea y mialgia. Además, la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) de los pacientes tratados con TAC fue también menor que con FAC, aunque volvió a los valores basales después de terminar la quimioterapia.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, se emplea epirubicina en lugar de adriamicina ya que se han observado tasas de respuesta similares con adriamicina 60 mg/m² y epirubicina 90 mg/m², aunque este último muestra menor cardiotoxicidad. El estudio epidemiológico PROSA incluyó dentro de la práctica clínica habitual, entre otros esquemas de taxanos, el esquema TEC (docetaxel, epirubicina y ciclofosfamida) como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en fase inicial. Además, este estudio informa una toxicidad significativa en todos los esquemas de tratamientos que incluyen taxanos.

El esquema de tratamiento TEC se dosifica en función de la superficie corporal y está constituido por 6 ciclos que se administran cada 21 días. Dicho esquema está indicado en pacientes con cáncer de mama operable con o sin afectación ganglionar, menores de 65 años, con prueba negativa para HER2.

En cambio, los tratamientos quimioterápicos conllevan una serie de efectos más o menos graves sobre el resto del organismo, denominándose efectos secundarios o reacciones adversas. La evaluación de las reacciones adversas no hematológicas relacionadas con la quimioterapia es subjetiva, depende de la profundidad del interrogatorio por parte del oncólogo y la información que el paciente da espontáneamente durante la consulta previa al

próximo ciclo de tratamiento. Además, en el momento de la consulta, el paciente normalmente se ha recuperado de tales reacciones.

Por tanto, es posible que los médicos subestimen la prevalencia y gravedad de las reacciones adversas no hematológicas. Por lo general, los oncólogos mantienen, reducen o retrasan la administración del siguiente ciclo de quimioterapia en función de la toxicidad recogida. La subestimación de las reacciones adversas puede conducir a una falta de este tipo de ajustes de dosis cuando sea apropiado, y, posteriormente, la dosis no ajustada puede reproducir o aumentar las complicaciones experimentadas en el ciclo anterior, lo que conduce a un aumento de la morbilidad, hospitalizaciones evitables o retiro prematuro de la quimioterapia.

Los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas que se emplea para clasificar las diferentes toxicidades en función del sistema afectado y la gravedad de la misma. Este estudio trata de evaluar la toxicidad asociada a la quimioterapia debido a que muchas de las reacciones adversas podrían ser evitadas o minimizadas mediante una exhaustiva evaluación tras cada ciclo de quimioterapia.

Además, entre los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de mama supone un especial interés para los estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud. La razón de ello se puede resumir en tres aspectos importantes. El primero de ellos, el aumento de la incidencia y detección de estadios tempranos, debido a los métodos de cribado empleados, de manera que actualmente se trata del tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. En segundo lugar, el avance en los tratamientos ha dado lugar a un incremento en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Y por último, el cáncer de mama es una de las neoplasias en las que el tratamiento de elección, cirugía, tiende a ser combinado con otras estrategias terapéuticas, tales como quimioterapia, radioterapia y/o terapia hormonal, donde el aspecto físico de estas pacientes se ve gravemente afectado, como consecuencia de todo ello. Actualmente se considera necesario e incluso imprescindible el estudio de la CVRS como herramienta para valorar el tratamiento y el seguimiento que necesita cada una de las pacientes con cáncer de mama.

Por otro lado, desde la perspectiva de la relación médico-paciente, el diálogo se considera una comunicación interactiva a la que se le atribuye un rol curativo, educativo y preventivo. Así, una buena relación médico-paciente es importante porque se determina el alcance de la información que los pacientes dan al médico, la satisfacción de los pacientes, su cumplimiento con el tratamiento e incluso sus resultados.

Con respecto al sentido de coherencia, se trata de un importante factor que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la salud de las personas, donde parece actuar como un elemento reforzador de la capacidad de recuperación y una buena base para el desarrollo de actuaciones de promoción de la salud. Puede ser por tanto, un factor protector contra la desmoralización en el contexto de una grave enfermedad como es el cáncer. Por ello, es una herramienta útil para identificar a las personas particularmente vulnerables a la angustia, ansiedad y depresión.

De manera general, las pacientes con cáncer de mama, en contra de lo que cabría esperar, muestran niveles moderados de estrés, relacionados fundamentalmente con altos niveles de optimismo y de apoyo social, actuando como protectores de la salud o como moderadores del estrés. La detección temprana y las intervenciones para promover el ajuste psicológico a lo largo de la trayectoria del cáncer deben ser objeto principal en las intervenciones realizadas a este tipo de pacientes.

Con todo ello, el objetivo del presente estudio será establecer la diferencia entre la paciente y el oncólogo en la percepción de las reacciones adversas no hematológicas sufridas tras la administración del esquema TEC. Además, se analizará el grado de afectación de la calidad de vida en función de, por un lado, las reacciones adversas percibidas por la paciente y, por otro, las percibidas por el oncólogo. Así mismo, se valorará el efecto del sentido de coherencia, el optimismo y la calidad de la relación médico-paciente sobre la relación entre la calidad de vida y la sintomatología adversa de la paciente.

Método

Estudio observacional transversal llevado a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Huelva entre mayo del 2012 y agosto del 2014. La población objeto de estudio corresponde a las pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico, neoadyuvante o adyuvante, con el esquema TEC (docetaxel 75 mg/m² + epirubicina 75 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² + factor estimulante de colonias filgrastim o pegfilgrastim] + triple terapia antiemética con dexametasona, aprepitant y ondansetron y que al menos llevaran un ciclo de dicho esquema. Se excluyeron a todas las pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, hubieran respondido anteriormente al cuestionario elaborado en el estudio así como a todas las pacientes que iniciaban el primer ciclo de tratamiento.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Biomédica de Huelva. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

La muestra consistió en 110 mujeres con cáncer de mama que cumplían los criterios de inclusión establecidos, superando así la muestra mínima establecida y recogiendo en la mayoría de los ciclos más de los 10/11 pacientes marcados previamente.

Se elaboró un cuestionario para la paciente incluyendo todas las reacciones adversas no hematológicas frecuentes observadas con el esquema TEC en ensayos clínicos anteriores. Dichas toxicidades fueron entregadas posteriormente, para su validación externa, a 11 oncólogos relacionados con el cáncer de mama, con el fin de que especificasen la frecuencia estimada para cada toxicidad. A continuación, se graduaron dichas toxicidades no hematológicas en función del patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los eventos adversos elaborado por el National Cancer Institute (NCI) denominado NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).

Las reacciones adversas recogidas por el oncólogo han sido obtenidas de las historias clínicas de cada una de las pacientes. El oncólogo desconocía el número del ciclo en el cual la paciente sería encuestada. Además, el oncólogo

fue siempre el mismo médico (especialista en cáncer de mama) y actuó, en todo momento, de acuerdo a su práctica clínica habitual.

Para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud se ha recurrido al cuestionario EuroQol-5D. Los datos de sentido de coherencia han sido recogidos mediante el cuestionario SOC-13. Por otro lado, el optimismo se ha medido con el test "Life Orientation Test-Revised" (LOT-R).

El cuestionario, objeto del estudio, se entregaba a la paciente, en Hospital de Día, para que respondiera sobre las toxicidades padecidas en los 21 días previos, es decir, en el ciclo anterior.

Se han recogido las reacciones adversas no hematológicas percibidas por la paciente, las recogidas por el oncólogo además del número del ciclo en el cual se realizó para cada una de las pacientes, si habían sufrido o no reducción de dosis o si habían hospitalizado en ciclos anteriores, y si se encontraban ante un tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Referente al análisis de datos, para el desarrollo de este trabajo se han empleado estadísticos descriptivos, pruebas de contraste de proporciones (test de Chi-cuadrado) y medias (prueba t de student y test de U de Mann-Whitney), contraste en el nivel de acuerdo (Kappa de Cohen), tamaño del efecto (Phi, V de Chramer y d de Cohen). A nivel multivariante se ha recurrido a análisis de modelo de ecuaciones estructurales, basado en el método de estimación de Máxima Verosimilitud (MV).

El software estadístico necesario para este trabajo consistió básicamente en el IBM SPSS Statistics 22.0 y el EQS 6.2. En todos los casos se ha exigido una significación estadística del 5% ($p < 0.05$).

Diferencias de percepción de toxicidad entre médico y paciente de cáncer de mama en tratamiento con esquema TEC

Este estudio consistió en una muestra de 110 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. La media de edad fue de 49.61 años con una mayor proporción de pacientes entre 41 y 50 años.

El perfil de la participante en este estudio es una mujer casada (78.9%), con hijos (83.5%), que suelen venir acompañadas durante la consulta (96.2%). Por otro lado, un 35.9% de las pacientes declaran haber tenido antecedentes familiares de cáncer de mama.

La distribución por estadios muestra un ligero predominio del estadio II-B (35.4%) seguido del II-A. El tipo de tratamiento recibido fue relativamente homogéneo entre neoadyuvancia (previo a la cirugía) y adyuvancia (posterior a la cirugía) con resultados alrededor del 50%. La mayoría de las pacientes respondieron al cuestionario para trasladar al mismo las reacciones adversas sufridas tras los 21 días que duró su primer (26.4%) y su segundo (26.4%) ciclo de quimioterapia.

En el 47.7% de las pacientes la dosis tuvo que ser reducida en un 20% por toxicidad hematológica (neutropenia) o no hematológica (neuropatía periférica, diarrea...). Concretamente, el 62.5% de las pacientes comenzaron el segundo ciclo de quimioterapia con la dosis ya reducida.

Los resultados obtenidos tras el análisis de la percepción, por un lado, del oncólogo y por el otro, de la paciente de cáncer de mama en tratamiento con el esquema TEC, demuestran que existe una clara diferencia de percepciones entre ambos.

Esta diferencia se hace especialmente notable en pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico, aunque se trata de una diferencia generalizada en el conjunto de toxicidades asociadas al esquema.

Además, existe un moderado porcentaje de acuerdo global (alrededor del 60%) en contraposición al bajo porcentaje de acuerdo en presencia de las toxicidades (cerca del 12%).

El oncólogo percibe fundamentalmente toxicidades no hematológicas como astenia y náuseas durante la consulta con la paciente. De modo generalizado, percibe las toxicidades no hematológicas como grado 1.

Por otro lado, las pacientes informan principalmente de toxicidades como disgeusia, astenia, náuseas, artralgia, mialgia y cefalea, siendo un destacado porcentaje de pacientes las que consideran la gravedad de sus síntomas con un nivel por encima del 1. Además, por encima del 50% de las pacientes padecen entre 6 y 10 toxicidades de manera simultánea. En este sentido, el mayor aumento en el número de toxicidades se produce en el paso del primer ciclo al segundo.

Así mismo, existe una clara diferencia entre la percepción del oncólogo sobre la frecuencia de toxicidades y la realidad que percibe durante la consulta médica. Siendo esta realidad una infraestimación de la toxicidad percibida por la paciente. Existe una gran variabilidad entre el conocimiento de las toxicidades asociadas al esquema TEC por parte de los oncólogos.

Relación entre las reacciones adversas y la calidad de vida relacionada con la salud.

Por otro lado, los resultados de este estudio ponen de manifiesto cómo la presencia de las reacciones adversas relacionadas con el esquema de tratamiento TEC merma notablemente la calidad de vida relacionada con la salud. En especial, náuseas, pérdida del apetito, disgeusia, neuropatía periférica, mialgia y edema periférico son aquellas toxicidades donde esta diferencia ha resultado significativa.

Por otro lado, toxicidades como mucositis, cefalea, dolor abdominal, artralgia, conjuntivitis y astenia han mostrado un tamaño del efecto pequeño, excepto en astenia que es moderado, por lo tanto existe una tendencia que explica la influencia negativa de estas toxicidades sobre la calidad de vida.

En relación al resto de indicadores analizados, náuseas, mucositis, neuropatía periférica y dolor abdominal afectan negativamente al indicador de ansiedad o depresión, Mientras que pérdida del apetito, disgeusia, neuropatía periférica, artralgia, mialgia, astenia y edema periférico afectan notablemente al indicador de dolor o malestar.

En cuanto a las principales toxicidades que afectan a la capacidad de realizar actividades cotidianas destacan pérdida del apetito, neuropatía periférica y astenia. Por otra parte, astenia y edema periférico afectan al indicador de movilidad. Neuropatía periférica influye negativamente sobre el cuidado personal.

Y por último, destacan pérdida del apetito, mialgia y edema periférico por ser aquellas toxicidades que presentan una diferencia estadística en el estado general de salud cuando se compara con el que presentaban un año atrás.

De todas las toxicidades que afectan a la calidad de vida resalta neuropatía periférica por relacionarse estadísticamente con un mayor número de indicadores de calidad de vida (cuidado personal, actividades cotidianas, dolor o malestar y ansiedad o depresión).

Por último, en relación al número de toxicidades por ciclo, resulta significativa la diferencia de calidad de vida entre aquellas pacientes que padecen 5 o menos toxicidades y las que presentan más de 6, por ciclo de quimioterapia. Sin embargo, no parece significativo, en cuanto a la calidad de vida, la diferencia entre presentar de 6 a 10 toxicidades o a presentar más de 10 toxicidades.

Así mismo, resulta un impacto negativo sobre la calidad de vida el paso del primer ciclo al segundo ciclo de quimioterapia durante el cual la paciente sufre un aumento mayor en el número de toxicidades de forma significativa lo cual repercute en su calidad de vida.

Influencia de la relación médico-paciente, sentido de coherencia y el optimismo en la calidad de vida de la paciente con cáncer de mama.

En cuanto al sentido de coherencia, parece estar relacionado de manera negativa con los antecedentes familiares de cáncer de mama. Sin embargo, no parece estar influenciado por la edad, el estado civil, el tener o no hijos y el hábitat de residencia. En cambio, sí puede verse mermado por el mayor número de toxicidades que sufra la paciente en un ciclo de quimioterapia.

Del mismo modo, el optimismo no parece estar relacionado con la edad, el estado civil, el hábitat de residencia o los antecedentes familiares. Sin embargo, muestra una tendencia positiva para aquellas pacientes que tienen hijos. Cuando se relaciona el número de toxicidades por paciente, se observa una mayor influencia sobre el optimismo en aquellas pacientes que sufren 5 o menos toxicidades frente a aquellas con un mayor número de toxicidades por ciclo.

Así mismo, cabe destacar cómo la edad de 50 años o superior, el no tener pareja y el residir en un ámbito rural se relaciona con mayores niveles de pesimismo. En cambio, no influye tener o no hijos o antecedentes familiares de cáncer de mama. Finalmente, existe una relación estadísticamente significativa cuando se relaciona pesimismo con el número de toxicidades de manera global. Concretamente, esta diferencia se debe a una mayor influencia de un número elevado de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

Además, los resultados del estudio muestran una relación directa entre optimismo y todas las demás variables estudiadas (calidad de vida relacionada con la salud, estado general de salud, sentido de coherencia y relación médico-paciente) a excepción de pesimismo cuya relación es significativa pero inversa.

El sentido de coherencia muestra una relación positiva con optimismo y calidad de vida relacionada con la salud y una relación negativa con pesimismo. A su vez, el estado general de salud se ve afectado de forma directa por optimismo y relación médico-paciente.

Por otro lado, la calidad de vida relacionada con la salud se ve influenciada de manera positiva por el estado general de salud, sentido de coherencia y optimismo.

En cuanto a la relación médico-paciente se ve influenciada por distintas variables entre las que destaca la edad, el tener o no hijos, el hábitat y los antecedentes familiares de cáncer de mama. En cambio, no existe relación con el estado civil. En cuanto al número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia, se observa una mayor relación médico-paciente entre aquellas pacientes que presentan 5 o menos toxicidades frente a las que sufren más de 5 toxicidades. Por último, se relaciona de manera positiva el estado general de salud y el optimismo con la relación médico-paciente.

Por último, el modelo de relación multivariante, realizado en este estudio, muestra una red de relaciones complejas entre los distintos constructos analizados a la hora de intentar explicar la calidad de vida relacionada con la salud. De este modo, se ha contrastado la importancia de estudiar los aspectos psicológicos en pacientes con cáncer de mama, al igual que intentar paliar la sintomatología adversa y el fomento de una buena relación médico-paciente, lo que contribuiría a mejores niveles de calidad de vida.

Discusión

Los tratamientos quimioterápicos están relacionados con toxicidades importantes que deben ser vigiladas estrechamente por el médico en cada una de las visitas del paciente a la consulta antes de la administración del siguiente ciclo de quimioterapia, de una manera similar a la recogida de toxicidades en el contexto de un ensayo clínico. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, el bajo interés del médico en los aspectos de seguridad y la asunción por parte del paciente que las toxicidades son inevitables e intrínsecas al tratamiento, hacen que la recogida de las reacciones adversas no hematológicas deba realizarse generalmente con cierta rapidez y, en muchos casos, la información recogida resulta incompleta.

Este estudio ha demostrado que, aunque la recogida de estas toxicidades es una práctica habitual, rara vez es exhaustiva, con diferencias significativas en la percepción médico-paciente de las reacciones adversas no hematológicas experimentadas durante los ciclos de quimioterapia y con la consiguiente afectación en la calidad de vida relacionada con la salud de la propia paciente.

A pesar de existir un moderado conocimiento general en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con el esquema de tratamiento TEC por parte de los oncólogos, resulta necesario profundizar más en determinadas toxicidades

que se alejan de la realidad percibida por las pacientes con cáncer de mama. Así mismo, se considera recomendable una mayor concienciación sobre la sintomatología adversa relacionada con el esquema TEC y, en general, con el resto de tratamientos oncológicos, con el fin de mejorar la sensibilidad y el conocimiento por parte de los oncólogos, así como evitar la variabilidad existente entre los diferentes expertos en esta materia.

A pesar de que en este estudio el grado de acuerdo global resultó por encima del 60% estuvo basado en la ausencia de los síntomas. En cambio, el grado de acuerdo en presencia no superó el 12% incluso resultó nulo en pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico.

No sólo se han encontrado diferencias en cuanto a la presencia de toxicidad, sino también en términos de la gravedad percibida de esas toxicidades. En general, el oncólogo suele considerar las toxicidades con un menor nivel de gravedad que el percibido por la paciente, lo que puede suponer un riesgo añadido en la aceptación del tratamiento.

Por otro lado, resulta importante destacar el alto número de toxicidades que sufren las pacientes de este estudio, por ciclo de quimioterapia, entre 6 y 10 toxicidades. La razón de esta situación puede deberse a la estrecha relación que existe entre ciertas toxicidades para manifestarse en su conjunto como les sucede a disgeusia, astenia, dolor en articulaciones y dolor muscular.

Además, se distingue un incremento destacado del primer ciclo al segundo con respecto al número de toxicidades que, a su vez coincide con una mayor repercusión negativa sobre la calidad de vida. En cambio, existe una ligera estabilización en el resto de los ciclos consecutivos.

En cuanto a la información recogida directamente de la paciente, se observan situaciones en las que se podrían poner en práctica intervenciones para tratar o reducir las reacciones adversas. Dentro de estas actuaciones destacan dos líneas fundamentales. Por un lado, la recogida mediante autoinforme de los eventos adversos por parte de la paciente en la sala de espera del Servicio de Oncología Médica. Por otro lado, labores de concienciación de la importancia de la recogida de esta información al personal del servicio del paciente oncológico, resaltando la importancia que tienen dichas reacciones adversas sobre la calidad de vida de la paciente.

Así mismo, adquiere una especial importancia el papel del farmacéutico en Hospital de Día como integrante del equipo multidisciplinar que acompaña al paciente durante la evolución de su tratamiento. La atención farmacéutica ofrecería al paciente oncológico una confianza y seguridad con respecto a los tratamientos que se administran así como a la medicación relativa a otras patologías (antihipertensivos, antidiabéticos...) y sus interacciones a través de la conciliación de la medicación.

En cuanto al análisis de la calidad de vida, los resultados de este estudio ponen de manifiesto la repercusión negativa de toxicidades como náuseas, disgeusia, neuropatía periférica, pérdida del apetito, mialgia y edema periférico. Sus repercusiones son, además de disminuir la calidad de vida (dato que se corrobora en este estudio), un aumento de dependencia de cuidados por familiares o cuidadores, aumento del estado de inmunosupresión que se asocia al riesgo de complicaciones infecciosas. Es razonable concluir que todo ello afectará psicológicamente a la paciente oncológica.

Además, el modelo de relación multivariante corrobora con los resultados de otras investigaciones la implicación directa del sentido de coherencia sobre la calidad de vida pero añade el número de reacciones adversas como un nuevo indicador, hasta entonces no demostrado, que supone prácticamente la misma repercusión sobre la calidad de vida de estas pacientes pero en sentido inverso. Así mismo, de manera indirecta estarían implicados el resto de constructos como pesimismo y optimismo y relación médico-paciente.

De todo ello, se puede concluir que para mejorar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama, sería necesario repercutir sobre el número de reacciones adversas implicadas en el tratamiento quimioterápico así como en el sentido de coherencia. Para ello, se propone incidir sobre la calidad de una buena relación médico-paciente y la importancia del apoyo psicosocial para la mejora del optimismo con el detrimento del pesimismo.

Con respecto a las limitaciones de este estudio, se debe considerar que se trataba de un único centro de estudio y por tanto, existe la posibilidad de que la población de estudio fue objeto de un sesgo común.

Además, el cuestionario se llevó a cabo al azar en uno de los seis ciclos

de la pauta de tratamiento, que no necesariamente se corresponden con el ciclo en el que la paciente sufrió más toxicidad. Del mismo modo, el número de pacientes entrevistadas en cada ciclo no fue homogéneo debido a que la aleatorización no se controló. La ausencia en la muestra de pacientes sometidos a su sexto ciclo de tratamiento puede ser debido a la pérdida durante el seguimiento después de recibir el último ciclo de quimioterapia.

Así mismo, el oncólogo fue siempre el mismo durante el desarrollo de este estudio, lo cual conlleva una ventaja al disminuir posibles sesgos de variabilidad. En cambio, cuando se trata de generalizar a la práctica clínica del resto de oncólogos, puede suponer una limitación. No obstante, el estudio previo que se realizó a 11 oncólogos especialistas en cáncer de mama, donde se percibe una infraestimación de la sintomatología adversa, hace suponer que puede existir una situación similar.

Además, dado que se trataba de un estudio observacional con un diseño transversal, no puede establecerse relaciones de causalidad, tan sólo se puede referir a la correlación entre variables.

Por todo ello, serían necesarios más estudios en esta línea de investigación para corroborar los resultados y conclusiones de este estudio.

Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios en la práctica clínica que comparen las reacciones adversas percibidas por el paciente y el oncólogo y su impacto en la calidad de vida, siendo un área interesante que podría conducir a mejoras en la atención integral del paciente con cáncer.

Concretamente, en este estudio se propone un cuestionario auto-administrado para la paciente con cáncer de mama, que esté en tratamiento con el esquema TEC, para que pueda responder sobre las toxicidades que ha podido padecer durante los 21 días que dura cada ciclo de quimioterapia. El oncólogo recibiría una información más completa y detallada sobre la toxicidad que ha padecido la paciente en los 21 días que separan los distintos ciclos y por ello, supliría la ausencia de conocimiento por parte del oncólogo sobre su calidad de vida. Así mismo, este cuestionario supondría una mayor sensación de acogimiento y participación para la paciente que se encuentra en un momento que necesita, más que en ningún otro momento, un apoyo por parte de todos los profesionales sanitarios relacionados con el campo de la oncología.

Conclusiones

En general, los resultados de este estudio mostraron que existe un margen de mejora en el proceso de atención al paciente oncológico (más específicamente en las personas afectadas por el cáncer de mama). Estas mejoras incluyen la necesidad de tomar mayor conciencia de las reacciones adversas no hematológicas, la incorporación de medidas de información de las pacientes con el fin de obtener documentación más detallada de los síntomas asociados con el tratamiento prescrito.

Se espera que esta mejora sea de gran utilidad para sistematizar la recogida de estas reacciones adversas, que luego se tendrá en cuenta a la hora de dosificar los tratamientos quimioterápicos. De esta manera, el oncólogo será capaz de rentabilizar la información obtenida durante la consulta con la paciente y la paciente se implicará activamente no sólo en la evolución de su enfermedad sino además, en la eficacia del tratamiento.

I. Índice de abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CTC: Criterios Comunes de Toxicidad

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

FAC: Fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida

FEC: Fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

G-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

GRRs: Generalized Resistance Resources

HER2: Receptor 2 de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano

IASP: International Association for the Study of Pain

LOT-R: Life Orientation Test Revised

NCI: National Cancer Institute

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

RAE: Real Academia Española

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

RE: Receptores Estrogénicos

RP: Receptores Progestagénos

SG: Supervivencia Global

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad

SOC: Sense of Coherence

TAC: Docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida

TEC: Docetaxel, epirubicina, ciclofosfamida

UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

ZGQ: Zona Gatillo Quimiorreceptora

II. Índice de tablas

Tabla 1. Tratamiento recomendado en cáncer de mama con ganglios axilares negativos.

Tabla 2. Tratamiento recomendado en cáncer de mama con ganglios axilares positivos.

Tabla 3. Tratamiento neoadyuvante recomendado en cáncer de mama.

Tabla 4. Clasificación NCI en función de la gravedad de náuseas y vómitos.

Tabla 5. Clasificación NCI en función de la gravedad de diarrea.

Tabla 6. Clasificación NCI en función de la gravedad de estreñimiento.

Tabla 7. Clasificación NCI en función de la gravedad de mucositis.

Tabla 8. Clasificación NCI en función de la gravedad de pérdida del apetito y disgeusia.

Tabla 9. Clasificación NCI en función de la gravedad de reacción cutánea en manos y/o pies.

Tabla 10. Clasificación NCI en función de la gravedad de neuropatía periférica.

Tabla 11. Clasificación NCI en función de la gravedad de dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor en articulaciones y dolor muscular.

Tabla 12. Clasificación NCI en función de la gravedad de astenia.

Tabla 13. Clasificación NCI en función de la gravedad de alteración en uñas y conjuntivitis.

Tabla 14. Dosificación del esquema TEC.

Tabla 15. Pauta antiemética para el esquema TEC.

Tabla 16. Evolución de esquemas de tratamiento para cáncer de mama (2011-2014).

Tabla 17. Principales toxicidades asociadas a docetaxel.

Tabla 18. Toxicidades grado 3/4 asociadas a docetaxel.

Tabla 19. Principales toxicidades asociadas a epirubicina.

Tabla 20. Toxicidades grado 3/4 asociadas a epirubicina.

Tabla 21. Principales toxicidades asociadas a ciclofosfamida.

Tabla 22. Toxicidades graves-infrecuentes asociadas a ciclofosfamida.

Tabla 23. Tabla comparativa de reacciones adversas frecuentes del esquema TEC.

Tabla 24. Descripción de la muestra en términos de edad y hábitat.

Tabla 25. Descripción de la muestra en términos de variables personales.

Tabla 26. Descripción de la muestra en términos de características del tratamiento.

Tabla 27. Grado de magnitud de los eventos adversos recogidos en CTCAE.

Tabla 28. Reacciones adversas percibidas por el oncólogo.

Tabla 29. Reacciones adversas percibidas por la paciente.

Tabla 30. Relación entre el número de toxicidades y ciclo de quimioterapia.

Tabla 31. Diferencias en la percepción de las reacciones adversas entre el oncólogo y la paciente.

Tabla 32. Percepción previa del oncólogo en la frecuencia de toxicidades asociadas al esquema TEC basada en su experiencia clínica.

Tabla 33. Calidad de vida relacionada con la salud en función del ciclo de quimioterapia.

Tabla 34. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en la población del estudio.

Tabla 35. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad gastrointestinal.

Tabla 36. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad gastrointestinal.

Tabla 37. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad dermatológica.

Tabla 38. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad dermatológica.

Tabla 39. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad neurológica.

Tabla 40. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad neurológica.

Tabla 41. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad relacionada con el dolor.

Tabla 42. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la

salud en función de los indicadores de toxicidad relacionada con el dolor.

Tabla 43. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad ocular.

Tabla 44. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad ocular.

Tabla 45. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de síntomas constitucionales.

Tabla 46. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de síntomas constitucionales.

Tabla 47. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad del sistema linfático.

Tabla 48. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad del sistema linfático.

Tabla 49. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función del número de toxicidades por paciente y ciclo.

Tabla 50. Número de toxicidades en función de la presencia de cada una de las toxicidades.

Tabla 51. Relación de CVRS con variables sociodemográficas.

Tabla 52. Relación de sentido de coherencia con variables sociodemográficas.

Tabla 53. Relación de sentido de coherencia con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

Tabla 54. Relación de optimismo con variables sociodemográficas.

Tabla 55. Relación de optimismo con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

Tabla 56. Relación de pesimismo con variables sociodemográficas.

Tabla 57. Relación de pesimismo con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

Tabla 58. Estadísticos de la relación médico-paciente en la población del estudio.

Tabla 59. Relación médico-paciente con variables sociodemográficas.

Tabla 60. Relación médico-paciente con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

Tabla 61. Índices de ajuste de los modelos multivariante contrastados.

III. Índice de figuras

Figura 1. Estructura de los lóbulos y conductos dentro de la mama.

Figura 2. Estadio 0.

Figura 3. Estadio IA y IB.

Figura 4. Estadio IIA.

Figura 5. Estadio IIB.

Figura 6. Estadio IIIA.

Figura 7. Estadio IIIB.

Figura 8. Estadio IIIC.

Figura 9. Estadio IV.

IV. Índice de gráficas

Gráfica 1. Incidencia en mujeres en los tumores más frecuentes (España 2012).

Gráfica 2. Mortalidad en mujeres en los tumores más frecuentes (España 2012).

Gráfica 3. Modelo inicial de las relaciones entre SOC, número de síntomas y CVRS
sometido a contraste.

Gráfica 4. Modelo final de las relaciones entre SOC, número de síntomas y CVRS
sometido a contraste.

Sección I: Justificación Teórica

Capítulo 1: Cáncer de mama

Apartado 1.1

Fisiología de la mama

La mama de una mujer adulta se encuentra entre la 2º y la 6º costilla en el eje vertical y, entre el esternón y la línea media axilar en el eje horizontal. Está constituida por tres estructuras principales: piel, tejido subcutáneo y glándula mamaria.

Por un lado, la glándula mamaria tiene como principal función la producción y secreción de leche para la lactancia. La leche es producida en unas pequeñas glándulas que se agrupan para formar lobulillos y éstos, a su vez, constituirán los lóbulos, verdaderas unidades funcionales (Figura 1). Estas estructuras glandulares están conectadas por unos tubos denominados ductos que irán confluyendo en otros de mayor tamaño hasta desembocar en el pezón.

Por otro lado, entre el tejido glandular se encuentra el denominado estroma o tejido de sostén, constituido por grasa, tejido conectivo, nervios, vasos sanguíneos y linfáticos. Estos últimos constituyen el sistema de drenaje de la mama hasta los ganglios linfáticos que se encuentran en la axila, encima de la clavícula y en el pecho detrás del esternón.

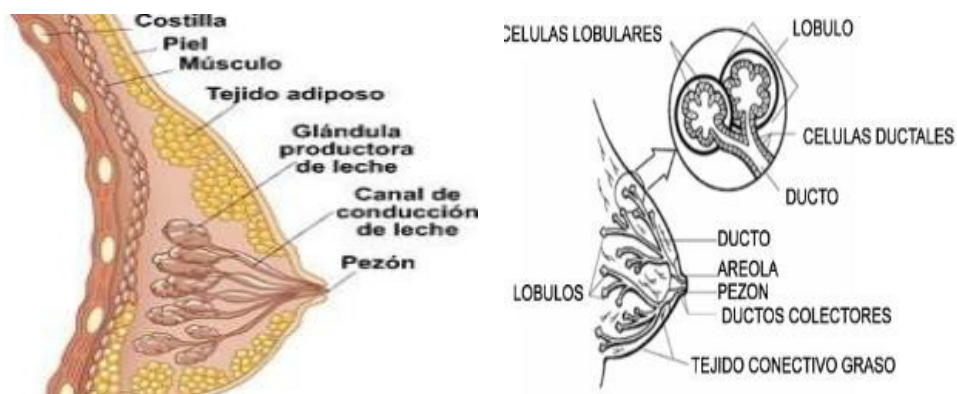


Figura 1. Estructura de los lóbulos y conductos dentro de la mama.

Apartado 1.2

Definición y tipos de cáncer de mama

El término “cáncer de mama” hace referencia a un tumor maligno desarrollado a partir de células mamarias. Aproximadamente el 75% de todos los casos de cáncer de mama comienza en las células que recubren internamente los conductos de la leche y se denomina carcinoma ductal. Por el contrario, el cáncer que comienza en los lobulillos se conoce como carcinoma lobular. Con menos frecuencia, el cáncer de mama puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama.

La mama de una mujer pasa por diferentes fases dependiendo del estado hormonal: durante el embarazo y la lactancia, la mayor parte del tejido mamario es glandular, el resto del tiempo predomina el estroma. Tras la menopausia hay una disminución del tejido glandular y persistencia de los ductos, lo que justifica la incidencia de cáncer de mama en esas edades.

El cáncer de mama suele estar formado por tumores sólidos. Existen distintos tipos de cáncer de mama. La clasificación histopatológica propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la divide en los siguientes tipos:

I. Tumores epiteliales

A. Malignos

1. No invasivos

- a) Carcinoma ductal “in situ” o intraductal
- b) Carcinoma lobular “in situ”

2. Invasivos

- a) Carcinoma ductal invasivo
- b) Carcinoma ductal invasivo con predominio de componente intraductal
- c) Carcinoma lobular invasivo
- d) Carcinoma mucinoso
- e) Carcinoma medular
- f) Carcinoma papilar
- g) Carcinoma tubular
- h) Carcinoma adenoide quístico i)
Carcinoma secretorio (Juvenil) j)
Carcinoma apocrino

- k) Carcinoma con metaplasia:
 - De tipo escamoso
 - De tipo fusocelular
 - De tipo cartilaginoso y óseo
 - De tipo mixto

3. Otros tipos

- a) Enfermedad de Paget del pezón

II. Tumores mixtos epiteliales y de tejido conectivo

- A. Fibroadenoma
- B. Tumor Phyllodes
- C. Carcinosarcoma

III. Tumores varios

- A. Tumores de tejidos blandos
- B. Tumores de piel
- C. Tumores de origen hematopoyético y linfóide

IV: Tumores no clasificados

A continuación se describen los tumores de mama más importantes.

El *carcinoma ductal in situ* o *carcinoma intraductal*, como su nombre indica, se refiere a un tumor que aparece dentro de los conductos de la mama, sin invasión de tejidos adyacentes normales. Se trata del tipo más común de cáncer de mama no invasivo representando aproximadamente el 15% de todos los cánceres de mama. Su incidencia ha aumentado en los últimos años. Con frecuencia este tipo de tumor es multicéntrico (varias lesiones en la misma mama) y bilateral (afectación de ambas mamas). Aunque en un principio este cáncer, al ser localizado, puede eliminarse con una intervención quirúrgica, las pacientes afectadas por este tipo de tumor pueden desarrollar un cáncer invasivo si no se tratan a tiempo.

El *carcinoma lobular in situ*, ocurre normalmente en mujeres premenopáusicas y, a diferencia del carcinoma ductal, no forma una masa palpable por lo que las mujeres no lo suelen detectar y se descubre accidentalmente. Hace años, el carcinoma lobular in situ se consideraba una lesión premaligna, sin embargo, en la actualidad se entiende como un marcador que identifica a mujeres con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo.

Aproximadamente el 90% de los cánceres invasivos provienen de tumores ductales y lobulares. De hecho, alrededor del 80 % de todos los casos de cáncer de mama son carcinomas ductales invasivos. En conjunto, “*carcinoma ductal invasivo*” hace referencia al cáncer que ha atravesado la pared del conducto lácteo y ha comenzado a invadir los tejidos de la mama. Con el tiempo, el carcinoma ductal invasivo puede propagarse hacia los ganglios linfáticos y posiblemente a otras áreas del cuerpo. Las pacientes que presentan otro tipo de cánceres invasivos menos comunes tienen un pronóstico algo mejor.

En cuanto al *carcinoma medular* representa entre el 3-5% de los tumores mamarios. Su apariencia es de aspecto agresivo pero, sin embargo, se caracteriza por presentar un buen pronóstico ya que el tumor crece lentamente y, por lo general, no se propaga fuera de la mama hacia los ganglios linfáticos.

En referencia al *carcinoma tubular*, que representa entre 1-2% de los cánceres de mama, tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal invasivo. En este tipo de cáncer, el tumor generalmente es pequeño y está formado por células con forma de tubo que son de bajo grado (es decir, que tienen una apariencia similar a las células normales sanas y suelen crecer lentamente).

Finalmente, la *enfermedad de Paget* consiste en una afectación de la piel del pezón y/o de la areola, asociada o no a un *carcinoma subyacente intraductal o invasivo*. La incidencia es baja (menos del 5% de los cánceres de mama). Se manifiesta como un eccema con descamación, eritema y, a veces, exudación. Con el tiempo se asocia prurito, hipersensibilidad y dolor. El pronóstico y el tratamiento de la enfermedad dependen del tipo de tumor subyacente.

Otra manera de clasificar los tipos de cáncer de mama es en función de la presencia de receptores hormonales en la célula tumoral, así como de la presencia o no de la proteína HER2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano). Se pueden considerar los siguientes grupos o tipos de cáncer de mama:

1.- Hormonales

Son tumores conocidos como hormonodependientes por presentar receptores hormonales positivos para estrógenos y progesterona. Son más frecuentes en mujeres postmenopáusicas y suponen alrededor del 65% de todos los cánceres de mama. La primera opción de tratamiento es la hormonoterapia, mientras que la quimioterapia se emplea para casos y situaciones particulares. Son los tumores de cáncer de mama con mejor pronóstico.

2.- HER2 positivos

Se caracterizan por presentar la proteína HER2 sobreexpresada en la célula tumoral y por ello, disponen de un arsenal terapéutico de fármacos dirigidos contra dicha proteína como trastuzumab (Herceptin®) y lapatinib (Tyverb®). Este tipo de tumores no presentan receptores para las hormonas (estrógenos o progesterona). Se estima una incidencia cercana al 25% de todos los cánceres de mama.

3.- Triples negativos

Este tipo de tumores se caracterizan por no poseer receptores para hormonas (estrógenos o progesterona) ni tener sobreexpresión de la proteína HER2 en las células tumorales. Su incidencia se estima en aproximadamente un 15% de todos los cánceres de mama. La única opción terapéutica es la quimioterapia.

4.- Triples positivos

Son tumores que disponen tanto de receptores positivos para hormonas (estrógenos y/o progesterona) como de la proteína HER2 sobreexpresada en la células tumorales. Suponen un 12% de los cánceres de mama. La opción terapéutica en estos casos sería tratamiento hormonal, así como el tratamiento contra la proteína HER2, además de la quimioterapia.

Apartado 1.3

Factores de riesgo en cáncer de mama

Un factor de riesgo es todo aquello que afecta a la probabilidad de que aparezca una enfermedad, como por ejemplo, el cáncer. Los distintos tipos de cáncer tienen distintos factores de riesgo. Sin embargo, los factores de riesgo no suministran toda la información. Si se tiene uno, o hasta varios factores de riesgo, no necesariamente significa que se padecerá la enfermedad. La mayoría de las mujeres que tienen uno o más factores de riesgo de cáncer de mama nunca padecen la enfermedad, mientras que muchas mujeres que la padecen no tienen factores de riesgo aparentes (excluyendo el ser mujer y de edad avanzada). Aun cuando una mujer con factores de riesgo padece cáncer de mama, resulta difícil saber cuánto pudieron haber contribuido estos factores.

Algunos factores de riesgo, como la edad o raza de una persona, no se pueden modificar. Otros están relacionados con factores cancerígenos ambientales o relacionados con conductas personales tales como el tabaco, el alcohol y la alimentación. Algunos tienen más influencia sobre el riesgo que otros, sin olvidar que el riesgo de cáncer de mama cambia con el transcurso del tiempo debido a factores como el envejecimiento o el estilo de vida. De cualquier manera, se han identificado una serie de factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida.

1. Factores de riesgo que no se pueden modificar.

Sexo. El hecho de ser mujer es el factor de riesgo principal del cáncer de mama. La proporción es de 100 a 1 para los hombres.

Edad. Las probabilidades de padecer cáncer de mama aumentan a medida que la mujer envejece. La mayoría de las mujeres tienen más de 50 años de edad cuando son diagnosticadas de cáncer de mama.

Raza y origen étnico. Si bien las mujeres de raza blanca tienen más posibilidades de desarrollar cáncer de mama, las mujeres de raza negra son más propensas a morir a causa de la enfermedad. Aún no están claros los motivos para las diferencias en la supervivencia y probablemente se vinculen con factores socioeconómicos y biológicos.

Antecedentes personales. Una mujer que ha padecido cáncer en una mama tiene una probabilidad del 1-2% por año de desarrollar un segundo cáncer en la otra mama (1).

Antecedentes familiares. Las mujeres que tienen un pariente en primer grado de consanguinidad (madre, hermana o hija) a la que se le ha diagnosticado cáncer de mama presentan un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. El tener más de un pariente en primer grado de consanguinidad con cáncer de mama aumenta aún más el riesgo de padecerlo, especialmente si es diagnosticado a una edad temprana, debido fundamentalmente a cambios genéticos hereditarios (1, 2).

Alteraciones genéticas. Los cambios en ciertos genes, como *BRCA1* o *BRCA2*, aumentan considerablemente el riesgo de cáncer de mama. En las familias en las que las mujeres han tenido la enfermedad, las pruebas pueden mostrar, en algunas ocasiones, la presencia de cambios genéticos específicos y poco comunes (2, 3).

Densidad de la mama. Las mujeres cuyas mamografías muestran zonas más grandes de tejido denso que las mamografías de mujeres de la misma edad tienen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama.

Exposición a estrógenos y progesterona. El estrógeno y la progesterona son hormonas femeninas que controlan el desarrollo de las características sexuales secundarias (desarrollo de las mamas) y del embarazo. La producción de estrógeno y progesterona disminuyen en la menopausia. La exposición prolongada a estas hormonas aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por ello, las mujeres que comienzan a menstruar antes de los 11 ó 12 años y aquellas que llegan a la menopausia después de los 55 años tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama porque las células mamarias están expuestas al estrógeno y a la progesterona durante un tiempo más prolongado.

2. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida.

No tener hijos o tenerlos a una edad mayor en la vida. Las mujeres que tuvieron su primer embarazo después de los 35 años o las que nunca tuvieron un embarazo a término corren más riesgo de desarrollar cáncer de mama. El embarazo puede actuar como protección contra el cáncer de mama porque empuja a las células mamarias hacia la última fase de maduración. Además, el embarazo reduce el número total de ciclos menstruales en la vida de una mujer, lo cual puede ser una razón de este efecto (4).

Evitar la lactancia. Algunos estudios indican que la lactancia reduce ligeramente el riesgo del cáncer de mama, especialmente si el periodo de lactancia es de 1 a 2 años. La razón pudiera ser que la lactancia, al igual que el embarazo, disminuye el número total de periodos menstruales y por tanto, de exposición a hormonas.

Terapia de reemplazo hormonal posterior a la menopausia. El uso prolongado (varios años o más) de la terapia de reemplazo hormonal (posterior a la menopausia) aumenta el riesgo de que una mujer padezca cáncer de mama (5-7). De hecho, el número de diagnósticos nuevos de cáncer de mama se ha ido reduciendo al disminuir la cantidad de mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal (8).

Anticonceptivos orales. Algunos estudios (9, 10) sugieren que los anticonceptivos orales aumentan levemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama, mientras que otros estudios (11) no han demostrado dicha relación. Las mujeres que dejaron de usar los anticonceptivos orales hace más de 10 años no parecen tener aumento del riesgo de padecer cáncer de mama. De todos modos, este tema aún es objeto de investigación (12).

Sobrepeso. Las mujeres posmenopáusicas obesas tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que las que no lo son (4).

Falta de ejercicio. El ejercicio disminuye los niveles de hormonas, altera el metabolismo y mejora el sistema inmunitario; por ello, se asocia con un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama. En otras palabras, la falta de ejercicio puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Alcohol. Beber dos o más bebidas alcohólicas (que incluyen cerveza, vino y licor) por día aumenta el riesgo de cáncer de mama (4).

Estrés, depresión y ansiedad. Hoy día es habitual vivir rodeado de estrés, tensión nerviosa, ansiedad, depresión, temores, angustias y preocupaciones constantes. Todas las cargas emocionales negativas pueden contribuir a la aparición de cáncer. Se ha observado que años después de grandes problemas familiares, depresiones profundas, pérdidas o separaciones de seres queridos, muchas personas han sido diagnosticadas de cáncer sin otras causas aparentes. El estrés puede influir en el origen del cáncer tanto de una forma indirecta, a través del sistema inmunitario, (dado que reduce el número y la actividad de las células NK, Natural Killer, que se encargarían de identificar y destruir las células tumorales en el momento de su aparición) como de una forma directa, mediante algunos mecanismos que podrían tener un papel más específico en el inicio del cáncer tales como son la reparación del ADN dañado y la apoptosis (o muerte celular) (13).

Radiación. Las dosis altas de radiación ionizante (por ejemplo, proveniente de radiografías o cabinas de bronceado) pueden aumentar el riesgo de la mujer de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, la cantidad mínima de radiación que recibe una mujer durante la mamografía anual no se ha asociado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Apartado 1.4

Estadíaaje del cáncer de mama

La etapa de un cáncer de mama puede determinarse en base a los resultados del examen físico, de la biopsia y de los estudios por imágenes (*etapa clínica*) o añadiendo también los resultados de la cirugía (*etapa patológica*). Las etapas patológicas son probablemente más precisas que las etapas clínicas, ya que permiten al médico obtener una impresión directa de la extensión del cáncer.

Sistema TNM de American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Un sistema de estadificación es una manera estandarizada que se utiliza para resumir la información sobre cuánto se ha propagado un cáncer. El sistema más comúnmente usado para describir las etapas del cáncer de mama es el sistema TNM del AJCC realizado en colaboración con la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (14).

Este sistema de estadificación TNM clasifica los cánceres según las categorías T, N y M:

- La letra T seguida de un número del 0 al 4 describe el tamaño del tumor y su propagación a la piel o a la pared torácica debajo de la mama. Los números T mayores indican un tumor más grande y/o una propagación más extensa a los tejidos adyacentes a la mama.
- La letra N seguida de un número del 0 al 3 indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos vecinos a la mama y, de ser así, cuántos ganglios linfáticos se encuentran afectados.
- La letra M seguida de un número del 0 al 1 indica si el cáncer se ha propagado o no a los órganos distantes (por ejemplo, los pulmones o los huesos).

Agrupación de los estadios del cáncer

La situación clínica del cáncer de mama (localizado, localmente localizado y metastásico) puede clasificarse en estadios según el sistema internacional TNM. Esta clasificación es la base sobre la que se asienta el pronóstico en el cáncer de mama. En el cáncer de mama existen 5 estadios (del 0 al IV).

Estadio 0

Enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y no se ha diseminado al tejido circundante de la mama. Son lesiones premalignas. También se denomina cáncer no invasivo o carcinoma in situ.

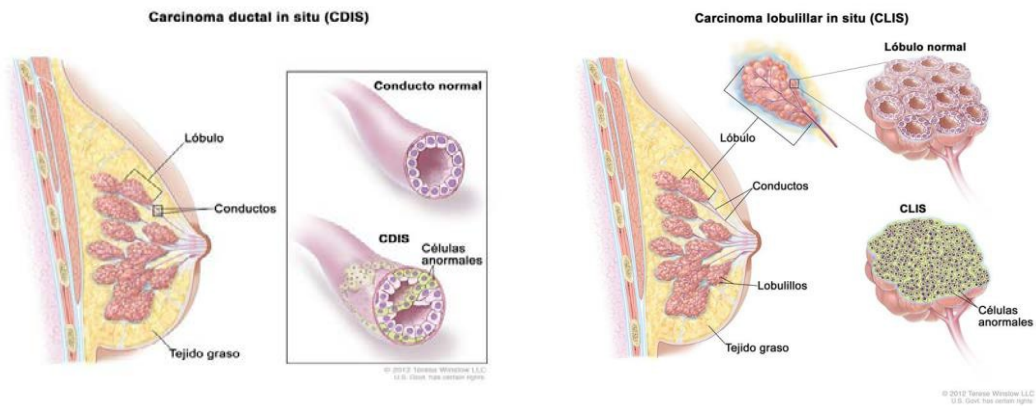


Figura 2. Estadio 0.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

Estadio I

En el estadio I, el cáncer ya se ha formado.

- **Estadio IA:** El tumor mide 2 centímetros o menos, y no se ha diseminado fuera de la mama.
- **Estadio IB:** Presencia de pequeños racimos de células de cáncer de mama (mayores de 0.2 milímetros, pero no mayores de 2 milímetros) en los ganglios linfáticos, además de una de las siguientes situaciones:
 - No se encuentra un tumor en la mama.
 - El tumor mide 2 centímetros o menos.

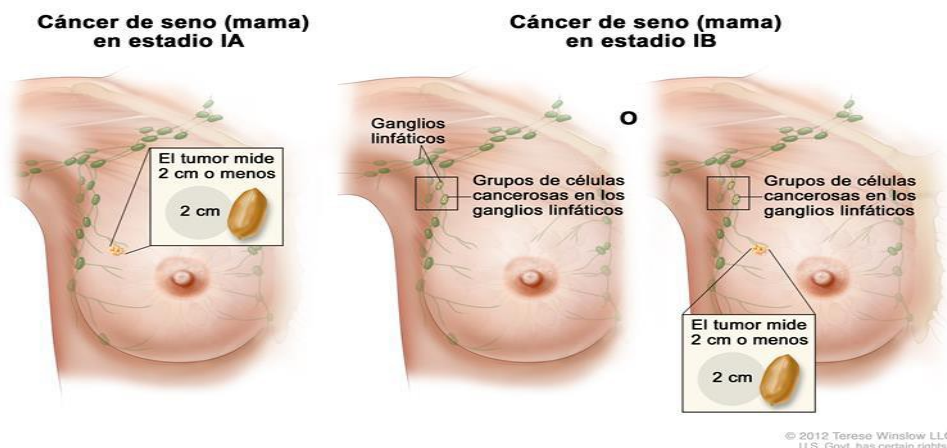


Figura 3. Estadio IA y IB.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

Estadio II

El estadio II se divide en los estadios IIA y IIB.

- **Estadio IIA**. Cualquiera de estas condiciones:
 - No se encuentra tumor en la mama, o el tumor mide 2 centímetros o menos. El cáncer (que mide más de 2 milímetros) se localiza en 1-3 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios linfáticos cerca del esternón (se encuentra durante una biopsia de ganglio linfático centinela).
 - El tumor mide más de 2 centímetros, pero no más de 5 centímetros. El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.

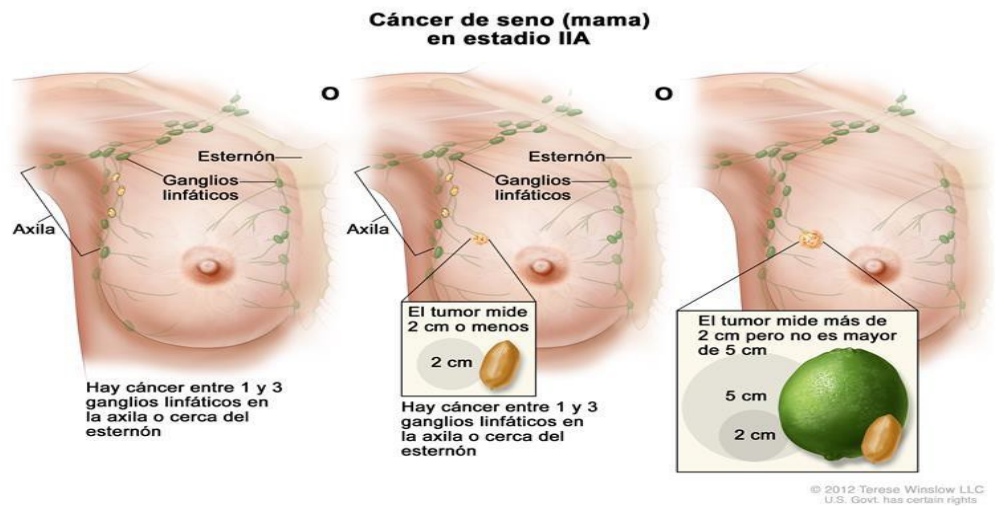


Figura 4. Estadio IIA.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

- **Estadio IIB.** Cualquiera de estas condiciones:
 - Mide más de 2 centímetros, pero no más de 5 centímetros. Se encuentran pequeños racimos de células de cáncer de mama en los ganglios linfáticos (mayores de 0.2 milímetros pero no mayores de 2 milímetros).
 - Mide más de 2 centímetros pero menos de 5 centímetros. El cáncer se ha diseminado a 1-3 ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos cerca del esternón (se encuentran durante una biopsia de ganglio linfático centinela).
 - Mide más de 5 centímetros, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.

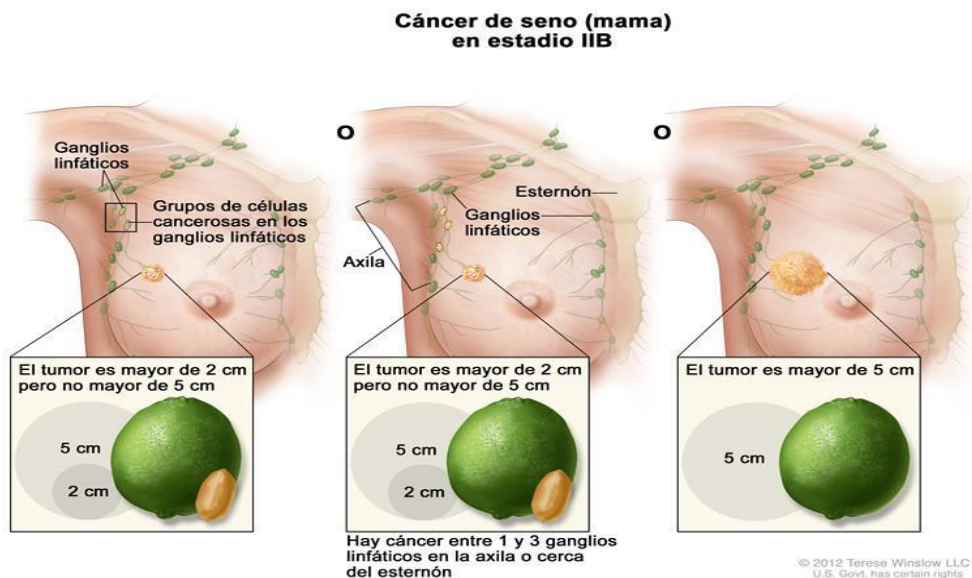


Figura 5. Estadio IIB.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

Estadio III

El estadio III se divide en los estadios III-A, III-B y III-C.

- **Estadio III-A.** Cualquiera de estas condiciones:
 - No se encuentra tumor en la mama o el tumor puede ser de cualquier tamaño. Se encuentra cáncer en 4-9 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios linfáticos cerca del esternón (se encuentran durante pruebas con imágenes o un examen físico).
 - El tumor mide más de 5 centímetros. Se encuentran pequeños racimos de células de cáncer de mama (miden más de 0.2 milímetros pero menos de 2 milímetros) en los ganglios linfáticos.

- El tumor mide más de 5 centímetros. El cáncer se ha diseminado a 1-3 ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos cerca del esternón (se encuentran durante una biopsia de ganglio linfático centinela).

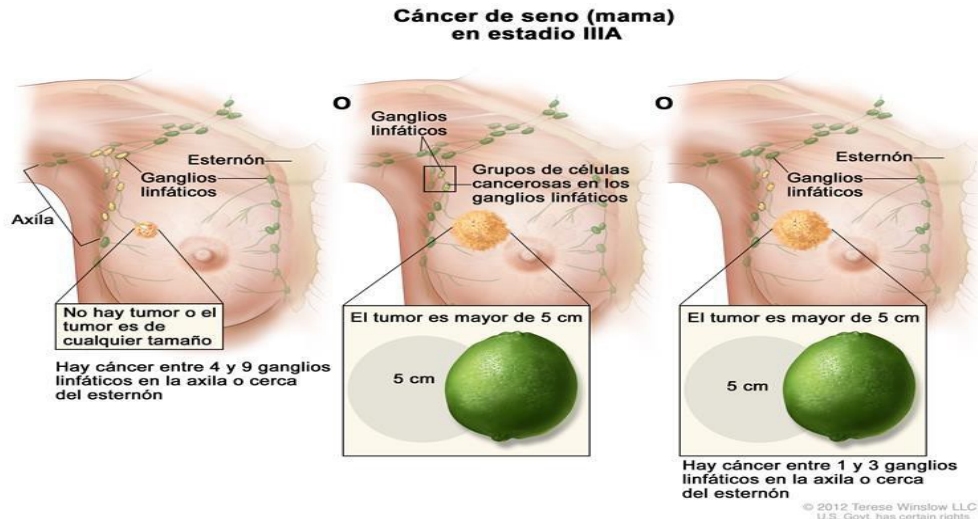


Figura 6. Estadio IIIA.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

- Estadio III-B.

En el estadio IIIB, el tumor puede tener cualquier tamaño y el cáncer se ha diseminado hasta la pared torácica o la piel de la mama y ha producido inflamación o úlcera. El cáncer también se puede haber diseminado hasta:

- No más de 9 ganglios linfáticos axilares; o
- Los ganglios linfáticos cerca del esternón.

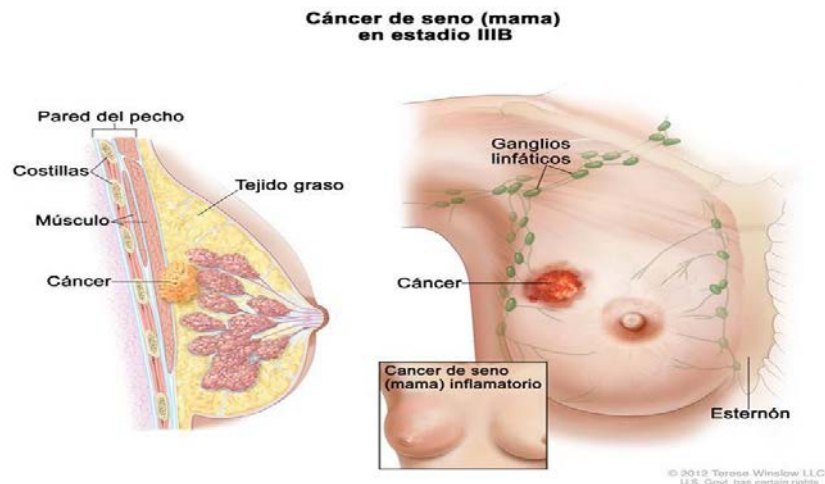


Figura 7. Estadio IIIB.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

- Estadio III-C.

En el estadio IIIC, no se encuentra un tumor en la mama o el tumor puede tener cualquier tamaño. El cáncer se ha podido diseminar hasta la piel de la mama y causar inflamación o una úlcera, o hasta la pared torácica. El tumor también se ha diseminado hasta:

- Diez o más ganglios linfáticos axilares; o
- Ganglios linfáticos por encima o debajo de la clavícula; o
- Ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos cerca del esternón.

Para fines de tratamiento el cáncer de mama en estadio IIIC se divide en operable e inoperable.

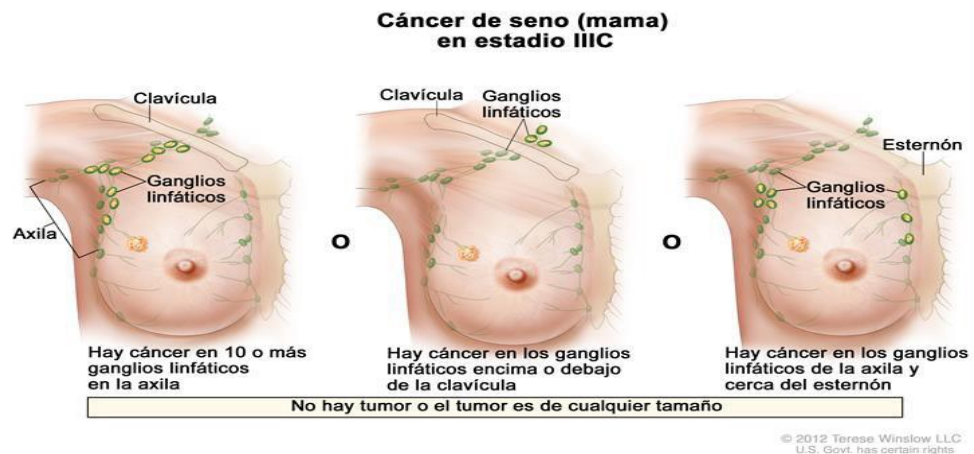


Figura 8. Estadio IIIC.

Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

Estadio IV (metastásico)

El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a sitios distantes del cuerpo, generalmente huesos, pulmones o hígado o pared torácica. Se observa diseminación de cáncer metastásico en el momento de realizar el primer diagnóstico de cáncer en alrededor del 5% al 6% de los casos. La mayoría de las veces, el cáncer de mama metastásico es el resultado de una recurrencia que se produce muchos meses o años después del diagnóstico y el tratamiento del cáncer original.

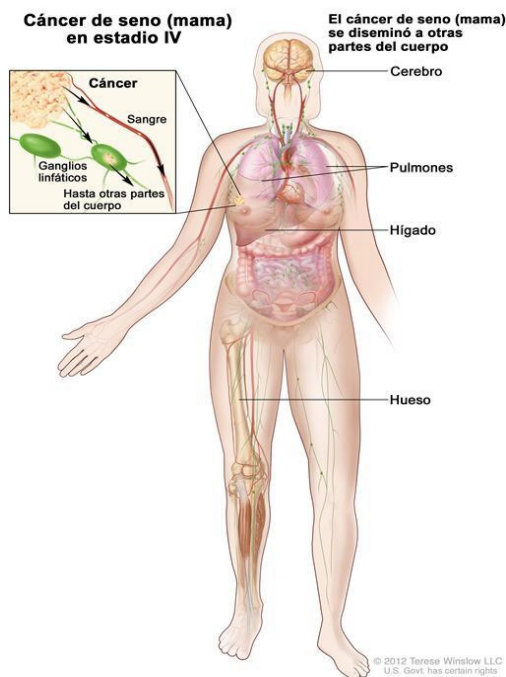


Figura 9. Estadio IV.

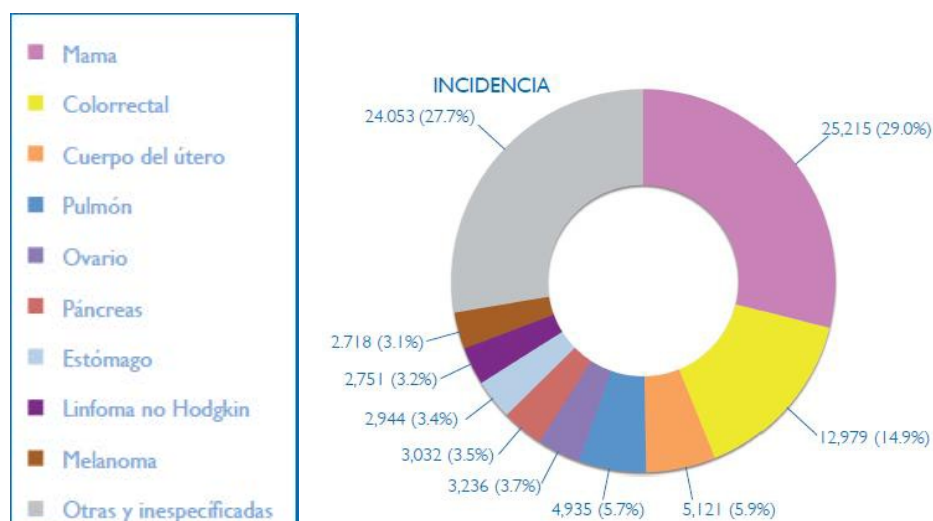
Fuente: Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights.

Apartado 1.5

Panorama actual y epidemiología

El cáncer de la mama, se ha convertido en una enfermedad de importancia creciente en todo el mundo constituyendo un problema sanitario a nivel mundial. Se trata del tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres (15).

La Gráfica 1 refleja la incidencia del cáncer en mujeres durante el año 2012 en España. Con respecto al cáncer de mama, se diagnostican unos 26.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país (16). La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años. La incidencia en España es media, similar al resto de países de Europa Mediterránea, Centroeuropeos, Portugal e Irlanda. En cambio, es menor que la de Estados Unidos y Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza.



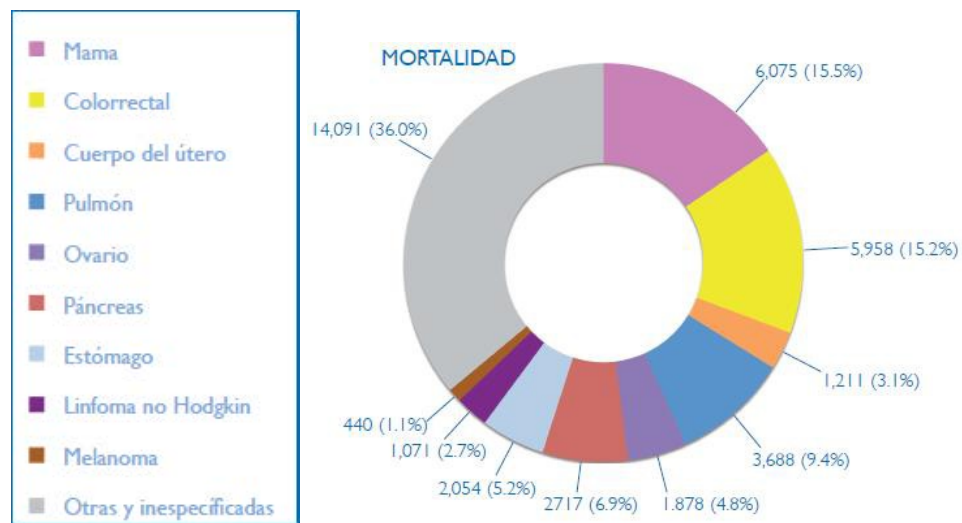
Gráfica 1. Incidencia en mujeres en los tumores más frecuentes (España 2012).

Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2014.

Extraído de Ferlay et al 2012.

El cáncer de mama fue la causa de 411.000 muertes en todo el mundo en el año 2012, siendo la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres (14% del total de fallecimientos por tumores malignos).

En España fallecen unas 6000 mujeres al año por cáncer de mama (6075 mujeres en el año 2012) lo que representa el 15.5% (Gráfica 2) de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en nuestro país, y el 3.3% del total de muertes entre las mujeres. La edad media de fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años.



Gráfica 2. Mortalidad en mujeres en los tumores más frecuentes (España 2012).

Fuente: Fuente: Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2014.
Extraído de Ferlay et al 2012.

En las últimas décadas la incidencia ha aumentado como consecuencia de los cambios en los factores de riesgo, el envejecimiento de la población y los programas de cribado (17, 18). Asimismo, la mortalidad presenta una tendencia a la baja, atribuible a la combinación del cribado y a la mejora de los servicios sanitarios y de los tratamientos. Estas diferencias entre incidencia y mortalidad hacen que la supervivencia sea cada vez más elevada.

Cada año se dispone de mayor información para diagnosticar precozmente y tratar el cáncer de mama, lo que ha permitido que la supervivencia global a 5 años para el cáncer de mama en España haya aumentado del 82.8% al 87% durante los últimos años, por encima de la media europea (19, 20).

El estudio epidemiológico de El Álamo III proporciona datos de supervivencia global por etapa al momento del diagnóstico de cáncer de mama en España. Un año de supervivencia fue de 99.7%, 99.1%, 96.1% y 74.9% en las pacientes diagnosticadas en estadio I, II III y IV en el momento del diagnóstico, respectivamente. Estas proporciones se redujeron a 98.6%, 93.7%, 85.5% y 46.9% a los tres años y el 96.5%, 88.9%, 74.8% y 29.2% a los cinco años; respectivamente (19).

Apartado 1.6

Tratamiento del cáncer de mama

Es conocido el gran avance existente en los últimos años en relación al desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de mama (nuevas hormonas, anticuerpos monoclonales, nuevos citostáticos, etc), así como la generalización en la aplicación de los tratamientos establecidos.

Teniendo en cuenta el tamaño del tumor, el grado de diseminación, y otras características, así como la preferencia de la paciente, el tratamiento generalmente consiste en una tumorectomía (extirpación quirúrgica del tumor y el tejido circundante) o mastectomía (extirpación quirúrgica de la mama) además del tratamiento hormonal y/o quimioterápico. Varios estudios (21, 22) han demostrado que para las mujeres cuyo cáncer no se ha diseminado a la piel, la pared torácica o a los órganos distantes, la supervivencia a largo plazo para la tumorectomía más radioterapia es similar a la de la mastectomía.

Los tratamientos pueden ser clasificados en grupos amplios, basándose en cómo funcionan y cuándo son usados.

- Terapia local y terapia sistémica

La terapia local tiene como objetivo tratar un tumor en un lugar específico, sin afectar el resto del cuerpo. La cirugía y la radioterapia son ejemplos de terapias locales.

La terapia sistémica se refiere a medicamentos que se administran por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas en cualquier lugar del cuerpo. La quimioterapia, la terapia hormonal y la terapia dirigida son terapias sistémicas.

- Terapia adyuvante y terapia neoadyuvante

A los pacientes a quienes no se les detecta cáncer después de la cirugía a menudo se les administra tratamiento adicional para ayudar a evitar que el cáncer regrese. A esto se le conoce como *terapia adyuvante*. En las etapas tempranas de cáncer de mama, las células cancerosas se pueden desprender del tumor primario de la mama y comenzar a propagarse. Estas células no se pueden palpar en un examen físico ni ver en las radiografías o en otros estudios por imágenes, y no causan síntomas. Sin embargo, pueden establecer tumores nuevos en los tejidos adyacentes, otros órganos y en los huesos. El objetivo de la terapia adyuvante es destruir estas células ocultas. Tanto la terapia sistémica (quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida) como la radiación se pueden usar como terapia adyuvante.

Algunas pacientes reciben tratamiento, como la quimioterapia antes de la cirugía. El objetivo de este tratamiento es reducir el tamaño del tumor para que se pueda llevar a cabo una operación menos extensa. A esto se le llama *terapia neoadyuvante*.

A continuación, se resumen las pautas a seguir cuando una paciente se diagnostica de cáncer de mama.

1. Indicaciones de tratamiento adyuvante sistémico.

A. Ganglios axilares negativos: Tratamiento recomendado

Tabla 1. Tratamiento recomendado en cáncer de mama con ganglios axilares negativos.

HR+	HER2+	HT, QT + HT + Tzb
HR+	HER2-	HT, QT + HT
HR-	HER2+	QT + Tzb
HR-	HER2-	QT

HR+: Receptores hormonales; HER2+: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HT: Hormonoterapia; QT: Quimioterapia (antraciclinas, taxanos ó ambos); Tzb: Trastuzumab.

Las pacientes con tumores mayores de 1 cm de diámetro son candidatas a recibir quimioterapia adyuvante teniendo en cuenta otras características desfavorables (grado histológico alto, HER2+, receptores de estrógenos (RE) -, receptores de progestágenos (RP) - ó < 40 años).

B. Ganglios axilares positivos: Tratamiento recomendado

Tabla 2. Tratamiento recomendado en cáncer de mama con ganglios axilares positivos.

HR+	HER2+	QT + HT + Tzb
HR+	HER2-	HT, QT + HT
HR-	HER2+	QT + Tzb
HR-	HER2-	QT

HR+: Receptores hormonales; HER2+: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HT: Hormonoterapia; QT: Quimioterapia (antraciclinas, taxanos ó ambos); Tzb: Trastuzumab.

2. Indicaciones de tratamiento neoadyuvante.

En caso de utilización de tratamiento neoadyuvante se debería seguir el siguiente algoritmo diagnóstico y terapéutico.

Tabla 3. Tratamiento neoadyuvante recomendado en cáncer de mama.

Masa palpable (>2 cm)
Diagnóstico
Clasificación histológica y fenotípico del cáncer (biopsia cilindro)
Localización del tumor (colocación de marcador radioopaco)
Diagnóstico de la extensión local (Mamografía, Resonancia Magnética, Ecografía,
Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF))
Diagnóstico de extensión sistémico
Tratamiento sistémico basado en el fenotipo
Antraciclinas+Taxanos +/- Trastuzumab durante 6-8 ciclos
Evaluación de respuesta
Cirugía
Cirugía conservadora o mastectomía + valoración de la axila (considerar ganglio centinela si no hay afectación axilar al inicio)
Tratamiento adyuvante Tratamiento hormonal
(si RE y/o RP +) Trastuzumab (si HER2+, hasta completar 1 año)

Apartado 1.7

Consecuencias psicosociales del cáncer de mama

La mujer con cáncer de mama se enfrenta casi siempre, por primera vez en su vida, a una situación compleja que desconoce y que le va a afectar de manera importante. Tiene que aprender rápidamente sobre cada uno de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que le recomiendan ya que en muchas ocasiones tendrá que decidir sobre ellos y prestar su consentimiento.

El conocimiento de una enfermedad como el cáncer suele llevar asociado una gran sensación de amenaza y temor, con desequilibrios a todos los niveles (fisiológico, psicológico y social), frente a la cual la persona establece sus propios mecanismos de defensa.

El proceso adaptativo en que se ve involucrada una paciente con cáncer de mama se caracteriza por estar en continua reestructuración y por tratarse de un proceso complejo que no solo afecta a la propia paciente sino también a su entorno más cercano. La forma en que se lleva a cabo este proceso adaptativo se describe como una sucesión de fases transitorias, lineales en el tiempo, y que varían individualmente en duración e intensidad.

Fundamentalmente, se comienza con una etapa de impacto por la situación que comienza a vivir la paciente en ese momento y que se caracteriza por la negación y reacciones de ansiedad. A continuación, le sigue una etapa de afrontamiento que destaca por reacciones protagonizadas por miedo, rabia, ira y un estado de ánimo deprimido. Y por último, el proceso de adaptación donde se producirá una disminución de las alteraciones emocionales previas y la paciente pondrá en marcha los recursos personales para disminuir el malestar psicológico.

De manera general, la paciente inicialmente se siente excluida del papel social en el que se encontraba en ese momento y comenzarán a surgir necesidades sanitarias (cobertura sanitaria, bajas médicas, tiempo para acudir a consultas), económicas (posibles gastos médicos, pérdidas de la producción salarial), laborales (despidos, separación de su ambiente laboral y de la socialización que conlleva) y familiares (pérdida del liderazgo familiar, sentimiento de compasión, incomprensión, soledad, crisis conyugal); situaciones

a las cuales deberá responder con urgencia. Además, el deterioro físico que sufre la paciente con cáncer de mama (pérdida del pecho, del cabello,...) está relacionado fuertemente, en nuestra cultura, con el ámbito de la sexualidad y el atractivo físico; con lo que para algunas pacientes equivale a la pérdida de la feminidad.

Así mismo, cuando la mujer termina sus tratamientos debe realizar un esfuerzo suplementario para recuperar su rol social, familiar y laboral. En cambio, todo este proceso puede reducirse significativamente si la mujer cuenta con una buena red de apoyo sociofamiliar.

Vale destacar que en estos últimos años se están realizando investigaciones y estudios que observan el gran impacto emocional que tienen los cambios físicos y sociales como consecuencia de los diferentes tipos de tratamientos del cáncer de mama. Se observa cómo estos cambios están asociados a un deterioro de la percepción de la imagen corporal y de la sensación de desplazamiento social que caracteriza a la mujer con cáncer de mama.

Esta acumulación de evidencia empírica que muestra las consecuencias psicosociales del cáncer de mama ha ocasionado que cada vez más los profesionales de la salud tomen conciencia del importante impacto emocional y social del cáncer y de su tratamiento, tanto en la paciente como en el entorno familiar.

Capítulo 2: Toxicidad de los tratamientos quimioterápicos

Apartado 2.1

Aspectos generales

El campo de actuación de la quimioterapia (uso de fármacos anticancerígenos para tratar las células cancerosas) no se limita sólo a las células cancerosas (siendo esto lo deseable) sino que afecta también en mayor o menor grado a todas las demás células del organismo.

Específicamente, las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, las de la médula ósea, las células del tubo digestivo y las del sistema reproductor. De ahí que los tratamientos quimioterápicos conlleven una serie de efectos más o menos graves sobre el resto del organismo, denominándose efectos secundarios o reacciones adversas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada, y que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

En el tratamiento del cáncer, los efectos secundarios más comunes son los que aparecen tras horas o pocos días de recibir la quimioterapia, como es el caso de náuseas y/o vómitos, diarrea y/o estreñimiento, cansancio (también llamado astenia), caída del cabello (conocido como alopecia), anemia, infecciones secundarias, dermatitis, pérdida del apetito, pérdida de peso, llagas en la boca (concepto conocido como mucositis), alteraciones de la piel...

En cuanto a la toxicidad, esta debe ser evaluada en función de la severidad, frecuencia y duración, teniendo en cuenta las dimensiones subjetivas y objetivas en su valoración. Concretamente, dentro de las toxicidades objetivas se encuentran aquellas que se pueden evaluar mediante el examen

físico o los análisis de laboratorio, mientras que en las toxicidades subjetivas se incluirían aquellas que ocasionan síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables ni alteraciones analíticas, debiendo ser valoradas exclusivamente en la visita médica.

Los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC) son un sistema ordenado según la severidad y la afectación de los diferentes órganos o sistemas que se emplea para clasificar las diferentes toxicidades en función del sistema afectado y la gravedad de la misma. Cada centro puede emplear un sistema de graduación de la toxicidad, siendo los más empleados los del National Cancer Institute (NCI), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y OMS.

En el caso de este estudio, el sistema empleado es el propuesto por NCI, concretamente la versión 3. Dicho sistema divide cada toxicidad de 1 a 5 en función de la gravedad, considerando el grado 5 aquel que produce la muerte del paciente. Este sistema es el mismo que emplean los oncólogos del centro del estudio para graduar la gravedad de la toxicidad percibida durante la consulta.

La razón de evaluar la toxicidad asociada a la quimioterapia es debida a que muchas de las reacciones adversas podrían ser evitadas o minimizadas mediante una exhaustiva evaluación tras cada ciclo de quimioterapia. Esta posibilidad, de ser evitada o minimizada, es un aspecto muy importante en la atención al paciente oncológico, principalmente por el impacto que supone sobre su calidad de vida, así como el riesgo vital que puede provocar en algunas circunstancias.

Por lo general, los oncólogos mantienen, reducen o retrasan la administración del siguiente ciclo de quimioterapia en función de la toxicidad recogida. La subestimación de las reacciones adversas puede conducir a una falta de este tipo de ajustes de dosis cuando sea apropiado, y, posteriormente, la dosis no ajustada puede reproducir o aumentar las complicaciones experimentadas en el ciclo anterior lo que conduce a un aumento de la morbilidad, hospitalizaciones evitables o retiro prematuro de la quimioterapia.

Por todo ello, es importante conocer, recoger y protocolizar la actuación en cada uno de los efectos secundarios asociados a cada tipo de fármaco quimioterápico.

En los apartados sucesivos se describen aquellas toxicidades que, siendo frecuentes durante los tratamientos de quimioterapia, son susceptibles a ser tratadas tanto para prevenir su aparición como para reducir la gravedad de su sintomatología.

Son precisamente estas reacciones adversas las que destacan por su importancia para mejorar la calidad de vida del paciente y asegurar un correcto cumplimiento de todo el tratamiento quimioterápico.

Apartado 2.2

Toxicidad gastrointestinal

Náuseas y vómitos

Se habla de náuseas a la sensación de malestar general con necesidad inminente de vomitar. En cambio, se producen vómitos cuando resulta una expulsión enérgica del contenido del tubo digestivo superior por la boca, como consecuencia de la contracción de la musculatura gastrointestinal y la pared abdominal.

Ambos síntomas continúan estando entre los efectos adversos de la quimioterapia que provocan más ansiedad en los pacientes (23, 24), teniendo una gran repercusión sobre la calidad de vida y obligando, en algunos casos, a posponer, reducir, cambiar o suspender los tratamientos, debido a la aparición de complicaciones, como deshidratación, desequilibrio electrolítico, etc.

Los avances realizados en el tratamiento quimioterápico y en el tratamiento de soporte han reducido de forma importante la presencia de este tipo de reacciones adversas (25).

Sin embargo, a pesar del uso generalizado de pautas de tratamiento altamente eficaces en la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, estos efectos adversos continúan presentándose en un porcentaje importante de pacientes (alrededor del 50%), dependiendo del régimen quimioterápico utilizado y de las características del paciente que pueden predisponer su aparición como alcoholismo, edad y sexo (más frecuente en mujeres jóvenes), alteraciones del estado de ánimo (depresión,

ansiedad...),desequilibrios hidroelectrolíticos (hipercalcemia, deshidratación...), consumo de otros fármacos (opioides), estreñimiento....

La siguiente tabla refleja la clasificación en función de la gravedad de náuseas y vómitos según los criterios de toxicidad NCI.

Tabla 4. Clasificación NCI en función de la gravedad de náuseas y vómitos.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Vómitos	1 episodio en 24h.	2-5 episodios en 24h. Puede requerir líquidos por vía i.v. menos de 24 horas.	> 6 episodios en 24h. Requiere líquidos y/o nutrición parenteral total más de 24 horas.	Ingreso grave
Náuseas	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios.	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa, deshidratación o desnutrición. Puede requerir líquidos por vía i.v. menos de 24 horas.	Ingesta insuficiente. Precisa nutrición por SNG o parenteral más de 24 horas.	Ingreso grave

La fisiopatología del vómito secundario a quimioterapia comprende un complicado proceso de reacciones físico-químicas que aún hoy en día no están del todo aclaradas y comprendidas.

Existen diversos modelos que tratan de explicar dicho proceso pero, básicamente, se sabe que existen una serie de mecanismos capaces de estimular el centro del vómito. Su localización se sitúa en el bulbo raquídeo y es la vía final común donde se integran los distintos estímulos que provocan el vómito.

En el área postrema se encuentra la denominada Zona Gatillo Quimiorreceptora (ZGQ) que al localizarse fuera de la barrera hematoencefálica le permite controlar constantemente la sangre y el líquido cefalorraquídeo detectando sustancias tóxicas (alcohol) o diferentes fármacos (entre ellos los quimioterápicos) y transmitir esa información al centro del vómito.

En estos procesos intervienen múltiples sustancias denominadas neurotransmisores, entre las que se encuentran principalmente la serotonina, dopamina, histamina y sustancia P. Además existe un mecanismo periférico que estimula al centro del vómito proveniente de otras áreas gatillo, y cuyos receptores se encuentran fundamentalmente en la mucosa gástrica e intestinal, faringe, vía biliar, vasos coronarios o peritoneo entre otros. Otro mecanismo es el derivado de la corteza cerebral relacionada con los órganos de los sentidos (olfato, gusto y visión) que determinan los factores psicológicos del vómito.

Por todo ello, se pueden considerar tres tipos de náuseas y vómitos en función del momento en que aparezcan.

Por un lado, aquellos que aparecen desde los primeros minutos hasta las 24 horas después de recibir la quimioterapia, conocidos como náuseas y vómitos *agudos*.

Mucho más frecuentes son los *diferidos o retardados* que se manifiestan pasadas las 24 horas, con un pico máximo entre las 48 y 72 horas, y una duración aproximada de 6-7 días. Estas náuseas y vómitos son las menos conocidas por el personal sanitario ya que suceden fuera del ámbito hospitalario, sin embargo, su repercusión es importante.

Por último, aquellos que se manifiestan tras haberlos sufrido durante ciclos previos de quimioterapia y que por ello, se le atribuye como factor desencadenante un modelo de aprendizaje relacionado con los órganos de los sentidos o incluso la propia ansiedad. Estos últimos se conocen como náuseas y vómitos *anticipatorios*, y se caracterizan por la dificultad de controlarlos una vez que se han establecido, razón por la cual resulta imprescindible controlar adecuadamente estas toxicidades desde el primer ciclo de tratamiento.

En la actualidad se dispone de un buen número de fármacos antieméticos capaces de prevenir y controlar los vómitos en la mayoría de los pacientes y ante cualquier pauta de quimioterapia. Estos fármacos actúan a diferentes niveles bloqueando varios receptores o antagonizando la acción de los neurotransmisores que intervienen en la fisiopatología del vómito.

Tras la introducción de los fármacos antagonistas de los receptores de serotonina 5HT3 (ondansetron, granisetron, dolasetron...) se logró incrementar en gran medida la eficacia de la terapia antiemética debido a su elevada potencia. Estos fármacos poseen una dosis máxima a partir de la cual no aumenta su eficacia ya que los receptores de serotonina se encuentran saturados.

El segundo grupo importante lo forman los corticoides, fundamentalmente dexametasona y metilprednisolona, que producen una sensación subjetiva de bienestar pero se emplean en combinación con otros fármacos antieméticos. Estos dos grupos, los antagonistas 5HT3 y la dexametasona fundamentalmente, constituyen la base de la mayoría de las pautas antieméticas, tanto por separado como en combinación entre sí.

Por otro lado, para el control de los vómitos se emplea principalmente metoclopramida, que posee la característica de tener una relación lineal dosis-respuesta, aunque a dosis alta limita su uso la aparición de efectos secundarios como el síndrome extrapiramidal.

Otros fármacos menos empleados pero que poseen actividad antiemética en base a su acción sobre los neurotransmisores y sus receptores son haloperidol, lorazepam, tietilperafizina y clopromacina. También los cannabinoides poseen actividad antiemética y su uso está permitido en algunos países.

Por último, destacar un fármaco conocido como aprepitant, que actúa como antagonista de los receptores de la sustancia P y ha demostrado una mayor efectividad en el control de vómitos inducidos por quimioterapia (25, 26). Este fármaco se usa en combinación con la terapia estándar antiemética formada por un corticoide y un antagonista de receptores 5HT3.

En general, el tratamiento de soporte antiemético en oncología se basa en una buena prevención, ajustado al riesgo de vómitos teórico en cada paciente según sus características y la quimioterapia empleada.

De modo accesorio, es importante aconsejar al paciente, desde el primer momento, sobre una serie de pautas que debe poner en práctica para minimizar

1

nutrición durante el periodo de tratamiento, realizar varias comidas al día que sean ligeras y nutritivas, mejor alimentos fríos o a temperatura ambiente, pedir ayuda a familiares y amigos para las compras de alimentos y preparación de las comidas, mantener una correcta higiene bucal y evitar el consumo de bebidas alcohólicas, gaseosas y tabaco.

Diarrea

El síntoma de diarrea consiste en evacuaciones líquidas y frecuentes, aunque la definición médica de diarrea implica más de tres deposiciones al día o el aumento de la cantidad de heces a más de 200 g al día en sujetos adultos.

Suele ir acompañada de dolor abdominal, fiebre, náuseas, vómitos, debilidad y pérdida del apetito, mermando notablemente en la calidad del paciente, aunque la gravedad de esta toxicidad se manifiesta cuando se produce una depleción importante de volumen y alteraciones electrolíticas.

Esta reacción adversa es muy frecuente, encontrándose que más de la mitad de los pacientes que reciben quimioterapia presentan diarrea que necesita tratamiento.

A continuación, se muestra la descripción que acompaña a los distintos niveles de gravedad de la diarrea según los criterios de toxicidad del NCI.

Tabla 5. Clasificación NCI en función de la gravedad de diarrea.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Diarrea	< 4 deposiciones/día	4-6 depos/día. Puede requerir líquidos por vía i.v. menos de 24 horas. No interfiere con las actividades cotidianas.	> 7 depos/día. Requiere líquidos por i.v. más de 24 horas. Interfiere con las actividades cotidianas.	Ingreso grave

El tratamiento que se debe realizar va a depender del grado de severidad de la diarrea así como de la presencia de factores de riesgo: fiebre, vómitos, neutropenia, abundante sangrado en las deposiciones, dolor abdominal moderado/severo, deshidratación...

Los pacientes con diarrea leve y sin factores de riesgo pueden ser tratados ambulatoriamente con medidas farmacológicas y antidiarreicos orales (loperamida) mientras que los que presentan diarrea grave y/o factores de riesgo necesitarán tratamiento hospitalario.

Con el fin de evitar su aparición, se debe aconsejar al paciente que ingiera líquidos de forma abundante, incorpore en su dieta alimentos astringentes (como arroz y manzana) y evite aquellos que contengan lactosa, fibra, cafeína, bebidas con gas y alimentos grasos.

Estreñimiento

Se trata de una complicación intestinal frecuente que consiste en la falta de movimiento regular de los intestinos, lo que produce una defecación infrecuente (menos de dos veces a la semana) o con esfuerzo, generalmente de heces escasas y duras, siendo un problema común en los pacientes oncológicos.

Esta reacción está asociada a prácticas poco recomendadas como sedentarismo, deficiencias nutricionales, bajo consumo de líquidos, abuso del empleo de laxantes..., presentándose con mayor frecuencia en mujeres.

Estos pacientes pueden sufrir estreñimiento por cualquiera de las causas comunes que también afectan a toda la población, como por otros factores asociados al proceso de tratamiento del cáncer. A continuación, se nombran algunos de los factores más comunes.

- Medicamentos: Opioides para el dolor (una de las principales causas de estreñimiento), quimioterapia, ansiolíticos o antidepresivos, fármacos habitualmente empleados para prevenir o tratar náuseas y vómitos ...
- Cambios en la alimentación: Reducir la ingesta de líquidos, no comer suficientes alimentos ricos en fibra...
- Debilidad, ansiedad y depresión que repercuten negativamente en la actividad física y por tanto afectan al tránsito intestinal.

En la siguiente tabla, se muestran los criterios de toxicidad establecidos por el NCI para clasificar la gravedad del estreñimiento.

Tabla 6. Clasificación NCI en función de la gravedad de estreñimiento.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Estreñimiento	Síntomas ocasionales. Uso de laxantes, modificación de la dieta, o uso de enema.	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes y/o enemas.	Los síntomas interfieren en las actividades cotidianas. Requiere evacuación manual o enema.	Obstrucción o megacolon tóxico.

Con el fin de prevenir su aparición resulta necesario establecer unas correctas medidas higiénico-dietéticas (dietas ricas en fibras y frutas, ingesta abundante de líquidos, ejercicio físico ligero), y si esto no fuera suficiente se debería comenzar con el empleo de laxantes.

Mucositis

Inflamación de la mucosa del tracto digestivo, extendiéndose desde la boca hasta el ano. Es un efecto secundario muy frecuente que se manifiesta inicialmente con sequedad de boca, enrojecimiento y sensación quemante, y puede evolucionar a úlceras más o menos dolorosas (24, 27). Suele autolimitarse en el tiempo, siendo la duración media de 14 días.

Esta toxicidad presenta dos problemas principales; por un lado, predispone a la aparición de infecciones secundarias, sobre todo en pacientes que presenten neutropenia, y por otro lado, no menos importante, es la dificultad que puede aparecer a la hora de alimentarse (término conocido como disfagia), haciendo en ocasiones muy dolorosa la ingesta de alimentos. En casos más graves, puede requerir hospitalización para recibir la administración de sueros que aseguren la correcta hidratación y nutrición.

La mucositis severa puede ocasionar interrupciones del tratamiento quimioterápico o reducción en la dosis, lo que puede comprometer la eficacia del tratamiento.

A continuación, se detalla la descripción que acompaña a los diferentes niveles de gravedad atribuidos a mucositis según los criterios de toxicidad del NCI.

Tabla 7. Clasificación NCI en función de la gravedad de mucositis.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Mucositis (aftas bucales)	Enrojecimiento o úlceras en mucosa.	Enrojecimiento, edema o úlceras dolorosas. Puede comer o tragar.	Enrojecimiento, edema o úlceras dolorosas. Úlceras con pequeño sangrado. Incapaz de comer o beber adecuadamente.	Úlceras severas con sangrado espontáneo. Tejido necrosado.

El tratamiento recomendado comienza con una higiene bucal adecuada empleando enjuagues con anestésicos tópicos (lidocaína viscosa, benzocaína). Se puede emplear vitamina E y si fuera necesario, se podrían emplear analgésicos orales.

En pacientes con candidiasis oral estaría indicado enjuagues con nistatina tópica o antifúngicos orales.

Con el objetivo de evitar su aparición o minimizar su sintomatología, se debe aconsejar al paciente que realice una correcta higiene bucal, que tome alimentos blandos o triturados y evite alimentos ácidos, fritos, amargos, picantes, muy salados, calientes, verduras crudas, frutas verdes y bebidas gaseosas.

Pérdida del apetito y disgeusia

La pérdida del apetito es uno de los síntomas más comunes en los pacientes que están recibiendo un tratamiento para el cáncer. Esta pérdida del apetito se puede acompañar de una pérdida importante de peso (supondría un reajuste de dosis) y de proteínas (necesarias para reparar los tejidos sanos dañados por el tratamiento).

No se conocen totalmente las causas de la pérdida del apetito, pudiendo deberse al tratamiento o a la misma enfermedad. Son muchos los factores mentales y sociales que pueden afectar el apetito, como son depresión, miedo y ansiedad que se apoderan muchas veces del paciente; también el sentimiento de desamparo y de haber perdido el control, puede reducir el deseo de comer en el paciente. La quimioterapia también altera la absorción de los alimentos y daña las células de los intestinos que crecen rápidamente.

Igualmente existen diversas toxicidades que desembocan en pérdida del apetito como náuseas, mucositis, disgeusia, astenia,... Para algunos pacientes la pérdida de apetito sólo dura uno o dos días, mientras que para otros es un problema continuo.

Por otro lado, la alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto (término conocido como disgeusia) es muy frecuente en sujetos sometidos a quimioterapia (24, 28). Se produce una alteración en la percepción de los sabores básicos sobre todo en los cambios del umbral para el sabor dulce. A esto se atribuye el frecuente rechazo de los pacientes a la carne y a los dulces, así como la preferencia por los lácteos.

En términos generales se ha identificado alteración en el gusto relacionado con un umbral más bajo para los sabores amargos y un umbral más alto para los sabores dulces (24). Además, los pacientes pueden percibir un sabor desagradable relacionado con permeación del fármaco a través del tejido bucal. La disgeusia vinculada con citotóxicos es casi siempre reversible a las pocas semanas de finalizar el tratamiento.

Todo ello repercute notablemente en el apetito de los pacientes así como en su calidad de vida, al cambiar los hábitos alimentarios y promover una disminución del consumo de nutrientes.

A continuación, en la Tabla 8 se presentan los niveles de gravedad tanto de pérdida del apetito como disgeusia, en función a los criterios de toxicidad del NCI. Cabe destacar disgeusia donde el nivel máximo de gravedad corresponde al grado 2, ya que esta toxicidad no supone ingreso o incapacidad, aunque se considera importante por las consecuencias que lleva asociada, como se ha mencionado en el apartado anterior.

Tabla 8. Clasificación NCI en función de la gravedad de pérdida del apetito y disgeusia.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Pérdida del apetito	Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios.	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa o malnutrición. Pueden estar indicados suplementos nutricionales.	Ingesta insuficiente. Asociada a pérdida de peso significativa o desnutrición. Requiere líquidos por vía i.v., alimentación por sonda o nutrición parenteral total.	Ingesta nula. Ingreso grave.
Disgeusia (alteración del gusto)	Alteración del gusto pero no cambia la dieta.	Alteración del gusto con cambio de la dieta, sabor desagradable o pérdida del sabor.		

Con el fin de evitar o reducir su aparición, es necesario recomendar al paciente una serie de pautas tales como programar pequeñas comidas cada dos o tres horas, variar la dieta intentando cambiar la rutina, dar un paseo antes de las comidas... Cuando se encuentre mejor, aprovechar ese momento para comer más, no beber mucho durante las comidas, evitar las comidas bajas en calorías y proteínas, evitar calorías huecas, pedir a la familia y amigos que preparen la comida, usar platos grandes para dar la sensación de menor cantidad de alimentos,...

Apartado 2.3

Toxicidad dermatológica

Eritrodisestesia palmo-plantar

Llamado coloquialmente reacción cutánea en manos y/o pies, la aparición de eritrodisestesia palmo-plantar se correlaciona con el tipo de fármaco y con la duración del mismo como esquema de quimioterapia (29).

Se presenta inicialmente como una sensación de hormigueo y ardor en palmas y plantas seguido de edema y un eritema simétrico, intenso y bien delimitado pudiendo progresar a descamación, ulceración, infección y pérdida de la función. En su estado más grave puede llegar a la superficie dorsal de las extremidades, región inguinal y axilar, labios, incluso genitales.

La causa de este síndrome mano-pie es desconocida, aunque existe una teoría relativa a la afinidad de estos fármacos para las glándulas sudoríparas. De igual modo, no se conocen factores de riesgo ni características que predigan su intensidad.

Las reacciones normalmente se producen después del primer ciclo de tratamiento (generalmente tras 2º-3º ciclo) y son dependientes de la dosis. Generalmente, se resuelve de forma espontánea tras 2 semanas, una vez interrumpida o reducida la dosis del fármaco implicado.

Se recomienda el uso de corticoides tópicos o sistémicos, la elevación de las piernas y la aplicación de compresas frías para paliar el dolor.

A continuación, en la Tabla 9 se describen los síntomas que caracterizan a los distintos niveles de gravedad en función de los criterios de toxicidad del NCI. Resulta importante destacar que el grado 3 es el nivel de gravedad más alto que puede ocasionar esta toxicidad.

Tabla 9. Clasificación NCI en función de la gravedad de reacción cutánea en manos y/o pies.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Reacción cutánea en manos y/o pies	Mínimos cambios en la piel sin dolor (enrojecimiento, descamación).	Cambios en la piel (descamación, sangrado,...) con dolor que no interfiere con la función de la mano y/o pie.	Cambios en la piel con dolor que interfiere con la función de la mano y/o pie.	

Por lo que se refiere a la profilaxis, se debe recomendar a los pacientes que permanezcan en lugares frescos evitando el sol directo, que empleen ropa ancha y calzado cómodo, que traten de evitar el agua caliente y que mantengan las manos y los pies bien hidratados pudiendo realizar baños con agua fría.

Apartado 2.4

Toxicidad neurológica

Neuropatía periférica

Se trata del daño neurológico más frecuente en pacientes oncológicos (30). Aparece por alteraciones en las fibras de conducción nerviosa, lo que lleva a la pérdida de sensibilidad, generalmente en las extremidades. Los pacientes lo describen como presencia de hormigueos (parestias) en dedos de manos y pies que conforme progresan se convierten en dolorosas (disestesias).

Aparecen a las semanas del tratamiento, suelen ser dependientes de la dosis y en ocasiones conllevan la suspensión o reducción de la dosis del fármaco implicado para disminuir el riesgo de neurotoxicidad; reanudando el tratamiento cuando, de forma lenta y progresiva, se consigue la mejoría. Generalmente persiste cierto nivel de daño irreversible.

Los criterios de toxicidad del NCI valoran la gravedad de neuropatía periférica de la siguiente manera:

Tabla 10. Clasificación NCI en función de la gravedad de neuropatía periférica.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neuropatía periférica (hormigueo manos/pies)	Pérdida asintomática de los reflejos tendinosos profundos o parestesia (incluyendo hormigueo) que no interfiere con la función. (Hormigueo que no altera las actividades con manos y/pies).	Alteración sensorial o parestesia (incluyendo hormigueo) interfiriendo con la función pero no con las actividades cotidianas. (Impide esfuerzo pero no las actividades cotidianas)	Alteración sensorial o parestesia que interfiere con las actividades cotidianas.	Incapacidad de ejercer funciones con el miembro.

El tratamiento empleado suele consistir en la asociación de varios fármacos tales como analgésicos, antidepresivos (amitriptilina), anticonvulsionantes (pregabalina, gabapentina) y neuroprotectores (glutamina, magnesio).

Resulta necesario aconsejar al paciente que proteja las manos y los pies de temperaturas extremas, evite el agua muy caliente o muy fría y utilice ropa ancha y cómoda como medidas profilácticas.

Apartado 2.4

Toxicidad relacionada con el dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) definió el dolor como "*una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial*", siendo una experiencia personal de malestar.

El estudio y tratamiento del dolor ha sido una de las preocupaciones más importantes en los últimos años en el ámbito sanitario, creándose unidades específicas para el dolor.

El dolor agudo y crónico de origen oncológico presenta una doble problemática: el sufrimiento del individuo y su núcleo familiar, con la consecuente repercusión en su calidad de vida; además de una fuente de importantes pérdidas económicas (31).

La forma de experimentar el dolor depende de los aspectos biológicos y neurofuncionales involucrados, además de variables como la personalidad, experiencias dolorosas previas, estatus socio-cultural, estado emocional en el momento del estímulo doloroso e incluso de las experiencias relacionadas de personas cercanas.

La prevalencia del dolor se incrementa con la progresión de la enfermedad oncológica, mientras que la intensidad, tipo y localización varía de acuerdo al emplazamiento primario del tumor, extensión y progresión de la patología y del tratamiento empleado.

Existen diversas variedades de dolor así como diferentes formas de clasificarlos. En este estudio se han tenido en cuenta cuatro tipos de dolores considerados los más frecuentes.

Dolor de cabeza

Término conocido como cefalea. Se trata de un dolor que, por lo general, se describe como un palpitante, agudo, constante o sordo en la cabeza. A pesar de ser un síntoma frecuente en pacientes con cáncer no existe suficiente bibliografía que recoja datos específicos.

Se recomienda al paciente la toma de un analgésico, preferentemente paracetamol, en caso de padecer este síntoma.

Dolor abdominal

El abdomen es la parte del cuerpo ubicada entre el pecho y la pelvis, aunque la mayoría de las personas hacen referencia al abdomen en términos generales como el estómago (a pesar de que el estómago es un órgano ubicado dentro del abdomen). El dolor abdominal puede estar asociado a diversas afecciones dentro y fuera del abdomen.

La quimioterapia puede hacer que la motilidad intestinal sea mayor (más rápida) o menor (más lenta). En el caso de motilidad rápida puede asociarse a calambres y/o diarrea; en cambio, en motilidad lenta puede asociarse a un malestar doloroso o similar a un calambre pero además, puede estar asociado a una mayor flatulencia (gases).

Así mismo, la quimioterapia también puede alterar la flora bacteriana normal presente en los intestinos. Esto puede influir sobre la digestión y provocar dolor abdominal, calambres o flatulencia (gases).

Dolor en articulaciones

Se conoce también con el término de artralgia. Se define como cualquier molestia o dolor articular.

Además de la quimioterapia, puede estar relacionado con un efecto secundario de los factores estimulantes de colonias (filgrastim y pegfilgrastim) empleados como tratamiento concomitante a la quimioterapia. Éstos provocan un dolor musculoesquelético que se caracteriza por ser similar al padecido en un síndrome gripal desde el segundo día de su administración hasta, dependiendo el factor empleado, 5-6 días con filgrastim ó 2-4 días con pegfilgrastim. Por ello, resulta difícil diferenciar la causa de esta toxicidad.

Dolor muscular

El dolor muscular, también conocido como mialgia, puede ser un dolor profundo, constante y sordo, o un dolor agudo y esporádico. El dolor puede estar focalizado en una zona específica o en todo el cuerpo. Suele ir acompañado de dolor articular (artralgias).

Las mialgias suelen ser el resultado de determinados medicamentos de quimioterapia que pueden provocar mialgias y artralgias, cuya situación suele terminar al interrumpir el medicamento. Al igual que en el caso anterior resulta difícil diferenciar la causa que lo produjo.

La siguiente tabla refleja los criterios del NCI, en cuanto a la gravedad, de las toxicidades relacionadas con el dolor.

Tabla 11. Clasificación NCI en función de la gravedad de dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor en articulaciones y dolor muscular.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Dolor de cabeza	Dolor leve que no interfiere con la función.	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas.	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas.	Incapacitante
Dolor abdominal	Dolor leve que no interfiere con la función.	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas.	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas.	Incapacitante
Dolor en articulaciones	Dolor leve que no interfiere con la función.	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas.	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas.	Incapacitante
Dolor muscular	Dolor leve que no interfiere con la función.	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas.	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas.	Incapacitante

Apartado 2.5

Síntomas constitucionales

Astenia

Concepto conocido comúnmente como cansancio, se define como la sensación subjetiva de agotamiento generalizado, debilidad física y psíquica persistente, pudiendo estar producido por la propia enfermedad o por sus tratamientos.

Los principales signos de cansancio asociado al cáncer se caracterizan por un cansancio que no disminuye pese al descanso, que aumenta notablemente tras la actividad física cotidiana, incluso que se presenta sin realizar actividades físicas interfiriendo en la vida cotidiana.

Los pacientes lo consideran uno de los efectos secundarios más molestos (32), no sólo por su dimensión física que no encuentra alivio con el descanso, sino también psicológica: falta de motivación, desgana, irritabilidad frecuente, abandono de las relaciones sociales...

Es una de las reacciones adversas más frecuentes, apareciendo hasta en el 90% de los pacientes. Sin embargo, se trata de un síntoma al que no se le da demasiada importancia.

Existen situaciones que pueden influir en la percepción del cansancio como la presencia de anemia, dolor, estrés emocional (depresión y/o ansiedad), insomnio, desnutrición, disminución del nivel de actividad, infecciones, insuficiencia renal, hepática o cardíaca, enfermedad pulmonar, hipotiroidismo... razón por la cual se considera de máxima importancia identificar estas situaciones para ser tratadas, entendiendo que la mejor manera de combatir el cansancio es tratar la causa subyacente.

A continuación, en la Tabla 12 se muestra los criterios de toxicidad del NCI en cuanto a la gravedad de astenia.

Tabla 12. Clasificación NCI en función de la gravedad de astenia.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Astenia (debilidad general)	Ligera astenia basal que no altera la actividad normal.	Moderada, alguna dificultad con las actividades cotidianas.	Severa, interfiere con las actividades cotidianas.	Incapacitación

Como medidas farmacológicas se pueden emplear tanto corticoides, que producen un beneficio rápido, pero de corta duración, aumentando el apetito y la sensación de euforia, como acetato de megestrol, que fundamentalmente mejora el apetito y disminuye la sensación de astenia.

Adicionalmente, se debe recomendar al paciente:

- Realizar actividad física moderada pero constante. A pesar de que al comienzo pueda suponer un aumento del cansancio, los estudios realizados demuestran que los pacientes con cáncer que realizan ejercicio constante (30 minutos diarios o 3-4 horas semanales) presentan menos astenia y duermen mejor que los que no realizan ejercicio. Se recomienda la realización de ejercicios suaves, diarios, siendo los más adecuados los ejercicios aeróbicos ligeros como caminar, bicicleta o natación.
- Nutrición adecuada tanto en líquidos como en calorías.
- Emplear técnicas de relajación, meditación, oír música...o si fuera necesario, acudir a la consulta con un equipo de psico-oncólogos para reducir la carga emocional (tensión, ansiedad, depresión) que rodea al paciente con cáncer.

Apartado 2.5

Otros trastornos

Trastorno del sueño

La dificultad para iniciar o mantener el sueño es un trastorno muy frecuente en pacientes con cáncer (prácticamente en el 50% de los pacientes). Esta dificultad suele ser secundaria a los factores físicos y psicológicos relacionados con el cáncer y sus tratamientos, repercutiendo notablemente en su calidad de vida.

Para evaluar las alteraciones del sueño es preciso analizar los factores predisponentes, los patrones de sueño, el estado emocional del paciente, el grado de ejercicio y actividad diaria, la dieta, los síntomas acompañantes, los medicamentos concomitantes como antidepresivos, opioides, esteroides...

La primera línea de tratamiento consiste en una serie de pautas higiénico-dietéticas que el paciente debe conocer cómo crear un ambiente que evite las interrupciones del sueño (usar ropa holgada y suave, apagar las luces, controlar la temperatura de la habitación, orinar antes de acostarse...), evitar los alimentos pesados, picantes o azucarados, bebidas con cafeína, alcohólicas o fumar cigarrillos de 4 a 6 horas antes de acostarse, hacer ejercicio durante el día, tratar de mantener el mismo horario para ir a dormir, iniciar técnicas de relajación...

Si a pesar de estas recomendaciones los trastornos del sueño persisten, se recomienda el empleo de fármacos inductores del sueño como benzodiacepinas (diazepam, lorazepam), antidepresivos (amitriptilina), antihistamínicos (doxilamina) o neurolépticos (haloperidol).

Trastornos emocionales

Existen toxicidades asociadas a la quimioterapia, inherentes al tratamiento, que no amenazan la vida de los pacientes pero que ocasionan un daño en la imagen y por ello, un gran impacto en la calidad de vida. Repercuten en la rutina diaria y en las relaciones sociales. Toxicidades como alopecia, toxicidad ungueal (alteraciones en uñas) o conjuntivitis (manifestado como un exceso de lagrimeo), u otras que repercuten en la vida familiar como disfunción sexual.

Concretamente, alteraciones en uñas y conjuntivitis han sido recogidas en este estudio y, como se muestra en la siguiente tabla, el nivel máximo de gravedad descrito por los criterios de toxicidad del NCI es el grado 3; entendiendo que no serán toxicidades incapacitantes pero sí de importancia en la rutina diaria del paciente y en la percepción de la acumulación de dosis de quimioterapia.

Tabla 13. Clasificación NCI en función de la gravedad de alteración en uñas y conjuntivitis.

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Alteraciones en uñas	Cambios de color y textura.	Pérdida parcial o completa o dolor en la base de la uña.	Interfiere en las actividades cotidianas.	
Conjuntivitis (lagrimeo)	Sintomático. No requiere intervención.	Sintomático. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas.	Sintomático. Interfiere con las actividades cotidianas.	

En cuanto al trastorno emocional que pueden ocasionar ciertas toxicidades, existen profesionales que pueden ayudar a expresar y/o a entender las emociones como son los psiquiatras, psicólogos, incluso los grupos de apoyo que están integrados por personas que están pasando o pasaron por la misma experiencia.

Capítulo 3: Marco actual del esquema TEC en el tratamiento de cáncer de mama

Apartado 3.1

Descripción del esquema de tratamiento TEC

Esquema TEC

El esquema de tratamiento TEC (docetaxel, epirubicina y ciclofosfamida) se dosifica en función de la superficie corporal de la paciente (Tabla 14). Este esquema está constituido por 6 ciclos que se administran cada 21 días.

Tabla 14. Dosificación del esquema TEC.

Esquema TEC		
Docetaxel	75 mg/m ²	250 ml suero fisiológico
Epirubicina	75 mg/m ²	250 ml suero fisiológico
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	500 ml suero fisiológico

Indicación

El esquema TEC está indicado en pacientes menores de 65 años con prueba negativa para HER2 con:

- Cáncer de mama operable con afectación ganglionar.
- Cáncer de mama operable sin afectación ganglionar.

Así mismo, este esquema podrá ser recibido tanto para el tratamiento en adyuvancia como en neoadyuvancia.

Medicación asociada al esquema TEC

1. Pauta antiemética:

En un esquema de quimioterapia el poder emetógeno (definido como > 90% de vómitos sin tratamiento antiemético) viene determinado por el agente que muestre mayor poder en este aspecto.

En el esquema de tratamiento TEC, el agente responsable es epirubicina, el cual provoca que dicho esquema se considere como altamente emetógeno. Por consiguiente, este esquema lleva asociado un conjunto de actuaciones con el fin de reducir la incidencia de esta sintomatología (Tabla 15).

Así mismo, la pauta con corticoides se emplea, además, para reducir la incidencia y gravedad de la retención de líquidos y reacciones de hipersensibilidad.

Tabla 15. Pauta antiemética para el esquema TEC.

Pauta antiemética			
Día previo	Día 1	Día 2	Día 3
Dexametasona 8 mg Cada 12 horas vía oral	Dexametasona 8 mg Cada 12 horas vía oral	Dexametasona 8 mg Cada 12 horas vía oral	
	Aprepitant 125 mg 1 hora antes de quimioterapia. vía oral	Aprepitant 80 mg Cada 24 horas vía oral	Aprepitant 80 mg Cada 24 horas vía oral
	Granisetron 3 mg/50 ml 5 minutos antes de quimioterapia vía intravenosa		

2. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF):

Una de las principales toxicidades que caracteriza a este esquema de tratamiento es la neutropenia que provoca en las pacientes y que además se va acumulando en los siguientes ciclos de quimioterapia. Para evitar el retraso o suspensión del tratamiento debe administrarse desde el primer ciclo uno de los siguientes factores estimulantes de colonias.

- Filgrastim 300 mcg, jeringa precargada 0.5 ml. Vía subcutánea. A partir del día 2, cada 24 horas, durante 10 días.
- Pegfilgrastim 6 mg, jeringa precargada 0.6 ml. Vía subcutánea. Se administra una sola dosis el día 2.

Impacto

En cuanto al ámbito de este estudio, en el Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, el número de pacientes que comenzaron nuevos tratamientos para el cáncer de mama ha sufrido un ligero aumento desde el año 2010 (181 pacientes) hasta el año 2012 (215 pacientes); considerando como nuevos tratamientos tanto los inicios como los cambios de esquema de tratamiento. En cambio, los datos obtenidos en el año 2013 y en este último año 2014 muestran una leve disminución (199 y 185 pacientes, respectivamente).

El esquema de tratamiento TEC se sitúa en el esquema más empleado durante los años 2012 y 2013 con un total 66 y 65 pacientes respectivamente, seguido por el esquema de tratamiento FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida). Sin embargo, en el último año, 2014, el esquema TEC se sitúa por debajo del esquema FEC con 28 pacientes.

Tabla 16. Evolución de esquemas de tratamiento para cáncer de mama (2011-2014).

	Número de pacientes por año			
	2011	2012	2013	2014
Esquema TEC	47	66	65	28
Esquema FEC	49	52	39	33
Otros tratamientos: TCH, CMF, EC, ...	108	97	95	124
Número total de nuevos tratamientos	204	215	199	185

En los últimos años ha habido importantes avances en la investigación y tratamiento del cáncer de mama, incluyendo nuevos tipos de quimioterapia y agentes biológicos y hormonales. La quimioterapia, un componente integral del tratamiento adyuvante para las mujeres con resección ganglionar con cáncer de mama, mejora la supervivencia libre de enfermedad y global en muchas pacientes (33).

A continuación, se describen los diferentes estudios que justifican el uso del esquema TEC en el tratamiento del cáncer de mama tanto en el tratamiento neoadyuvante como adyuvante.

Apartado 3.2

Neoadyuvancia

Una opción efectiva para el tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama es la adición de docetaxel a un esquema que contenga una antraciclina (34-39).

En esta línea, se dispone de dos ensayos clínicos (34-37) de fase III aleatorizados que han demostrado que docetaxel secuencial siguiendo un esquema con antraciclina produce mejores respuestas clínicas y patológicas que el mismo esquema sin docetaxel. De la misma manera, otro ensayo de fase III (protocolo NSABP B-27) demuestra que la adición de docetaxel (T) a adriamicina preoperatoria (A) y ciclofosfamida (C) mejora la respuesta clínica y la respuesta patológica completa. Es importante considerar que añadiendo docetaxel a un esquema con antraciclina puede aumentar la incidencia de neutropenia febril (34-38).

En cambio, el ensayo clínico (38) de fase III, multicéntrico, realizado por el Grupo Cooperativo de Oncología anglo-celta en Reino Unido, Irlanda y Bélgica no encontró diferencias en la eficacia entre la combinación de adriamicina y docetaxel y la combinación de adriamicina y ciclofosfamida en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama. Se produjeron respuestas clínicas completas en el 17% de los pacientes que recibieron AC (adriamicina y ciclofosfamida), y en el 20% de los pacientes que recibieron AT (adriamicina y docetaxel). La respuesta patológica completa, definida como ausencia de enfermedad invasiva residual y los ganglios linfáticos axilares negativos, se produjo en el 16% de los pacientes del grupo de AC y en el 12% de los pacientes del grupo AT.

Además, tras una mediana de seguimiento de 32 meses, no se encontraron diferencias en las tasas de recaída, Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE, definido como el tiempo que se mide después del tratamiento durante el que no se detecta ningún signo del cáncer) o en la Supervivencia

Global (SG, definida como el tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente) entre ambos grupos.

Apartado 3.3

Adyuvancia

Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) son potentes agentes para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama en fase inicial como demuestran tres ensayos clínicos de docetaxel en adyuvancia para pacientes con cáncer de mama y con ganglios positivos.

El primero de ellos, el estudio BCIRG 001 (40), ha servido como base para la aprobación del fármaco en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos. En base a este estudio, la Food and Drug Administration (FDA), en agosto de 2004, y la European Medicines Agency (EMA), en diciembre de 2004, aprobaron el uso de docetaxel para esta nueva indicación. El segundo estudio es un estudio francés de la Federación Nacional de Centros contra el Cáncer (PACS 01) (41); y el tercero, el ensayo NSABP B-38 (42).

En cuanto al estudio BCIRG 001 (40) de fase III, multicéntrico, aleatorizado, en el que el Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM) aportó el 18% de las pacientes, se incluyeron 1.491 pacientes con cáncer de mama en fase inicial con ganglios positivos para recibir 6 ciclos de TAC (docetaxel 75 mg/m², adriamicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²) frente a 6 ciclos de FAC (fluorouracilo 500 mg/m², adriamicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²) vía intravenosa, como esquema de quimioterapia adyuvante. En este estudio, la única variable terapéutica relevante era la administración de docetaxel o fluorouracilo en las ramas comparadas.

Tras una mediana de seguimiento de 55 meses, y realizando el análisis por intención de tratar, TAC redujo un 28% el riesgo de recaída frente a FAC y un 30% el riesgo de muerte. La tasa de SLE fue del 75% en los pacientes que recibieron el esquema TAC en comparación con el 68% para los que recibieron el esquema FAC. Además, la tasa de SG estimada a los cinco años fue del 87% para el grupo de pacientes con el esquema TAC y 81% para los pacientes con el esquema FAC. En cuanto a la relevancia clínica y estadística de las diferencias

entre ambos esquemas apoya la supervivencia libre de enfermedad y, en general el uso de TAC en lugar del esquema de tratamiento FAC.

De la misma forma, tras una mediana de seguimiento de 124 meses (43), la SLE fue del 62% en los pacientes del grupo TAC y el 55% en los pacientes del grupo FAC. La supervivencia global a 10 años fue del 76% en los pacientes del grupo TAC y el 69% en los pacientes del grupo FAC.

En la misma línea, el estudio PACS 01 (41) es también un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado que incluyó a 1999 pacientes. En él se comparó la terapia estándar en Francia de 6 ciclos de FEC100 (fluorouracilo 500 mg/m², epirubicina 100 mg/m², ciclofosfamida 500 mg/m²) con 3 ciclos de FEC100 seguido de 3 ciclos de docetaxel (100 mg/m²) como tratamiento adyuvante del cáncer de mama con ganglios positivos.

Tras una mediana de seguimiento de 59.7 meses, el resultado tanto en SLE como en SG fueron favorables de forma significativa a la rama que incluye docetaxel. En un análisis retrospectivo, post hoc, de este mismo ensayo, cuyos resultados fueron presentados en ASCO 2005 (American Society of Clinical Oncology), la combinación 3 FEC100 + docetaxel demuestra mejores resultados que 6 FEC100, en aquellas pacientes con factores pronósticos negativos (sobrexpresión de HER2, receptor progestágeno negativo o altos niveles de expresión del marcador de proliferación celular Ki-67).

Y por último, el ensayo de fase 3 NSABP B-38 (42) realizado en mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos operadas evaluó si la incorporación de un cuarto fármaco podría mejorar los resultados relativos al estándar de dos esquemas y además proporcionó una comparación directa entre los dos esquemas de tratamiento. Dicho ensayo contó con 4.894 mujeres con cáncer de mama en fase inicial con ganglios positivos distribuidas aleatoriamente en tres grupos: seis ciclos de TAC, cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida seguido de cuatro ciclos de paclitaxel (DD AC3P) o éste mismo con cuatro ciclos de gemcitabina (G) añadidos al paclitaxel (DD AC3PG). No hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años entre DD AC3PG y DD AC3P (80.6% frente a 82.2%), ni entre DD AC3PG y TAC (80.6% frente a 80.1%). Tampoco resultaron significativa las diferencias en la supervivencia global a los 5 años entre DD AC3PG y DD AC3P (90.8% frente a 89.1%), ni entre DD AC3PG y TAC (90.8% frente a 89.6%).

Al margen de estos tres estudios, realizados exclusivamente en pacientes con ganglios positivos, se dispone otros tres ensayos en los que se valora la eficacia y seguridad de docetaxel en adyuvancia de cáncer de mama tanto en ganglios positivos como negativos (44-46).

El primero de ellos, el ensayo US Oncology 9735 (44) se aleatorizó a 1016 pacientes para recibir cuatro ciclos de TC (docetaxel 75 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2) ó 4 ciclos de AC (adriamicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2) post-cirugía. A los 43 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la SLE (91% frente a 87%) ni en la SG (94% frente a 92%), aunque el riesgo relativo de recidiva a los tres años con TC disminuyó un 21%.

Algo semejante ocurre con el ensayo E2197 (45), donde 2952 pacientes fueron aleatorizados a recibir AT (adriamicina 60 mg/m^2 + docetaxel 60 mg/m^2) ó AC (adriamicina 60 mg/m^2 + ciclofosfamida 600 mg/m^2) post-cirugía. Tras una mediana de seguimiento de 53 meses no aparecieron diferencias estadísticamente significativas ni en SLE ni en SG a pesar de que hubo menor número de eventos en el grupo de pacientes tratados con AT. La supervivencia libre de enfermedad a los 4 años fue de 87% para ambos brazos y la supervivencia global a los 4 años de 94% para AT y de 93% para AC.

En el ensayo NSABP B-27 (46) se aleatorizó a pacientes con cáncer de mama operable para recibir cuatro ciclos de AC cada 3 semanas antes de la intervención quirúrgica, cuatro ciclos de AC seguido de cuatro ciclos de docetaxel 100 mg/m^2 cada tres semanas (AC-T) y a continuación cirugía, o cuatro ciclos de AC seguido de cirugía y después docetaxel 100 mg/m^2 cada 3 semanas durante 4 ciclos. Se trata de un estudio que incluyó pacientes tratadas tanto con quimioterapia neoadyuvante como adyuvante.

Tras una mediana de seguimiento de 68.8 meses no aparecieron diferencias significativas ni en SLE ni en SG. En cambio, en este caso, la adición de docetaxel pre o post-cirugía no aportó ningún beneficio sobre el esquema AC. Todos los estudios que han evaluado la adición de un taxano a un esquema basado en antraciclina han demostrado mejoras en la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, o ambas, a excepción de los resultados del ensayo NSABP B-27. Este estudio mostró que el tratamiento con adriamicina y

ciclofosfamida seguido de docetaxel no mejoró las tasas de SLE ni SG de los pacientes con cáncer de mama en fase inicial, un resultado llamativo en vista de los resultados positivos de otros amplios estudios que incluyeron taxanos. Estas excepciones y dichas diferencias ilustran la dificultad inherente en las comparaciones entre estudios y los problemas encontrados cuando los estudios a gran escala tardan años en terminar y se llevan a cabo en un área en el que las normas de la atención al paciente pueden cambiar.

En líneas generales, las recomendaciones del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009) y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN v.1.2012), éste último engloba a 19 centros oncológicos a nivel mundial, recomiendan los esquemas clásicos tipo CMF, AC, EC, FAC, FEC, A-CMF, E-CMF para las pacientes con ganglios positivos, aunque señalan como preferentes los esquemas que incluyen taxanos como TAC ó AC seguido de paclitaxel.

No obstante, el esquema FAC ha sido un esquema muy empleado durante el período de tratamiento de 1995 a 1998. Sin embargo, a partir de 1998, el estándar de cuidado para pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos en Estados Unidos y otras partes del mundo ha sido el tratamiento con adriamicina y ciclofosfamida (AC) seguido de paclitaxel (taxano).

Varios estudios han sido diseñados para optimizar el papel de los taxanos en el tratamiento adyuvante, incluyendo la adición de otros agentes quimioterápicos, la introducción de agentes biológicos dirigidos, y la integración de los predictores moleculares de la respuesta (42, 47-49).

El estudio GEICAM 9805 (50) mostró que en las mujeres con cáncer de mama en fase inicial operable, de alto riesgo para la recurrencia y con ganglios negativos, el tratamiento adyuvante con el esquema TAC redujo un 32% el riesgo de recurrencia con respecto al esquema FAC, en una mediana de seguimiento de 77 meses. Debido al número limitado de muertes, los datos de supervivencia son todavía inmaduros.

En conclusión, sobre la base de los datos disponibles, se puede considerar que el esquema TAC es un estándar de tratamiento, como es el esquema de adriamicina, ciclofosfamida (AC) seguido de paclitaxel, para los pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos resecados.

Sin embargo, es importante tener en cuenta la exclusión en los diferentes estudios de las pacientes mayores de 70 años, así como los efectos adversos asociados al esquema TAC.

No obstante, en la práctica habitual, epirubicina se utiliza en lugar de adriamicina ya que se han observado tasas de respuesta similares con adriamicina 60 mg/m² y epirubicina 90 mg/m², y además, esta última muestra menor cardiotoxicidad.

Así mismo, el estudio epidemiológico PROSA incluyó en la práctica clínica habitual, entre otros esquemas de taxanos, el esquema TEC como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama en fase inicial. No obstante, este estudio informa una toxicidad significativa en todos los esquemas de tratamientos que incluyen taxanos.

Es por ello por lo que, en el ámbito de este estudio, se emplea epirubicina en lugar de adriamicina dando lugar al esquema de tratamiento conocido como esquema TEC.

A continuación, se describen las toxicidades asociadas a este esquema, objeto de este estudio.

Apartado 3.4

Reacciones adversas

En el ensayo BCIRG 001 (40) muestra como el esquema TAC presenta un perfil de toxicidad mayor que el esquema FAC.

En cuanto a la toxicidad hematológica, el 24.7% de los pacientes que recibieron el esquema TAC tuvieron neutropenia febril (a pesar de la profilaxis con antibióticos y la introducción del factor estimulante de colonias después del primer episodio de neutropenia febril o infección), en comparación con el 2.5% de pacientes en el grupo del esquema FAC. La incidencia de anemia grado 3/4 también fue superior con TAC (4,3% frente a 1,6%). Además, el 4.6% de los pacientes del grupo TAC necesitó transfusiones sanguíneas, en comparación con el 1.5% del grupo FAC.

De la misma manera, hubo más toxicidad no hematológica con TAC; astenia, mucositis y diarrea fueron significativamente más frecuentes con TAC mientras que náuseas y vómitos lo fueron para el esquema FAC. En cambio, la tasa de insuficiencia cardíaca estuvo dentro del margen esperado tras un tratamiento con antraciclinas sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Sin embargo, la tolerabilidad fue peor con el esquema TAC que con el esquema FAC, con una tasa de 36.3% de reacciones adversas no hematológicas severas (incluyendo astenia intensa y estomatitis), en comparación con la tasa de 26.6% con el esquema FAC. Entre los pacientes de ambos grupos, el 97% completó los seis ciclos de FAC, y el 91% recibió los predefinidos seis ciclos de TAC.

Otro punto crítico es que este ensayo se restringió a las mujeres que tenían 70 años de edad o menos, por lo que es imposible evaluar el beneficio y la tolerabilidad en pacientes de mayor edad.

Una cuestión adicional es que la seguridad cardíaca de TAC utilizada simultáneamente con trastuzumab no ha sido evaluada; por lo tanto, su uso puede estar limitado en pacientes con HER-2 positivo. La insuficiencia cardíaca de grado 3-4 se produjo en 26 (3%) pacientes del grupo TAC y 17 (2%) pacientes del grupo FAC. Seis pacientes que recibieron TAC desarrollaron leucemia o mielodisplasia, al igual que tres pacientes que recibieron FAC. Los resultados terapéuticos iniciales observados a 5 años de seguimiento, con un esquema adyuvante con docetaxel se mantienen a 10 años. A excepción de la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo que afectó a un porcentaje importante de pacientes, probablemente causada por el tratamiento con antraciclinas.

En cuanto a la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) de los pacientes tratados con TAC también fue inferior a la de aquellos tratados con FAC durante el tratamiento, aunque vuelve a los valores basales después del final de la quimioterapia.

En un análisis retrospectivo, se observó que aproximadamente el 50% de los casos de fiebre neutropénica ocurrían tras el primer ciclo de TAC o FAC (51).

En un estudio con el mismo diseño (TARGET 0/GEICAM 9805), llevado a cabo por el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), en pacientes con ganglios negativos y criterios de alto riesgo, la tasa de fiebre neutropénica en la rama TAC se aproximaba al 24%. Tras la inclusión de algo más de 200 pacientes los investigadores decidieron introducir una enmienda al protocolo en la que todas las pacientes asignadas a la rama TAC deberían recibir profilaxis primaria, desde el primer ciclo, con Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) (52). Con esta medida, la tasa de fiebre neutropénica se redujo del 24% hasta el 3.5%. Además, la adición de profilaxis primaria con G-CSF redujo también la incidencia de otras toxicidades no hematológicas (como astenia y mucositis).

El ensayo NSABP B-38 (42) mostró que las toxicidades de grado 3/4 por el esquema de tratamiento TAC, cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (DD AC3P) y éste mismo con cuatro ciclos de gemcitabina (DD AC3PG), respectivamente, fueron neutropenia febril, neuropatía periférica, y diarrea. La adición de gemcitabina no mejoró los resultados. Además, no fueron identificadas diferencias significativas entre DD AC3P y TAC, aunque sí difieren en sus perfiles de toxicidad (mayor incidencia de neutropenia febril y diarrea con el esquema TAC y una mayor incidencia de neuropatía y anemia en DD AC3P y DD AC3PG). Hubo más pacientes en el grupo TAC que fueron hospitalizados; 7.2% en el TAC, 4.9% en DD AC3P y 5.5% en DD AC3PG. Por ello, la toxicidad hematológica es el mayor problema del régimen TAC, constituyendo un grave inconveniente para su uso rutinario.

Por tanto, las pacientes que vayan a recibir el esquema TAC deben ser tratadas simultáneamente con G-CSF desde el primer ciclo. De hecho, las últimas recomendaciones del NCCN versión 1.2012 incluyen el uso profiláctico primario de G-CSF cuando la incidencia esperada de fiebre neutropénica sea > 20% (53), especificando concretamente el esquema TAC como ejemplo de quimioterapia capaz de producirla.

El estudio RAPP-01 (54), que compara 4 ciclos de AT frente a 4 ciclos de AC, ha corroborado este aspecto, ya que fue interrumpido prematuramente

cuando 3 pacientes con fiebre neutropénica, asignados a la rama de AT, fallecieron. La incidencia de fiebre neutropénica fue significativamente más alta con el régimen AT (40.8%) que con AC (7.1%).

A continuación, se describe cada uno de los fármacos que componen el esquema de tratamiento TEC y se detallan las toxicidades asociadas a cada uno de ellos.

Apartado 3.5

Síntomas adversos ligados a los distintos fármacos

Docetaxel

Antitumoral, inhibidor y desregulador del huso mitótico. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel. Al igual que otros taxanos, su efecto antitumoral se debe a su unión a la β -tubulina. La unión del taxano a la β -tubulina promueve su polimerización, formándose microtúbulos anómalos no funcionales. Además, da lugar a una estabilización de su estructura, impidiendo la disolución del uso mitótico que se produce al finalizar la mitosis. Por tanto, va a bloquear la división celular, deteniendo el proceso en la fase G2 mitótica. Además de este efecto principal, se ha comprobado que es capaz de inhibir la expresión del gen bcl-2, un oncogén cuya función parece ser bloquear la apoptosis (muerte celular).

El uso de docetaxel está aprobado en distintos tipos de tumores (mama, pulmón no microcítico, próstata). En concreto, para el cáncer de mama su indicación es como tratamiento adyuvante, en combinación con adriamicina (también conocida como doxorubicina) y ciclofosfamida, en pacientes con o sin afectación ganglionar. En este último caso, el tratamiento adyuvante debe estar restringido a pacientes candidatos de recibir quimioterapia de acuerdo a los criterios internacionalmente establecidos para el tratamiento inicial del cáncer de mama precoz (55).

En general, el perfil de seguridad de docetaxel es similar tanto en pacientes con cáncer de mama como con otros tipos de tumores. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para docetaxel (Tabla 17) son: neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

Tabla 17. Principales toxicidades asociadas a docetaxel.

Trastornos de la sangre y sistema Linfático	Muy Frecuente: Neutropenia, anemia Frecuente: Trombopenia
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente: Estomatitis, diarrea, náuseas, vómitos Frecuente: Estreñimiento, dolor abdominal, trastornos del gusto, dispepsia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente: Neuropatía periférica
Trastornos cardíacos	Frecuente: Arritmia cardíaca
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuente: Alopecia, erupciones exantemáticas, alteraciones en uñas, síndrome mano-pie
Trastornos generales	Muy frecuente: Astenia, edema maleolar

Las reacciones adversas grado 3/4 recogidas en la ficha técnica para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m² en combinación con adriamicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama con afectación ganglionar (TAX 316) y pacientes sin afectación ganglionar (GEICAM 9805) (datos conjuntos), se describen, en la siguiente tabla, utilizando el Criterio de Toxicidad Común (NCI Common Toxicity Criteria), y los términos MedDRA (terminología médica normalizada).

Tabla 18. Toxicidades grado 3/4 asociadas a docetaxel.

Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia 59.2%	Anemia 3.0%	Trombocitopenia 1.6%		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas 5.0%	Estomatitis 6.0%	Vómitos 4.2%	Diarrea 3.4%	Estreñimiento 0.5%
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia 0.6%	Neuropatía sensorial periférica <u>< 0.1%</u>			

Trastornos oculares	Conjuntivitis < 0.1%	Aumento del lagrimeo < 0.1%
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva 2.3%	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia 1.5%	

A continuación, se destacan los aspectos más importantes de las principales toxicidades asociadas a docetaxel:

Neutropenia. Es la reacción adversa comunicada con mayor frecuencia. Se trata de una reacción reversible y no acumulativa. La mediana de los días hasta el punto más bajo es de 7 días al igual que la mediana de la duración de la neutropenia grave (< 500 células/mm³) que también es de 7 días (55). Los pacientes que continúan experimentando neutropenia febril deben continuar con G-CSF y su dosis de docetaxel debe ser reducida un 20% del total.

Neuropatía sensorial periférica. En pacientes con cáncer de mama metastásico los síntomas neurosensoriales severos (parestesia, disestesia, dolor) se producen en aproximadamente el 5.5% de todas ellas. El tiempo medio de resolución espontánea es de 9 semanas. Se debe ajustar la dosis si se desarrollan síntomas severos y suspender si no se resuelven. Así mismo, se debe suspender en su totalidad en las pacientes que desarrollan grado 3 o superior (56).

Toxicidad dermatológica. Los signos de toxicidad dermatológica se observan en aproximadamente el 65% de los casos e incluyen alopecia, reacciones de hipersensibilidad y alteraciones ungueales (57). Estas reacciones tienen intensidad variable y puede alterar significativamente la calidad de vida. El alivio sintomático y la prevención de dichas reacciones son fundamentales. Es necesaria una orientación preventiva para evitar la suspensión del tratamiento, y muchas veces es la única manera de tratar los síntomas provocados por taxanos.

Alopecia. Su incidencia varía entre 56.3% a 97.8% de las pacientes.

Alteraciones en uñas. Tras la administración de docetaxel se pueden producir cambios en las uñas como separación de la uña del lecho ungueal (onicolisis), adelgazamiento y formación de estrías en las placas de las uñas, y hemorragia subungueal (58, 59).

Síndrome palmo-plantar. El síndrome palmo-plantar es una reacción cutánea peculiar y compleja de síntomas neurológicos asociados con el uso de taxanos, principalmente docetaxel. En algunas ocasiones han dado lugar a la interrupción de la terapia con docetaxel (60). Vale destacar que la premedicación con 3 días de corticosteroides en 92 pacientes con cáncer de mama hizo que en ningún caso se produjese toxicidad cutánea grave y por tanto no se interrumpió el tratamiento con docetaxel por toxicidad dermatológica.

Astenia. La incidencia varía entre el 61.8% a 80.8% de las pacientes. Su duración puede estar entre unos pocos días hasta varias semanas.

Edema periférico. Presenta una incidencia que varía de 47.0% a 64.1% (61). En general, se desarrolla en las extremidades inferiores y puede llegar a ser generalizado con un aumento de peso medio de 2 kg debido a la retención de líquidos.

Los pacientes de edad avanzada (65 años o más de edad), presentan una mayor incidencia de eventos adversos graves en comparación con los pacientes más jóvenes.

Epirubicina

Antineoplásico de tipo antraciclínico, del grupo de los intercalantes de ADN. Actúa intercalándose entre las parejas de bases de la doble hebra de ADN, promoviendo la deformación de la cadena, además de otros cambios químicos importantes, bloqueando la topoisomerasa II. Preferentemente actúa sobre la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, aunque también presenta actividad durante la fase G2 (postsíntesis).

Está indicada en el tratamiento del cáncer de mama, así como en el cáncer de estómago y vejiga.

Epirubicina intravenosa debe administrarse con precaución debido al riesgo de dolor local, vesicación grave, celulitis y necrosis que se pueden desarrollar en caso de extravasación.

La siguiente tabla resume los principales eventos adversos asociados a epirubicina donde destacan mielosupresión, anorexia, alopecia y síntomas gastrointestinales.

Tabla 19. Principales toxicidades asociadas a epirubicina.

Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy Frecuente: Anemia aplásica, leucopenia, anemia, trombopenia
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuente: náuseas, vómitos
Trastornos cardíacos	Frecuente: Insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente: Anorexia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuente: Alopecia

Sin embargo, las principales toxicidades consideradas de mayor gravedad hasta el punto de retrasar el siguiente ciclo o incluso derivar en la suspensión del tratamiento son, principalmente, las que se muestran a continuación.

Tabla 20. Toxicidades grado 3/4 asociadas a epirubicina.

Trastornos de la sangre y sistema linfático	Neutropenia 10.5-67.2%	Leucopenia 1.5-58.6%
Trastornos gastrointestinales	Náuseas y vómitos 22.1-25.0%	
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva 0.4-3.3%	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia 1.5%	

De todas las toxicidades asociadas a epirubicina, la toxicidad cardíaca destaca notablemente por el riesgo que conlleva. Dicha toxicidad puede manifestarse de forma temprana o tardía; además, depende de las dosis acumulativa de epirubicina (dosis acumulativa máxima recomendada de epirubicina es 900 mg/m²).

Las manifestaciones tempranas englobarían principalmente taquicardia sinusal o cambios en el electrocardiograma (por ejemplo, taquiarritmias, bradicardia o bloqueo de rama).

En cuanto a las tardías, consisten en la fracción de eyección ventricular izquierda reducida, o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, taquicardia, disnea, edema pulmonar, hepatomegalia, ascitis, derramen pleural). El inicio de la toxicidad aguda no es predictivo del desarrollo de efectos cardíacos tardíos. La toxicidad tardía o retardada se desarrolla en los 2 - 3 meses tras la finalización del tratamiento, pero puede ocurrir años más tarde que sería la forma más severa de cardiopatía inducida por la antraciclina.

Por todo ello y para evitar el riesgo que lleva asociado el tratamiento con epirubicina, se recomienda la monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para todas las pacientes, antes de la iniciación y en intervalos regulares durante el tratamiento.

Una comparación de los efectos cardiotóxicos de epirubicina a dosis bajas y adriamicina (ambas antraciclinas) en pacientes con la función cardíaca basal normal demostró una ventaja para epirubicina en la preservación de la función diastólica. Los resultados de un estudio (62) realizado en pacientes con cáncer de mama que recibieron adriamicina frente a epirubicina demostraron un mejor perfil de seguridad cardiológica con epirubicina. Además, se han demostrado tasas de respuesta similares con 60 mg/m² de adriamicina y 90 mg/m² de epirubicina (63).

Ciclofosfamida

Antineoplásico de tipo fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

En la siguiente tabla, se detallan las principales toxicidades asociadas a ciclofosfamida donde destacan las reacciones adversas gastrointestinales y dermatológicas.

Tabla 21. Principales toxicidades asociadas a ciclofosfamida.

Trastornos de la sangre y sistema linfático	Frecuente: Leucopenia, neutropenia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente: Anorexia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente: Alopecia, erupciones exantemáticas, hiperpigmentación cutánea

Del mismo modo, se detallan a continuación las toxicidades de mayor gravedad pero que se manifiestan en un bajo porcentaje de pacientes.

Tabla 22. Toxicidades graves-infrecuentes asociadas a ciclofosfamida.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema multiforme, tumor maligno de la dermis, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos cardíacos	Cardiotoxicidad, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico
Neoplasias	Neoplasias secundarias (de vejiga, mieloproliferativas o linfoproliferativas). A veces, años después del tratamiento.

A modo de conclusión y recogiendo lo más importante, en la Tabla 23 se resalta las principales toxicidades que caracterizan a cada uno de los fármacos del esquema de tratamiento TEC. En ella, se puede destacar cómo algunas reacciones adversas se debe, principalmente, a uno de sus fármacos (neuropatía periférica, edema maleolar,...) mientras que otras coinciden en todos ellos (náuseas y vómitos, anorexia, alopecia,...).

Tabla 23. Tabla comparativa de reacciones adversas frecuentes del esquema TEC.

	Docetaxel	Epirubicina	Ciclofosfamida
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia Neutropenia	Anemia Leucopenia Trombocitopenia	Leucopenia Neutropenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal Estomatitis Estreñimiento Náuseas Vómitos	Náuseas Vómitos	Diarrea Dolor abdominal Estomatitis Náuseas Vómitos
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica		
Trastornos cardíacos	Arritmia cardíaca	Insuficiencia cardíaca congestiva	Insuficiencia cardíaca congestiva Derrame pericárdico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Anorexia	Anorexia
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia Alteraciones en uñas Erupciones exantemáticas	Alopecia	Alopecia Erupciones exantemáticas Hiperpigmentación cutánea
Trastornos generales	Síndrome mano-pie Astenia Edema maleolar		

Este estudio ha tenido en cuenta 18 toxicidades por ser las más frecuentes y estudiadas: vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, astenia, mucositis, conjuntivitis, disgeusia, pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies, alteración en uñas, alergias cutáneas, neuropatía periférica, edema periférico, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor en articulaciones y dolor muscular.

En conclusión, el esquema de tratamiento TEC presenta resultados clínicos favorables para las pacientes con cáncer de mama. En cambio, dicho esquema resulta altamente tóxico para el organismo de la paciente por lo que resulta necesario controlar las toxicidades que suceden tras los ciclos de quimioterapia. Este control iría orientado a reducir la dosis en el momento óptimo para evitar una sobredosificación.

Apartado 3.6

Percepción de síntomas adversos por la paciente

El cáncer presenta diversas características especiales que le hacen diferente al resto de patologías. Principalmente, una de las más importantes, es el hecho de que el paciente se enfrente a la vida de antes, a la de ahora y a la del futuro de forma completamente diferente a como lo venía haciendo. El diagnóstico de cáncer puede ser considerado como un estresor potente que suele provocar reacciones emocionales, especialmente ansiedad y depresión.

De forma general, un aspecto difícil de afrontar y que preocupa de forma importante a las pacientes con cáncer, es el entorno, especialmente el cuidado de los hijos, los padres y la relación de pareja. Además, el no poder llevar la vida de antes, junto a la familia, el miedo a la incertidumbre y a la progresión de la enfermedad y la preocupación por los síntomas físicos son aspectos que se asocian, de manera inevitable a la hora de afrontar esta enfermedad.

En cuanto al tratamiento, fase del ciclo de la enfermedad en la que ésta se aborda de forma activa, aparecen un conjunto de metáforas asociadas al mismo y sus efectos secundarios. En cuanto a los efectos secundarios los suelen considerar como un “*mal menor*”. Además, el dolor se suele infravalorar ya que las pacientes minimizan los síntomas.

Sin embargo, las reacciones adversas sufridas durante los 21 días que dura cada ciclo de quimioterapia recibido puede resultar un gran impacto en la calidad de vida del paciente oncológico alterando el equilibrio metabólico, disminución del rendimiento mental, degeneración del autocuidado y de la capacidad funcional e incluso un aumento en el riesgo de la retirada del tratamiento quimioterápico. Además, el cansancio que conlleva la propia enfermedad y su tratamiento, limita la calidad de vida ya que no pueden hacer las actividades con la misma intensidad, así como la imposición, en muchas ocasiones, de tener que abandonar sus aficiones, sus trabajos, las tareas domésticas,... Todo ello les hace sentirse disgustadas, les origina ansiedad y hace que disminuya su calidad de vida (56).

Por otro lado, la satisfacción de los pacientes con cáncer se considera un importante componente en la calidad de la atención sanitaria. La importancia que se está dando a esta y a la medida de sus resultados ha llevado a incrementar la importancia de conocer el significado de las percepciones que tienen los pacientes sobre la atención que reciben.

Hasta ahora la mayoría de los estudios realizados sobre satisfacción hacen énfasis en aquella que se deriva de la atención recibida por los profesionales sanitarios. Existe una excesiva dependencia del paciente hacia los servicios sanitarios y, sobre todo, hacia los oncólogos. A pesar de ello, se hacen valoraciones negativas con respecto a situaciones y aspectos del tratamiento. Entre los mismos destacan los relativos a un exceso de pacientes y a una falta de espacio e intimidad. Además, existe una clara desconexión entre la calidad de la atención percibida por los pacientes y la calidad de los procesos asistenciales entendida, hasta no hace mucho, como el aumento en la supervivencia (64).

Así mismo, las experiencias de los pacientes se ven influidas por factores ajenos a los aspectos técnicos de la calidad de su atención médica, tales como la capacidad de respuesta, comunicación, e incluso la limpieza y cuidado. La calidad percibida se ve muy afectada por los desafíos de obtener atención, incluyendo la idiosincrasia de conseguir citas, pruebas, y los resultados de pruebas y cómo los pacientes son tratados por el personal sanitario. Estos factores, combinados con la capacidad del médico para comunicar con eficacia la información sobre el diagnóstico y el tratamiento y facilitar la toma de

decisiones, afectan a la confianza del paciente sobre su médico y de manera significativa afecta a las calificaciones de calidad.

Un estudio comparativo descriptivo (65) que exploró de forma simultánea a los pacientes y al personal sanitario desde el punto de vista de la relación con la presencia de náuseas y vómitos, mostró resultados muy diversos. De forma generalizada, las reacciones adversas más temidas por los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia fueron las náuseas y los vómitos. Sin embargo, los datos de este estudio revelaron que para los pacientes, las barreras más comunes fueron las inquietudes de la medicación y el deseo de ser un "buen" paciente.

Aunque los pacientes y los médicos reconocieron que las náuseas y los vómitos fueron un efecto secundario esperado del tratamiento, los pacientes las asignaron como una prioridad más baja a su tratamiento y prefirieron que sus médicos se centrasen en "curar" su enfermedad en lugar de "controlar" dichos síntomas. El 63.2% de los pacientes afirmaron: "En general, trato de limitar el número de medicamentos que tomo". Aproximadamente un tercio de los pacientes dijeron que trataron de "ser fuerte por no quejarse" a su médico, y que padecer dicha sintomatología significaba que su "tratamiento estaba funcionando". Por ello, aunque lo percibieran como incapacitante lo entenderían como parte normal del tratamiento.

Además, los pacientes debían esperar hasta su próxima cita para informar de cualquier episodio de náuseas y vómitos, por lo que la incidencia y la intensidad están sujetas probablemente a sesgos de memoria.

Por el contrario, los médicos respaldan fuertemente la necesidad y la capacidad de tratar estas toxicidades. El subregistro resultante de la frecuencia y la intensidad contradice la creencia de los médicos que si las náuseas y los vómitos son un problema, sus pacientes les informarán.

Los hallazgos de este estudio identifican similitudes claves y diferencias notables entre los pacientes y los médicos, en particular con respecto a las expectativas relacionadas con el tratamiento y el papel de dar prioridad a la gestión de la toxicidad asociada en relación con otras metas de tratamiento. En general, el personal sanitario de oncología a menudo subestima la incidencia de náuseas y vómitos inducida por la quimioterapia (66).

En esta misma línea, un estudio realizado por Falo Zamora (56) donde se entregaba un cuestionario a pacientes con cáncer de mama metastásico donde, entre otras preguntas, se les pedía que informaran sobre las toxicidades que más les preocupaban, la mayoría de las pacientes (83.8%) consideraba que el beneficio del tratamiento compensaba el malestar que generaban los efectos secundarios. Además, se les preguntó de qué manera intentaban combatir los efectos secundarios y la mayoría contaba con soluciones que les había dado el médico, conocidos o con iniciativas propias al respecto.

Por último, Beusterien (53) demostró en su estudio que las pacientes con cáncer de mama priorizaban determinados efectos secundarios, como neuropatía periférica, frente a otros, como alopecia, que consideraban de menor importancia; e incluso afirmaban estar dispuestas a aceptar un esquema de tratamiento quimioterápico menos conveniente con el fin de evitar un mayor riesgo de efectos secundarios tales como neuropatía periférica.

En definitiva, a pesar de los avances en el control de los síntomas asociados a los tratamientos de quimioterapia, la percepción del paciente es, aún, una tarea pendiente para todo el personal sanitario, que debe tomar conciencia de la importancia de conocer al paciente y así evitar ingresos hospitalarios, retrasos en los ciclos de quimioterapia o incluso, suspensión de la misma como consecuencia de la toxicidad acumulada.

Capítulo 4: Calidad de vida en pacientes con cáncer de mama

Apartado 4.1

Calidad de vida relacionada con la salud

Se entiende por calidad de vida el bienestar, felicidad y satisfacción de la persona que le proporciona una capacidad de actuación en un momento dado de la vida. La OMS la define como “la percepción que tiene un individuo de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes”.

Se trata de un concepto subjetivo, propio de cada individuo, y complejo, de modo que está influenciado por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia así como, por el entorno en el que vive: sociedad, cultura, escala de valores,... A su vez, este amplio concepto también se caracteriza por ser universal (los valores de calidad de vida son comunes en las diversas culturas) y dinámico (en un mismo individuo cambia a lo largo de la vida).

La mayor parte de las investigaciones sobre Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) y sus aplicaciones, se han llevado a cabo en el campo de la salud, educación, economía y estudios de vida laboral.

En concreto, en el ámbito de la salud, la calidad de vida es una forma de referirse a la percepción que tienen los sujetos sobre los efectos de una enfermedad o del tratamiento en relación a su bienestar físico, emocional y social. Por ello, la calidad de vida relacionada con la salud engloba tres aspectos principales: físico, psicológico y social.

En cuanto al físico, trata de la percepción del estado físico o de salud, entendido como ausencia de enfermedad, los síntomas producidos por la enfermedad, y los efectos adversos del tratamiento.

El aspecto psicológico, entiende la percepción del individuo de su estado cognitivo y afectivo como el miedo, la ansiedad, la incomunicación, la pérdida de autoestima, la incertidumbre del futuro, sus creencias religiosas,...

Y por último, el aspecto social que trata sobre la percepción del individuo, de las relaciones interpersonales y los roles sociales en la vida como la necesidad de apoyo familiar y social, la relación médico-paciente, el desempeño laboral...

Apartado 4.2

Calidad de vida en pacientes con cáncer

Históricamente, la valoración de los tratamientos del cáncer se ha centrado en variables biomédicas como la tasa de respuesta, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre otras (67).

Desde la pasada década ha habido un esfuerzo importante dirigido a medir y a mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos hasta el punto de ser considerado un objetivo fundamental en los ensayos clínicos (68). Se ha demostrado que la evaluación de la calidad de vida en estos pacientes podría contribuir a la mejora del tratamiento e incluso podría ser un factor de pronóstico que pudiera ayudar en la toma de decisiones sobre el tratamiento más eficaz.

Existe un consenso en el que al ser la calidad de vida un concepto subjetivo debe ser el propio paciente quien la valore. Las percepciones que el paciente tiene de su enfermedad son muy variables, existiendo diversos factores que pueden influir a la hora de medir la CVRS. Los estudios cualitativos donde los pacientes interpretan la vida después del diagnóstico y, durante y después del tratamiento, podrían proporcionar una visión más clara en cuanto a la calidad de vida.

Entre los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de mama supone un especial interés para los estudios sobre CVRS. La razón de ello se puede resumir en tres aspectos importantes:

- El primero de ellos, el aumento de la incidencia y detección de estadios tempranos, debido a los métodos de cribado empleados, de manera que actualmente se trata del tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo.

- En segundo lugar, el avance en los tratamientos ha dado lugar a un incremento en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, de manera que hoy se habla de una supervivencia a los cinco años que roza el 8% (69) por lo que los problemas relacionados con el tratamiento pueden tener un gran impacto en la CVRS. Ya Rozenberg et al. (70) destacaba que la mayoría de las mujeres afectadas por cáncer de mama no morirán por esta causa debido a las mejoras en los tratamientos.
- Y por último lugar, el cáncer de mama es una de las neoplasias en la que el tratamiento de elección, cirugía, tiende a ser combinado con otras estrategias terapéuticas, tales como quimioterapia, radioterapia y/o terapia hormonal, donde el aspecto físico de estas pacientes se ve gravemente afectado, como consecuencia de todo ello.

En definitiva, el cáncer de mama presenta un perfil especial que la hace diferente ya que tiene una clara influencia en la percepción subjetiva de la paciente de la enfermedad, rasgos característicos de personalidad, recursos personales, disponibilidad y percepción de apoyo social y familiar, así como la fuerte asociación cultural entre los pechos y el autoestima de las mujeres y su sexualidad (68, 71).

Apartado 4.3

Avances en el estudio de la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama

Desde el año 1974, fecha en la que se publicó el primer estudio sobre calidad de vida en pacientes con cáncer de mama (72), hasta la fecha actual, se han sucedido diversos avances, muy significativos, en el campo de la CVRS.

El segundo gran estudio apareció dos años más tarde, en 1976; Priestman y Baum (73) utilizaron una Autoevaluación Analógica Lineal (LASA) para medir la percepción sobre la toxicidad citotóxica del tratamiento en mujeres con cáncer de mama avanzado mostrando que esta técnica podría ser usada para monitorizar el beneficio subjetivo del tratamiento y de las toxicidades de diferentes regímenes terapéuticos.

Poco a poco se han ido desarrollando los diferentes instrumentos para medir la CVRS en cáncer de mama. Levine et al., en 1988, publicó el primer cuestionario validado para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama llamado el Cuestionario de Quimioterapia de Cáncer de Mama (BCQ), centrado principalmente en la pérdida de atractivo, náuseas, síntomas físicos, molestias, angustia emocional y sentimientos de esperanza y apoyo de otros (74).

Sin embargo, en España, a pesar de que el número de mujeres que viven con este tumor se eleva progresivamente, el estudio de CVRS debería suponer un tema de investigación de especial relevancia. Una revisión realizada en nuestro país (68) revela la pobre investigación sobre la calidad de vida en las pacientes de cáncer de mama.

Tanto es así, que España se sitúa como el país europeo con menos estudios sobre CVRS en estas pacientes, a pesar de las recomendaciones generales sobre incluir este parámetro como resultado en los estudios clínicos. No obstante, existe abundante información internacional en este campo que, aunque se refiere al mismo tipo de pacientes, no podría ser totalmente aplicable a las pacientes de nuestro país, por tratarse el concepto de CVRS de una percepción que se vincula a la realidad inmediata y específica para cada mujer.

El aspecto psicológico desarrollado por las pacientes con cáncer de mama durante el diagnóstico, tratamiento o después del mismo, se relacionan fundamentalmente con la depresión y ansiedad, contribuyendo al detrimento de la calidad de vida.

El diagnóstico de la enfermedad, la importancia de los temores y preocupaciones con respecto a la muerte, y la recurrencia de la enfermedad son factores que pueden causar malestar psicológico inesperado incluso años después del diagnóstico y tratamiento (75). Así mismo lo son, el deterioro de la imagen corporal, la alteración de la feminidad, la sexualidad y el atractivo.

Tanto es así, que se ha demostrado que la afectación psicológica predice la subsiguiente calidad de vida e incluso la supervivencia global de la paciente con cáncer de mama (76). Por el contrario, diversos estudios han mostrado que el ajuste psicológico podría mejorar la calidad de vida de este tipo de pacientes (77-79).

En la paciente con cáncer de mama, la cirugía es un eslabón importante

que debe afrontar cuando se enfrenta a su enfermedad. Actualmente existen dos tipos principales de cirugía, la cirugía conservadora (que consiste en la extirpación del tumor y una pequeña cantidad de tejido circulante) y la cirugía radical (conocida también como mastectomía, donde se extirpa la totalidad de la mama).

La cirugía conservadora en asociación con radioterapia ha demostrado tasas similares de supervivencia con respecto a la mastectomía (80, 81). Así mismo, los resultados en CVRS a largo plazo no difieren sustancialmente como cabría esperar a favor de la cirugía conservadora (82).

Por un lado, esta cirugía ofrece una mejor imagen corporal mientras que puede causar más ansiedad y mayor temor a la recurrencia. En contraposición, la mastectomía altera gravemente la imagen corporal, perturbando la integridad del cuerpo y con ello la feminidad, pero proporciona más tranquilidad a las pacientes (82).

En cuanto a la repercusión de los efectos secundarios de la quimioterapia, la mayoría de los estudios están relacionados con náuseas y vómitos, linfedema, dolor y síntomas de menopausia prematura. En cambio, son pocos los estudios que recogen otras toxicidades, no menos importantes para la paciente, como neuropatía periférica (53).

Por otro lado, son diversos los efectos secundarios a largo plazo que pueden ocasionar los diferentes tratamientos empleados para el cáncer de mama, tal es el caso de problemas cardíacos como consecuencia del empleo de antraciclinas y trastuzumab; el riesgo de pérdida ósea y fracturas asociadas a la hormonoterapia o el desarrollo de sarcoma que se relaciona con la radioterapia. En ese sentido, los estudios sobre CVRS a largo plazo son fundamentales (71).

En relación al linfedema, edema en miembro superior producido por la acumulación anormal del líquido intersticial como consecuencia de la interrupción de los vasos linfáticos, el impacto que conlleva en la CVRS es muy significativo produciendo dolor, alteración en la función del miembro y de la imagen corporal. Su tratamiento es limitado y principalmente paliativo, por ello el objetivo principal es su prevención (68, 83).

Otra cuestión importante, especialmente en pacientes jóvenes es la

disfunción sexual donde los resultados de los estudios realizados sobre este tema concluyen que el tratamiento con quimioterapia, la mastectomía total y la consecuente angustia emocional afecta en la vida sexual y, como consecuencia de ello, una peor calidad de vida (75).

En conjunto, los datos de calidad de vida relacionada con la salud no sólo tienen el propósito de ayudar a la toma de decisiones clínicas sobre el tratamiento óptimo, sino que también proporcionan información acerca de la experiencia (psicológica, física y social) de los pacientes y potencialmente pueden ayudar al pronóstico (71).

Para concluir, los estudios sobre CRVS en pacientes con cáncer de mama adquieren cada vez mayor importancia al contar con mejores tratamientos y avances en supervivencia. En cambio, a pesar de esta realidad, aún muchas pacientes no reciben la atención necesaria para afrontar esta enfermedad en su globalidad.

Por tanto, con todo lo aquí argumentado, actualmente se considera necesario e incluso imprescindible el estudio de la CVRS como herramienta para valorar el tratamiento y el seguimiento que necesita cada una de las pacientes con cáncer de mama.

Capítulo 5: Influencia de la relación médico-paciente en cáncer de mama

Apartado 5.1

Características de la relación médico-paciente

La comunicación es un proceso complejo en el cual se produce la transmisión de información desde una fuente emisora hacia un receptor. Además, se caracteriza por la interacción y la utilización de un lenguaje simbólico donde debe existir un código compartido entre ambos polos para que resulte eficaz. Se trata de un proceso dinámico que involucra tanto afectos como datos y también influyen en él las personalidades de los involucrados en dicho proceso.

La comunicación humana en medicina, podría considerarse como una variedad más específica donde las personas manejan las situaciones relacionadas con la salud.

Pedro Laín Entralgo, médico español autor de libros tradicionales como “La relación médico enfermo” y “Enfermedad y Pecado”, entiende dicha relación como un encuentro entre dos personas, una de ellas, el enfermo que necesita ser ayudado a recuperar su salud, el otro, el médico que está capacitado para ofrecer esta ayuda. Plantea que esta relación está basada en lo que él llama el “binomio menester-amor”, donde existe una necesidad de ser ayudado-ayudar. De esta manera, todo enfermo puede básicamente ser considerado como un carenciado y todo médico tiene como función satisfacer dicha carencia en un acto que, primordialmente, es afectivo mientras que la forma en que ese encuentro se lleva a cabo es variable y depende de las circunstancias culturales, científicas y técnicas propias de cada época y de cada lugar.

Además, Laín Entralgo establece que en el desarrollo de la relación existen momentos a los que define como momento cognoscitivo, operativo, afectivo y ético-religioso los cuales no tienen por qué seguir una secuencia temporal ya que pueden presentarse de manera simultánea.

El primero de ellos se refiere a la etapa del diagnóstico médico. En cuanto a la actividad terapéutica del médico que engloba desde la prescripción de los medicamentos hasta la escucha empática del inicio o del saludo final, se conoce como momento operativo. Por otro lado, el momento afectivo se caracteriza por existir tres formas diferentes de vinculación: la camaradería médica, la transferencia y contratransferencia, y la amistad médica en sentido estricto.

- En la **camaradería médica**, tanto el médico como el paciente, aspiran a solucionar la enfermedad y lograr la salud, pero con poco compromiso personal. El paciente, si es curado, estará agradecido y vinculado afectivamente a su médico, aunque con poca profundidad, por el servicio que éste le prestó.
- En la **amistad médica**, lo característico es la confianza por la cual el paciente puede hacerle confidencias a su médico acerca de sus más íntimos pensamientos y emociones. Por parte del médico, lo fundamental es la beneficencia, como intención de “hacer el bien” a su paciente, teniendo en cuenta que el bien buscado es la salud. La relación en este caso es tanto técnica como afectiva.
- En cuanto a la **transferencia y contratransferencia**, conceptos desarrollados por el psicoanálisis, se refieren en sentido estricto a los aspectos inconscientes de la relación médico-paciente. Freud (creador del psicoanálisis) llamó transferencia a la reacción sentimental que desarrolla el paciente hacia su médico y que se produce por el desplazamiento de afectos de una persona a otra (en este caso del paciente al médico). Se pueden transferir actitudes y sentimientos positivos como el amor, gratitud, admiración, confianza,...; o sentimientos negativos como el odio, resentimiento, celos, desconfianza, etc.

En cambio, contratransferencia se refiere a los sentimientos que el médico siente hacia su paciente pudiendo también ser positivos y negativos. Ambos procesos son inconscientes y automáticos.

Por último, el momento ético-religioso resulta inherente tanto al paciente como al médico por lo que estará presente en toda comunicación interpersonal.

Otro modelo que trata de explicar la comunicación existente entre médico-paciente es el modelo de Hollender. Se trata de un modelo centrado en las actitudes pasivas o activas que tanto los médicos como los pacientes pueden adoptar en el transcurso de la enfermedad. Hollender plantea que existen situaciones en las cuales el enfermo, por la gravedad de su estado se comporta, con conciencia o sin ella, con mayor pasividad, tal como ocurre en urgencias, comas, cuadros confusionales, cirugía, etc. En estas circunstancias el médico debe adoptar un papel más activo tal y como sucede en la relación entre la madre y el lactante.

En cambio, cuando la enfermedad es aguda, la forma que este autor considera más adecuada es aquella en la que el médico asume la dirección del tratamiento con la cooperación del paciente, tal como ocurre en la relación padre-hijo.

Y en cuanto a las enfermedades crónicas y en todas aquellas circunstancias en las que deba ponerse en funcionamiento una estrategia de rehabilitación, la forma más adecuada sería con una relación de participación mutua y recíproca según un modelo adulto-adulto.

Por tanto, este modelo plantea que tanto el comportamiento del médico como el del paciente dependen del tipo de enfermedad que este último padezca, del momento evolutivo de la misma y de las particulares circunstancias que se estén atravesando.

Apartado 5.2

Modelos de la Bioética

El extraordinario avance científico y tecnológico que tuvo lugar en el siglo pasado, sobre todo a partir de la segunda mitad, enfrentó a los médicos y a los enfermos con situaciones muy complejas que requerían diálogo y reflexión.

Temas tales como el progreso en el trasplante de órganos y tejidos, las técnicas de fertilización asistida, los úteros subrogados, la donación de gametos, la clonación animal y humana, las investigaciones genéticas, las medicaciones abortivas, etc. promovieron y promueven el intercambio de ideas y la necesidad de tener que definir posiciones frente a situaciones que plantean dilemas éticos.

Pero, además del progreso mencionado, durante el transcurso del siglo XX, luego de la Segunda Guerra Mundial y de los terribles episodios de los campos de exterminio creados por el régimen nazi y de la destrucción de Hiroshima y Nagasaki, la preocupación por los derechos humanos comienza a instalarse en el mundo occidental provocando, más adelante, que se extendiera al mundo de la medicina.

De esta manera se inicia una época en la que comienza a ponerse en duda el modelo paternalista de la relación médico-paciente y los derechos de las personas enfermas a ser informadas y a tomar sus propias decisiones, entre ellas la de hasta cuándo vivir o luchar activamente por la vida. Se inicia así el desarrollo de la bioética que se ocupa de la reflexión acerca de los dilemas éticos que se plantean en la práctica de la medicina y de las ciencias biológicas, de acuerdo a reglas que guían y justifican el accionar en cada caso particular y principios que son enunciados más generales y constituyen el fundamento de las reglas. Dichos principios son:

- **Autonomía:** Las personas tienen derecho a decidir por ellas mismas. Para ello, el paciente debe ser considerado “autónomo”, lo que implica, según Culver (84), tener competencia (capacidad de entendimiento) y racionalidad. Beauchamp y Mc Cullough (85) agregan que la persona debe ser correctamente informada para un correcto entendimiento, sin coacciones internas ni externas.
- **Beneficencia:** La obligación del médico es hacer el bien con la información y conocimientos de la medicina, sin dañar. Este compromiso requiere que el profesional procure buscar la mejor opción con su conocimiento médico.
- **No maleficencia** (*primun non nocere*): Implica no hacer daño intencionalmente, propuesto ya desde el Juramento Hipocrático y separado del principio de beneficencia por Beauchamp y Childress (86). El concepto de daño es muy amplio, pero abarca desde el aspecto físico y psicológico hasta el social y económico.
- **Justicia:** Este principio, postulado por Beauchamp y Childress, hace referencia a la distribución equitativa de cargas y beneficios. Se inscribe el respeto por los derechos de las personas dentro del concepto de igualdad. La atención en salud debe estar al alcance de todos y el Estado debe proveer adecuadas leyes presupuestarias en salud. Este principio se enmarca en las políticas socio-económicas de cada país.

Estos principios se acompañan de cuatro reglas, que en conjunto define la práctica médica:

1. **Privacidad:** Hace referencia al ámbito restringido de la información del paciente, respecto a su vida personal.
2. **Confidencialidad:** Involucra la obligación del médico de no revelar información suministrada por el paciente. De esta regla surge el concepto de “secreto profesional”, el que establece que el médico no puede exponer información del paciente bajo ningún concepto, salvo situaciones específicamente definidas por la ley.
3. **Veracidad:** Para que el individuo pueda tomar decisiones en forma autónoma, el médico debe informar al paciente en forma veraz. Se debe evitar todo tipo de engaño o ambigüedad, y el ocultamiento de información necesaria para preservar el principio de autonomía.
4. **Consentimiento informado:** Es un proceso temporal y dinámico entre el médico y el paciente. Requiere que el médico informe adecuadamente sobre un procedimiento o indicación y que el paciente, con estos elementos, y respetando su autonomía, tome una decisión. Requiere de la aplicación de los principios y reglas anteriormente descriptas.

Sin embargo, la relación médico-paciente surgió mucho antes que la Medicina fuese considerada una disciplina en sí misma. Esta relación se establecía entre un enfermo y un individuo responsable de recuperar la salud tal como los sacerdotes o los chamanes (87). Las civilizaciones míticas de la antigüedad, consideraban que la relación médico-paciente se establecía en el cielo, ya que el que curaba, era un representante de los dioses. En esos tiempos, donde el conocimiento biológico y el desarrollo tecnológico eran muy incipientes, se comenzó a considerar que la relación médico-paciente tenía un gran poder curativo.

Además, se comenzaba a reflexionar sobre el efecto placebo de la misma y a utilizar métodos psicológicos para los tratamientos. Platón decía que el mayor error del médico era intentar curar el cuerpo sin intentar curar el alma.

Apartado 5.3

El diálogo y comunicación como eje de la relación médico-paciente

Se entiende por diálogo a una técnica de comunicación humana en la cual surgen emociones, pensamientos y razonamientos que pueden generar cambios en las actitudes de las personas ya que permite tener diferentes perspectivas de un problema. A través del diálogo podemos tener diversos puntos de vista que nos permite evaluar un mismo problema de distintas maneras y buscar varias soluciones para escoger la más prometedora e influir en el estado de salud. Es por ello que al diálogo se le atribuye un rol curativo, educativo y preventivo.

Desde la perspectiva de la relación médico-paciente, el diálogo es una comunicación interactiva donde se puede generar nuevos conceptos a partir de las ideas de ambos y llegar a consensos sin despotismo, que mejoren la salud de todos los implicados. No se trata de imponer el propio criterio, sino de convencer con argumentos lógicos, evitando el engaño; y de entender al otro con una adecuada predisposición a ello. “El diálogo busca que el otro encuentre sus propias respuestas, se trata no de responder al otro sino de iluminar el camino hacia las propias verdades, ayudar a dar a luz, como hacía la madre de Sócrates que era partera” (88).

En cambio, en el modelo médico clásico, el control lo ejerce el médico y el paciente acepta dicho dominio. Estas relaciones son estables, eficientes y predecibles. Sin embargo, aunque ambas partes aceptan su papel, el miembro con menor poder, queda sometido y está menos libre de ejercer su decisión y autonomía.

Apartado 5.4

Limitaciones o dificultades en la relación médico-paciente

Desde tiempos remotos se sabe que una relación médico-paciente de buena calidad es un factor indispensable para la recuperación del enfermo. Sin embargo, la formación en este plano es de tipo intuitiva y no formal, generalmente adquirida de la experiencia de la práctica profesional. En general, la atención médica debe dar respuestas a las necesidades de los pacientes, con la aplicación del mejor conocimiento científico, técnico y de las relaciones humanas.

El juramento hipocrático expresa que el médico debe adoptar una presencia digna, conservar siempre la calma y hacer que su conducta inspire confianza. Además, debe decir sólo lo que sea preciso, mantener reservas, hablar con firmeza y decisión, conservar el dominio y evitar toda confusión. Ya desde la antigüedad se incorporaron conceptos de la ética en la formación médica.

Sin embargo, la Bioética tardó en ser enseñada en las facultades de medicina. El estudiante de medicina y los médicos que se inician en la profesión deben aprender a considerar al enfermo como un ser humano con inteligencia, conciencia propia, con capacidad de sufrimiento relacionada a su problemática y con un contexto social, en lugar de concebir al enfermo como un objeto portador de enfermedades. Para lograr este objetivo, el diálogo y la comunicación se imponen como elementos fundamentales de la relación médico-paciente.

En la formación del médico se debe jerarquizar la adquisición de estas habilidades y al mismo tiempo el médico debe perfeccionar constantemente sus habilidades comunicativas y actuar siempre de acuerdo a los principios de la ética.

Además, el médico debe procurar que la actitud de su paciente ante la consulta sea de aceptación, simpatía y confianza, al igual que la actitud del médico, con el fin de lograr una alianza terapéutica idónea.

Esta alianza asegura un fiel cumplimiento de las indicaciones, prescripciones o recomendaciones por parte del paciente y un trato honesto por parte del médico. La calidad de esta alianza terapéutica es la forma más segura de predecir el éxito del tratamiento, de manera que los casos con resultados terapéuticos pobres muestran una mayor evidencia de procesos interpersonales negativos: interacciones hostiles y complejas; desconfianzas mutuas, etc. En cambio, los éxitos terapéuticos están precedidos de una relación empática, franca, sintónica y honesta; con una adecuada comunicación, donde el diálogo enriquecedor preside el encuentro.

Por otro lado, el surgimiento de Internet ha provocado una masificación de la información también disponible para los pacientes y para la población en general. Esto los convierte en individuos con mayor conocimiento sobre el proceso de salud-enfermedad, con el riesgo de informarse erróneamente o sin capacidad de “filtrar” esa información, ante la ausencia de criterio médico, y convirtiéndose en pacientes más demandantes y críticos del acto médico.

Por tanto, hay que considerar que lo que los pacientes saben de su enfermedad, no es resultado exclusivo de lo que les informa el médico, por ello, haber informado al paciente no garantiza que éste lo haya comprendido. En este sentido, se puede concluir que del modo de informar dependerán hechos tan importantes como la relación con el paciente y su colaboración en el tratamiento.

Otra limitación que puede dificultar la relación médico-paciente es la habituación al sufrimiento de los demás que se da en la práctica clínica. Se trataría de un mecanismo de autocontrol que tiene como objetivo reducir las emociones negativas, sobre todo en procedimientos invasivos y dolorosos (89) y que podría afectar al diálogo médico-paciente.

En este aspecto, muchos pacientes se quejan de no ser escuchados adecuadamente, ya que el médico, detrás del monitor, se dedica a cargar información, en lugar de mirar al paciente, sonreírle y escucharlo con empatía. En la mayoría de las ocasiones lo que busca principalmente el paciente es ser escuchado, valorado y aconsejado. Molleman (90) demostró cómo la ayuda de los expertos así como el apoyo de familiares y amigos redujo notablemente la incertidumbre y ansiedad en pacientes con cáncer.

Además, en muchos casos, los médicos y las percepciones de los pacientes difieren en relación a la forma y el grado de divulgación de diagnóstico.

Por una parte, los médicos no negocian el poder con los pacientes, ya que se sienten y se espera que siempre sepan lo que es correcto, mientras que algunos pacientes requieren la participación en el tratamiento de la toma de decisiones. Un estudio multicéntrico europeo (91) realizado con pacientes con cáncer puso de manifiesto el aumento en la desesperación y preocupación ansiosa en pacientes donde su médico estaba interesado sólo en los aspectos médicos de sus problemas.

Por el contrario, en aquellos pacientes que percibían apoyo y empatía por parte de su médico se asoció a una menor puntuación de desesperanza y angustia. De manera general, los pacientes con cáncer asocian la relación que tengan con su propio médico a estilos de afrontamiento y síntomas de angustia.

Así mismo, otros estudios (92, 93) realizados con pacientes con cáncer de mama sobre la comunicación médico-paciente y sus implicaciones durante su tratamiento, indicaron que el médico debe animar al paciente a adoptar una posición activa, tratar de minimizar la incertidumbre, potenciar el apoyo familiar y abordar todos los problemas y no sólo a la parte médica de su paciente. A pesar de los duros tratamientos a los que están sometidos estos pacientes, se descubrió que los problemas en la comunicación médico-paciente provocan casi tanto sufrimiento como el causado por el cáncer en sí.

Además, las diferencias entre los pacientes y los médicos mostraron un aumento de su sufrimiento ya que consideran a sus médicos como figuras de apego que se ocuparán de ellos, a diferencia del actual énfasis en la atención médica, que ve al paciente como un socio activo en el tratamiento.

Por otro lado, los pacientes que decidieron participar activamente en su curación tenían una mejor percepción de la salud y habían cooperado con el tratamiento obteniendo así mejores resultados.

En definitiva, la alianza terapéutica entre el médico y el paciente se establece tras la relación de confianza que se define en la primera entrevista considerándose un instrumento terapéutico fundamental. Así, una buena relación médico-paciente es importante porque se determina el alcance de la información

que los pacientes dan al médico, la satisfacción de los pacientes, su cumplimiento con el tratamiento, e incluso sus resultados.

No obstante, cabe destacar que ambos miembros poseen derechos y también obligaciones que deben conocer y respetar (como autonomía, justicia y confidencialidad) para lograr una relación armónica, cordial y empática. El médico debe conocer la importancia de la herramienta que supone la comunicación con su paciente para el desarrollo de una relación médico-paciente eficaz y así moderar el efecto negativo que supone el trauma de la enfermedad.

Capítulo 6: Estudio del sentido de coherencia, optimismo y pesimismo en cáncer de mama

Apartado 6.1

Modelo salutogénico y sentido de coherencia

Han pasado casi treinta años desde la Primera Conferencia Internacional sobre Promoción de Salud, celebrada en Ottawa (Canadá), cuando la Promoción de la Salud fue definida oficialmente como el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud para mejorarla. La teoría salutogénica, propuesta por el sociólogo médico Aaron Antonovsky, contribuye de manera importante al conocimiento de los mecanismos que ayudan al mantenimiento y desarrollo de la salud y calidad de vida, es decir, el proceso y el resultado de los principios de la Carta de Ottawa (94-96).

El origen de la salutogenesis deriva de las entrevistas de mujeres judías con experiencias de los campos de concentración durante la segunda guerra mundial que, a pesar de ello, quedaron sanas (97). Dentro de la teoría salutogénica, Antonovsky introdujo conceptos como "Sentido de Coherencia" (Sense of Coherence, SOC) y "Recursos Generales de Resistencia" (Generalized Resistance Resources, GRRs) en los que se profundizarán más adelante.

En cuanto a la concepción salutogénica de la salud, Antonovsky considera que ésta no es un estado de equilibrio pasivo, sino más bien un proceso inestable, de autorregulación activa y dinámica. Es decir, la desorganización y la tendencia hacia la entropía están omnipresentes en el organismo humano, como en cualquier otro sistema.

En sentido figurado, Antonovsky empleó el concepto de entropía (término prestado de la termodinámica) como una expresión de la tendencia ubicua de los organismos humanos a perder su estructura organizada, así como a la capacidad de reordenarse de nuevo.

Aplicado al campo de la salud, esto significa que la salud debe ser constantemente re-creada y que, al mismo tiempo, la pérdida de la salud es un proceso natural, donde el caos y el estrés, lejos de ser realidades objetivas, son experiencias percibidas, surgidas de demandas internas y/o externas, que forman parte de las condiciones naturales de la vida (98).

Tal y como explican con detalle Lindstrom y Eriksson (99), los recursos generales de resistencia son factores biológicos, materiales y psicosociales que facilitan a las personas hacer frente a las demandas externas. Éstos son muy variados e integran elementos como el dinero, el conocimiento, la experiencia, la autoestima, los estilos de vida, el compromiso, el apoyo social, el capital cultural, la inteligencia, las tradiciones y la visión de la vida entre otros. Si una persona tiene este tipo de recursos a su disposición o en su entorno inmediato, tiene más oportunidades para hacer frente a los desafíos de la vida, ayudando a las personas a construir experiencias coherentes en la vida.

Por tanto, un uso óptimo de los recursos generales de resistencia daría lugar a que las experiencias vitales se conviertan en sí mismas en promotoras de salud, genere una forma positiva de percibir la vida y desencadene en una capacidad individual para gestionar exitosamente un alto número de complejos factores estresantes a los que hay que hacer frente a lo largo de la vida.

Sin embargo, más allá de poseer estos recursos, resulta crucial entender las reglas que están detrás de las situaciones que se sienten como estresantes, ser capaz de percibir la presencia de estos recursos disponibles y tener la motivación para poner en juego todo ello para poder superar una situación estresante. Es decir, no sólo es importante analizar los recursos de los que dispone la persona sino además poseer lo que Antonovsky denominó Sentido de Coherencia, convirtiéndose dicho concepto en la clave de su teoría, el cual explica por qué determinadas personas en situaciones de estrés se encuentran bien e incluso son capaces de mejorar su salud en comparación con otras que quizás posean los mismos recursos.

Antonovsky define el SOC como una orientación global que expresa el grado en que uno tiene una omnipresente y duradera, aunque a la vez dinámica, sensación de confianza, en tres sentidos:

- 1) los estímulos derivados de los entornos internos y externos en el curso de la vida son estructurados, predecibles y explicables (son comprensibles);
- 2) los recursos están disponibles para satisfacer las demandas planteadas por los estímulos (son manejables);
- 3) estas demandas son retos, dignos de invertirles esfuerzo y compromiso (son significativas) (100).

Así mismo, Antonovsky declaró que el sentido de coherencia no debe considerarse como un estilo particular de afrontamiento, sino más bien que un fuerte SOC permite la elección de la estrategia más adecuada para hacer frente a un factor de estrés específico (100, 101).

Por otro lado, una revisión exhaustiva del constructo muestra como principal resultado que el SOC está fuertemente relacionado con la salud percibida, entendida esta en un sentido amplio, promoviendo el desarrollo de un estado subjetivo de salud (102). Además, esta relación se mantiene de forma significativa en muestras de diferente edad, origen étnico, nacionalidad y diseño del estudio (103, 104). Así mismo, se ha contrastado de qué forma el sentido de coherencia parece moderar o mediar entre diversas circunstancias vitales y la salud percibida (95).

En este sentido, el crecimiento del movimiento relacionado con la "psicología positiva" refleja el creciente interés científico en profundizar en la relación de determinados constructos psicológicos con la salud física y mental y el correspondiente potencial que estos pueden tener en el diseño de intervenciones que promuevan los sentimientos, pensamientos y experiencias positivas para mejorar la salud y el bienestar (105).

Por tanto, el sentido de coherencia se trata de un importante factor que contribuye al desarrollo y mantenimiento de la salud de las personas, donde parece actuar como un elemento reforzador de la capacidad de recuperación y una buena base para el desarrollo de actuaciones de promoción de la salud.

Apartado 6.2

Estudio del sentido de coherencia en el proceso del cáncer

La desmoralización es un estado de ánimo disfórico comúnmente relacionado con el diagnóstico de cáncer. Sus características principales incluyen desesperanza, impotencia, pérdida de propósitos y significado, la desesperación y la angustia existencial.

Diversos estudios (102, 106) indican que el sentido de coherencia juega un papel importante en las percepciones de los pacientes para hacer frente a la experiencia con el cáncer de forma que, un fuerte sentido de coherencia estaría asociado con niveles más bajos de desmoralización. Sin embargo, los pacientes con cáncer muestran un sentido de coherencia ligeramente inferior a la población en general (107).

El estudio EPIC-Norfolk (108) ha demostrado que un bajo SOC está asociado con un aumento de la mortalidad global y de la mortalidad por cáncer. Expresado de otro modo, una disposición de personalidad definida por un fuerte sentido de coherencia está asociada con un menor riesgo de mortalidad independientemente de la edad, sexo y enfermedad crónica prevalente (108). Estos resultados coinciden con otro estudio transversal (109) que examinó sistemáticamente a pacientes oncológicos con tasas de supervivencia inusualmente largas que no diferían del grupo control con respecto a la calidad de vida, pero sí con respecto a los niveles de sentido de coherencia.

En cuanto a la calidad de vida, el sentido de coherencia resultó ser un predictor significativo (107) que no varía según el género, la raza o la educación (110). Existe una relación lineal positiva entre calidad de vida y sentido de coherencia y además, esta relación puede estar mediada por síntomas depresivos (111). Por tanto, el SOC puede ser un factor protector con respecto al ajuste psicológico y calidad de vida en sobrevivientes de cáncer (112).

En este sentido, diversos estudios muestran que los pacientes con mayor SOC informaron menos sufrimiento del síntoma, tenían una mayor calidad de vida y menos síntomas depresivos y angustia (113-115). Así mismo, estos pacientes emplearon un mayor número de estrategias de afrontamiento como la distracción, la redefinición de la situación, la acción directa y la relajación, los

contactos sociales y roles (116). Además, los pacientes con un fuerte SOC utilizaron menos medicamentos para el tratamiento del trastorno del humor y el dolor.

En contraposición, los pacientes con un bajo SOC experimentaron más angustia, ansiedad y depresión y, utilizaron en menor grado estrategias de afrontamiento positivas (115, 117). Además, mostraron peor estado de salud y calidad de vida independientemente de la etapa de la enfermedad o tratamiento. Por tanto, el sentido de coherencia parece estar asociado significativamente con los niveles de angustia, el número y el tipo de estrategias de afrontamiento, el estado de salud y la calidad de vida de pacientes con cáncer.

Por otro lado, los sobrevivientes con cáncer (con peores pronósticos) exhiben mayores niveles de sentido de coherencia y capacidad de recuperación pero no de optimismo que las poblaciones controles (sobrevivientes de cáncer con pronósticos mucho mejores) (109). En cambio, existe una relación entre el sentido de coherencia y el miedo a la repetición que parece afectar, de forma general, al estrés postraumático que sufren los sobrevivientes de cáncer (118). De manera que un diagnóstico de cáncer tiene tales consecuencias aterradoras que todos los sobrevivientes consideran su recuperación como “excepcional”.

Apartado 6.3

Análisis de la influencia del sentido de coherencia en cáncer de mama

El diagnóstico de cáncer de mama es particularmente difícil. Las mujeres con cáncer de mama presentan un mayor riesgo de problemas psicológicos, como depresión y angustia, en comparación con controles sanos. A menudo estos problemas psicológicos se quedan sin tratar en la práctica clínica habitual (102). En este sentido, existe una alta demanda de atención psicosocial postoperatoria (119) en este tipo de pacientes, mientras que sus dolencias físicas no difieren de las que pueden mostrar las mujeres sanas.

Como se ha mencionado anteriormente, el sentido de coherencia parece tener un efecto amortiguador sobre la salud en situaciones estresantes de manera que un aumento en el SOC predice la reducción de estrés (120). Esta situación se vuelve a confirmar en este tipo de pacientes de manera que un fuerte SOC se asocia a un mejor estado de salud y calidad de vida en las mujeres con

cáncer de mama (121). En este sentido, una persona con un fuerte SOC tiene la capacidad de dar sentido a la experiencia o situación estresante, gestionar la situación mediante el uso de los recursos disponibles, y lo más importante, lo perciben como un reto a superar, tanto como para justificar aún más el esfuerzo psicológico que implica el proceso de recuperación (102).

En este sentido, el sentido de coherencia de pacientes con cáncer de mama demostró una correlación inversa con el dolor, la fatiga y la capacidad funcional, además de desarrollar síndromes de dolor crónico generalizado más a menudo que las mujeres saludables (122).

Por otro lado, las pacientes con antecedentes de cáncer que notaban un síntoma de sospecha presentaron más síntomas de angustia psicológica que las que acudían a la consulta sin estos antecedentes (123). Así mismo, las hijas de mujeres con cáncer de mama mostraron un nivel inferior en sentido de coherencia que las mujeres sin estos antecedentes. Sin embargo, participaron más activamente en el ámbito médico y pidieron más información que las mujeres cuyas madres no tenían cáncer de mama. Además, la edad de la hija en el momento que se diagnostica el cáncer de su madre se encontraba relacionado con el nivel de sentido de coherencia (124).

En cuanto al uso de los servicios de psico-oncología fueron significativamente más demandados por pacientes más jóvenes, que tenían niveles más altos de educación, estaban más ansiosas y propensas a la depresión, mayor estrés mental y, en general, caracterizadas por un menor sentido de coherencia que las pacientes que no utilizaban estos servicios (125).

En conclusión, el sentido de coherencia puede ser un factor protector contra la desmoralización en el contexto de una grave enfermedad como es el cáncer. Por ello, es una herramienta útil para identificar a las personas particularmente vulnerables a la angustia, ansiedad y depresión. Además, permite ayudar al personal sanitario a llevar a cabo intervenciones individualizadas con el fin de fortalecer el sentido de coherencia. En este sentido, los trabajos concluyen que es recomendable proporcionar asesoramiento en habilidades de afrontamiento así como acceso a la información sobre el cáncer y el tratamiento con el fin de cambiar la actitud hacia el cáncer.

Apartado 6.4

Optimismo disposicional: conceptualización.

El optimismo constituye uno de los constructos más ampliamente investigados en el ámbito de la psicología positiva (126, 127), distinguiéndose principalmente dos enfoques en su estudio:

- El primero, iniciado por Seligman (128), partió de las teorías atribucionales de la motivación. En este caso, la investigación del optimismo se orienta hacia el estudio de las características de los estilos explicativos optimistas y pesimistas y su papel en el desarrollo y superación de la indefensión, desesperanza y depresión.
- El segundo enfoque en el estudio del optimismo, partió de los estudios de Carver y Scheier (2001) y fue orientado al denominado optimismo disposicional, definido como una expectativa general o disposición positiva hacia el futuro. Es precisamente en este segundo enfoque donde la psicología positiva adoptó al optimismo como un constructo de especial relevancia para el estudio de la calidad física y psicológica de las personas (129), por lo que este trabajo de investigación se realiza bajo este segundo enfoque.

El optimismo disposicional es considerado como una característica relativamente estable que se manifiesta en una tendencia generalizada a esperar resultados positivos a lo largo de la vida (130). En el estudio del optimismo disposicional se ha planteado que, como otros factores de personalidad, este constructo podría ser considerado como un único factor, de modo que se entiende como un eje continuo desde el polo más pesimista al polo más optimista (131-133). Sin embargo, también se ha planteado la posibilidad de que los dos polos no se traten de los extremos de un mismo constructo, sino que puedan considerarse dos dimensiones diferenciadas: optimismo y pesimismo (134, 135).

Desde el ámbito de la psicología, el optimismo puede definirse como un rasgo disposicional de la personalidad que oscila entre los acontecimientos externos y la interpretación personal de los mismos. Así, el optimismo se caracteriza por una tendencia a confiar en que el futuro sea favorable, por lo que contribuye a afrontar las dificultades con buen ánimo y perseverancia.

Avia y Vázquez (136) indican que, además de ser requisito para la supervivencia, es condición indispensable para una vida plenamente humana, una de las mejores armas para adaptarse al medio y transformarlo, un mecanismo que permite que las personas sean capaces de superar el infortunio, de construir y soñar el futuro. En este sentido, y siguiendo la división en el enfoque del optimismo, Vera (137) postula dos perspectivas teóricas diferentes pero no opuestas, que pueden complementarse en el estudio de este constructo:

1. Característica disposicional (138). El optimismo se relaciona directamente con las expectativas. Las personas optimistas poseen una predisposición generalizada para generar expectativas de resultados positivos, de forma que esperan que las cosas salgan bien aunque pasen por momentos difíciles. Las pesimistas, en cambio, suelen esperar resultados negativos.
2. Estilo explicativo (139). El modelo de indefensión aprendida se basa en la teoría atribucional y sostiene que las expectativas sobre acontecimientos futuros están estrechamente relacionadas con la explicación de los acontecimientos pasados. El estilo explicativo es la forma característica de la persona de interpretar sus experiencias. Comprende tres dimensiones:
 - a) *personalización*, distingue si la causa del suceso radica en la persona o en un factor externo (atribución interna o externa);
 - b) *duración*, se refiere al grado en que la causa es estable en el tiempo y tiende a repetirse (atribución permanente o temporal);
 - c) *amplitud*, examina si la causa afecta o no a otras áreas de la vida (atribución global o específica).

Siguiendo este modelo, la persona optimista tiende a explicar los eventos negativos mediante atribuciones externas, temporales y específicas mientras que la pesimista realiza atribuciones internas, permanentes y globales. Por el contrario, los acontecimientos positivos se explican de forma inversa.

Los beneficios del optimismo son numerosos. Se asocia a índices más bajos de enfermedad, de depresión y de suicidio, y a niveles más elevados de rendimiento académico y deportivo, adaptación profesional y calidad de vida familiar (140-142). También se considera un factor protector del consumo de sustancias bajo situaciones estresantes (143).

Diversos estudios relacionan el optimismo con estrategias de afrontamiento más adaptativas (144-146), ajuste psicológico y físico (146), menor frecuencia e intensidad de síntomas físicos (147) y menor frecuencia de quejas somáticas (148), además de asociarse con una mayor supervivencia (149). Igualmente el optimismo se ha mostrado relacionado inversamente con la angustia (144) y con un menor grado de alteraciones en el humor y cambios en el sistema inmunológico durante situaciones estresantes (150). También se ha encontrado que las personas optimistas presentan menor estrés y depresión en situaciones vitales estresantes, contando con una red de apoyo social más amplia (151).

Más concretamente, se considera que el optimismo disposicional, relacionado con el mantenimiento de expectativas positivas generalizadas de resultados positivos, podría resultar beneficioso para la salud en la medida en que posibilitan los procesos de ajuste vital de los individuos (152). En cambio, el pesimismo disposicional estaría relacionado con un peor estado de salud física y esta vinculación puede ser explicada principalmente por la utilización diferencial de la estrategia de afrontamiento denominada autocrítica (característica del pesimismo) (146, 153, 154), lo que ha mostrado mayor probabilidad de experimentar eventos negativos y peor indicadores de evolución en pacientes (155).

Apartado 6.5

Estudio del optimismo en el campo oncológico

Como muestra Allison (156) en su estudio, el optimismo se asocia con una mejor calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer. De esta manera, los pacientes optimistas informaron mejor función cognitiva y emocional, menor dolor y fatiga y una mejor calificación general de calidad de vida en comparación con los resultados de los pacientes pesimistas.

Paradójicamente, se ha encontrado altos niveles de optimismo en pacientes con cáncer que, en realidad, pudieran derivarse de bajos niveles de pesimismo cuando se descompone en dos factores (157).

Friedman (158) afirma que el optimismo disposicional contribuye significativamente a la predicción de afrontamiento activo-conductual, demostrando una relación positiva significativa entre ambas dimensiones. En relación con esto, en una serie de estudios (144, 159, 160) realizados en pacientes con cáncer se ha observado que los sujetos pesimistas mostraban un mayor número de estrategias de afrontamiento pasivo, tales como la negación de la situación y la evitación cognitiva, así como una mayor manifestación de afectividad negativa reflejada como ansiedad y desesperanza e indefensión. Este resultado afianza la hipótesis de que los niveles de optimismo en pacientes con cáncer no son precisamente altos.

El impacto psicológico de un diagnóstico de cáncer puede extenderse a través de tratamiento, bien en la supervivencia del cáncer y puede ser influenciado por una gama de recursos psicosociales. En diferentes etapas de esta trayectoria, el optimismo es conocido por afectar directamente al bienestar, existiendo una relación directa entre el optimismo y el efecto positivo durante la supervivencia del cáncer (161).

Por otro lado, los problemas existenciales que se asocian al diagnóstico de cáncer fueron paliados de forma significativa tras la eficacia de una intervención psicológica diseñada específicamente para abordar las cuestiones existenciales (162). Mediante el uso de estrategias de afrontamiento positivas, los participantes del grupo experimental demostraron niveles significativamente más altos de optimismo, autoestima y autoeficacia en comparación con el grupo control.

Apartado 6.6

Estudios del optimismo en pacientes con cáncer de mama

Pocos estudios han investigado la influencia del optimismo-pesimismo en sobrevivientes de cáncer de mama. De manera general, las pacientes con cáncer de mama, en contra de lo que cabría esperar, muestran niveles moderados de estrés, relacionados fundamentalmente con altos niveles de optimismo y de apoyo social, actuando como protectores de la salud o como moderadores del estrés (145, 151, 163, 164). En esta línea, se ha constatado que el optimismo predice bajos niveles de estrés (144), menor cantidad de síntomas de ansiedad

y depresión (165) y con menor afectación emocional en pacientes con cáncer (166-168).

En relación con las estrategias de afrontamiento empleadas por pacientes de cáncer de mama durante el proceso de tratamiento y recuperación, se ha constatado que las pacientes con mayor nivel de optimismo eran más propensas a usar estrategias de afrontamiento positivas (169).

En el terreno de la salud y bienestar emocional y psicológico, también ha quedado patente su relación con el optimismo (146, 147, 170), de manera que las mujeres más optimistas informan mejor funcionamiento social y mental que las mujeres con bajo optimismo (171). Sin embargo, a pesar de quedar clara y contrastada el efecto del optimismo sobre estos indicadores, se sabe menos acerca de los mecanismos subyacentes a esta relación (172).

Por otro lado, Abend (173) sugiere que las pacientes con cáncer de mama más optimistas sienten mayor bienestar psicosexual (es decir, sentirse más femenina, atractiva y sexualmente deseable). El apoyo y la comunicación dentro de la relación matrimonial parecen influir en estos sentimientos de atracción, lo que a su vez repercute en una percepción generalizada de apoyo disponible por parte de su pareja. Además, la presencia de buenos indicadores de bienestar psicosexual contribuye a la aparición de menos emociones relacionadas con la enfermedad en pacientes con cáncer de mama (174).

Por el contrario, Carver, Lehman y Antoni (175) mencionan que niveles bajos de optimismo en mujeres con cáncer de mama, se asocian a la disrupción social y de actividades recreativas, además de presentar mayor estrés y síntomas de fatiga. En esta línea, una sensación de pesimismo acerca de la vida aumenta el riesgo de una mujer a la aparición de reacciones adversas psicológicas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama (176). Como era de esperar, las pacientes con un estilo explicativo pesimista reportaron más síntomas depresivos además de peores indicadores de calidad de vida relacionada con la salud (171, 177), considerándose el pesimismo disposicional como un factor de riesgo de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama (178).

En cuanto a la estabilidad del optimismo-pesimismo en lo referente a recibir malas noticias (es decir, ganglios linfáticos positivos, progresión de la enfermedad) después de la cirugía de cáncer de mama, de manera general, los niveles de optimismo-pesimismo de las pacientes se mantuvieron estables durante el período de seguimiento si recibieron malas noticias o no (179).

En conclusión, los pacientes con cáncer suelen presentar un moderado optimismo como consecuencia de un bajo pesimismo. Por ello, las intervenciones deben centrarse en cambiar las cogniciones negativas del paciente, en lugar de promover el optimismo.

Además, las diferencias individuales en características tales como el optimismo, pesimismo y las respuestas de afrontamiento han demostrado contribuir a la variabilidad en los indicadores de salud y calidad de vida en las pacientes durante el proceso de enfermedad.

El conocimiento acerca de las habilidades personales, así como el conocimiento de las dificultades del entorno puede predecir la manera en que una persona evalúa los resultados futuros. La detección temprana y las intervenciones para promover el ajuste psicológico a lo largo de la trayectoria del cáncer deben ser objeto principal en las intervenciones realizadas a este tipo de pacientes.

Objetivos e hipótesis de Investigación

Objetivos principales del estudio:

Establecer la diferencia entre la paciente y el oncólogo en la percepción de las reacciones adversas no hematológicas sufridas durante el tratamiento con el esquema TEC.

Analizar el grado de afectación de la calidad de vida en función de las reacciones adversas percibidas por la paciente.

Valorar el efecto del sentido de coherencia, el optimismo y la relación médico-paciente sobre la calidad de vida y la sintomatología adversa de la paciente.

Objetivos secundarios:

Describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con el esquema TEC.

Describir las reacciones adversas no hematológicas sufridas durante el tratamiento con el esquema TEC en función de la percepción de la paciente.

Describir las reacciones adversas no hematológicas sufridas durante el tratamiento con el esquema TEC en función de la percepción del oncólogo.

Contrastar las reacciones adversas no hematológicas recogidas por el oncólogo con respecto a las previstas por un grupo de expertos en oncología.

Analizar la acumulación de reacciones adversas y su influencia sobre la calidad de vida de las pacientes.

Sección II: Método de investigación

Población de referencia y muestra de estudio

Ámbito espacial. El estudio se ha llevado a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Huelva (Hospital Juan Ramón Jiménez). El presente estudio se ha elaborado entre el Servicio de Oncología Médica y el Servicio de Farmacia del Hospital Juan Ramón Jiménez.

Ámbito temporal. El periodo total del estudio ha estado comprendido entre mayo del 2012 y agosto del 2014. Concretamente, para la elaboración del primer estudio de resultados, el periodo ha coincidido con el periodo total (desde mayo del 2012 a agosto del 2014). En cambio, para la resolución del segundo y tercer estudio de resultados este periodo ha durado desde marzo del 2013 a agosto del 2014.

Población de estudio. La población objeto de estudio corresponde a las pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico, neoadyuvante o adyuvante, con el esquema TEC (docetaxel 75 mg/m² + epirubicina 75 mg/m² + ciclofosfamida 500 mg/m² + factor estimulante de colonias [filgrastim o pegfilgrastim] + triple terapia antiemética con dexametasona, aprepitant y ondansetron) y que al menos llevasen un ciclo de dicho esquema.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento quimioterápico con el esquema TEC.
- Pacientes en tratamiento con esquema TEC que llevasen al menos un ciclo de dicho esquema.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que, cumpliendo los criterios de inclusión, hubieran respondido anteriormente al cuestionario elaborado en el estudio.

Muestra de estudio.

Para el cálculo del tamaño muestral necesario se ha tenido en cuenta el número de pacientes totales con esas características que inician tratamiento durante un año con el esquema TEC (60 aproximadamente), estimándose un tamaño muestral representativo de 52 pacientes, con un nivel de confianza del 95% y un error máximo de estimación del 5%. Sin embargo, se ha calculado que para estimar diferencias en la Calidad de Vida con al menos un tamaño de efecto medio (d de Cohen mayor o igual de 0.3), partiendo de un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 10% y una precisión de 5 puntos, se hacen necesarios al menos 78 sujetos, lo que finalmente, teniendo en cuenta una proporción baja de pérdidas en las respuestas (fruto de un estudio piloto llevado a cabo a propósito de esta tesis doctoral), se ha establecido 80 pacientes como tamaño muestral mínimo para este estudio. El cuestionario se da al azar en uno de los seis ciclos de tratamiento, por lo que al estratificarse de forma homogénea por ciclos de terapia, se estimó una muestra mínima de 10/11 sujetos en cada uno de los ciclos.

La muestra consistió en 112 mujeres con cáncer de mama que cumplían los criterios de inclusión establecidos, superando así la muestra mínima establecida y recogiendo en la mayoría de los ciclos más de los 10/11 pacientes marcados previamente. Dos pacientes declinaron finalmente participar en el estudio, por lo que sus datos fueron omitidos y resultó una muestra final de 110 pacientes.

Características de la muestra de estudio

La muestra final de este estudio está compuesta por 110 mujeres con una edad media de 49.61 años (desviación típica 8.28 años y con un rango de edad desde los 29 a los 68 años), con una mayor proporción (43.7%) de pacientes entre 41 y 50 años y una distribución predominantemente rural en cuanto al hábitat de residencia, como se muestra en la Tabla 24.

Tabla 24. Descripción de la muestra en términos de edad y hábitat.

		Nº pacientes	% pacientes
Intervalos de edad	Menor de 30	2	1.8%
	31 - 40	13	11.8%
	41 - 50	48	43.7%
	51 - 60	35	31.8%
	Mayor de 60	12	10.9%
Hábitat de residencia	Rural	71	64.5%
	Urbano	39	35.5%

El perfil de la participante en este estudio es una mujer casada (78.9%), con hijos (83.5%), que suele venir acompañada durante la consulta (96.2%). Por otro lado, un 35.9% de las pacientes declaran haber tenido antecedentes familiares de cáncer de mama.

Tabla 25. Descripción de la muestra en términos de variables personales.

		Nº pacientes	% pacientes
Estado civil	Casada	60	78.9%
	Soltera	9	11.8%
	Separada/divorciada	5	6.6%
	Viuda	2	2.6%
Tiene hijos	Si	66	83.5%
	No	13	16.5%
Viene acompañada	Si	76	96.2%
	No	3	3.8%
Antecedentes familiares de cáncer de mama	Si	28	35.9%
	No	50	64.1%

La distribución por estadios muestra un ligero predominio del estadio II-B (35.4%) seguido del II-A. El tipo de tratamiento recibido fue relativamente homogéneo entre neoadyuvancia (previo a la cirugía) y adyuvancia (posterior a la cirugía) con resultados alrededor del 50%. La mayoría de las pacientes respondieron al cuestionario para trasladar al mismo las reacciones adversas sufridas tras los 21 días que duró su primer (26.4%) y su segundo (26.4%) ciclo de quimioterapia. El ciclo con menor tasa de respuesta fue el quinto (8.2%), siendo éste el último ciclo de recogida de datos.

Tabla 26. Descripción de la muestra en términos de características del tratamiento.

		Nº pacientes	% pacientes
Estadio	IA	1	1.0%
	IB	6	6.3%
	IIA	27	28.1%
	IIB	34	35.4%
	IIIA	18	18.8%
	IIIB	7	7.3%
	IIIC	3	3.1%
Ciclo	Primer ciclo	29	26.4%
	Segundo ciclo	29	26.4%
	Tercer ciclo	19	17.3%
	Cuarto ciclo	24	21.8%
	Quinto ciclo	9	8.2%
Adyuvancia	Neoadyuvancia	49	44.5%
	Adyuvancia	61	55.5%
Reajuste de dosis	No	56	52.3%
	Si	51	47.7%
Hospitalización	No	71	66.4%
	Si	36	33.6%

El 52.3% de las pacientes continuaron con la misma dosis con la que iniciaron el primer ciclo de quimioterapia en el resto de los ciclos. En cambio, en el 47.7% de las pacientes (n = 51) la dosis tuvo que ser reducida en un 20% por toxicidad hematológica (neutropenia) o no hematológica (neuropatía periférica, diarrea...). Concretamente, el 62.5% de las pacientes comenzaron el segundo ciclo de quimioterapia con la dosis ya reducida.

A su vez, el 66.4% de las pacientes no acudieron a los servicios de urgencias durante todo el proceso de su tratamiento. Sin embargo, el 33.6% de las pacientes acudieron a estos servicios y posteriormente ingresaron, todas ellas, durante una media de 3 días. El 56.7% ingresaban por toxicidades padecidas durante el primer ciclo de quimioterapia.

Instrumentos

Se elaboró un cuestionario para la paciente con las posibles reacciones adversas no hematológicas más frecuentes en el esquema TEC obtenidas de las publicaciones de Miguel Martín (180, 181). Dichas toxicidades fueron entregadas posteriormente, para su validación externa, a 11 oncólogos relacionados con el cáncer de mama, con el fin de que especificasen la frecuencia estimada para cada toxicidad (Anexo 5). Además, se les preguntó si consideraban que existía alguna otra reacción adversa a tener en cuenta. El resultado fue positivo para el cuestionario elaborado.

A continuación, se graduaron dichas toxicidades no hematológicas en función del patrón de terminología descriptiva para la enumeración de los eventos adversos, elaborado por el National Cancer Institute (NCI) denominado NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). En este sistema, los eventos adversos están agrupados en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, de la anatomía o de ambas. En este modelo se considera un evento adverso a cualquier signo, síntoma, resultado de laboratorio o enfermedad no esperado y de repercusión desfavorable, asociado en forma temporal con un tratamiento o procedimiento, que puede estar o no estar relacionado con esas intervenciones. Cada evento adverso es una representación puntual de un evento específico, que resulta apropiado para el análisis científico. El grado hace referencia a la magnitud de los eventos adversos. En la versión 3.0 del CTCAE se propone una estratificación en cinco grados (Tabla 27). La razón de emplear este sistema estandarizado de graduación se debe al hecho de ser el instrumento empleado en la práctica clínica de los oncólogos.

Resulta necesario destacar que, en el cuestionario empleado, no se completó con el grado 5 de magnitud por tratarse de un cuestionario autorrellenable por la propia paciente y poder proporcionar una alerta innecesaria para la ejecución del estudio. En definitiva, este cuestionario ha resultado de la adaptación de las toxicidades recogidas en las publicaciones de Miguel Martín junto con las graduaciones correspondientes recogidas en CTCAE. Con el fin de obtener la verificación de la validez, el cuestionario fue objeto de un estudio previo. Para ello, se suministró el cuestionario a una muestra inicial de 12 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con el esquema TEC y 5 oncólogos relacionados con cáncer de mama, para evaluar, por un lado, la comprensión del mismo y, por otro, la exhaustividad en la recogida de la sintomatología adversa más usual en este tipo de tratamiento.

Tabla 27. Grado de magnitud de los eventos adversos recogidos en CTCAE.

Grado 1	Evento adverso leve
Grado 2	Evento adverso moderado
Grado 3	Evento adverso grave
Grado 4	Evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad
Grado 5	Muerte asociada con un evento adverso

Las reacciones adversas recogidas por el oncólogo han sido obtenidas de las historias clínicas de cada una de las pacientes. El oncólogo desconocía el número del ciclo en el cual la paciente respondería al cuestionario.

Para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud se ha recurrido al cuestionario EuroQol-5D (182) por presentar un grado de recomendación A y por ser el que mejor se adaptaba a las necesidades del estudio.

Los datos de sentido de coherencia han sido recogidos mediante el cuestionario SOC-13. La escala consiste en un cuestionario de 13 ítems tipo likert con siete puntos de diferencial semántico. Diversos estudios han mostrado adecuadas propiedades psicométricas de esta escala, tanto en versión inglesa como española (95, 100, 101).

Por otro lado, el optimismo se ha medido con el test “Life Orientation Test-Revised” (LOT-R) por demostrar interesantes potencialidades cara a la investigación aplicada a este constructo psicológico. El LOT-R consta de 10 ítems en escala Likert de 5 puntos, con adecuados índices de fiabilidad y validez mostrados en estudios de validación y adaptación (183, 184). De los 10 ítems, 3 pretenden medir la dimensión de optimismo, 3 la dimensión de pesimismo, mientras que los restantes 4 ítems son “de relleno”, empleándose para hacer menos evidente el contenido del test.

En el Anexo 2 se incluye una versión del cuestionario suministrado en esta investigación. Es necesario aclarar que el cuestionario, objeto del estudio, contaba con un número de identificación para mantener la protección de datos personales.

Procedimiento

Desde el comienzo del estudio, las pacientes han sido seleccionadas a medida que las prescripciones médicas eran enviadas por vía fax desde el Servicio de Oncología Médica al área de farmacotecnia del Servicio de Farmacia para la elaboración de su tratamiento.

Diariamente se han revisado las prescripciones médicas localizando a las pacientes objeto del estudio. En ningún caso el oncólogo sabía qué pacientes participaban en el estudio ni en qué ciclo serían encuestadas, por lo que el oncólogo fue siempre el mismo médico (especialista en cáncer de mama) y actuó, en todo momento, de acuerdo a su práctica clínica habitual. Estas pacientes debían entrar previamente en la consulta de oncología para, posteriormente, pasar a Hospital de Día y recibir su tratamiento. Acto seguido, en Hospital de Día, se entregó a cada paciente el cuestionario, objeto de estudio, con el cual respondió a las toxicidades padecidas en los 21 días previos, es decir, en el ciclo anterior. Se explicó detalladamente tanto el objetivo como la forma de responderlo adecuadamente. Una vez realizado, dicha paciente quedaba excluida para los siguientes ciclos. Además, se contó en todo momento con la ayuda del personal de enfermería para facilitar las posibles dudas a la hora de rellenarlo.

Todas las pacientes provienen del mismo oncólogo, controlando así mediante constancia el posible efecto de las características del profesional sanitario sobre el presente estudio.

Por otro lado, a través de las historias clínicas, se han recogido las toxicidades no hematológicas percibidas por el oncólogo en la consulta. Se han recogido las reacciones adversas no hematológicas percibidas por la paciente, las recogidas por el oncólogo además del número del ciclo en el cual se realizó para cada una de las pacientes. Se recogió también si habían sufrido o no reducción de dosis o si habían sido hospitalizado durante el tratamiento, y si se encontraban ante un tratamiento neoadyuvante o adyuvante.

Análisis de datos

En primer lugar se ha realizado un análisis univariado para la descripción de la muestra (media, mediana y desviación típica para variables cuantitativas y, por otro lado, frecuencias y porcentajes para variables categóricas). Este procedimiento se ha repetido para aquellos objetivos de carácter descriptivo.

Para abordar el primer objetivo principal, se ha empleado el estadístico Kappa de Cohen como indicador del acuerdo en sintomatología adversa entre la paciente y el oncólogo, con los siguientes intervalos: < 0.00 , sin acuerdo; de 0.00 a 0.20 , grado de acuerdo insignificante; de 0.21 a 0.40 , grado de acuerdo discreto; de 0.41 a 0.60 , grado de acuerdo moderado; de 0.61 a 0.80 , grado de acuerdo sustancial; y de 0.81 a 1.00 , grado de acuerdo casi perfecto.

Por otro lado, para analizar el grado de afectación de la calidad de vida en función de, por un lado, las reacciones adversas percibidas por el paciente y, por otro, las percibidas por el oncólogo, se ha empleado un análisis bivariado basado en la prueba t de student (si muestra una distribución normal) o el test de U de Mann-Whitney para comparar medias (si no puede asumirse la normalidad). La normalidad ha sido contrastada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. De forma complementaria se ha aplicado como prueba de tamaño de efecto el coeficiente d de Cohen con los siguientes intervalos: de 0 a 0.09 , despreciable; de 0.10 a 0.29 , tamaño de efecto bajo; de 0.30 a 0.49 , tamaño de efecto medio; y a partir de 0.50 , tamaño de efecto grande.

Para algunos contrastes bivariados (principalmente los incluidos en los objetivos secundarios y que no pudieron abordarse con el contraste de medias) se realizaron contrastes de proporciones basados en el test de Chi- cuadrado y como tamaño de efecto se aplicó el estadístico Phi o V de Chramer, con los siguientes intervalos: de 0 a 0.09, despreciable; de 0.10 a 0.29, tamaño de efecto bajo; de 0.30 a 0.49, tamaño de efecto medio; y a partir de 0.50, tamaño de efecto grande.

Por último, se ha propuesto un modelo de ecuaciones estructurales, donde se ha probado el efecto de moderación de una serie de variables procedentes de la psicología positiva (sentido de coherencia y optimismo), en la relación entre sintomatología adversa y calidad de vida. El método de estimación para este análisis ha sido Máxima Verosimilitud (MV), interpretando los índices de ajuste robustos del modelo. El estudio del ajuste de los diferentes modelos se ha realizado a partir de diferentes índices de ajuste absoluto (X^2 , X^2/gf , X^2 S-B y X^2 S-B/gf), medidas basadas en los residuos (SRMR), índices de ajuste comparativo (NNFI, CFI y GFI) y medidas de errores de aproximación (RMSEA). Dentro de los índices de ajuste absolutos, para los modelos de ecuaciones estructurales estimados, se han utilizado el índice X^2 . Además, debido a que los contrastes basados en la Chi-cuadrado son sensibles al tamaño de la muestra y, se ha recurrido a la razón entre su valor y los grados de libertad del modelo. En el caso de los índices absolutos se consideran aceptables valores inferiores a 5 y adecuados cuando dicha razón es inferior a 3. En los índices de ajuste comparativo se considerará que muestra un ajuste adecuado del modelo propuesto con valores entre .90 y .95, mientras que valores superiores a .95 indicarían un buen ajuste. Por último, las medidas de ajuste basadas en los errores de aproximación informarán de un ajuste adecuado cuando presentan valores inferiores a .08, mostrando ya un buen ajuste cuando su valor es inferior a .06. En el caso del RMSEA se aconseja, igualmente, que el límite superior de su intervalo de confianza al 95% no supere el .08.

Por otro lado, para mejorar el ajuste de cada modelo, se emplearon la prueba de Lagrange Multiplier (LM test) y el test de Wald. El LM test evalúa el efecto de liberar un parámetro que antes estaba restringido a cero o fijado a algún valor, mientras que el test de Wald evalúa el efecto de eliminar o restringir parámetros que antes se consideraban libres. Antes de permitir el cálculo de un nuevo parámetro o suprimir uno ya existente, se ha tenido en cuenta no solo los criterios del LM test y del test de Wald, sino también el apoyo teórico previo que implicaba ese cambio, junto con la mejora en el ajuste que podría causar dicha modificación.

El software estadístico necesario para este trabajo consistió básicamente en el IBM SPSS Statistics 22.0 y el EQS 6.2. Más específicamente, el primer programa ha sido utilizado para el tratamiento de los datos y el cálculo de las distintas pruebas de significación, mientras que el software EQS ha sido usado para los modelos de ecuaciones estructurales. Por último, se contó con el apoyo de ciertos complementos de cálculo proporcionado por el programa Excel, como fue el cálculo del tamaño muestral y la determinación de los distintos tamaños del efecto (d de Cohen principalmente). En todos los casos se ha exigido una significación estadística del 5% ($p < 0.05$).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Huelva (España) (Anexo 4). Previamente, fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-OD) (Anexo 3).

Todas las pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. En el Anexo 1 se incluye tanto la hoja de información al paciente como el consentimiento informado que han cumplimentado los participantes de esta investigación.

Los investigadores del estudio (la doctoranda y el director de tesis) han garantizado la confidencialidad de los datos de todas las pacientes incluidas en el estudio y aseguran el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los datos.

La información referente a la identidad de las pacientes ha sido considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de las pacientes no ha sido desvelada ni divulgada. Los datos de las pacientes recogidos en la hoja de recogida de datos han sido documentados de manera anónima. La base de datos del estudio generada en el estudio ha sido gestionada por la investigadora del estudio y no contiene identificación alguna de la paciente.

Durante el transcurso de esta investigación, todos los documentos relacionados con los cuestionarios, estuvieron localizados en un área segura del hospital. Al final del estudio, la investigadora ha sido la responsable de conservar la documentación necesaria durante los periodos establecidos por la normativa legal.

Sección III: Resultados

Estudio 1. Diferencias de percepción de toxicidad entre médico y paciente de cáncer de mama en tratamiento con esquema TEC.

En esta primera sección de resultados se va a analizar por un lado la percepción de la toxicidad asociada al esquema TEC por parte del oncólogo durante la consulta médica; así como, la percepción de la toxicidad por parte de la paciente a través del cuestionario objeto del estudio. Además, en ambos casos se recogerá el nivel de gravedad percibido. Más adelante, se compararán ambas percepciones y se obtendrán resultados reflejados en acuerdo global y acuerdo en presencia. Por último, se valorará la percepción previa que los oncólogos, especializados en cáncer de mama, manifestaban sobre la frecuencia de las distintas toxicidades asociadas al esquema de tratamiento TEC basada en su experiencia clínica.

Reacciones adversas percibidas por el oncólogo

A continuación, se presentan los resultados obtenidos sobre la toxicidad percibida por parte del oncólogo tanto en frecuencia como en niveles de gravedad. Estos datos se resumen en la Tabla 28 mostrándose todos ellos en forma de porcentaje válido. Cabe destacar la ausencia de recogida en pérdida de apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico.

Por otro lado, como puede verse reflejado en la Tabla 28, las toxicidades más frecuentes recogidas por el oncólogo durante la consulta con la paciente fueron astenia (36.8%) y náuseas (23.6%), seguido de diarrea (11.3%), neuropatía periférica (11.3%) y mucositis (10.4%). Las reacciones adversas no hematológicas restantes fueron recogidas en menos de un 8%.

Tabla 28. Reacciones adversas percibidas por el oncólogo.

	Niveles de gravedad				
	Presencia	1	2	3	4
Vómitos	3.8% (4)	75.0% (3)	25.0% (1)	-	-
Náuseas	23.6% (25)	43.5% (10)	47.8% (11)	8.7% (2)	-
Diarrea	11.3% (12)	83.3% (10)	8.3% (1)	8.3% (1)	-
Estreñimiento	6.6% (7)	71.4% (5)	28.6% (2)	-	-
Astenia (debilidad general)	36.8% (39)	45.2% (14)	51.6% (16)	3.2% (1)	-
Mucositis (aftas bucales)	10.4% (11)	54.5% (6)	36.4% (4)	9.1% (1)	-
Conjuntivitis	0.9% (1)	-	-	-	-
Disgeusia (alteración del gusto)	4.7% (5)	100.0% (2)	-	-	-
Pérdida del apetito	0.0% (0)	-	-	-	-
Reacción cutánea en manos y/o pies	0.0% (0)	-	-	-	-
Alteración en uñas	1.9% (2)	100.0% (2)	-	-	-
Alergia cutánea	3.8% (4)	75.0% (3)	25.0% (1)	-	-
Neuropatía periférica (hormigueo en manos/pies)	11.3% (12)	66.7% (6)	33.3% (3)	-	-
Edema periférico (hinchazón miembros inferiores)	0.0% (0)	-	-	-	-
Dolor de cabeza (cefalea)	1.9% (2)	-	-	-	-
Dolor abdominal	0.9% (1)	100.0% (1)	-	-	-
Dolor en articulaciones (artralgia)	5.7% (6)	100.0% (2)	-	-	-
Dolor muscular (mialgia)	5.7% (6)	50.0% (1)	-	-	50.0% (1)

Nota: % del tamaño total de la muestra con el número de pacientes dado entre paréntesis

En cuanto a la gravedad, la mayoría de las reacciones adversas no hematológicas percibidas por el oncólogo fueron de grado 1 destacando como las más frecuentes astenia, náuseas y diarrea. Hubo ocho toxicidades no hematológicas evaluadas por el oncólogo como grado 2 (vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, astenia, mucositis, alergia cutánea y neuropatía periférica), entre las que destaca astenia por ser la más común.

Asimismo, las toxicidades de grado 3/4 se registraron en un total de 6 pacientes. Náuseas, diarrea, astenia y mucositis fueron los únicos eventos adversos clasificados como grado 3 y sólo en un caso se consideró una reacción adversa como incapacitante (dolor muscular).

Reacciones adversas percibidas por la paciente

Del mismo modo, la Tabla 29 muestra los resultados obtenidos de las toxicidades percibidas, en esta ocasión, por parte de las pacientes. Destaca la variabilidad en los resultados obtenidos y el notable porcentaje de pacientes que sufren toxicidades consideradas con un nivel de gravedad superior a 1. Además, en este apartado, se establece una relación en cuanto al número de toxicidades totales sufridas, por paciente y por ciclo comprendiendo, en su mayoría, entre 6 y 10 toxicidades simultáneamente.

Tabla 29. Reacciones adversas percibidas por la paciente.

	Niveles de gravedad				
	Presencia	1	2	3	4
Vómitos	10.1% (11)	70.0% (7)	20.0% (2)	10.0% (1)	-
Náuseas	67.0% (73)	80.3% (57)	15.5% (11)	4.2% (3)	-
Diarrea	48.2% (53)	61.5% (32)	32.7% (17)	5.8% (3)	-
Estreñimiento	38.0% (41)	82.5% (33)	15.0% (6)	2.5% (1)	-
Astenia (debilidad general)	85.3% (93)	21.5% (20)	53.8% (50)	22.6% (21)	2.2% (2)
Mucositis (aftas bucales)	42.2% (46)	58.7% (27)	32.6% (15)	8.7% (4)	-
Conjuntivitis	39.1% (43)	61.9% (26)	31.0% (13)	7.1% (3)	-
Disgeusia (alteración del gusto)	88.2% (97)	42.1% (40)	57.9% (55)	-	-
Pérdida del apetito	49.1% (54)	67.9% (36)	32.1% (17)	-	-
Reacción cutánea en manos y/o pies	24.8% (27)	88.9% (24)	7.4% (2)	3.7% (1)	-
Alteración en uñas	31.2% (34)	82.4% (28)	14.7% (5)	2.9% (1)	-
Alergia cutánea	19.4% (21)	81.0% (17)	19.0% (4)	-	-
Neuropatía periférica (hormigueo en manos/pies)	22.9% (25)	80.0% (20)	12.0% (3)	8.0% (2)	-
Edema periférico (hinchazón en miembros inferiores)	24.8% (27)	73.1% (19)	15.4% (4)	11.5% (3)	-
Dolor de cabeza (cefalea)	54.1% (59)	55.2% (32)	36.2% (21)	8.6% (5)	-
Dolor abdominal	38.5% (42)	38.1% (16)	54.8% (23)	7.1% (3)	-
Dolor en articulaciones (artralgia)	61.5% (67)	40.3% (27)	37.3% (25)	22.4% (15)	-
Dolor muscular (mialgia)	57.8% (63)	44.4% (28)	39.7% (25)	15.9% (10)	-

Nota: % del tamaño total de la muestra con el número de pacientes dado entre paréntesis

En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes fueron disgeusia (88.2%), astenia (85.3%), náuseas (67.0%), artralgia (61.5%), mialgia (57.8%) y cefalea (54.1%). En esta tabla, se puede observar que el 89.9% de las pacientes negaron haber sufrido un episodio de vómitos en los 21 días del ciclo de quimioterapia así como, el 75.2% de las pacientes no han sufrido edema en miembros inferiores.

Por otra parte, la mayoría de las toxicidades fueron clasificadas según su gravedad como grado 1, incluyendo náuseas, disgeusia, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y cefalea. Sin embargo, un moderado porcentaje de pacientes las clasificaron como grado 2 siendo las más frecuentes disgeusia y astenia; destacando disgeusia como la máxima clasificación de gravedad posible. Las toxicidades de grado 3 más frecuentes consideradas por las pacientes fueron astenia, artralgia y mialgia. Además, dos pacientes clasificaron astenia como incapacitante (grado 4).

Por último, al analizar el número de toxicidades totales que padece cada paciente durante un ciclo de quimioterapia se establece un intervalo desde un mínimo de ausencia de toxicidades en dos pacientes (1.8%) hasta un máximo de 16 toxicidades en una paciente (1.0%).

Además, 13 pacientes (13.7%) presentan de 1 a 5 toxicidades, 58 pacientes (52.7%) padecen de 6 a 10 toxicidades, y 35 pacientes (31.8%) presentan más de 10. Así mismo, analizando el número de toxicidades por ciclo de quimioterapia, se observa una diferencia significativa entre los diferentes ciclos ($p = .009$). Concretamente los resultados recogidos en la Tabla 30 muestran una media de 7 toxicidades durante los 21 días del primer ciclo hasta 10 toxicidades durante los 21 días del quinto ciclo. Como se observa en la siguiente tabla, existe una ligera estabilización en el segundo, tercero y cuarto ciclo. En cambio, el paso del primer al segundo ciclo supone una subida más destacada en el número de toxicidades (d de Cohen = 0.63).

Por otro lado, cuando se analiza el estado de salud general (intervalo 0-100) que percibían las pacientes en el momento en el que rellenaban el cuestionario objeto del estudio, el resultado obtenido fue una media de 74.58 (IC 95% = 69.87 – 79.30) y una desviación típica de 20.76.

Tabla 30. Relación entre el número de toxicidades y ciclo de quimioterapia.

	Número de toxicidades		
	Media (N válido)	Desviación estándar	d de Cohen
1º ciclo	7.14 (29)	2.95	0.63
2º ciclo	9.07 (29)	3.29	0.27
3º ciclo	9.89 (19)	2.73	0.11
4º ciclo	9.54 (24)	3.46	0.21
5º ciclo	10.33 (9)	4.74	

Diferencias en la percepción de las reacciones adversas entre el oncólogo y la paciente

A continuación, se comparan ambas percepciones (oncólogo-paciente) recogidas en la Tabla 31. En dicha tabla se observa un acuerdo global por encima del 60% basado fundamentalmente en la ausencia de las toxicidades. Sin embargo, el acuerdo en presencia de la toxicidad cae a un 12% siendo nulo en pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico. En cuanto a la relación estadística, hay 5 toxicidades con resultados estadísticamente significativos (vómitos, náuseas, diarrea, mucositis y alteración en uñas) y 3 toxicidades en las cuales no se pudo llevar a cabo la prueba de Chi-cuadrado por ausencia en la recogida por parte del oncólogo (pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico).

Tabla 31. Diferencias en la percepción de las reacciones adversas entre el oncólogo y la paciente.

	Incidencia según la paciente	Incidencia según el oncólogo	Acuerdo global (%)	Acuerdo en presencia de la toxicidad (%)	Valor P	Índice Kappa de acuerdo
Vómitos	10.1%	3.8%	94.3%	40.0%	p < .001	0.55
Náuseas	67.0%	23.6%	53.8%	33.3%	p < .001	0.22
Diarrea	48.2%	11.3%	62.3%	22.0%	p < .001	0.21
Estreñimiento	38.0%	6.6%	63.2%	10.0%	p = .273	0.06
Astenia (debilidad general)	85.3%	36.8%	44.3%	39.1%	p = .201	0.07
Mucositis(aftas bucales)	42.2%	10.4%	61.3%	17.4%	p = .038	0.14
Conjuntivitis	39.1%	0.9%	63.2%	2.5%	p = .197	0.03
Disgeusia (alteración del gusto)	88.2%	4.7%	16.0%	5.3%	p = .413	0.01
Pérdida del apetito	49.1%	0.0%	51.9%	0.0%	-	-
Reacción cutánea en manos y/o pies	24.8%	0.0%	75.2%	0.0%	-	-
Alteración en uñas	31.2%	1.9%	70.7%	6.1%	p = .034	0.08
Alergia cutánea	19.4%	3.8%	80.0%	9.5%	p = .126	0.10
Neuropatía periférica (hormigueo en manos/pies)	22.9%	11.3%	74.5%	20.0%	p = .117	0.10
Edema periférico (hinchazón en miembros inferiores)	24.8%	0.0%	75.5%	0.0%	-	-
Dolor de cabeza (cefalea)	54.1%	1.9%	89.5%	3.5%	p = .186	0.03
Dolor abdominal	38.5%	0.9%	62.3%	2.4%	p = .206	0.03
Dolor en articulaciones (artralgia)	61.5%	5.7%	35.8%	6.1%	p = .819	0.01
Dolor muscular (mialgia)	57.8%	5.7%	41.9%	4.9%	p = .679	-0.02

En términos de toxicidades dermatológicas (reacción cutánea en manos y/o pies, alteración en uñas o alergia cutánea), sólo hubo relación estadísticamente significativa de percepción entre las pacientes y el oncólogo ($p > 0.05$) en alteración de uñas. Todas ellas presentan un grado de acuerdo relativamente alto (principalmente enfocado en ausencia de estas toxicidades) (Tabla 31).

A pesar de una alta concordancia global (alrededor del 75%), hubo un bajo nivel de registro de las toxicidades dermatológicas por parte del oncólogo (cercano al 2%), mientras que aproximadamente el 25% de las pacientes afirmaron haber tenido alguna de estas reacciones adversas durante sus ciclos de quimioterapia. En concreto, el 24.8% de las pacientes presentaron una reacción cutánea en manos y/o pies en comparación con el oncólogo que no registró tal reacción.

En cuanto a las toxicidades neurológicas (neuropatía periférica) y a las toxicidades relacionadas con el dolor (dolor de cabeza, dolor abdominal, artralgia y mialgia) evaluadas en el estudio, no se observó ninguna relación estadísticamente significativa ($p > 0.05$). En concreto, hubo un acuerdo general del 74.5% en términos de la presencia de neuropatía periférica con un 20.0% del acuerdo enfocado a la presencia de dicha toxicidad.

Es preciso señalar el alto acuerdo global en dolor de cabeza (89.5%) debido fundamentalmente a la no presencia de esta sintomatología como muestra la diferencia en los porcentajes recogidos (pacientes: 54.1%; oncólogo: 1.9%). De forma similar sucede con el resto de las toxicidades relacionadas con el dolor donde el acuerdo global presenta una media del 46% en contraposición a un bajo acuerdo en la presencia de las toxicidades (alrededor del 4%).

Vómitos, náuseas y diarrea fueron las únicas toxicidades gastrointestinales con valores de Chi cuadrado significativas ($p < 0.05$). Cabe destacar vómitos por obtener el grado más importante de acuerdo global entre el oncólogo y la paciente (94.3%), coincidiendo con el máximo porcentaje obtenido, de todas las toxicidades evaluadas, en el acuerdo en presencia de la toxicidad. Sin embargo, fue la reacción adversa que se informó, por parte de la paciente, con menor frecuencia (10.1%). Hubo un modesto grado de acuerdo

con respecto a náuseas, diarrea y estreñimiento con el acuerdo global de aproximadamente un 59.8% (53.8% - 63.2%).

No obstante, como se observa en la Tabla 31, hubo diferencias en la notificación de estas toxicidades. Esta diferencia se hace especialmente pronunciada con respecto a náuseas que de un total de 67.0% de las pacientes que afirmaron haber experimentado esta toxicidad sólo el 23.6% fue percibido por el oncólogo. Por otro lado, es importante destacar cómo pérdida del apetito fue ampliamente recogida por las pacientes (49.1%) durante los ciclos de quimioterapia, mientras que no fue recogida por el oncólogo.

En cuanto a la toxicidad ocular, la prueba de Chi cuadrado para la conjuntivitis no fue significativa ($p > 0.05$), con un acuerdo global mayor al 50% (63.2%), a pesar de que el oncólogo sólo documenta esta reacción adversa en el 0.9% de los casos en comparación con el 39.1% de pacientes que informaron haberla presentado.

Por último, no hubo relación estadística con respecto a astenia que cuenta con un grado insignificante de acuerdo. Sin embargo, vale la pena remarcar que un alto porcentaje de las pacientes afirmaron haber experimentado este síntoma constitucional (85.3%) durante los ciclos de quimioterapia.

Análisis de la percepción previa del oncólogo en la frecuencia de las toxicidades asociadas al esquema TEC basada en su experiencia clínica

Y por último, en la Tabla 32 se presentan los resultados obtenidos por 11 oncólogos, especializados en cáncer de mama, a los cuales se les preguntó, previo a la realización de este estudio, sobre las frecuencias de las toxicidades que estimaban que padecerían las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con el esquema TEC, durante los seis ciclos de duración.

Cabe destacar la diferencia entre la percepción de la frecuencia de las toxicidades, previa al estudio, frente a la realidad recogida en las historias clínicas de las pacientes. Siendo esta recogida un resultado más alejado de la realidad que percibe la paciente con cáncer de mama. Así mismo, resulta llamativo la diferencia existente en el conocimiento previo entre los

distintos oncólogos sobre la frecuencia de reacciones adversas asociadas al esquema TEC como refleja los resultados de desviación estándar.

Tabla 32. Percepción previa del oncólogo en la frecuencia de toxicidades asociadas al esquema TEC basada en su experiencia clínica.

	Estudio objeto de esta investigación		Estudio previo con oncólogos especializados en cáncer de mama			
	Percepción de la paciente	Percepción del oncólogo durante la consulta	Frecuencia oncólogo	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Vómitos	10.1%	3.8%	40.0%	15.3	10.0%	60.0%
Náuseas	67.0%	23.6%	47.0%	16.6	30.0%	90.0%
Diarrea	48.2%	11.3%	41.0%	15.5	10.0%	60.0%
Estreñimiento	38.0%	6.6%	32.0%	15.4	10.0%	50.0%
Astenia (debilidad general)	85.3%	36.8%	56.0%	21.1	20.0%	90.0%
Mucositis(aftas bucales)	42.2%	10.4%	38.0%	10.3	15.0%	50.0%
Conjuntivitis	39.1%	0.9%	26.0%	20.1	5.0%	50.0%
Disgeusia (alteración del gusto)	88.2%	4.7%	49.0%	19.4	5.0%	90.0%
Pérdida del apetito	49.1%	0.0%	36.0%	20.9	5.0%	80.0%
Reacción cutánea en manos y/o pies	24.8%	0.0%	44.0%	19.4	5.0%	70.0%
Alteración en uñas	31.2%	1.9%	40.0%	17.2	5.0%	65.0%
Alergia cutánea	19.4%	3.8%	38.0%	23.1	1.0%	70.0%
Neuropatía periférica (hormigueo en manos/pies)	22.9%	11.3%	43.0%	19.1	5.0%	80.0%
Edema periférico (hinchazón en miembros inferiores)	24.8%	0.0%	28.0%	18.9	5.0%	70.0%
Dolor de cabeza (cefalea)	54.1%	1.9%	33.0%	20.7	3.0%	70.0%
Dolor abdominal	38.5%	0.9%	26.0%	14.6	3.0%	50.0%
Dolor en articulaciones (artralgia)	61.5%	5.7%	43.0%	17.0	3.0%	70.0%
Dolor muscular (mialgia)	57.8%	5.7%	50.0%	17.3	10.0%	80.0%

Concretamente, los porcentajes obtenidos sobre las frecuencias estimadas por el oncólogo se acercan a la realidad que percibe la paciente como es el caso de diarrea (41.0% frente a 48.20%), estreñimiento (32.0% frente a 38.0%), mucositis (38.0% frente a 42.2%), edema periférico (28.0% frente a 24.8%) y dolor muscular (50.0% frente a 57.8%).

En cambio, otras toxicidades resultan sobreestimadas por parte del oncólogo como vómitos (40.0% frente a 10.1%), reacción cutánea en manos y/o pies (44.0% frente a 24.80%), alergia cutánea (38.0% frente a 19.40%) y neuropatía periférica (43.0% frente a 22.90%). Del mismo modo, existen toxicidades infraestimadas por parte del oncólogo como náuseas (47.0% frente a 67.0%), astenia (56.0% frente a 85.30%), disgeusia (49.0% frente a 88.20%), dolor de cabeza (33.0% frente a 54.10%) y dolor en articulaciones (43.0% frente a 61.50%).

Por otro lado, de manera general, se observan diferencias significativas entre la percepción de frecuencias en las toxicidades asociadas al esquema TEC y la realidad que percibe el oncólogo durante la consulta médica. Específicamente, esta diferencia resulta más destacada en vómitos (40.0% frente a 3.8% recogido en consulta), pérdida del apetito (36.0% frente a 0.0% recogido en consulta), reacción cutánea en manos y/o pies (44.0% frente a 0.0% recogido en consulta), alteración en uñas (40.0% frente a 1.90% recogido en consulta), edema periférico (28.0% frente a 0.0% recogido en consulta) y dolor muscular (50.0% frente a 5.7%).

Además, los resultados del estudio previo entre los oncólogos sobre las frecuencias muestran una gran variabilidad entre los distintos especialistas en oncología entrevistados. En este sentido, destacan toxicidades como astenia ($\sigma = 21.1$), conjuntivitis ($\sigma = 20.1$), pérdida del apetito ($\sigma = 20.9$), alergia cutánea ($\sigma = 23.1$) y dolor de cabeza ($\sigma = 20.7$) situándose, todas ellas, con una desviación estándar superior a 20 unidades.

En resumen...

En conclusión, este primer estudio muestra que existe una clara diferencia de percepciones entre el oncólogo y las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con el esquema TEC.

Esta diferencia se hace especialmente notable en pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico, aunque se trata de una diferencia generalizada en el conjunto de toxicidades asociadas al esquema.

Además, se concluye que existe, entre la paciente y el oncólogo, un moderado porcentaje de acuerdo global (alrededor del 60%) en contraposición al bajo porcentaje de acuerdo en presencia de las toxicidades (cerca del 12%). El oncólogo percibe fundamentalmente toxicidades no hematológicas como astenia y náuseas durante la consulta con la paciente. De modo generalizado, percibe las toxicidades no hematológicas como grado 1. Mientras que, las pacientes informan principalmente de toxicidades como disgeusia, astenia, náuseas, artralgia, mialgia y cefalea siendo un destacado porcentaje de pacientes las que consideran la gravedad de sus síntomas con un nivel por encima del 1. Además, por encima del 50% de las pacientes padecen entre 6 y 10 toxicidades de manera simultánea. En este sentido, el mayor aumento en el número de toxicidades se produce en el paso del primer ciclo al segundo.

Además, existe una destacada diferencia entre la creencia del oncólogo sobre la frecuencia de toxicidades y la realidad que anota durante la consulta médica. Siendo esta realidad una infraestimación de la toxicidad percibida por la paciente. Así mismo, existe una gran variabilidad entre el conocimiento de las toxicidades asociadas al esquema TEC por parte de los oncólogos.

Estudio 2. Relación entre las reacciones adversas y la calidad de vida relacionada con la salud.

Durante el siguiente estudio se van a relacionar las distintas toxicidades, percibidas por las pacientes, con la calidad de vida relacionada con la salud. Para ello, se va a emplear la prueba de significación U de Mann-Whitney ($p < 0.05$) y el tamaño del efecto d de Cohen para estimar la tendencia de dicha relación. Por otro lado, para conocer más detalladamente la implicación de las distintas toxicidades sobre cada uno de los componentes de calidad de vida, se va a emplear la prueba de significación de Chi-cuadrado y el tamaño del efecto V de Cramer.

A continuación, se comenzará mostrando la calidad de vida de las pacientes de este estudio. En cuanto a la relación existente entre la calidad de vida y el número de ciclo de quimioterapia, no existe diferencia significativa ($p = 0.154$). Sin embargo, analizando el tamaño del efecto, se observa una gran tendencia entre la calidad de vida de los 21 días del primer ciclo y los 21 días del segundo ciclo (d de Cohen = 0.81). Concretamente, existe mayor calidad de vida durante el primer ciclo (media = 15.16) que durante el segundo (media = 13.81). En el resto de ciclos, el tamaño del efecto no resulta significativo (Tabla 33).

Tabla 33. Calidad de vida relacionada con la salud en función del ciclo de quimioterapia.

Calidad de vida relacionada con la salud			
	Media (N válido)	Desviación estándar	d de Cohen
1º ciclo	15.16 (19)	1.68	0.81
2º ciclo	13.81 (21)	1.72	0.04
3º ciclo	13.88 (17)	1.96	0.07
4º ciclo	14.00 (15)	1.69	0.09
5º ciclo	14.17 (6)	2.23	

Así mismo, analizando los diferentes indicadores de calidad de vida sobre la población general del estudio, se observa que la mayoría de las pacientes consideran que no tienen problemas para caminar (73.4%), no tienen problemas

con el cuidado personal (95.4%), tampoco presentan problemas para realizar las actividades cotidianas (53.2%) y además, no se encuentran ansiosas o deprimidas (63.9%). En cambio, como muestra la Tabla 34 el 56.9% sienten moderado dolor o malestar y el 67.9% consideran su estado general de salud peor que el de un año atrás.

Por otro lado, resulta importante destacar que tres pacientes tuvieron que estar en cama y una paciente fue incapaz de realizar las actividades cotidianas. Además, cuatro pacientes se sintieron en ese ciclo con mucho dolor o malestar y cinco pacientes se encontraron muy ansiosas o deprimidas.

Tabla 34. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en la población del estudio.

	Calidad de vida población de estudio	Porcentaje (N válido)
Movilidad	No tengo problemas para caminar	73.4% (80)
	Tengo algunos problemas para caminar	23.8% (26)
	Tengo que estar en la cama	2.7% (3)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	95.4% (103)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	4.6% (5)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	53.2% (58)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	45.9% (50)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.9% (1)
Dolor/Malestar	No tengo dolor ni malestar	39.4% (43)
	Tengo moderado dolor o malestar	56.9% (62)
	Tengo mucho dolor o malestar	3.7% (4)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	63.9% (69)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	31.5% (34)
	Estoy muy ansioso o deprimido	4.6% (5)
Estado general de salud	Mejor	9.0% (7)
	Igual	23.1% (18)
	Peor	67.9% (53)

A continuación, se comenzará a detallar la relación existente entre cada una de las toxicidades con la calidad de vida relacionada con la salud. Estas toxicidades estarán agrupadas por sistemas.

Toxicidad gastrointestinal

En cuanto a las toxicidades gastrointestinales, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la relación entre vómitos y calidad de vida [$U(77) = 267$, $p = 0.879$] siendo el tamaño del efecto insignificante (d de Cohen = 0.13). Además, no se ha podido establecer la influencia de este síntoma sobre cada uno de los componentes de calidad de vida.

En cambio, si se han establecido diferencias estadísticamente significativas en la relación náuseas-calidad de vida [$U(77) = 440$, $p = 0.020$] siendo el tamaño del efecto medio (d de Cohen = 0.56). En particular, se observa peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes que informan haber padecido náuseas (media = 13.88) frente a las que no presentan este síntoma (media = 14.88). Además, analizando cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con náuseas presentan peores indicadores de ansiedad o depresión [$\chi^2(2) = 7.600$, $p = 0.022$, V de Cramer = 0.267]. En concreto, un 54.9% de las pacientes con náuseas no muestra indicadores de ansiedad o depresión, frente al 80.6% de las pacientes que no presentaron esta toxicidad.

Posteriormente, analizando el tamaño del efecto también se han encontrado diferencias en dolor [$\chi^2(2) = 5.099$, $p = 0.078$, V de Cramer = 0.217] y en estado general de salud [$\chi^2(2) = 3.301$, $p = 0.192$, V de Cramer = 0.207]. Específicamente, se observa que el 33.3% de las pacientes que presentaron náuseas no sentían dolor ni malestar frente al 52.8% de pacientes con ausencia de este síntoma.

En cuanto al estado general de salud, el 73.1% refiere un peor estado general de salud con respecto a 12 meses atrás, frente al 56.0% de pacientes sin la presencia de náuseas.

Tabla 35. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad gastrointestinal.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud			
		Media (N válido)	Desviación tipo
Vómitos	No	14.23 (69)	1.86
	Sí	14.00 (8)	1.85
Náuseas	No	14.88 (25)	1.59
	Sí	13.88 (52)	1.89
Diarrea	No	14.25 (36)	1.79
	Sí	14.19 (42)	1.89
Estreñimiento	No	14.08 (48)	1.85
	Sí	14.39 (28)	1.87
Mucositis (aftas bucales)	No	14.54 (46)	1.59
	Sí	13.71 (31)	2.10
Disgeusia (alteración del gusto)	No	15.67 (6)	1.21
	Sí	14.10 (72)	1.83
Pérdida del apetito	No	14.87 (39)	1.52
	Sí	13.56 (39)	1.90

Por otro lado, en diarrea no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(78) = 746$, $p = 0.923$] y el tamaño del efecto ha resultado insignificante (d de Cohen = 0.03). En este caso, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas sobre su dominio con cada uno de los componentes de calidad de vida, sin embargo, analizando el tamaño del efecto se encuentran diferencias en el estado global de salud [$X^2(2) = 3.427$, $p = 0.180$, V de Cramer = 0.210]. Específicamente se observa que el 59.5% de las pacientes con diarrea presentan un peor estado general de salud cuando lo comparan con el año anterior frente al 77.8% de pacientes que no presentan diarrea.

Del mismo modo sucede con estreñimiento y calidad de vida [$U(76) = 613$, $p = 0.522$] donde tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. El tamaño del efecto ha resultado insignificante (d de Cohen = 0.17). Además, no se ha podido establecer su influencia sobre cada uno de los componentes de calidad de vida.

A continuación, se ha contrastado la presencia de mucositis con calidad de vida relacionada con la salud, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(77) = 548$, $p = 0.081$]. Sin embargo, analizando el tamaño del efecto se han contrastado unas diferencias adecuadas

con un tamaño del efecto pequeño (d de Cohen = 0.46). Concretamente, se encuentra peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes que declaran padecer este síntoma (media = 13.71) frente a las que niegan padecerlo (media = 14.54).

Por otro lado, analizando cada uno de los componentes se observa que la presencia de mucositis está asociada al indicador de ansiedad o depresión [X^2 (2) = 7.247, p = 0.027; V de Cramer = 0.260]. Esta diferencia se refleja en que más de un 11% del total de pacientes que afirman padecer mucositis declaran estar muy ansiosas o depresivas frente al 0% de aquellas pacientes que no presentan mucositis. En el resto de indicadores de calidad de vida no se muestran diferencias estadísticamente significativas ni tamaño del efecto adecuado.

De la misma manera sucede con pérdida del apetito, donde también se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [U (78) = 455, p = 0.002] y el tamaño del efecto ha resultado medio (d de Cohen = 0.77). En particular, se observa un peor indicador de calidad de vida en las pacientes que refieren presentar pérdida del apetito (media = 13.56) frente a las que no lo presentan (media = 14.87).

Con arreglo a la influencia sobre cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con pérdida del apetito presentan peores indicadores de actividades cotidianas [X^2 (2) = 7.251, p = 0.027, V de Cramer = 0.258], dolor o malestar [X^2 (2) = 7.386, p = 0.025, V de Cramer = 0.260] y estado general de salud [X^2 (2) = 7.981, p = 0.018, V de Cramer = 0.320]. Concretamente, de las pacientes con pérdida del apetito, un 40.7% no tiene problemas para llevar a cabo las actividades cotidianas frente al 65.5% de las que no presentan esta sintomatología. Además, un 29.6% no muestra indicadores de dolor o malestar frente al 49.1% de las pacientes que no refieren una disminución en su apetito. Por otro lado, el 82.1% de pacientes con pérdida del apetito consideran su estado general de salud peor con respecto al último año frente al 53.8% de las pacientes con ausencia de esta toxicidad.

Tabla 36. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad gastrointestinal.

		Vómitos		Náuseas		Diarrea		Estreñimiento	
		No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	73.2% (71)	72.7% (8)	77.8% (28)	70.8% (51)	76.8% (43)	69.8% (37)	71.6% (48)	75.0% (30)
	Tengo algunos problemas para caminar	23.7% (23)	27.3% (3)	22.2% (8)	25.0% (18)	21.4% (12)	26.4% (14)	25.4% (17)	22.5% (9)
	Tengo que estar en la cama	3.1% (3)	0.0% (0)	0.0% (0)	4.2% (3)	1.8% (1)	3.8% (2)	3.0% (2)	2.5% (1)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	95.9% (93)	90,0% (9)	97.2% (35)	94.4% (67)	92.9% (52)	98.1% (51)	93.9% (62)	97.5% (39)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	4.1% (4)	10,0% (1)	2.8% (1)	5.6% (4)	7.1% (4)	1.9% (1)	6.1% (4)	2.5% (1)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0,0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	53.6% (52)	45,5% (5)	55.6% (20)	51.4% (37)	58.9% (33)	47.2% (25)	50.7% (34)	55.0% (22)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	45.4% (44)	54,5% (6)	44.4% (16)	47.2% (34)	41.1% (23)	50.9% (27)	47.8% (32)	45.0% (18)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	1.0% (1)	0,0% (0)	0.0% (0)	1.4% (1)	0.0% (0)	1.9% (1)	1.5% (1)	0.0% (0)
Dolor/ Malestar	No tengo dolor ni malestar	42.3% (41)	18,2% (2)	52.8% (19)	33.3% (24)	48.2% (27)	30.2% (16)	38.8% (26)	42.5% (17)
	Tengo moderado dolor o malestar	54.6% (53)	72,7% (8)	47.2% (17)	61.1% (44)	50.0% (28)	64.2% (34)	56.7% (38)	55.0% (22)
	Tengo mucho dolor o malestar	3.1% (3)	9,1% (1)	0.0% (0)	5.6% (4)	1.8% (1)	5.7% (3)	4.5% (3)	2.5% (1)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	61.9% (60)	80,0% (8)	80.6% (29)	54.9% (39)	69.6% (39)	57.7% (30)	66.7% (44)	57.5% (23)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	34.0% (33)	10,0% (1)	19.4% (7)	38.0% (27)	26.8% (15)	36.5% (19)	30.3% (20)	35.0% (14)
	Estoy muy ansioso o deprimido	4.1% (4)	10,0% (1)	0.0% (0)	7.0% (5)	3.6% (2)	5.8% (3)	3.0% (2)	7.5% (3)
Estado de salud	Mejor	10.1% (7)	0,0% (0)	8.0% (2)	9.6% (5)	8.3% (3)	9.5% (4)	6.3% (3)	14.3% (4)
	Igual	23.2% (16)	25,0% (2)	36.0% (9)	17.3% (9)	13.9% (5)	31.0% (13)	20.8% (10)	28.6% (8)
	Peor	66.7% (46)	75,0% (6)	56.0% (14)	73.1% (38)	77.8% (28)	59.5% (25)	72.9% (35)	57.1% (16)

Continuación Tabla 36. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad gastrointestinal.

		Mucositis		Disgeusia		Pérdida del apetito	
		No	Sí	No	Sí	No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	75.8% (47)	69.6% (32)	92.3% (12)	70.8% (68)	80.0% (44)	66.7% (36)
	Tengo algunos problemas para caminar	22.6% (14)	26.1% (12)	7.7% (1)	26.0% (25)	18.2% (10)	29.6% (16)
	Tengo que estar en la cama	1.6% (1)	4.3% (2)	0.0% (0)	3.1% (3)	1.8% (1)	3.7% (2)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	96.8% (60)	93.3% (42)	92.3% (12)	95.8% (91)	96.4% (53)	94.3% (50)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	3.2% (2)	6.7% (3)	7.7% (1)	4.2% (4)	3.6% (2)	5.7% (3)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	54.8% (34)	50.0% (23)	76.9% (10)	50.0% (48)	65.5% (36)	40.7% (22)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	43.5% (27)	50.0% (23)	23.1% (3)	49.0% (47)	34.5% (19)	57.4% (31)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	1.6% (1)	0.0% (0)	0.0% (0)	1.0% (1)	0.0% (0)	1.9% (1)
Dolor/Malestar	No tengo dolor ni malestar	46.8% (29)	30.4% (14)	84.6% (11)	33.3% (32)	49.1% (27)	29.6% (16)
	Tengo moderado dolor o malestar	51.6% (32)	63.0% (29)	15.4% (2)	62.5% (60)	50.9% (28)	63.0% (34)
	Tengo mucho dolor o malestar	1.6% (1)	6.5% (3)	0.0% (0)	4.2% (4)	0.0% (0)	7.4% (4)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	66.1% (41)	60.0% (27)	84.6% (11)	61.1% (58)	70.9% (39)	56.6% (30)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	33.9% (21)	28.9% (13)	15.4% (2)	33.7% (32)	27.3% (15)	35.8% (19)
	Estoy muy ansioso o deprimido	0.0% (0)	11.1% (5)	0.0% (0)	5.3% (5)	1.8% (1)	7.5% (4)
Estado de salud	Mejor	10.9% (5)	6.5% (2)	16.7% (1)	8.3% (6)	10.3% (4)	7.7% (3)
	Igual	23.9% (11)	22.6% (7)	50.0% (3)	20.8% (15)	35.9% (14)	10.3% (4)
	Peor	65.2% (30)	71.0% (22)	33.3% (2)	70.8% (51)	53.8% (21)	82.1% (32)

Por último, dentro de las toxicidades gastrointestinales, disgeusia presenta diferencias estadísticamente significativas [$U(78) = 107$, $p = 0.038$] y un tamaño del efecto grande (d de Cohen = 0.89). En concreto, se muestran peores resultados de calidad de vida en pacientes con alteración del gusto (media = 14.10) frente a las que no presentan esta alteración (media = 15.67).

Además, al analizar cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con disgeusia presentan peores indicadores de dolor o malestar [$\chi^2(2) = 12.643$, $p = 0.002$, V de Cramer = 0.341]. Particularmente, el 33.3% no muestra indicadores de dolor o malestar frente al 84.6% de las pacientes que niegan presentar esta toxicidad.

Por otro lado, analizando el tamaño del efecto también se encuentra diferencias en el estado general de salud [$\chi^2(2) = 3.337$, $p = 0.189$, V de Cramer = 0.207]. En concreto, se observa que un 70.8% consideran su estado de salud peor que hace 12 meses atrás frente al 33.3% de pacientes que no presentan esta sintomatología.

Toxicidad dermatológica

En términos de toxicidades dermatológicas, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en reacción cutánea en manos y/o pies [$U(77) = 510$, $p = 0.626$] y en alteración en uñas [$U(77) = 564$, $p = 0.642$]. En ambas, el tamaño del efecto ha resultado insignificante (d de Cohen = 0.09 y 0.14, respectivamente).

Tabla 37. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad dermatológica.

	Calidad de Vida Relacionada con la Salud		
		Media (N válido)	Desviación tipo
Reacción cutánea en manos y/o pies	No	14.16 (58)	1.72
	Sí	14.32 (19)	2.19
Alteraciones en las uñas	No	14.31 (55)	1.88
	Sí	14.05 (22)	1.76
Alergias cutáneas	No	13.95 (64)	1.77
	Sí	15.50 (12)	1.83

Así mismo, no se han podido relacionar estadísticamente con los diferentes componentes de calidad de vida. Sin embargo, analizando el tamaño del efecto se encuentra diferencias en alteración en uñas sobre el estado general de salud [χ^2 (2) = 3.123, p = 0.210; V de Cramer = 0.201]. Específicamente, se observa que el 72.7% de pacientes con alteración en uñas refieren encontrarse en una situación general de salud peor a la de hace 12 meses atrás frente al 65.5% de pacientes sin esta alteración.

Por otro lado, en alergias cutáneas, si existe diferencias estadísticamente significativas [U (76) = 213, p = 0.014] y un tamaño del efecto grande (d de Cohen = 0.88). En particular, se muestra mejor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes con alergias cutáneas (media = 15.50) frente a las que refieren no padecer este síntoma (media = 13.95). No se ha encontrado diferencias entre cada uno de los componentes de calidad de vida. Ahora bien, analizando el tamaño del efecto se encuentra diferencias en el estado global de salud [χ^2 (2) = 5.275, p = 0.072; V de Cramer = 0.263]. En especial, se observa que el 66.7% de pacientes con alergias cutáneas presentan un peor estado general de salud frente al 67.2% de pacientes sin esta toxicidad.

Tabla 38. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad dermatológica.

		Reacción cutánea manos/pies		Alteración en uñas		Alergias cutáneas	
		No	Sí	No	Sí	No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	70.4% (57)	81.5% (22)	73.0% (54)	73.5% (25)	68.6% (59)	90.5% (19)
	Tengo algunos problemas para caminar	25.9% (21)	18.5% (5)	24.3% (18)	23.5% (8)	27.9% (24)	9.5% (2)
	Tengo que estar en la cama	3.7% (3)	0.0% (0)	2.7% (2)	2.9% (1)	3.5% (3)	0.0% (0)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	95.1% (77)	96.2% (25)	95.9% (70)	94.1% (32)	94.2% (81)	100.0% (20)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	4.9% (4)	3.8% (1)	4.1% (3)	5.9% (2)	5.8% (5)	0.0% (0)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	50.6% (41)	59.3% (16)	59.5% (44)	41.2% (14)	51.2% (44)	61.9% (13)

	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	49.4% (40)	37.0% (10)	39.2% (29)	58.8% (20)	47.7% (41)	38.1% (8)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.0% (0)	3.7% (1)	1.4% (1)	0.0% (0)	1.2% (1)	0.0% (0)
Dolor/Malestar	No tengo dolor ni malestar	42.0% (34)	29.6% (8)	44.6% (33)	29.4% (10)	37.2% (32)	47.6% (10)
	Tengo moderado dolor o malestar	55.6% (45)	63.0% (17)	51.4% (38)	67.6% (23)	58.1% (50)	52.4% (11)
	Tengo mucho dolor o malestar	2.5% (2)	7.4% (2)	4.1% (3)	2.9% (1)	4.7% (4)	0.0% (0)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	63.0% (51)	65.4% (17)	65.8% (48)	61.8% (21)	59.3% (51)	80.0% (16)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	33.3% (27)	26.9% (7)	28.8% (21)	35.3% (12)	34.9% (30)	20.0% (4)
	Estoy muy ansioso o deprimido	3.7% (3)	7.7% (2)	5.5% (4)	2.9% (1)	5.8% (5)	0.0% (0)
Estado de salud	Mejor	8.6% (5)	10.5% (2)	12.7% (7)	0.0% (0)	6.3% (4)	25.0% (3)
	Igual	24.1% (14)	21.1% (4)	21.8% (12)	27.3% (6)	26.6% (17)	8.3% (1)
	Peor	67.2% (39)	68.4% (13)	65.5% (36)	72.7% (16)	67.2% (43)	66.7% (8)

Toxicidad neurológica

Se ha contrastado neuropatía periférica, encontrándose diferencias estadísticamente significativas [$U(77) = 185$, $p = 0.000$] y además, un tamaño del efecto grande (d de Cohen = 1.34). En concreto, se encuentra peor indicador de calidad de vida relacionada con la salud en aquellas pacientes que afirman padecer neuropatía periférica (media = 12.53) frente a las que no lo refieren (media = 14.68).

Tabla 39. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad neurológica.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud			
		Media (N válido)	Desviación tipo
Neuropatía periférica (hormigueo manos/pies)	No	14.68 (60)	1.64
	Sí	12.53 (17)	1.55

Posteriormente, al analizar cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con neuropatía periférica presentan peores indicadores de cuidado personal [$\chi^2 (1) = 4.608$, $p = 0.032$, V de Cramer = 0.208], actividades cotidianas [$\chi^2 (2) = 9.525$, $p = 0.009$, V de Cramer = 0.297], dolor o malestar [$\chi^2 (2) = 11.725$, $p = 0.003$, V de Cramer = 0.329] y ansiedad o depresión [$\chi^2 (2) = 6.032$, $p = 0.049$, V de Cramer = 0.237]. Concretamente, el 62.5% de pacientes con neuropatía no presentan problemas al caminar frente al 76.2% de pacientes sin la presencia de dicha toxicidad. Además, el 87.0% de pacientes con neuropatía no tiene problemas con el cuidado personal frente al 97.6% de pacientes sin neuropatía.

En cuanto a las actividades cotidianas, el 29.2% de pacientes puede llevar a cabo las actividades cotidianas frente al 59.5% de pacientes sin neuropatía. Y por último, un 16.7% no siente dolor ni malestar frente al 46.4% de pacientes sin la presencia de este síntoma.

Por otro lado, analizando el tamaño del efecto, también se encuentran diferencias en el estado general de salud [$\chi^2 (2) = 4.488$, $p = 0.106$, V de Cramer = 0.241]. Especialmente, se observa que el 88.2% de pacientes con neuropatía presentan un peor estado de salud frente al 61.7% sin esta toxicidad.

Tabla 40. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad neurológica.

		Neuropatía periférica	
		No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	76.2% (64)	62.5% (15)
	Tengo algunos problemas para caminar	21.4% (18)	33.3% (8)
	Tengo que estar en la cama	2.4% (2)	4.2% (1)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	97.6% (82)	87.0% (20)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	2.4% (2)	13.0% (3)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	59.5% (50)	29.2% (7)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	40.5% (34)	66.7% (16)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.0% (0)	4.2% (1)
Dolor/Malestar	No tengo dolor ni malestar	46.4% (39)	16.7% (4)
	Tengo moderado dolor o malestar	52.4% (44)	70.8% (17)
	Tengo mucho dolor o malestar	1.2% (1)	12.5% (3)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	67.9% (57)	47.8% (11)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	29.8% (25)	39.1% (9)
	Estoy muy ansioso o deprimido	2.4% (2)	13.0% (3)
Estado general de salud	Mejor	10.0% (6)	5.9% (1)
	Igual	28.3% (17)	5.9% (1)
	Peor	61.7% (37)	88.2% (15)

Toxicidad relacionada con el dolor

Así mismo, se ha contrastado la relación de las toxicidades relacionadas con el dolor con la calidad de vida. En cuanto a cefalea, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(77) = 628$, $p = 0.248$]. No obstante, el tamaño del efecto es pequeño (d de Cohen = 0.30) mostrando peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes con cefalea (media = 13.95) frente a las que no lo presentan (media = 14.49). Por otro lado, analizando cada uno de los componentes de calidad de vida no se ha podido establecer una diferencia con la presencia o ausencia de esta toxicidad.

Por otro lado, en dolor abdominal tampoco se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(77) = 559$, $p = 0.104$] y el tamaño del efecto ha resultado pequeño (d de Cohen = 0.37). En concreto, se muestra peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes que refieren dolor abdominal (media = 13.81) frente a las que no refieren la presencia de esta toxicidad (media = 14.48).

Tabla 41. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad relacionada con el dolor.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud			
		Media (N válido)	Desviación tipo
Dolor de cabeza (cefalea)	No	14.49 (37)	1.80
	Sí	13.95 (40)	1.87
Dolor abdominal	No	14.48 (46)	1.82
	Sí	13.81 (31)	1.83
Dolor en articulaciones (artralgia)	No	14.68 (25)	1.75
	Sí	13.98 (52)	1.86
Dolor muscular (mialgia)	No	15.00 (32)	1.67
	Sí	13.69 (45)	1.78

Además, analizando cada uno de los componentes de calidad de vida se observa diferencia estadística en ansiedad o depresión [$X^2 (2) = 6.726$, $p = 0.035$, V de Cramer = 0.251]. Particularmente, de todas las pacientes que presentan dolor abdominal, un 48.8% no muestra indicadores de ansiedad o depresión, frente al 72.7% de las que no presentan dicho dolor.

Por otro lado, analizando el tamaño del efecto se encuentran diferencias en dolor o malestar [$X^2 (2) = 5.118$, $p = 0.077$, V de Cramer = 0.218] y estado general de salud [$X^2 (2) = 3.206$, $p = 0.201$, V de Cramer = 0.204]. En especial, se observa que el 28.6% de pacientes con dolor abdominal no sentían dolor ni malestar frente al 47.0% de pacientes que no presentaban dolor abdominal. En cuanto al estado general de salud, un 77.4% refieren un peor estado de salud con respecto a 12 meses atrás frente a un 60.9% de pacientes sin la presencia de dolor abdominal.

Del mismo modo, en dolor en articulaciones no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U (77) = 502$, $p = 0.103$] y el tamaño del efecto es pequeño (d de Cohen = 0.39). En particular, las pacientes con dolor en articulaciones muestran peores indicadores de calidad de vida (media = 13.98) en contraposición a las pacientes sin esta toxicidad (media = 14.68). A continuación, analizando cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con artralgia presentan peores indicadores de dolor o malestar [$X^2 (2) = 15.368$, $p = 0.000$, V de Cramer = 0.377]. Concretamente, de las pacientes que presentan artralgia, un 25.4% no muestra indicadores de dolor o malestar, frente al 72.7% de las que no presentan dolor en articulaciones.

En cambio, en dolor muscular si se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U (77) = 436$, $p = 0.003$] y el tamaño del efecto es moderado (d de Cohen = 0.76). Particularmente, se encuentra peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes con mialgia (media = 13.69) frente a las que no lo presentan (media = 15.00). A continuación, al analizar cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con mialgia presentan peores indicadores de dolor o malestar [$X^2 (2) = 16.166$, $p = 0.000$, V de Cramer = 0.387] y estado general de salud [$X^2 (2) = 7.831$, $p = 0.020$, V de Cramer = 0.319]. Específicamente, se observa que de las pacientes que presentan mialgia, un 23.8% no muestra indicadores de dolor o malestar frente al 62.2% de las que no presentan mialgia. Además, un 77.8% considera encontrarse en un peor estado general de salud frente al 53.1% de las pacientes que no presentan mialgia.

Tabla 42. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad relacionada con el dolor.

		Dolor de cabeza		Dolor abdominal		Dolor en articulaciones		Dolor muscular	
		No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	68.0% (34)	77.6% (45)	72.7% (48)	73.8% (31)	80.5% (33)	68.7% (46)	80.0% (36)	69.8% (44)
	Tengo algunos problemas para caminar	30.0% (15)	19.0% (11)	24.2% (16)	23.8% (10)	17.1% (7)	28.4% (19)	17.8% (8)	27.0% (17)
	Tengo que estar en la cama	2.0% (1)	3.4% (2)	3.0% (2)	2.4% (1)	2.4% (1)	3.0% (2)	2.2% (1)	3.2% (2)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	98.0% (49)	93.0% (53)	95.5% (63)	95.1% (39)	97.6% (40)	93.9% (62)	95.6% (43)	95.2% (59)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	2.0% (1)	7.0% (4)	4.5% (3)	4.9% (2)	2.4% (1)	6.1% (4)	4.4% (2)	4.8% (3)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	50.0% (25)	55.2% (32)	59.1% (39)	42.9% (18)	58.5% (24)	49.3% (33)	64.4% (29)	46.0% (29)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	50.0% (25)	43.1% (25)	40.9% (27)	54.8% (23)	41.5% (17)	49.3% (33)	35.6% (16)	52.4% (33)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.0% (0)	1.7% (1)	0.0% (0)	2.4% (1)	0.0% (0)	1.5% (1)	0.0% (0)	1.6% (1)
Dolor/ Malestar	No tengo dolor ni malestar	48.0% (24)	32.8% (19)	47.0% (31)	28.6% (12)	63.4% (26)	25.4% (17)	62.2% (28)	23.8% (15)
	Tengo moderado dolor o malestar	48.0% (24)	63.8% (37)	51.5% (34)	64.3% (27)	34.1% (14)	70.1% (47)	35.6% (16)	71.4% (45)
	Tengo mucho dolor o malestar	4.0% (2)	3.4% (2)	1.5% (1)	7.1% (3)	2.4% (1)	4.5% (3)	2.2% (1)	4.8% (3)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	66.0% (33)	61.4% (35)	72.7% (48)	48.8% (20)	61.0% (25)	65.2% (43)	68.9% (31)	59.7% (37)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	30.0% (15)	33.3% (19)	22.7% (15)	46.3% (19)	36.6% (15)	28.8% (19)	26.7% (12)	35.5% (22)
	Estoy muy ansioso o deprimido	4.0% (2)	5.3% (3)	4.5% (3)	4.9% (2)	2.4% (1)	6.1% (4)	4.4% (2)	4.8% (3)
Estado de salud	Mejor	10.8% (4)	7.5% (3)	8.7% (4)	9.7% (3)	12.0% (3)	7.7% (4)	18.8% (6)	2.2% (1)
	Igual	29.7% (11)	17.5% (7)	30.4% (14)	12.9% (4)	24.0% (6)	23.1% (12)	28.1% (9)	20.0% (9)
	Peor	59.5% (22)	75.0% (30)	60.9% (28)	77.4% (24)	64.0% (16)	69.2% (36)	53.1% (17)	77.8% (35)

Toxicidad ocular

En toxicidad ocular, concretamente, en conjuntivitis no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(78) = 581$, $p = 0.148$] pero sí un tamaño del efecto adecuado aunque pequeño (d de Cohen = 0.35). En esta toxicidad se observa peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes con la presencia de conjuntivitis (media = 13.83) frente a las que no lo presentan (media = 14.46).

Tabla 43. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad ocular.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud			
		Media (N válido)	Desviación tipo
Conjuntivitis (lagrimeo)	No	14.46 (48)	1.73
	Sí	13.83 (30)	1.97

Analizando cada uno de los componentes de calidad de vida, no se observa diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de los componentes de calidad de vida. Sin embargo, analizando el tamaño del efecto se encuentran diferencias en el estado general de salud [$X^2(2) = 3.337$, $p = 0.189$, V de Cramer = 0.207]. En concreto, el 80.0% de pacientes que presentan conjuntivitis valoran su estado general de salud como peor frente al 60.4% de pacientes que no presentan esta toxicidad ocular.

Tabla 44. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad ocular.

		Conjuntivitis	
		No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	78.8% (52)	65.1% (28)
	Tengo algunos problemas para caminar	18.2% (12)	32.6% (14)
	Tengo que estar en la cama	3.0% (2)	2.3% (1)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	95.5% (63)	95.2% (40)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	4.5% (3)	4.8% (2)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	54.5% (36)	51.2% (22)

Dolor/Malestar	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	45.5% (30)	46.5% (20)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.0% (0)	2.3% (1)
	No tengo dolor ni malestar	43.9% (29)	32.6% (14)
	Tengo moderado dolor o malestar	53.0% (35)	62.8% (27)
	Tengo mucho dolor o malestar	3.0% (2)	4.7% (2)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	62.1% (41)	66.7% (28)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	33.3% (22)	28.6% (12)
	Estoy muy ansioso o deprimido	4.5% (3)	4.8% (2)
Estado de salud	Mejor	10.4% (5)	6.7% (2)
	Igual	29.2% (14)	13.3% (4)
	Peor	60.4% (29)	80.0% (24)

Síntomas constitucionales

A continuación, se ha contrastado la presencia de astenia con calidad de vida donde no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(77) = 168$, $p = 0.068$] y el tamaño del efecto ha resultado moderado (d de Cohen = 0.64). Particularmente, se encuentra peor indicador de calidad de vida en aquellas pacientes que refieren astenia (media = 14.09) frente a las que no padecen esta toxicidad (media = 15.25).

Tabla 45. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de síntomas constitucionales.

Calidad de Vida Relacionada con la Salud			
	Media (N válido)		Desviación tipo
	No	15.25 (8)	1.16
	Sí	14.09 (69)	1.88

Por otro lado, analizando cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con astenia presentan peores indicadores de movilidad [$X^2(2) = 11.442$, $p = 0.003$, V de Cramer = 0.325], actividades cotidianas [$X^2(2) = 6.137$, $p = 0.046$, V de Cramer = 0.238] y dolor o malestar [$X^2(2) = 6.762$, $p = 0.034$, V de Cramer = 0.250]. En concreto, de las pacientes que

presentan astenia, un 70.7% no tiene ningún problema para caminar frente al 87.5% de las que no presentan este síntoma constitucional. Además, un 47.8% no tiene ningún problema para realizar las actividades cotidianas frente al 81.3% de las pacientes con ausencia de este síntoma. Y por último, un 34.8% no muestra indicadores de dolor o malestar frente al 68.8% de las pacientes que no presentan astenia.

Tabla 46. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de síntomas constitucionales.

		Astenia	
		No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	87.5% (14)	70.7% (65)
	Tengo algunos problemas para caminar	0.0% (0)	28.3% (26)
	Tengo que estar en la cama	12.5% (2)	1.1% (1)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	100.0% (16)	94.5% (86)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	0.0% (0)	5.5% (5)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	81.3% (13)	47.8% (44)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	18.8% (3)	51.1% (47)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.0% (0)	1.1% (1)
Dolor/Malestar	No tengo dolor ni malestar	68.8% (11)	34.8% (32)
	Tengo moderado dolor o malestar	31.3% (5)	60.9% (56)
	Tengo mucho dolor o malestar	0.0% (0)	4.3% (4)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	75.0% (12)	61.5% (56)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	25.0% (4)	33.0% (30)
	Estoy muy ansioso o deprimido	0.0% (0)	5.5% (5)
Estado de salud	Mejor	0.0% (0)	10.1% (7)
	Igual	37.5% (3)	21.7% (15)
	Peor	62.5% (5)	68.1% (47)

Toxicidad del sistema linfático

En cuanto a la toxicidad que afecta al sistema linfático, edema periférico, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas [$U(77) = 337$, $p = 0.001$] y un tamaño del efecto grande (d de Cohen = 0.88). En concreto, presentan peor indicador de calidad de vida las pacientes con edema periférico (media = 13.20) frente a las que no padecen esta toxicidad (media = 14.69).

Tabla 47. Estadísticos de la calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad del sistema linfático.

	Calidad de Vida Relacionada con la Salud		
		Media (N válido)	Desviación tipo
Edema periférico (hinchazón miembros inferiores)	No	14.69 (52)	1.81
	Sí	13.20 (25)	1.50

A continuación, cuando se analiza cada uno de los componentes de calidad de vida, se observa que las pacientes con edema periférico presentan peores indicadores de movilidad [$X^2(2) = 19.875$, $p = 0.000$, V de Cramer = 0.429], dolor o malestar [$X^2(2) = 9.875$, $p = 0.007$, V de Cramer = 0.302] y estado general de salud [$X^2(2) = 7.096$, $p = 0.029$, V de Cramer = 0.304]. Específicamente, el 44.4% no muestra indicadores de movilidad en contraposición al 82.7% de las pacientes sin esta toxicidad. Además, de las pacientes que presentan edema un 14.8% no presenta dolor o malestar frente al 48.1% de las que no lo presentan.

Por último, un 88.0% considera su estado general de salud peor en oposición al 57.7% de las pacientes que niegan la presencia de esta toxicidad del sistema linfático. Por otro lado, al analizar el tamaño del efecto también se encuentran diferencias en actividades cotidianas [$X^2(2) = 5.997$, $p = 0.050$, V de Cramer = 0.236] y en ansiedad o depresión [$X^2(2) = 5.276$, $p = 0.072$, V de Cramer = 0.222]. Concretamente, un 37.0% no tiene ningún problema para llevar a cabo las actividades cotidianas frente al 57.7% de las que no presentan esta sintomatología. Por otra lado, un 46.2% no muestran indicadores de ansiedad o depresión frente al 69.1% de las pacientes con ausencia de edema periférico.

Tabla 48. Distribución de los diferentes indicadores de calidad de vida relacionada con la salud en función de los indicadores de toxicidad del sistema linfático.

		Edema periférico	
		No	Sí
Movilidad	No tengo problemas para caminar	82.7% (67)	44.4% (12)
	Tengo algunos problemas para caminar	13.6% (11)	55.6% (15)
	Tengo que estar en la cama	3.7% (3)	0.0% (0)
Cuidado personal	No tengo problemas con el cuidado personal	97.5% (79)	88.5% (23)
	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	2.5% (2)	11.5% (3)
	Soy incapaz de lavarme o vestirme	0.0% (0)	0.0% (0)
Actividades cotidianas	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	58.0% (47)	37.0% (10)
	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	42.0% (34)	59.3% (16)
	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	0.0% (0)	3.7% (1)
Dolor/Malestar	No tengo dolor ni malestar	48.1% (39)	14.8% (4)
	Tengo moderado dolor o malestar	49.4% (40)	77.8% (21)
	Tengo mucho dolor o malestar	2.5% (2)	7.4% (2)
Ansiedad / Depresión	No estoy ansioso ni deprimido	69.1% (56)	46.2% (12)
	Estoy moderadamente ansioso o deprimido	25.9% (21)	50.0% (13)
	Estoy muy ansioso o deprimido	4.9% (4)	3.8% (1)
Estado de salud	Mejor	11.5% (6)	4.0% (1)
	Igual	30.8% (16)	8.0% (2)
	Peor	57.7% (30)	88.0% (22)

Toxicidad en función del número de reacciones adversas

En cuanto al número de toxicidades por paciente, se dividen en tres subgrupos; el primero de ellos englobaría a aquellas pacientes con 5 o menos toxicidades por ciclo, el segundo de 6 a 10 toxicidades, y por último, el tercer subgrupo recogería a aquellas pacientes con más de 10 toxicidades por ciclo de quimioterapia. En primer lugar, se relaciona en su conjunto con la calidad de vida encontrándose una diferencia significativa [K-W (2.72) = 13.334, $p = 0.001$]. Más tarde, se aplica la corrección de Bonferroni seguido de U de Mann Whitney para

destacar la diferencia entre los distintos subgrupos donde puede apreciarse una diferencia estadística entre el primer subgrupo de pacientes y el segundo [U (56) = 59.5, $p = 0.001$] y entre el primer y tercer subgrupo [U (25) = 24.5, $p = 0.006$]; ambos coinciden en presentar un tamaño del efecto grande (d de Cohen = 1.38 y 1.41, respectivamente).

Concretamente, se observa una mayor calidad de vida en aquellas pacientes con 5 o menos toxicidades (media = 16.22) frente a las que presentan entre 6 y 10 toxicidades (media = 14.18) así como a las que presentan más de 10 (media = 13.56). Sin embargo, esta diferencia estadística no se encuentra entre el segundo subgrupo y el tercero [U (63) = 287.5, $p = 0.156$] encontrándose un tamaño del efecto pequeño (d de Cohen = 0.46). Específicamente, existe una tendencia que relaciona las pacientes del segundo subgrupo con una mayor calidad de vida (media = 14.18) frente a aquellas que engloban el tercer subgrupo (media = 13.56), aunque estas diferencias no resultan estadísticamente significativas.

Tabla 49. Número de toxicidades por paciente y ciclo.

		CVRS	
		Media (N válido)	Desviación estándar
Número de toxicidades	5 o menos	16.22 (9)	0.83
	Entre 6 y 10	14.18 (44)	1.54
	Más de 10	13.56 (25)	2.08

Finalmente, se observa en la Tabla 50 cómo la presencia de cualquier toxicidad está asociada significativamente a la presencia de otras, de forma que, a partir de la clasificación usada en el párrafo anterior, resulta poco frecuente la aparición de cinco o menos toxicidades en las pacientes ($n = 17$, 15.5%), siendo más frecuente que se presente entre seis y diez toxicidades ($n = 58$, 52.7%) y más de 10 toxicidades ($n = 35$, 31.8%). Sin embargo, son alergias cutáneas y diarrea las que se manifiestan con menos toxicidades asociadas (d de Cohen = 0.60 y 0.63, respectivamente). Mientras que, disgeusia, astenia, dolor en articulaciones y dolor muscular son las que se asocian a un mayor número de toxicidades, es decir, las que con menor frecuencia se presentan de forma aislada (d de Cohen = 1.80, 1.32, 1.30 y 1.21; respectivamente).

Tabla 50. Número de toxicidades en función de la presencia de cada una de ellas.

		Número de toxicidades			d de Cohen
		Media	Desviación estándar	Recuento	
Vómitos	No	8.57	3.24	98	-1.08
	Sí	12.09	3.59	11	
Náuseas	No	6.69	3.51	36	-1.10
	Sí	10.03	2.82	73	
Diarrea	No	7.93	3.62	57	-0.63
	Sí	9.96	2.87	53	
Estreñimiento	No	8.07	3.63	67	-0.72
	Sí	10.39	2.53	41	
Astenia (debilidad general)	No	4.50	3.14	16	-1.80
	Sí	9.69	2.87	93	
Mucositis (aftas bucales)	No	7.57	3.32	63	-1.06
	Sí	10.78	2.63	46	
Conjuntivitis (lagrimeo)	No	7.75	3.04	67	-0.97
	Sí	10.72	3.21	43	
Disgeusia (alteración del gusto)	No	5.31	3.82	13	-1.30
	Sí	9.39	3.08	97	
Pérdida del apetito	No	7.21	3.14	56	-1.18
	Sí	10.67	2.76	54	
Pérdida del cabello	No	2.00	2.12	5	-2.37
	Sí	9.26	3.12	104	
Reacción cutánea en manos y/o pies	No	8.10	3.15	82	-1.12
	Sí	11.52	2.90	27	
Alteraciones en las uñas	No	8.23	3.26	75	-0.64
	Sí	10.32	3.38	34	
Alergias cutáneas	No	8.61	3.30	87	-0.60
	Sí	10.57	3.31	21	
Neuropatía periférica (hormigueo manos/pies)	No	8.10	3.17	84	-1.19
	Sí	11.72	2.76	25	
Edema periférico (hinchazón miembros inferiores)	No	8.24	3.36	82	-0.86
	Sí	11.00	2.80	27	
Dolor de cabeza (cefalea)	No	7.64	3.72	50	-0.74
	Sí	10.02	2.76	59	
Dolor abdominal	No	7.64	3.15	67	-1.11
	Sí	10.98	2.84	42	
Dolor en articulaciones (artralgia)	No	6.60	3.10	42	-1.32
	Sí	10.39	2.77	67	
Dolor muscular (mialgia)	No	6.89	3.08	46	-1.21
	Sí	10.43	2.86	63	

En resumen...

En conclusión, la presencia de las reacciones adversas relacionadas con el esquema de tratamiento TEC merma notablemente la calidad de vida relacionada con la salud. En especial, náuseas, pérdida del apetito, disgeusia, neuropatía periférica, mialgia y edema periférico son aquellas toxicidades donde esta diferencia ha resultado significativa. Pero además, toxicidades como mucositis, cefalea, dolor abdominal, artralgia, conjuntivitis y astenia han mostrado un tamaño del efecto pequeño, excepto en astenia que es moderado, por lo tanto existe una tendencia que explica la influencia negativa de estas toxicidades sobre la calidad de vida.

Analizando estas diferencias en función de los componentes de calidad de vida, los resultados muestran que náuseas, mucositis, neuropatía periférica y dolor abdominal afectan negativamente al indicador de ansiedad o depresión. Pérdida del apetito, disgeusia, neuropatía periférica, artralgia, mialgia, astenia y edema periférico afectan notablemente al indicador de dolor o malestar. En cuanto a las principales toxicidades que afectan a la capacidad de realizar actividades cotidianas destacan pérdida del apetito, neuropatía periférica y astenia. Por otra parte, astenia y edema periférico afectan al indicador de movilidad. Neuropatía periférica influye negativamente sobre el cuidado personal. Y por último, destacan pérdida del apetito, mialgia y edema periférico por ser aquellas toxicidades que presentan una diferencia estadística en el estado general de salud cuando se compara con el que presentaban un año atrás.

De todas las toxicidades que afectan a la calidad de vida resalta neuropatía periférica, por relacionarse estadísticamente con un mayor número de indicadores de calidad de vida (cuidado personal, actividades cotidianas, dolor o malestar y ansiedad o depresión).

Por último, en relación al número de toxicidades por ciclo, resulta significativa la diferencia de calidad de vida entre aquellas pacientes que padecen 5 o menos toxicidades y las que presentan más de 6, por ciclo de quimioterapia. Sin embargo, no parece significativo, en cuanto a la calidad de vida, la diferencia entre presentar de 6 a 10 toxicidades o a presentar más de 10 toxicidades.

Así mismo, resulta destacable el impacto negativo sobre la calidad de vida del paso del primer ciclo al segundo ciclo de quimioterapia durante el cual la paciente sufre un aumento en el número de toxicidades y peores indicadores de calidad de vida de forma significativa.

Estudio 3. Influencia de la relación médico-paciente, sentido de coherencia y optimismo en la calidad de vida de la paciente con cáncer de mama.

En el siguiente estudio se va a analizar la influencia de la relación médico-paciente, el sentido de coherencia así como el del optimismo y pesimismo en la calidad de vida de la paciente con cáncer de mama durante el tratamiento con el esquema TEC.

En primer lugar, se relacionarán distintas variables inherentes a la paciente (edad, estado civil, si tiene hijos, hábitat de residencia y por último, antecedentes familiares de cáncer de mama), con calidad de vida relacionada con la salud. A continuación, se realizará con sentido de coherencia. Además, se relacionará el sentido de coherencia con el número de toxicidades por paciente. Del mismo modo se analizará con optimismo, pesimismo y relación médico-paciente.

A su vez, mediante un modelo de ecuaciones estructurales se analizará el papel del sentido de coherencia, optimismo, pesimismo y relación médico-paciente en su relación con la sintomatología adversa y la calidad de vida relacionada con la salud.

Calidad de vida relacionada con la salud

En primer lugar, se analiza la calidad de vida con distintas variables sociodemográficas y de antecedentes familiares no encontrándose resultados significativos en ningún caso. La edad [$U(78) = 697$, $p = 0.525$], el tener o no hijos [$U(77) = 414$, $p = 0.983$], el hábitat de residencia [$U(78) = 557$, $p = 0.789$] y los antecedentes familiares de cáncer de mama [$U(76) = 651$, $p = 0.908$] coinciden todos ellos en un tamaño del efecto insignificante (d de Cohen = 0.13, 0.01, 0.12 y 0.00; respectivamente). Sin embargo, el estado civil [$U(74) = 375$, $p = 0.345$] refleja un tamaño del efecto pequeño (d de Cohen = 0.30) mostrando una tendencia a una mayor calidad de vida en aquellas pacientes sin pareja (media = 14.60) frente a las que sí la tienen (media = 14.22), aunque las diferencias no reportan una relación estadísticamente significativa.

Tabla 51. Relación de CVRS con variables sociodemográficas.

		Calidad de vida relacionada con la salud	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Edad	Por debajo de 50 años	14.10 (40)	1.82
	50 años o superior	14.34 (38)	1.86
Estado civil	Con pareja	14.05 (59)	1.86
	Sin pareja	14.60 (15)	1.84
¿Tiene usted hijos?	Sí	14.22 (64)	1.84
	No	14.23 (13)	1.96
Hábitat de residencia	Rural	14.28 (58)	1.79
	Urbano	14.05 (20)	1.99
Antecedentes cáncer mama	No	14.22 (49)	1.78
	Sí	14.22 (27)	2.01

Sentido de coherencia

A continuación, analizando el sentido de coherencia con las distintas variables no se observan diferencias significativas en ningún caso. Asimismo, la edad [U (74) = 652, $p = 0.725$], el estado civil [U (70) = 382, $p = 0.484$], el tener o no hijos [U (73) = 354, $p = 0.603$] y el hábitat [U (74) = 482, $p = 0.781$] coinciden en mostrar un tamaño del efecto insignificante (d de Cohen = 0.08, 0.16, 0.11 y 0.08; respectivamente). En cambio, los antecedentes familiares de cáncer de mama [U (72) = 468, $p = 0.087$] reflejan un tamaño del efecto pequeño (d de Cohen = 0.41). Concretamente, se muestra mayor sentido de coherencia en aquellas pacientes que no tienen antecedentes familiares de cáncer de mama (media = 63.98) frente a las que sí lo presentan (media = 59.04).

Tabla 52. Relación de sentido de coherencia con variables sociodemográficas.

		Sentido de Coherencia	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Edad	Por debajo de 50 años	61.78 (37)	13.21
	50 años o superior	62.70 (37)	11.55
Estado civil	Con pareja	61.61 (54)	12.32
	Sin pareja	63.63 (16)	13.73
¿Tiene usted hijos?	Si	62.38 (60)	11.87
	No	61.08 (13)	15.07
Hábitat de residencia	Rural	62.48 (56)	12.34
	Urbano	61.50 (18)	12.63
Antecedentes	No	63.98 (44)	12.80
cáncer mama	Sí	59.04 (28)	11.43

Por otro lado, se relaciona el sentido de coherencia con el número de toxicidades por paciente dividiéndolo, como en el estudio previo, en tres subgrupos (pacientes con 5 o menos toxicidades por ciclo, pacientes con 6 a 10 toxicidades, y por último, pacientes con más de 10 toxicidades por ciclo de quimioterapia). De forma global, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas [K-W (2, 74) = 4.393, $p = 0.111$]. Cuando se analiza la relación que existe entre los diferentes subgrupos, se observa que no existen diferencias estadísticas entre ellos, pero tanto la relación entre el primer subgrupo con el segundo [U (53) = 129, $p = 0.050$] como la que existe entre el primer subgrupo con el tercero [U (31) = 62, $p = 0.72$] presentan un tamaño del efecto moderado (d de Cohen = 0.70 y 0.77, respectivamente). Concretamente, existe una tendencia a presentar mayor sentido de coherencia en aquellas pacientes con 5 o menos toxicidades por ciclo (media = 69.80) frente a aquellas pacientes con 6 a 10 toxicidades (media = 61.37) o más de 10 toxicidades (media = 60.43). Finalmente, la relación entre el segundo subgrupo con el tercero en cuanto al sentido de coherencia además de no presentar diferencia estadística [U (64) = 414, $p = 0.591$] el tamaño del efecto resulta insignificante (d de Cohen = 0.08).

Tabla 53. Relación de sentido de coherencia con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

		Sentido de Coherencia	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Número de toxicidades	5 o menos	69.80 (10)	12.08
	Entre 6 y 10	61.37 (43)	12.39
	Más de 10	60.43 (21)	11.55

Finalmente, se observa una relación directa entre el sentido de coherencia y optimismo ($r = 0.538$, $p < 0.001$) que se apoya de la relación indirecta que resulta entre sentido de coherencia y pesimismo ($r = -0.264$, $p = 0.024$). A su vez, se demuestra una relación positiva entre sentido de coherencia ($r = 0.434$, $p < 0.001$) y calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, sentido de coherencia no se relaciona con el estado general de salud ni con la relación médico-paciente ($p > 0.05$).

Optimismo

Del mismo modo, se analiza la relación entre optimismo con las distintas variables valoradas en el apartado anterior.

Al igual que sucede con sentido de coherencia, en optimismo tampoco existen resultados estadísticamente significativos. Tanto la edad [$U(77) = 715$, $p = 0.799$] como el estado civil [$U(70) = 415$, $p = 0.511$], el hábitat de residencia [$U(77) = 562$, $p = 0.929$] y los antecedentes familiares de cáncer de mama [$U(75) = 622$, $p = 0.688$] carecen un tamaño del efecto significativo (d de Cohen = 0.12, 0.12, 0.01 y 0.00; respectivamente).

Por el contrario, el tener o no hijos [$U(77) = 392$, $p = 0.739$] muestra una pequeña tendencia al optimismo (d de Cohen = 0.25) para aquellas pacientes que sí tienen hijos (media = 12.92) frente a las que no los tienen (media = 12.38).

Tabla 54. Relación de optimismo con variables sociodemográficas.

		Optimismo	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Edad	Por debajo de 50 años	12.70 (40)	2.43
	50 años o superior	12.97 (37)	1.98
Estado civil	Con pareja	12.79 (58)	2.19
	Sin pareja	13.06 (16)	2.54
¿Tiene usted hijos?	Si	12.92 (64)	2.04
	No	12.38 (13)	2.99
Hábitat de residencia	Rural	12.82 (57)	2.28
	Urbano	12.85 (20)	2.08
Antecedentes	No	12.79 (47)	2.32
cáncer mama	Sí	12.79 (28)	2.10

A continuación, se analiza la relación entre optimismo y el número de toxicidades por paciente no encontrándose relación estadística cuando se observa en su conjunto [K-W (2,77) = 2.114, $p = 0.348$]. Más adelante, se aplica la corrección de Bonferroni seguida de U de Mann Whitney para discernir la relación entre los distintos subgrupos. De igual forma, no se aprecia esta diferencia estadística entre ellos. Sin embargo, existe un tamaño del efecto moderado (d de Cohen = 0.61) entre el primer subgrupo (con 5 o menos toxicidades) y el tercero (con más de 10 toxicidades) [U (34) = 91, $p = 0.287$]. Específicamente, existe una tendencia a presentar mayor optimismo en aquellas pacientes del primer subgrupo (media = 13.70) frente a las del tercero. De la misma forma sucede entre el primer subgrupo y el segundo (con 6 a 10 toxicidades) [U (53) = 150, $p = 0.131$] donde el tamaño del efecto es pequeño (d de Cohen = 0.48) apreciándose una mayor tendencia al optimismo en aquellas pacientes con 5 o menos toxicidades (media = 13.70) frente a las del segundo subgrupo (media = 12.79). En contraposición, la relación que existe entre el subgrupo 2 y 3 además de no ser significativa [U (67) = 507, $p = 0.905$] no presenta un tamaño del efecto significativo (d de Cohen = 0.11).

Tabla 55. Relación de optimismo con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

		Optimismo	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Número de toxicidades	5 o menos	13.70 (10)	1.70
	Entre 6 y 10	12.79 (43)	1.97
	Más de 10	12.54 (24)	2.75

Además, los resultados del estudio demuestran una relación inversa entre optimismo y pesimismo ($r = -0.236$, $p = 0.039$). Por el contrario, existe una relación directa entre el optimismo y la relación médico-paciente ($r = 0.234$, $p = 0.043$) así como entre optimismo y calidad de vida relacionada con la salud ($r = 0.285$, $p = 0.013$) y el estado general de salud ($r = 0.258$, $p = 0.027$).

Pesimismo

Por último, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el estudio del pesimismo con las variables sociodemográficas. Sin embargo, en la edad [$U(77) = 644$, $p = 0.328$], el estado civil [$U(74) = 336$, $p = 0.092$] y el hábitat de residencia [$U(77) = 463$, $p = 0.214$] los resultados del tamaño del efecto coinciden en ser pequeños (d de Cohen = 0.24, 0.43, 0.24 y 0.31; respectivamente) favoreciendo el pesimismo en aquellas pacientes con 50 años o superior (media = 9.14) frente a las de edad inferior (media = 8.38) y mayor pesimismo en pacientes con hábitat rural (media = 9.00) frente a las de medio urbano (media = 8.00). En cuanto a tener o no hijos y en antecedentes familiares de cáncer de mama el tamaño del efecto es insignificante (d de Cohen = 0.10 y 0.13, respectivamente).

Tabla 56. Relación de pesimismo con variables sociodemográficas.

		Pesimismo	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Edad	Por debajo de 50 años	8.38 (40)	3.19
	50 años o superior	9.14 (37)	3.31
Estado civil	Con pareja	9.09 (58)	3.11

	Sin pareja	7.69 (16)	3.82
¿Tiene usted hijos?	Si	8.69 (64)	3.17
	No	9.00 (13)	3.76
Hábitat de residencia	Rural	9.00 (57)	3.41
	Urbano	8.00 (20)	2.70
Antecedentes	No	8.89 (47)	3.23
cáncer mama	Sí	8.46 (28)	3.44

Por otro lado, analizando la relación entre pesimismo y el número de toxicidades por paciente se observa que existen diferencias estadísticamente significativas [K-W (2, 77) = 8.561, $p = 0.014$] cuando se valoran en su globalidad.

A continuación, se analiza la diferencia entre los distintos subgrupos donde se aprecia una diferencia estadística entre el segundo subgrupo y el tercero [U (67) = 304, $p = 0.005$] obteniéndose un tamaño del efecto moderado (d de Cohen = 0.75). Concretamente, las pacientes con más de 10 toxicidades por ciclo presentan un mayor pesimismo (media = 10.33) frente a aquellas que presentan entre 6 y 10 toxicidades (media = 8.07).

Así mismo, a pesar de no observarse diferencias estadísticas, teniendo en cuenta la corrección a la significación en comparaciones múltiples, entre el primer subgrupo y el tercero [U (34) = 67, $p = 0.046$] presenta un tamaño del efecto grande (d de Cohen = 0.82). Específicamente se observa que las pacientes del tercer subgrupo predisponen de un mayor pesimismo (media = 10.33) frente a las que presentan 5 o menos toxicidades por ciclo de quimioterapia (media = 7.80). En cambio, cuando se relaciona el primer subgrupo con el segundo no se aprecia diferencia estadísticamente significativa [U (53) = 210, $p = 0.918$] y el tamaño del efecto resulta insignificante (d de Cohen = 0.09).

Tabla 57. Relación de pesimismo con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

		Pesimismo	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Número de toxicidades	5 o menos	7.80 (10)	3.33
	Entre 6 y 10	8.07 (43)	3.12
	Más de 10	10.33 (24)	2.99

Con respecto a la relación existente entre pesimismo y las diferentes variables empleadas en el estudio, se muestra una relación directa con sentido de coherencia y optimismo (ambos previamente mencionados en este capítulo) mientras que no existe relación con calidad de vida relacionada con la salud, estado general de salud ni tampoco con la relación médico-paciente ($p > 0.05$).

Relación médico-paciente

A continuación, la Tabla 58 detalla los porcentajes obtenidos en los distintos componentes del cuestionario empleado para valorar la relación médico-paciente desde el punto de vista de las pacientes de este estudio.

De manera general, las pacientes de este estudio coinciden en señalar el máximo grado de acuerdo con una media del porcentaje del 74.9%. Concretamente, destaca el componente *Confío en mi médico* por ser aquel que ha obtenido la máxima puntuación (91.0%). En cambio, *Mi médico tiene suficiente tiempo para mí*, ha obtenido el porcentaje más bajo con un 52.6% en el máximo grado de acuerdo.

Tabla 58. Estadísticos de la relación médico-paciente en la población del estudio.

	Relación médico-paciente				
	1	2	3	4	5
	Mínimo grado de acuerdo				Máximo grado de acuerdo
Mi médico me ayuda	-	1.3% (1)	5.1% (4)	20.5% (16)	73.1% (57)
Mi médico tiene suficiente tiempo para mí	1.3% (1)	3.8% (3)	10.3% (8)	32.1% (25)	52.6% (41)
Confío en mi médico	-	-	1.3% (1)	7.7% (6)	91.0% (71)
Mi médico me entiende	1.3% (1)	-	2.6% (2)	23.1% (18)	73.1% (57)
Mi médico está dedicado a ayudarme	1.3% (1)	-	2.6% (2)	16.7% (13)	79.5% (62)
Mi médico y yo estamos de acuerdo en la naturaleza de mis síntomas	1.3% (1)	-	2.6% (2)	20.5% (16)	75.6% (59)
Puedo hablar con mi médico	2.6% (2)	1.3% (1)	-	14.1% (11)	82.1% (64)
Estoy contento con el tratamiento que me ha puesto mi médico	-	1.3% (1)	3.8% (3)	17.9% (14)	76.9% (60)
Encuentro a mi médico muy accesible	3.8% (3)	1.3% (1)	10.3% (8)	14.1% (11)	70.5% (55)

Por otro lado, cabe destacar el bajo porcentaje obtenido en los grados de acuerdo más bajos (fundamentalmente entre el grado 1 y 2). Dicho de otro modo, la Tabla 58 refleja un elevado grado de acuerdo (fundamentalmente entre el grado 4 y 5) entendido como una buena relación médico-paciente.

A continuación, se analiza la relación médico-paciente con las distintas variables que caracterizan a cada paciente no habiéndose encontrado una relación significativa entre ellas. En cuanto al estado civil [U (74) = 413, p = 0.498] el tamaño del efecto resultó insignificante (d de Cohen = 0.17). Sin embargo, el tener o no hijos [U (77) = 353, p = 0.381], el hábitat de residencia [U (78) = 540, p = 0.807] y los antecedentes familiares de cáncer de mama [U (76) = 592, p = 0.382] mostraron un tamaño del efecto pequeño (d de Cohen = 0.29, 0.28 y 0.33; respectivamente).

Concretamente, se muestra mayor relación médico-paciente en aquellas pacientes que no tienen hijos (media= 43.00) frente a las que sí los hijos (media = 41.58), así como una mayor relación en las pacientes de hábitat urbano (media = 42.84) frente a las de hábitat rural (media = 41.51).

De la misma manera, existe una mayor tendencia a la relación médico-paciente en aquellas pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama (media = 42.82) frente a las que no lo tienen (media = 41.23).

Con respecto a la edad, los resultados, de igual manera, no fueron estadísticamente significativos [$U(78) = 600$, $p = 0.102$] sin embargo, el tamaño del efecto resultó moderado (d de Cohen = 0.52). Específicamente, se observa una mayor relación médico-paciente en aquellas pacientes con una edad de 50 años o superior (media = 43.05) frente a las que tienen por debajo de 50 años (media = 40.62).

Tabla 59. Relación médico-paciente con variables sociodemográficas.

		Relación médico-paciente	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Edad	Por debajo de 50 años	40.62 (39)	6.29
	50 años o superior	43.05 (39)	2.41
Estado civil	Con pareja	41.76 (58)	5.09
	Sin pareja	42.56 (16)	3.08
¿Tiene usted hijos?	Sí	41.58 (64)	5.25
	No	43.00 (13)	2.58
Hábitat de residencia	Rural	41.51 (59)	5.43
	Urbano	42.84 (19)	2.36
Antecedentes	No	41.23 (48)	5.76
cáncer mama	Sí	42.82 (28)	2.84

En el siguiente análisis se compara el número de toxicidades por paciente con la relación médico-paciente donde, de forma global, se encuentran diferencias significativas [$K-W(2, 78) = 8.670$, $p = 0.013$].

Cuando se analiza por subgrupos, se observan diferencias estadísticas entre el primer subgrupo (5 o menos toxicidades por paciente) y el segundo (entre 6 y 10 toxicidades) [$U(54) = 98$, $p = 0.005$] y, entre el primer y tercer subgrupo (más de 10 toxicidades) [$U(34) = 49$, $p = 0.006$]. En ambos casos, se muestra un tamaño del efecto moderado. Concretamente, se observa mayor

relación médico paciente en aquellas pacientes del primer subgrupo (media = 44.60) frente a las pacientes que pertenecen al segundo subgrupo (media = 41.32) o al tercero (media = 41.63).

En cambio, cuando se compara el segundo subgrupo con el tercero para clarificar si existe mayor influencia sobre la relación médico-paciente en uno u en otro, no se obtienen resultados estadísticamente significativos [$U(68) = 512$, $p = 0.840$]. Además, el tamaño del efecto resultante no es significativo (d de Cohen = 0.06) por lo que no se encuentran diferencias entre ellos.

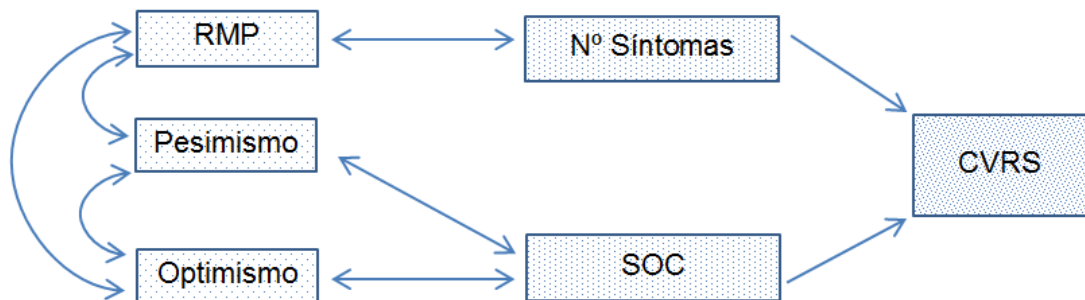
Tabla 60. Relación médico-paciente con el número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

		Relación médico-paciente	
		Media (N válido)	Desviación tipo
Número de síntomas	5 o menos	44.60 (10)	.70
	Entre 6 y 10	41.32 (44)	4.84
	Más de 10	41.63 (24)	5.66

Por último, se observa una relación directa entre la relación médico-paciente con el estado general de salud ($r = .308$, $p = .007$) y con optimismo ($r = .234$, $p = .043$). Sin embargo, los resultados del estudio no muestran relación con sentido de coherencia ($r = .147$, $p = .211$), pesimismo ($r = .051$, $p = .666$) ni con calidad de vida relacionada con la salud ($r = .192$, $p = .095$).

Modelo de ecuaciones estructurales sobre la influencia de la sintomatología adversa y sentido de coherencia sobre la calidad de vida de las pacientes.

Por último, se ha procedido al contraste con un modelo de relación multivariante en los que se prueba la influencia conjunta de las reacciones adversas y el sentido de coherencia sobre la calidad de vida. A su vez, se analiza la relación que se establece entre optimismo y pesimismo con sentido de coherencia y la relación médico-paciente y la influencia de la relación médico-paciente con el número de síntomas adversos. Este modelo, representado en la Gráfica 3 se ha sometido a ajuste mediante un análisis de *path diagram* basado en modelo de ecuaciones estructurales con el software EQS.



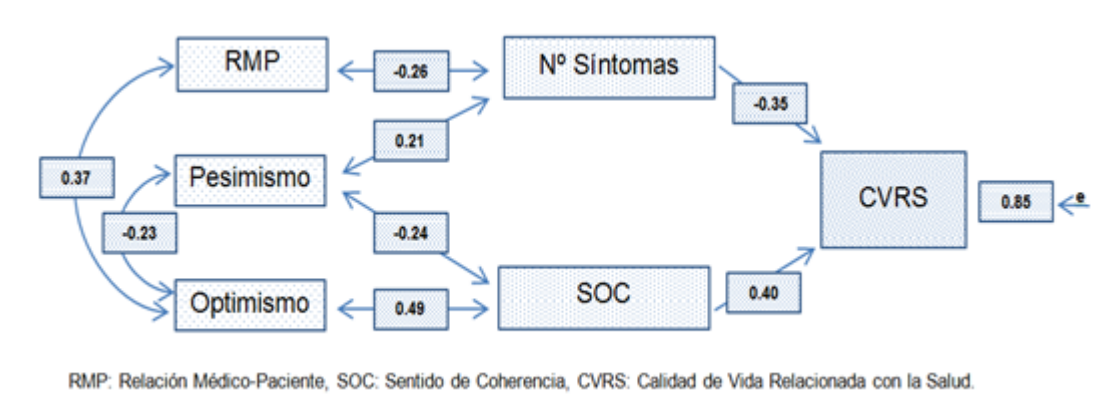
RMP: Relación Médico-Paciente, SOC: Sentido de Coherencia, CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.

Gráfica 3. Modelo inicial de las relaciones entre SOC, número de síntomas y CVRS sometido a contraste.

Los datos mostraron un ajuste moderado (como se recoge en la Tabla 61), por lo que se recurrió a los valores del test de *Langrage-Multiplier* y el test de *Wald* para estimar que liberaciones o restricciones de parámetros pudieran mejorar el modelo, siempre que estos fueran acorde a la teoría subyacente.

El análisis de estos parámetros establecieron, mediante los datos del *Wald test*, que la relación directa de pesimismo sobre la relación médico-paciente no resultaba pertinente a favor del análisis del efecto indirecto a través del optimismo. Igualmente, el *LM test* mostró que el establecimiento de una relación directa entre pesimismo y sintomatología adversa mejora el ajuste de los datos al modelo.

Por ello, se estableció un nuevo modelo a contraste, que se incluye en la Gráfica 4 en el que los resultados mostraban buenos indicadores de ajuste (Tabla 61), pudiendo aceptar cómo válido dicha estructura.



Gráfica 4. Modelo final de las relaciones entre SOC, número de síntomas y CVRS sometido a contraste.

Como puede comprobarse en el *path diagram*, el sentido de coherencia y la sintomatología adversa tienen una carga muy similar sobre la calidad de vida relacionada con la salud ($\beta = .40$ y $\beta = -.35$, respectivamente), mostrando un 28.5% de varianza explicada.

Tabla 61. Índices de ajuste de los modelos multivariante contrastados.

	Modelo inicial	Modelo final
χ^2	7.630	3.301
p	0.366	0.856
χ^2/gf	1.090	0.472
NNFI	0.905	0.959
CI	0.900	0.999
IFI	0.901	0.999
AGFI	0.900	0.955
SRMR	0.069	0.052
RMSEA (IC 95%)	0.036 (0.001-0.152)	0.001 (0.001-0.079)
R^2 CVRS	0.284	0.285

Centrando el análisis en los aspectos de mayor contenido psicológico, se observa como el sentido de coherencia se relaciona en mayor medida con el optimismo ($\beta = .49$), aunque también resulta significativo, pero con menor carga, la relación con pesimismo ($\beta = -.24$).

Por otro lado, la sintomatología adversa percibida por la paciente presenta una correlación positiva con el pesimismo ($\beta = .21$) y se relaciona de forma negativa con la relación médico-paciente ($\beta = -.26$). Por último, se observa una correlación significativa entre el optimismo y el pesimismo ($\beta = -.23$) y la relación médico-paciente ($\beta = .37$).

En definitiva, este modelo muestra una red de relaciones complejas entre los distintos constructos analizados a la hora de intentar explicar la sintomatología adversa y la calidad de vida relacionada con la salud. De este modo, se ha contrastado la importancia de estudiar los aspectos psicológicos en pacientes con cáncer de mama, al igual que intentar paliar la sintomatología adversa y el fomento de una buena relación médico-paciente, lo que contribuiría a mejores niveles de calidad de vida.

En resumen...

En conclusión, el sentido de coherencia parece estar relacionado de manera negativa con los antecedentes familiares de cáncer de mama. Sin embargo, no parece estar influenciado por la edad, el estado civil, el tener o no hijos y el hábitat de residencia. En cambio, sí puede verse mermado por el mayor número de toxicidades que sufra la paciente en un ciclo de quimioterapia.

Del mismo modo, el optimismo no parece estar relacionado con la edad, el estado civil, el hábitat de residencia o los antecedentes familiares. Sin embargo, muestra una tendencia positiva para aquellas pacientes que tienen hijos. Cuando se relaciona el número de toxicidades por paciente, se observa una mayor influencia sobre el optimismo en aquellas pacientes que sufren 5 o menos toxicidades frente a aquellas con un mayor número de toxicidades por ciclo.

Por último, cabe destacar cómo la edad de 50 años o superior y el residir en un ámbito rural se relacionan con mayores niveles de pesimismo. En cambio, no influye tener o no hijos o antecedente familiares de cáncer de mama. Finalmente, existe una relación estadísticamente significativa cuando se relaciona pesimismo con el número de toxicidades de manera global. Concretamente, esta diferencia se debe a una mayor influencia de un número elevado de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia.

Además, los resultados del estudio muestran una relación directa entre optimismo y todas las demás variables estudiadas (calidad de vida relacionada con la salud, estado general de salud, sentido de coherencia y relación médico-paciente) a excepción de pesimismo cuya relación es significativa pero inversa.

El sentido de coherencia muestra una relación positiva con optimismo y calidad de vida relacionada con la salud y una relación negativa con pesimismo. A su vez, el estado general de salud se ve afectado de forma directa por optimismo y relación médico-paciente.

Y por último, la calidad de vida relacionada con la salud se ve influenciada de manera positiva por el estado general de salud, sentido de coherencia y optimismo.

En cuanto a la relación médico-paciente se ve influenciada por distintas variables entre las que destaca la edad, el tener o no hijos, el hábitat y los antecedentes familiares de cáncer de mama. En cambio, no existe relación con el estado civil. En cuanto al número de toxicidades por paciente y ciclo de quimioterapia, se observa una mayor relación médico-paciente entre aquellas pacientes que presentan 5 o menos toxicidades frente a las que sufren más de 5 toxicidades.

Igualmente, se relaciona de manera positiva el estado general de salud y el optimismo con la relación médico-paciente.

Y por último, con un modelo de ecuaciones estructurales se ha demostrado la influencia del optimismo y pesimismo sobre el sentido de coherencia y la relación médico-paciente así como la influencia existente entre la relación médico-paciente y el número de síntomas adversos. Del mismo modo se ha demostrado la influencia conjunta de las reacciones adversas y el sentido de coherencia sobre la calidad de vida.

Sección IV: Discusión y Conclusiones

En este trabajo se han analizado las diferencias en la percepción de la sintomatología adversa entre paciente y oncólogo, al igual que la influencia de dichas reacciones adversas sobre la calidad de vida de la paciente, incluyendo además variables de corte psicológico al igual que la relación médico paciente.

Diferencias en la percepción de toxicidades entre médico y paciente

Los tratamientos quimioterápicos están relacionados con toxicidades importantes que deben ser vigiladas estrechamente por el médico en cada una de las visitas del paciente a la consulta antes de la administración del siguiente ciclo de quimioterapia, de una manera similar a la recogida de toxicidades en el contexto de un ensayo clínico. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, el bajo interés del médico en los aspectos de seguridad y la asunción por parte del paciente que las toxicidades son inevitables e intrínsecas al tratamiento, hacen que la recogida de las reacciones adversas no hematológicas deba realizarse generalmente con cierta rapidez y, en muchos casos, la información recogida resulta incompleta.

Este estudio ha demostrado que, aunque la recogida de estas toxicidades es una práctica habitual, rara vez es exhaustiva, con diferencias significativas en la percepción médico-paciente de las reacciones adversas no hematológicas experimentadas durante los ciclos de quimioterapia y con la consiguiente afectación en la calidad de vida relacionada con la salud de la propia paciente.

En cambio, cuando se consultaron a expertos oncólogos en cáncer de mama sobre la proporción de presencia de cada una de las reacciones adversas, se minimizaban las diferencias entre esos datos con respecto al porcentaje medio para cada una de las toxicidades reportadas por las pacientes. Si bien es cierto, resulta interesante destacar la variabilidad existente entre los diferentes expertos en cuanto al conocimiento de las reacciones adversas no hematológicas asociadas al esquema TEC. De manera general, existe un conocimiento por parte de los oncólogos similar con respecto a la percepción de la paciente en toxicidades como diarrea, estreñimiento, mucositis, edema periférico y dolor muscular.

Sin embargo, existen toxicidades sobreestimadas por los oncólogos como vómitos, reacción cutánea en manos y/o pies, alergias cutáneas y

neuropatía periférica. No obstante, estas toxicidades coinciden en alejarse notablemente de la percepción del oncólogo en la práctica clínica habitual tal y como se recoge en los resultados de este estudio. Por el contrario, existen toxicidades infraestimadas por estos expertos tales como náuseas, astenia, disgeusia, dolor de cabeza y dolor en articulaciones, coincidiendo, todas ellas, en las toxicidades con los mayores porcentajes obtenidos por parte de las pacientes.

A pesar de existir un moderado conocimiento general en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con el esquema de tratamiento TEC por parte de los oncólogos, resulta necesario profundizar más en determinadas toxicidades que se alejan de la realidad percibida por las pacientes con cáncer de mama. Así mismo, se considera recomendable una mayor concienciación sobre la sintomatología adversa relacionada con el esquema TEC y, en general, con el resto de tratamientos oncológicos, con el fin de mejorar la sensibilidad y el conocimiento por parte de los oncólogos. Y además, evitar la variabilidad existente entre los diferentes expertos en esta materia.

Profundizando en las diferencias entre la percepción de las toxicidades percibidas por la paciente con respecto a las recogidas en la historia clínica por parte del oncólogo, este último parecía mostrar un mayor interés en las toxicidades como astenia, náuseas, diarrea y neuropatía periférica, mientras que otras toxicidades no hematológicas asociadas con el esquema de tratamiento TEC no se detectan durante la consulta médico-paciente.

En este sentido, como demuestran los resultados de este estudio, la paciente está de acuerdo con el oncólogo en términos de las cuatro toxicidades mencionadas previamente (astenia, náuseas, diarrea y neuropatía periférica), pero al responder al cuestionario con una lista de posibles reacciones adversas que pueden ocurrir durante el tratamiento, las pacientes también afirman haber sufrido otras reacciones (incluyendo disgeusia, artralgia, mialgia, dolor de cabeza, pérdida de apetito y mucositis). Estas toxicidades no se tienen en cuenta para decidir la dosis del próximo ciclo de quimioterapia, pero sin embargo, sí les preocupa a las pacientes, ya que los resultados de este estudio muestran que afectan a la calidad de vida relacionada con la salud.

La razón de todo ello, puede deberse a la preferencia del oncólogo hacia las reacciones adversas objetivas, como los parámetros hematológicos, para evaluar la necesidad de cualquier modificación de la dosis de quimioterapia del próximo ciclo de tratamiento. También puede ser debido a la escasa importancia que la paciente da a las propias dolencias sufridas, considerando de máxima importancia la evolución de su enfermedad y la necesidad de recibir el siguiente ciclo de tratamiento.

Además, no sólo existen diferencias en cuanto a la presencia de toxicidad, sino también en términos de la gravedad percibida de esas toxicidades. En general, el oncólogo suele considerar las toxicidades con un menor nivel de gravedad que el percibido por la paciente, lo que puede suponer un riesgo añadido en la aceptación del tratamiento.

Es cierto que la mayoría de las pacientes clasificaron sus síntomas entre el grado 1 y grado 2, pero existe un número aceptable de pacientes que refieren sus síntomas a un nivel mayor de gravedad. En este sentido, existe una diferencia considerable en cuanto a las diferentes percepciones de las toxicidades entre el oncólogo y las pacientes de cáncer de mama hasta llegar a la situación de considerar astenia como incapacitante por parte de dos pacientes, y no ser percibida por el oncólogo. Así mismo, el oncólogo percibió, en una paciente, dolor muscular con un nivel de gravedad 4 mientras que la paciente no lo recogió en este estudio.

A pesar de que en este estudio el grado de acuerdo global resultó por encima del 60%, estuvo basado en la ausencia de los síntomas. En cambio, el grado de acuerdo en presencia no superó el 12% incluso resultó nulo en pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies y edema periférico. La razón de esta situación puede explicarse por la falta de tiempo durante la consulta médica, el interés del oncólogo por las toxicidades hematológicas para evaluar el próximo ciclo de quimioterapia e incluso por la sobrecarga laboral, siendo éste un estresor significativo en la actividad cotidiana del personal sanitario (185).

Toxicidades reportadas por la paciente dentro del esquema TEC

Analizando más detenidamente las diferentes reacciones adversas recogidas por la paciente, llama la atención que el 89.9% de las pacientes niegan haber sufrido un episodio de vómitos y el 75.2% no han padecido edema periférico durante los últimos 21 días. Por un lado, los vómitos se informan comúnmente asociados con estos tratamientos quimioterapéuticos (65). La baja incidencia de vómitos referidos en este estudio puede ser debido a la alta eficacia del antiemético profiláctico utilizado, aprepitant (25). En cambio, el tratamiento con aprepitant no reduce las náuseas, dato que se confirma con el 67.0% de las pacientes de este estudio que afirman haberlo padecido. Así mismo, el uso profiláctico de corticosteroides puede estar asociado al bajo porcentaje de edema periférico.

Por otro lado, resulta importante destacar el alto número de toxicidades que sufren las pacientes de este estudio, por ciclo de quimioterapia, entre 6 y 10 toxicidades. La razón de esta situación puede deberse a la estrecha relación que existe entre ciertas toxicidades para manifestarse en su conjunto como les sucede a disgeusia, astenia, dolor en articulaciones y dolor muscular. En cambio, alergia cutánea y diarrea han demostrado presentarse de manera más aislada. Esta puede ser la razón de que estas dos toxicidades se asocien a un mejor estado general de salud cuando se presentan que cuando están ausentes.

Además, se distingue un incremento destacado del primer ciclo al segundo con respecto al número de toxicidades que, a su vez coincide con una mayor repercusión negativa sobre la calidad de vida. En cambio, existe una ligera estabilización en el resto de los ciclos consecutivos. Una plausible explicación para este hecho puede ser el impacto que supone un tratamiento de esta categoría sobre la fisiología del propio organismo.

Importancia de la identificación de las reacciones adversas y posibles medidas de mejora

La importancia de la identificación de reacciones adversas radica en que, si no se realiza el ajuste de la dosis adecuada en el tiempo (por ejemplo, en respuesta a una neuropatía periférica de grado 3), debido a la subestimación por el médico, podría tener consecuencias graves para la paciente, como ingresos hospitalarios inesperados, interrupción del tratamiento o graves secuelas post-quimioterapia.

Es importante aclarar la observación que hace el oncólogo, en la historia clínica de la paciente, cuando recoge tanto artralgia como mialgia, donde implica al factor estimulante de colonias como posible causante de dichas toxicidades.

En cuanto a la información recogida directamente de la paciente, se puede ver que hay situaciones en las que se podrían poner en práctica intervenciones para tratar o reducir las reacciones adversas, por ejemplo, para reducir las discrepancias entre médicos y pacientes en la percepción de pérdida del apetito, reacción cutánea en manos y/o pies, edema periférico, disgeusia, dolor en articulaciones, dolor muscular, astenia, pérdida del apetito, náuseas y mucositis.

Dentro de estas actuaciones para reducir las discrepancias entre médicos y pacientes destacan dos líneas fundamentales. Por un lado, la recogida mediante un autoinforme de los eventos adversos por parte de la paciente en la sala de espera del Servicio de Oncología Médica. Por otro lado, labores de concienciación de la importancia de la recogida de esta información al personal sanitario que trabaja con el paciente oncológico, resaltando la importancia que tienen dichas reacciones adversas sobre la calidad de vida de la paciente.

En relación con la primera línea, se sugiere el uso del cuestionario auto-administrado recogido en el Anexo 9. Este cuestionario puede ser rellenado por la paciente en unos minutos y puede ser entregado y recogido por el personal de enfermería correspondiente a la unidad, para ser usado posteriormente como herramienta de trabajo durante la consulta con el oncólogo. De esta manera, el oncólogo optimizaría la información obtenida y se otorgaría a la paciente un papel activo en el tratamiento de su enfermedad, disminuyéndose así posibles ideas erróneas ligadas a la presencia de tales síntomas.

Por otro lado, investigaciones como la que aquí se recoge, colabora en mostrar el papel central del paciente en el proceso de su enfermedad, acentuando la relevancia de la percepción de sintomatología adversa por su parte y la importancia que tiene sobre la calidad de vida. Informando de tales hallazgos a los Servicios de Oncología e implicándolos en investigaciones de este calibre, se contribuye a una mayor concienciación de la importancia de la recogida de este tipo de información y contribuye a que pueda aumentar la preocupación del personal de oncología por intentar minimizar las diferencias

entre su percepción de la presencia de sintomatología adversa y la de sus pacientes.

Así mismo, adquiere una especial importancia el papel del farmacéutico en Hospital de Día como integrante del equipo multidisciplinar que acompaña al paciente durante la evolución de su tratamiento. Su presencia podría mejorar el correcto seguimiento farmacológico, detectar reacciones adversas en niveles de gravedad leve/moderado con el fin de alertar ante una posible sobredosificación, informar al paciente sobre medidas a tener en cuenta para reducir determinadas toxicidades (como reacción cutánea en manos y/o pies). Además, la atención farmacéutica ofrecería al paciente oncológico confianza y seguridad con respecto a los tratamientos que se administran así como a la medicación relativa a otras patologías (antihipertensivos, antidiabéticos...) y sus interacciones a través de la conciliación de la medicación. Sin embargo, un alto porcentaje de las Unidades de Hospital de Día no disponen de un farmacéutico con dedicación plena.

Por último, la importancia de la introducción de un equipo multidisciplinario dirigido a mejorar la aceptación de la quimioterapia en estos pacientes se ha demostrado en un estudio de cohorte realizado entre 13.722 pacientes de cáncer de mama (186), por lo que podría ser una línea de mejora en la atención real a este tipo de pacientes oncológicos.

La calidad de vida durante el proceso de tratamiento y las toxicidades presentes

En cuanto al análisis de la calidad de vida, los resultados de este estudio ponen de manifiesto la repercusión negativa de toxicidades como náuseas, disgeusia, neuropatía periférica, pérdida del apetito, mialgia y edema periférico. Estas tres últimas también han demostrado una implicación negativa sobre el estado general de salud cuando se comparaba con el que presentaban un año atrás. Además, otras toxicidades como mucositis, cefalea, dolor abdominal, artralgia, conjuntivitis y astenia mostraron una tendencia negativa sobre la calidad de vida por lo que cabría esperar que aumentando el tamaño de la muestra esta tendencia se clarificaría. Como muestra otro estudio (187), náuseas, disgeusia y pérdida del apetito induce a la aparición de desnutrición en el paciente oncológico. Esto conlleva a una disminución de la masa muscular y por consiguiente favorece la debilidad del propio paciente. Sus repercusiones son, además de

disminuir la calidad de vida (dato que se corrobora en este estudio), un aumento de dependencia de cuidados por familiares o cuidadores y aumento del estado de inmunosupresión que se asocia al riesgo de complicaciones infecciosas. Es razonable concluir que todo ello afectará psicológicamente a la paciente oncológica. En el caso de neuropatía periférica y edema periférico, es de destacar como a pesar de obtener un porcentaje en presencia por parte de las pacientes de este estudio por debajo del 25%; son toxicidades que afectan notablemente a la calidad de vida. Esta razón puede deberse a la invalidez que supone el conjunto de sus síntomas.

Así mismo, este estudio demuestra la implicación negativa de las diferentes toxicidades sobre cada uno de los indicadores de la calidad de vida relacionada con la salud. Centrándonos en cada una de las variables de calidad de vida, se observa diferencias en la implicación de determinadas toxicidades sobre los distintos componentes. Por un lado, el indicador de ansiedad o depresión permanece afectado por náuseas, mucositis, neuropatía periférica y dolor abdominal. En el aspecto de dolor o malestar, estarían implicadas siete toxicidades: pérdida del apetito, disgeusia, neuropatía periférica, artralgia, mialgia, astenia y edema periférico. Artralgia y mialgia estarían más vinculadas al dolor mientras que pérdida del apetito, disgeusia y astenia al malestar. Neuropatía periférica y edema periférico afectaría a ambos aspectos.

Por otro lado, las actividades cotidianas se ven influenciadas por pérdida del apetito, neuropatía periférica y astenia. Esta última también repercute sobre el indicador de movilidad además de edema periférico. El cuidado personal sólo se ve afectado por neuropatía periférica.

Cabe destacar neuropatía periférica por ser la toxicidad que afecta a un mayor número de indicadores de la calidad de vida (ansiedad o depresión, dolor o malestar, actividades cotidianas y cuidado personal). Esto puede ser debido a la gravedad de esta toxicidad ya que afecta a todo el organismo; desde un dolor profundo seguido de entumecimiento fundamentalmente en manos y pies, afectación muscular con sensación de debilidad así como problemas para digerir, afectaciones cardíacas, problemas sexuales... Sin embargo, esta toxicidad cuenta con un 20.0% de acuerdo en presencia entre oncólogo- paciente.

Por otro lado, resulta importante destacar la diferencia de la calidad de vida entre las pacientes que presentan 5 o menos toxicidades frente a aquellas que presentan más de 6. En cambio, esta diferencia significativa no es tan importante cuando se trata de comparar entre pacientes con 6 a 10 toxicidades y aquellas con más de 10. La razón de ello puede deberse al cambio que provoca la irrupción de un pequeño número de toxicidades en una paciente con ausencia de las mismas que el añadir determinadas toxicidades en una paciente que ya padece. Razón que se corrobora con los datos obtenidos en este estudio sobre el cambio de calidad de vida entre el primer ciclo y el segundo, donde se produce un aumento destacado en el número de toxicidades y como consecuencia, una afectación notable en la calidad de vida.

De manera general, la influencia de las reacciones adversas en la calidad de vida de los pacientes con cáncer es realmente relevante. Existen diversos estudios que demuestran que la calidad de vida predispone de forma negativa sobre la aparición de determinadas enfermedades, entre ellas el cáncer de mama, por tanto se puede concluir que una peor calidad de vida repercute negativamente sobre el afrontamiento del proceso del tratamiento.

Así mismo, los resultados de calidad de vida ponen de manifiesto la necesidad de mejorar la evaluación de los efectos del tratamiento sobre la calidad de vida. Esto podría ser objetivo de desarrollar, como se ha indicado anteriormente, un cuestionario auto-rellenable relativo a la percepción de la salud y los síntomas de los pacientes, con el fin de obtener una mayor y más detallada información de estos temas a través de la auto-evaluación del paciente. En esta línea, hay estudios (64, 65) que han analizado la calidad de vida percibida por el paciente en comparación con la práctica habitual que muestran que la calidad de vida se ve afectada por la atención recibida en los hospitales durante su enfermedad, destacando la falta de información que los profesionales de la salud tienen sobre las percepciones del paciente. Por otro lado, sería necesario concienciar a los profesionales sanitarios de la importancia de las reacciones adversas de los tratamientos quimioterápicos y que éstos puedan incorporar este cuestionario como un apartado más de la labor diaria con este tipo de pacientes. Además, de esta forma, el paciente oncológico se sentirá más acogido por parte del sistema sanitario y más partícipe en todo aquello que repercute sobre la evolución de su tratamiento y enfermedad.

El papel del sentido de coherencia, el optimismo, el pesimismo y la relación médico-paciente

Por otro lado, los resultados de este estudio en relación con el sentido de coherencia corroboran los obtenidos en estudios previos. Se trata de una variable de personalidad relativamente estable que, como demuestra este estudio no se ve influenciada por la edad, el estado civil, el tener o no hijos o por el hábitat de residencia.

De manera global, los resultados de este estudio apoyan la teoría de si la paciente, durante el tratamiento quimioterápico, sufre un considerable número de toxicidades acabará repercutiendo en su manera de afrontar el momento en el que vive, afectando al sentido de coherencia, al optimismo e incluso a la relación médico-paciente. Todo ello, provocará una disminución en su calidad de vida.

El modelo de relación multivariante realizado en este estudio pone de manifiesto la compleja red de relaciones entre los distintos constructos analizados con el fin de explicar la repercusión que presentan sobre la calidad de vida. Este estudio corrobora con los resultados de otras investigaciones la implicación directa del sentido de coherencia sobre la calidad de vida pero añade el número de reacciones adversas como un nuevo constructo, hasta entonces no demostrado, que supone prácticamente la misma repercusión sobre la calidad de vida de estas pacientes pero en sentido inverso. Es decir, apoya la teoría manifestada en el párrafo anterior de que un mayor número de reacciones adversas repercute de manera significativa y directa sobre el deterioro de la calidad de vida.

Así mismo, un mayor número de toxicidades estaría implicado directamente con una peor relación médico-paciente y con niveles significativos de pesimismo. Esta relación sería de igual modo entendida a la inversa. Es decir, una peor relación médico-paciente puede implicar directamente el aumento en la percepción de la propia paciente sobre un mayor número de toxicidades. De la misma manera ocurriría con los niveles altos de pesimismo.

A su vez, la relación médico-paciente estaría influenciada de forma directa con el número de toxicidades (relación negativa) y con el optimismo

(relación positiva). Dicho de otro modo, un mayor optimismo predispone a una mejor relación médico-paciente o en su contra, una mejor relación médico-paciente conlleva a un mayor optimismo. Además, una alta calidad en la relación médico-paciente hace que la propia paciente perciba menor número de toxicidades. Bajo este modelo, se relaciona el optimismo de forma indirecta sobre el número de toxicidades siendo su implicación a través del pesimismo o de la relación médico-paciente.

Por otro lado, el sentido de coherencia se vería afectado directamente tanto por el optimismo como por el pesimismo, este último de manera negativa. Así mismo, la relación médico-paciente afectaría indirectamente sobre el sentido de coherencia a través del optimismo, y el número de toxicidades lo haría a través del pesimismo.

De todo ello, se puede concluir que para mejorar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama sería necesario repercutir sobre el número de reacciones adversas implicadas en el tratamiento quimioterápico así como tener en cuenta, en las intervenciones psicológicas, el enfoque salutogénico con el sentido de coherencia como posible punto de partida. Para ello, se propone incidir sobre la calidad de una buena relación médico-paciente y la importancia del apoyo psicosocial para la mejora del optimismo con el detrimento del pesimismo.

Valoración de este estudio: limitaciones y fortalezas

Con respecto a las limitaciones de este estudio, se debe considerar que se trataba de un único centro de estudio, por lo tanto existe la posibilidad de que la población de estudio fue objeto de un sesgo común.

Además, el cuestionario se llevó a cabo al azar en uno de los seis ciclos de la pauta de tratamiento, que no necesariamente se corresponden con el ciclo en el que la paciente sufrió más toxicidad. Del mismo modo, el número de pacientes entrevistadas en cada ciclo no fue homogéneo debido a que la aleatorización no se controló. La ausencia en la muestra de pacientes sometidos a su sexto ciclo de tratamiento puede ser debido a la pérdida durante el seguimiento después de recibir el último ciclo de quimioterapia.

Así mismo, el oncólogo fue siempre el mismo durante el desarrollo de este estudio, lo cual conlleva una ventaja al disminuir posibles sesgos de variabilidad. En cambio, cuando se trata de generalizar a la práctica clínica del resto de oncólogos, puede suponer una limitación. No obstante, el estudio previo que se realizó a 11 oncólogos especialistas en cáncer de mama donde se percibe una infraestimación de la sintomatología adversa, hace suponer que puede existir una situación similar.

Por otro lado, dado que se trataba de un estudio observacional con un diseño transversal, no puede establecerse relaciones de causalidad, tan solo se puede referir a la correlación entre variables.

Por todo ello, serían necesarios más estudios en esta línea de investigación para corroborar los resultados y conclusiones de este estudio.

Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios en la práctica clínica que comparen las reacciones adversas percibidas por el paciente y el oncólogo y su impacto en la calidad de vida, siendo un área de especial importancia que podría conducir a mejoras en la atención integral del paciente con cáncer.

Relevancia práctica

Si la calidad de vida predispone con tener o no enfermedad, cabría esperar que una mejor calidad de vida repercutiera positivamente sobre el afrontamiento del proceso del tratamiento. Además, mejoraría la calidad de vida del entorno cercano al paciente.

Concretamente, en este estudio se propone un cuestionario auto-administrado para la paciente con cáncer de mama, que esté en tratamiento con el esquema TEC, para que pueda responder sobre las toxicidades que ha podido padecer durante los 21 días que dura cada ciclo de quimioterapia. Este cuestionario se respondería mientras espera su paso por la consulta médica. Una vez rellenado, sería entregado a la enfermera y ésta al oncólogo responsable de la paciente en cuestión. De esta manera, el oncólogo recibiría una información más completa y detallada sobre la toxicidad que ha padecido la paciente en los 21 días que separan los distintos ciclos y por ello, supliría la ausencia de conocimiento por parte del oncólogo sobre su calidad de vida. Así

mismo, este cuestionario supondría una mayor sensación de acogimiento y participación para la paciente que se encuentra en un momento que necesita, más que en ningún otro momento, un apoyo por parte de todos los profesionales sanitarios relacionados con el campo de la oncología.

Además, este cuestionario auto-rellenable estaría basado en el “Diario de salud y agenda personal” que la Sociedad Española de Oncología repartió, en el año 2011, a los pacientes con cáncer con el fin de conocer más detalladamente la frecuencia y duración de las náuseas y vómitos durante los 21 días de cada ciclo de tratamiento. Este diario destaca por la importancia que ofrece a estas dos toxicidades en contraposición al resto de efectos secundarios.

Como se ha demostrado en este estudio, es necesaria una sistemática de trabajo con respecto a las reacciones adversas que acontecen los tratamientos de quimioterapia. De esta manera, existiría un mayor conocimiento y concienciación por parte de todo el equipo multidisciplinar y con ello, podrían actuar en base a estos conocimientos de una manera más competente y eficiente. Esta sistemática que propone el estudio, se debería llevar a cabo en el comienzo del tratamiento quimioterápico, desde un estudio inicial por parte del psicooncólogo sobre factores de sentido de coherencia y optimismo. Así mismo, una intervención inicial tanto de la educación para la salud por parte de enfermería como del farmacéutico sobre la conciliación de la medicación del paciente. Todo ello, complementaría la labor del oncólogo que vería rentabilizado su tiempo durante la consulta médica y así podría potenciar su buena relación con la paciente con cáncer de mama. En definitiva, un equipo multidisciplinar sensibilizado en el paciente que comienza una nueva etapa en su vida y que, como se ha demostrado, existe poco conocimiento sobre la percepción de su realidad.

Tras los resultados obtenidos en este estudio y, ante la falta de bibliografía relacionada con esta materia, sería necesario realizar futuras investigaciones donde se podría incluir la duración de las toxicidades, así como profundizar en la influencia que podría tener los antecedentes de cáncer de mama.

Conclusiones

En general, los resultados de este estudio mostraron que existe un margen de mejora en el proceso de atención al paciente oncológico (más específicamente en las personas afectadas por el cáncer de mama). Estas mejoras incluyen la necesidad de tomar mayor conciencia de las reacciones adversas no hematológicas y la incorporación de medidas de información de las pacientes con el fin de obtener documentación más detallada de los síntomas asociados con el tratamiento prescrito.

Se espera que esta mejora sea de gran utilidad para sistematizar la recogida de estas reacciones adversas, que luego se tendrá en cuenta a la hora de dosificar los tratamientos quimioterápicos. De esta manera, el oncólogo será capaz de rentabilizar la información obtenida durante la consulta con la paciente y la paciente se implicará activamente no sólo en la evolución de su enfermedad sino además, en la eficacia del tratamiento.

Sección V: Bibliografía

1. Nelson HD ZB, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 May 1;156(9):635-48.
2. Claus EB RN, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73 (3): 643-51.
3. Blackwood MA WB. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol.* 1998;16 (5): 1969-77.
4. Inumaru LE SE, Naves MM. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. *Cad Saude Publica.* 2011 Jul 27(7):1259-70.
5. Terapia hormonal en la menopausia. Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref: 2008/16.
6. Nelson HD WM, Zakher B, Mitchell J. . Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: Systematic Review to Update the 2002 and 2005 U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. 2012 May.
7. Sieuwerts AM DNG, van Galen A, Kloosterboer HJ, de Weerd V, Zhang H, Martens JW, Foekens JA, De Geyter C. Hormone replacement therapy dependent changes in breast cancer-related gene expression in breast tissue of healthy postmenopausal women. *Mol Oncol.* 2011 Dec;5(6):504-16.
8. Society AC. Cancer Facts and Figures 2011. American Cancer Society. 2011.
9. Iatrakis G IC, Zervoudis S, Koumousidis A, Sofoudis C, Kalampokas T, Salakos N. The role of oral contraception use in the occurrence of breast cancer. A retrospective study of 405 patients. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(3):225-7.
10. Veljković M VS. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. *Med Pregl.* 2010 Sep-Oct;63(9-10):657-61.
11. Merki-Feld GS SH, Mueck AO. Proliferative Effects of Estradiol- or Ethinylestradiol-Progestogen Combinations on Human Breast Cancer Cells in an Intermittent and a Long-term Regimen. *Horm Metab Res.* 2012 Jun;44(6):415-21.
12. Gadducci A GM, Genazzani AR. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. 2012 Feb;64(1):67-74.
13. Rivero Burón R, Piqueras Rodríguez, J. A., Ramos Linares, V., García López, L. J., Martínez González, A. E., & Oblitas Guadalupe, L. A. Psicología y cáncer. *Suma Psicológica.* 2008;15 (1):171-98
14. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed New York, NY. Springer, 2010:347–76.
15. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. [citada 21 octubre 2014]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.

16. Ferlay J SI, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Globocan 2012. [citada el 21 octubre 2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
17. Marina Pollán MJG-m, Beatriz Pérez Gómez, Nuria Aragonés, Virginia Lope, Roberto Pastor, Rebeca Ramis, Pablo Fernández, Javier García-pérez, Enrique Vidal, Elena Boldo, Sandra Pérdomo, Gonzalo López-abente. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. 2007;4(2), 231-248
18. Puig-Vives M, Osca-Gelis, G., Camprubí-Font, C., Vilardell, M. L., Izquierdo, A., & Marcos-Gragera, R. Proporción de cáncer de mama en mujeres de 50 a 69 años de Girona según el método de detección. *Medicina Clínica*. 2013.
19. Mama GGEdeCd. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998 – 2001). 2014.
20. De Angelis R FS, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, et al. The EUROCare-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009; 45(6):909–30. .
21. Litière S WG, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):412-9.
22. DeVita VT Jr RS. Two hundred years of cancer research. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2207-14.
23. Salsman JM, Grunberg SM, Beaumont JL, Rogers M, Paul D, Clayman ML, et al. Communicating about chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of patient and provider perspectives. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(2):149-57.
24. Lancheros L, Gamba M, González H, Sánchez R. Caracterización de la evolución del estado nutricional de pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterapéutico. *Rev Colomb Cancerol*. 2004;8(2):11-22.
25. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2822-30.
26. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Del Favero A, Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol*. 2014 10;32(2):101-6.
27. Harris DJ. Cancer Treatment-Induced Mucositis Pain: Strategies for Assessment and Management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2(3):251-258.

28. Cruz SB, Blanco AC, Candela CG, Nogueira TL, Caro MM. Diagnóstico y tratamiento nutricional en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas In: Botella F, editor. Apoyo Nutricional en el paciente oncológico. Madrid (España): Abbott Laboratories; 2004. p. 83.
29. González Jiménez E, Siruela Torrico M, Núñez Blanca M, García García J. Síndrome de manos y pies en pacientes con cáncer de mama metastásico asociado al tratamiento con quimioterapia. *Medicina General y de Familia*. 2010;126:6.
30. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue. *Neurología (English Edition)*. 2010;25(2):116-31.
31. Chiquete DR, Ortiz JG, Betancourt AM, García AM. Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18:118-34.
32. Arregui MT, Bruera E. Evaluación multidimensional de la astenia relacionada con el cáncer. *Medicina Paliativa*. 2014;21(1):21-31.
33. Perez EA. TAC—A new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *N Engl J Med*. 2005;352(22):2346-8.
34. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-74.
35. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-27.
36. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-66.
37. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer*. 2002;3:S69-S74.
38. Evans TJ, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2988-95.
39. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-9.

40. 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.
41. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;88(suppl 1):S16.
42. Swain SM, Tang G, Geyer CE, Rastogi P, Atkins JN, Donnellan PP, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol*. 2013;JCO. 2012.48. 1275.
43. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):72-80.
44. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5381-7.
45. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, Perez E, Shulman L, Martino S, et al., editors. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2005.
46. Bear H, Anderson S, Smith R, Robidoux A, Kahlenberg M, Margolese R, et al. A randomized trial comparing preoperative (preop) doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative (postop) T in patients (pts) with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;88(suppl 1):S16.
47. Mincey BA, Perez EA, editors. *Advances in screening, diagnosis, and treatment of breast cancer*. Mayo Clin Proc; 2004: Elsevier.
48. Budd GT, Barlow WE, Moore HC, Hobday TJ, Stewart JA, Isaacs C, et al. SWOG S0221: A Phase III Trial Comparing Chemotherapy Schedules in High-Risk Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):58-64.
49. Perez EA, Puztai L, van De Vijver M, editors. *Improving patient care through molecular diagnostics*. Seminars in oncology; 2004: Elsevier.
50. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2200-10.
51. Vogel C, Mackey J, Martin M, editors. The role of growth factor support following neutropenic events in early stage breast cancer (BC) patients treated with adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC): A sub-analysis of BCIRG 001. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2004.

52. Martin M, Lluch A, Segui M, Anton A, Ruiz A, Ramos M, et al., editors. Prophylactic growth factor (GF) support with adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) for node-negative breast cancer (BC): an interim safety analysis of the GEICAM 9805 study. ASCO Annual Meeting Proceedings; 2004.
53. Beusterien K, Grinspan J, Kuchuk I, Mazzarello S, Dent S, Gertler S, et al. Use of conjoint analysis to assess breast cancer patient preferences for chemotherapy side effects. *The oncologist*. 2014;19(2):127-34.
54. Brain EG, Bachelot T, Serin D, Kirscher S, Graic Y, Eymard J-C, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *Jama*. 2005;293(19):2367-71.
55. Arregui MT, Bruera E. Evaluación multidimensional de la astenia relacionada con el cáncer. *MEDIPAL*. 2014;21(1):21-31.
56. Zamora CF, Abelló HV, Bruzos ER, Cervignon MM, Guiteras AF. Calidad de vida en cáncer de mama metastásico de larga evolución: La opinión de las pacientes. *Psicooncología*. 2014;11(2-3):313-31.
57. Donati A, Castro LGM. Cutaneous adverse reactions to chemotherapy with taxanes: the dermatologist's point of view. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):755-8.
58. Jacob CI, Patten SF. Nail bed dyschromia secondary to docetaxel therapy. *Archives of dermatology*. 1998;134(9):1167-8.
59. Bissett D, Setanoians A, Cassidy J, Graham M, Chadwick G, Wilson P, et al. Phase I and pharmacokinetic study of taxotere (RP 56976) administered as a 24-hour infusion. *Cancer research*. 1993;53(3):523-7.
60. Farhat H, Nagi S, Saghir E, Shamseddine A. Hand foot syndrome with docetaxel: A five case series. *Ann Saudi Med*. 2008;28(5):374-7.
61. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. 2014.
62. Cottin Y, Louis P, Wolf JE, Touzery C, Dalloz F, Coudert B, et al. Comparison of epirubicin and doxorubicin cardiotoxicity induced by low doses: Evolution of the diastolic and systolic parameters studied by radionuclide angiography. *Clinical cardiology*. 1998;21(9):665-70.
63. Perez D, Harvey V, Robinson B, Atkinson C, Dady P, Kirk A, et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1991;9(12):2148-52.
64. Bickell NA, Neuman J, Fei K, Franco R, Joseph K-A. Quality of breast cancer care: perception versus practice. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1791-5.

65. Salsman JM, Grunberg SM, Beaumont JL, Rogers M, Paul D, Clayman ML, et al. Communicating about chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of patient and provider perspectives. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(2):149-57.
66. Majem M, Moreno ME, Calvo N, Feliu A, Pérez J, Mangués MA, et al. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1 receptor antagonists. *Support Care Cancer*. 2011;19(12):1983-90.
67. Arraras JI, Martínez M, Manterota A, Laínez N. La evaluación de la calidad de vida del paciente oncológico. El grupo de calidad de vida de la EORTC. *Psicooncología*. 2004;1(1):87-98.
68. Delgado-Sanz MC, García-Mendizábal MJ, Pollán M, Forjaz MJ, López-Abente G, Aragonés N, et al. Health-related quality of life in Spanish breast cancer patients: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9(3):1-10.
69. GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998 – 2001). 2014.
70. Rozenberg S, Antoine C, Carly B, Pastijn A, Liebens F. Improving quality of life after breast cancer: prevention of other diseases. *British Menopause Society Journal*. 2007;13(2):71-4.
71. Niu H-Y, Niu C-Y, Wang J-H, Zhang Y, He P. Health-related quality of life in women with breast cancer: a literature-based review of psychometric properties of breast cancer-specific measures. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:3533-6.
72. Moore FD, VanDevanter SB, Boyden CM, Lokich J, Wilson RE. Adrenalectomy with chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer: objective and subjective response rates; duration and quality of life. *Surgery*. 1974;76(3):376-90.
73. Priestman T, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *The Lancet*. 1976;307(7965):899-901.
74. Grimison PS, Stockler MR. Quality of life and adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. 2007.
75. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27(1):32.
76. Groenvold M, Petersen MA, Idler E, Bjorner JB, Fayers PM, Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2007;105(2):209-19.
77. Sarenmalm EK, Öhlén J, Jonsson T, Gaston-Johansson F. Coping with recurrent breast cancer: predictors of distressing symptoms and health-related quality of life. *Journal of pain and symptom management*. 2007;34(1):24-39.

78. Meneses KD, McNees P, Loerzel VW, Su X, Zhang Y, Hassey LA, editors. Transition from treatment to survivorship: effects of a psychoeducational intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Oncology nursing forum*; 2007: Onc Nurs Society.
79. Gordon LG, Battistutta D, Scuffham P, Tweeddale M, Newman B. The impact of rehabilitation support services on health-related quality of life for women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2005;93(3):217-26.
80. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty- year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(16):1227-32.
81. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. *Cancer*. 2003;98(4):697-702.
82. Moro-Valdezate D, Buch-Villa E, Peiró S, Morales-Monsalve MD, Caballero- Gárate A, Martínez-Agulló Á, et al. Factors associated with health-related quality of life in a cohort of Spanish breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2014;21(4):442-52.
83. Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanoff I, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient- reported outcome instruments and outcomes. *Journal of Cancer Survivorship*. 2013;7(1):83-92.
84. Gert B, Culver CM, Clouser KD. *Bioethics: a return to fundamentals*: Oxford University Press; 1997.
85. Beauchamp TL, McCullough LB. *Ética médica: las responsabilidades morales de los médicos* 1987.
86. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*: Oxford university press; 2001.
87. Martínez OC, Marchante MCF, Morales IG, Martínez DPS. La relación médico paciente en la actualidad y el valor del método clínico. *Medisur*. 2010;8(5):110-20.
88. Góngora FFB. El diálogo como mediador de la relación médico-paciente. *Revista ieRed: Revista Electrónica de la Red de Investigación Educativa*. 2004;1(1):1.
89. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*. 2013;93(3):1207-46.
90. Molleman E, Krabbendam PJ, Annyas AA, Koops HS, Sleijfer DT, Vermey A. The significance of the doctor-patient relationship in coping with cancer. *Social Science & Medicine*. 1984;18(6):475-80.
91. Meggiolaro E, Colistro MC, Samori E, Nanni MG, Sirgo Ramirez A, Andritsch E, et al., editors. *Association Between Doctor-Patient Relationship and Maladaptive Coping to Cancer in European Countries*. *Psycho-oncology*; 2013: Willey-Blackwell, NJ USA.

92. Arman M, Rehnsfeldt A, Lindholm L, Hamrin E, Eriksson K. Suffering related to health care: a study of breast cancer patients' experiences. *Int J Nurs Pract*. 2004;10(6):248-56.
93. Kuzari D, Biderman A, Cwikel J. Attitudes of women with breast cancer regarding the doctor-patient relationship. *Eur J Cancer Care* 2013;22(5):589-96.
94. Eriksson M, Lindstrom B. A salutogenic interpretation of the Ottawa Charter. *Health Promot Int*. 2008;23(2):190-9.
95. Eriksson M, Lindstrom B. Antonovsky's sense of coherence scale and the relation with health: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(5):376-81.
96. Lindstrom B, Eriksson M. Salutogenesis. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(6):440-2.
97. Lindstrom B, Eriksson M. Contextualizing salutogenesis and Antonovsky in public health development. *Health Promot Int*. 2006;21(3):238-44.
98. Rivera F, Ramos P, Moreno C, Hernán M. Análisis del modelo salutogénico en España: aplicación en salud pública e implicaciones para el modelo de activos en salud. *Rev Esp Salud Publica*. 2011;85.
99. Lindstrom B, Eriksson M. Contextualizing salutogenesis and Antonovsky in public health development. *Health Promot Int*. 2006;21(3):238-44.
100. Antonovsky. Health, Stress and Coping. *Psychological Medicine*. 1979;11(1):206-.
101. Antonovsky. *Unraveling the Mystery of Health: How People Manage Stress and Stay Well* Jossey-Bass. 1987.
102. Sarenmalm EK, Browall M, Persson LO, Fall-Dickson J, Gaston-Johansson F. Relationship of sense of coherence to stressful events, coping strategies, health status, and quality of life in women with breast cancer. *Psychooncology*. 2013;22(1):20-7.
103. Honkinen PL, Suominen S, Rautava P, Hakanen J, Kalimo R. The adult sense of coherence scale is applicable to 12-year-old schoolchildren - an additional tool in health promotion. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):952-5.
104. Wainwright NWJ, Surtees PG, Welch AA, Luben RN, Khaw KT, Bingham SA. Healthy lifestyle choices: could sense of coherence aid health promotion? *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(10).
105. Aspinwall LG, Tedeschi RG. The Value of Positive Psychology for Health Psychology: Progress and Pitfalls in Examining the Relation of Positive Phenomena to Health. *Ann Behav Med*. 2010;39(1):4-15.
106. Boscaglia N, Clarke DM. Sense of coherence as a protective factor for demoralisation in women with a recent diagnosis of gynaecological cancer. *Psychooncology*. 2007;16(3):189-95.

107. Bruscia K, Shultis C, Dennery K, Dileo C. Predictive Factors in the Quality of Life of Cancer Inpatients. *J Psychosoc Oncol*. 2008;26(4):75-90.
108. Surtees PG, Wainwright NWJ, Luben RN, Khaw KT, Day N. Sense of Coherence and Mortality in Men and Women in the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158.
109. Gotay CC IP, Pagano I. Quality of life in patients who survive a dire prognosis compared to control cancer survivors. *Psychooncology*. 2004;13:882-92.
110. Bruscia K, Shultis C, Dennery K, Dileo C. The sense of coherence in hospitalized cardiac and cancer patients. *Journal of holistic nursing : official journal of the American Holistic Nurses' Association*. 2008;26(4):286-94; discussion 95-6.
111. Paika V, Almyroudi A, Tomenson B, Creed F, Kampletsas EO, Siafaka V, et al. Personality variables are associated with colorectal cancer patients' quality of life independent of psychological distress and disease severity. *Psychooncology*. 2010;19(3):273-82.
112. Floyd A, Dedert E, Ghatge S, Salmon P, Weissbecker I, Studts JL, et al. Depression May Mediate the Relationship between Sense of Coherence and Quality of Life in Lung Cancer Patients. *J Health Psychol*. 2011;16(2):249-57.
113. Floyd A, Ghatge S, Weissbecker I, Banis P, Studts J, Salmon P, et al. Sense of coherence: relationships with distress, quality of life, and medication use in lung cancer patients. *J Psychosom Res*. 2003;55(2):164-.
114. Gustavsson-Lilius M, Julkunen J, Keskivaara P, Hietanen P. Sense of coherence and distress in cancer patients and their partners. *Psychooncology*. 2007;16(12):1100-10.
115. Poppius E, Virkkunen H, Hakama M, Tenkanen L. The sense of coherence and incidence of cancer - role of follow-up time and age at baseline. *J Psychosom Res*. 2006;61(2):205-11.
116. Kurowska K, Bartoszek M. Sense of coherence and coping styles in people with colostomy for colorectal cancer. *Wspolczesna Onkologia-Contemporary Oncology*. 2008;12(9):429-35.
117. Siglen E, Bjorvatn C, Engebretsen LF, Berglund G, Natvig GK. The influence of cancer-related distress and sense of coherence on anxiety and depression in patients with hereditary cancer: a study of patients' sense of coherence 6 months after genetic counseling. *J Genet Couns*. 2007;16(5):607-15.
118. Black EK, White CA. Fear of recurrence, sense of coherence and posttraumatic stress disorder in haematological cancer survivors. *Psychooncology*. 2005;14(6):510-5.
119. Grimm A, Voigt B, Schneider A, Winzer KJ, Reissbauer A, Klapp BF, et al. Psychosocial results in psychooncological care for patients with breast cancer. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*. 2006;66(1):51-8.

120. Matousek RH, Dobkin PL. Weathering storms: a cohort study of how participation in a mindfulness-based stress reduction program benefits women after breast cancer treatment. *Current Oncology*. 2010;17(4):181-9.
121. Gibson LMR, Parker V. Inner resources as predictors of psychological well-being in middle-income african american breast cancer survivors. *Cancer Control*. 2003;10(5 Suppl):52-9.
122. Schrier M, Amital D, Arnson Y, Rubinow A, Altaman A, Nissenbaum B, et al. Association of fibromyalgia characteristics in patients with non-metastatic breast cancer and the protective role of resilience. *Rheumatol Int*. 2012;32(10):3017-23.
123. Gilbar O. Coping with threat - Implications for women with a family history of breast cancer. *Psychosomatics*. 1998;39(4):329-39.
124. Gilbar O, Borovik R. How daughters of women with breast cancer cope with the threat of the illness. *Behavioral Medicine*. 1998;24(3):115-21.
125. Rehse B, Reuter E, Schneider B, Schwickerath J. Comparison of utilization and acceptance of psycho-oncological aftercare for women with breast cancer. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*. 2008;68(9):907-14.
126. Schneider SL. In search of realistic optimism: Meaning, knowledge, and warm fuzziness. *American Psychologist*. 2001;56(3):250.
127. Seligman ME, Csikszentmihalyi M. Positive psychology: An introduction: American Psychological Association; 2000.
128. Seligman ME. Learned optimism. AA Knopf, New York. 1991.
129. Carver CS. Optimism. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. 2014:4500-3.
130. Daukantaite D. Optimism-Pessimism, Dispositional. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. 2014:4503-6.
131. Chiesi F, Galli S, Primi C, Borgi PI, Bonacchi A. The Accuracy of the Life Orientation Test-Revised (LOT-R) in Measuring Dispositional Optimism: Evidence From Item Response Theory Analyses. *Journal of Personality Assessment*. 2013;95(5):523-9.
132. Rauch WA, Schweizer K, Moosbrugger H. Method effects due to social desirability as a parsimonious explanation of the deviation from unidimensionality in LOT-R scores. *Personality and Individual Differences*. 2007;42(8):1597-607.
133. Segerstrom SC, Evans DR, Eisenlohr-Moul TA. Optimism and pessimism dimensions in the Life Orientation Test-Revised: Method and meaning. *Journal of Research in Personality*. 2011;45(1):126-9.
134. Glaesmer H, Rief W, Martin A, Mewes R, Braehler E, Zenger M, et al. Psychometric properties and population-based norms of the Life Orientation Test Revised (LOT-R). *British Journal of Health Psychology*. 2012;17:432-45.

135. Rauch WA, Schweizer K, Moosbrugger H. An IRT analysis of the personal optimism scale. *European Journal of Psychological Assessment*. 2008;24(1):49-56.
136. Avia MD, Vázquez Valverde C. Optimismo inteligente. *Psicothema*. 1999;11(2):449-50.
137. Vera B. *Psicología positiva. Una nueva forma de entender la psicología*. 2008.
138. Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychology*. 1985;4(3):219.
139. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*. 1978;87(1):49.
140. Gillham JE, Seligman ME. *The Science of Optimism and Hope: Research Essays in Honor of Martin EP Seligman*; [based on Presentations Given at the Symposium The Science of Optimism and Hope,... Held on February 10, 1998, in Philadelphia]. XA-GB: Templeton Foundation Press; 2000.
141. Seligman ME. *Aprenda optimismo: Haga de la vida una experiencia maravillosa*: Grijalbo; 1998.
142. Sánchez Hernández Ó, Méndez Carrillo FX. El Optimismo como Factor Protector de la Depresión Infantil y Adolescente. *Clínica y Salud*. 2009;20:273-80.
143. Torres Jiménez A, Robert A, Tejero A, Boget T, Pérez de los Cobos J. Indefensión aprendida y dependencia de sustancias. *Trastornos adictivos*. 2006;8(3):168-75.
144. Carver CS, Pozo C, Harris SD, Noriega V, Scheier MF, Robinson DS, et al. How coping mediates the effect of optimism on distress-A study of women with early-stage breast-cancer. *J Pers Soc Psychol*. 1993;65(2):375-90.
145. Chico Librán E. Optimismo disposicional como predictor de estrategias de afrontamiento. *Psicothema*. 2002;14(3):544-50.
146. Chang EC. Dispositional optimism and primary and secondary appraisal of a stressor: Controlling for confounding influences and relations to coping and psychological and physical adjustment. *J Pers Soc Psychol*. 1998;74(4):1109.
147. Remor E, Amorós M, Carrobbles JA. El optimismo y la experiencia de ira en relación con el malestar físico. 2006.
148. Jareño MIG, del Paso GAR, Martínez-Correa A, León AG. Optimismo/pesimismo disposicional y estrategias de afrontamiento del estrés. *Psicothema*. 2006;18(1):66-72.
149. Allison PJ, Guichard C, Fung K, Gilain L. Dispositional optimism predicts survival status 1 year after diagnosis in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):543-8.
150. Segerstrom SC, Taylor SE, Kemeny ME, Fahey JL. Optimism is associated with mood, coping, and immune change in response to stress. *J Pers Soc Psychol*. 1998;74(6):1646.

151. Brissette I, Scheier MF, Carver CS. The role of optimism in social network development, coping, and psychological adjustment during a life transition. *J Pers Soc Psychol.* 2002;82(1):102.
152. Scheier MF, Carver CS. Effects of optimism on psychological and physical well-being: Theoretical overview and empirical update. *Cognit Ther Res.* 1992;16(2):201-28.
153. Martínez-Correa A. Optimismo/pesimismo disposicional y estrategias de afrontamiento del estrés. *Psicothema.* 2006;18.
154. Chang EC, Maydeu-Olivares A, D'Zurilla TJ. Optimism and pessimism as partially independent constructs: Relationship to positive and negative affectivity and psychological well-being. *Pers Individ Dif.* 1997;23(3):433-40.
155. Thimm JC, Holte A, Brennen T, Wang CEA. Hope and Expectancies for Future Events in Depression. *Front Psychol.* 2013;4.
156. Allison P, Guichard C, Gilain L. A prospective investigation of dispositional optimism as a predictor of health-related quality of life in head and neck cancer patients. *Qual Life Res.* 2000;9(8):951-60.
157. Sulkers E, Fleer J, Brinksma A, Roodbol PF, Kamps WA, Tissing WJE, et al. Dispositional optimism in adolescents with cancer: Differential associations of optimism and pessimism with positive and negative aspects of well-being. *Br J Health Psychol.* 2013;18(3):474-89.
158. Friedman L, Nelson D, Baer P, Lane M, Smith F, Dworkin R. The relationship of dispositional optimism, daily life stress, and domestic environment to coping methods used by cancer patients. *J Behav Med.* 1992;15(2):127-41.
159. Stanton AL, Snider PR. Coping with a breast cancer diagnosis: A prospective study. *Health Psychology.* 1993;12(1):16.
160. Schou I, Ekeberg Ø, Ruland C, Sandvik L, Kåresen R. Pessimism as a predictor of emotional morbidity one year following breast cancer surgery. *Psychooncology.* 2004;13(5):309-20.
161. Hodges K, Winstanley S. Effects of Optimism, Social Support, Fighting Spirit, Cancer Worry and Internal Health Locus of Control on Positive Affect in Cancer Survivors: A Path Analysis. *Stress Health.* 2012;28(5):408-15.
162. Lee V, Cohen SR, Edgar L, Laizner AM, Gagnon AJ. Meaning-making intervention during breast or colorectal cancer treatment improves self-esteem, optimism, and self-efficacy. *Social Science & Medicine.* 2006;62(12):3133-45.
163. García DMJ, Hernández RL. Variables psicosociales y salud en mujeres con cáncer de mama. *Summa Psicológica.* 2013;6(2).
164. Cohen S, Wills TA. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull.* 1985;98(2):310.

165. Epping-Jordan JE, Compas BE, Osowiecki DM, Oppedisano G, Gerhardt C, Primo K, et al. Psychological adjustment in breast cancer: processes of emotional distress. *Health Psychology*. 1999;18(4):315.
166. Trunzo JJ, Pinto BM. Social support as a mediator of optimism and distress in breast cancer survivors. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(4):805-11.
167. Matthews EE, Cook PF. Relationships among optimism, well-being, self- transcendence, coping, and social support in women during treatment for breast cancer. *Psychooncology*. 2009;18(7):716-26.
168. Shelby RA, Crespín TR, Gregorio SMW-D, Lamdan RM, Siegel JE, Taylor KL. Optimism, social support, and adjustment in African American women with breast cancer. *J Behav Med*. 2008;31(5):433-44.
169. Buyukasik-Colak C, Gundogdu-Akturk E, Bozo O. Mediating Role of Coping in the Dispositional Optimism-Posttraumatic Growth Relation in Breast Cancer Patients. *J Psychol*. 2012;146(5):471-83.
170. Viñas Poch F, Caparrós Caparrós B. Afrontamiento del período de exámenes y sintomatología somática autoinformada en un grupo de estudiantes universitarios. *Revista electrónica de psicología*. 2000;4(1).
171. Colby DA, Shifren K. Optimism, mental health, and quality of life: A study among breast cancer patients. *Psychology Health & Medicine*. 2013;18(1):10-20.
172. McGregor BA, Bowen DJ, Ankerst DP, Andersen MR, Yasui Y, McTiernan A. Optimism, perceived risk of breast cancer, and cancer worry among a community-based sample of women. *Health Psychology*. 2004;23(4):339-44.
173. Abend TA, Williamson GM. Feeling attractive in the wake of breast cancer: Optimism matters, and so do interpersonal relationships. *Pers Soc Psychol Bull*. 2002;28(4):427-36.
174. Wimberly SR, Carver CS, Antoni MH. Effects of optimism, interpersonal relationships, and distress on psychosexual well-being among women with early stage breast cancer. *Psychology & Health*. 2008;23(1):57-72.
175. Carver CS, Lehman JM, Antoni MH. Dispositional pessimism predicts illness- related disruption of social and recreational activities among breast cancer patients. *J Pers Soc Psychol*. 2003;84(4):813.
176. Carver CS, Pozokaderman C, Harris SD, Noriega V, Scheier MF, Robinson DS, et al. Optimism versus pessimism predicts the quality of womens adjustment to early- stage breast-cancer. *Cancer*. 1994;73(4):1213-20.
177. Petersen LR, Clark MA, Novotny P, Kung S, Sloan JA, Patten CA, et al. Relationship of Optimism-Pessimism and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2008;26(4):15-32.

178. Norman P, Brain K. Does dispositional optimism predict psychological responses to counseling for familial breast cancer? *J Psychosom Res.* 2007;63(3):247-54.
179. Schou I, Ekeberg O, Sandvik L, Ruland CM. Stability in optimism-pessimism in relation to bad news: A study of women with breast cancer. *J Pers Assess.* 2005;84(2):148-54.
180. Miguel Martín MD. Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2005.
181. Miguel Martín MD. Adjuvant Docetaxel for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer. *The new england journal of medicine.* 2010.
182. Xavier Badia JA. La medida de la salud. Colección Medicina Eficiente Fundación Lilly. 2007;4ª Edición.
183. Ferrando PJ, Chico E, Tous JM. Propiedades psicométricas del test de optimismo Life Orientation Test. *Psicothema.* 2002;14(3):673-80.
184. Scheier MF, Carver CS, Bridges MW. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *Journal of personality and social psychology.* 1994;67(6):1063.
185. Escribà-Agüir V, Artazcoz L, Pérez-Hoyos S. Efecto del ambiente psicosocial y de la satisfacción laboral en el síndrome de burnout en médicos especialistas. *Gaceta Sanitaria.* 2008;22(4):300-8.
186. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012;344.
187. García-Luna P, Parejo Campos J, Pereira Cunill J. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp.* 2006;21(3):10-6.

Sección VI:

Anexos

Anexo 1. Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Blanca Prieto Callejero. Farmacéutica. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Teléfono de contacto: 677 30 80 40.

CENTRO: Hospital Juan Ramón Jiménez.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Este proyecto de investigación consiste en establecer la diferencia en la percepción de usted, como paciente, y el oncólogo de las reacciones adversas subjetivas (náuseas, pérdida del apetito, dolor de cabeza,...) sufridas tras la administración del esquema de tratamiento que recibe actualmente. Además, se valorará la implicación que tiene esta diferencia de percepciones sobre su calidad de vida.

Todo ello se valorará con un cuestionario elaborado para obtener la información necesaria que cumpla los objetivos de este proyecto de investigación. Con el fin de que la información que se obtenga sea útil es necesario que conteste sinceramente a todas las preguntas. Sólo responderá en una ocasión al cuestionario y será independiente del número del ciclo en el que se encuentre. Esta selección se llevará a cabo de forma aleatoria. Su médico conoce el objetivo de este proyecto de investigación, sin embargo, desconoce en qué momento se le entregará a la paciente el cuestionario.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

El propósito de este estudio es conocer las reacciones adversas subjetivas más frecuentes que son infraestimadas por el oncólogo para poder llevar a cabo actividades de mejora y así, evitar que éstas supongan un riesgo mayor para las pacientes que reciban este mismo esquema de tratamiento en cáncer de mama.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a la farmacéutica del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo la farmacéutica del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido a la farmacéutica del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Este estudio no supone ni gasto ni compensación económica para ninguna de las partes implicadas en él.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el investigador del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque considere que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Consentimiento Informado

Nombre del estudio: **Diferencia en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud.**

Yo (nombre y apellidos).....

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con:(nombre del investigador)
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º.- Cuando quiera.
 - 2º.- Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

☐ Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente: Firma del investigador:

Nombre: Nombre:

Fecha: Fecha:

Anexo 2. Cuestionario.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
SOBRE EL ESQUEMA DE
TRATAMIENTO TEC

Nº identificación:

Nº de ciclo:

✂ *Empecemos por unos datos sociodemográficos que pueden ser muy útiles...
Marque con una X en la respuesta correcta.*

- Su estado civil es: Casada Soltera Separada/divorciada Viuda
- ¿Tiene usted hijos?: Si No
- ¿Viene normalmente a la consulta acompañada?: Si No

✂ *A continuación, aparecen 10 preguntas relacionadas con la forma de afrontar y ver el mundo. Lea detenidamente cada una de las siguientes afirmaciones y marque con una X en el grado de acuerdo que se sienta más identificada. Recuerde que debe ser sincera en sus respuestas.*

	<i>Muy en desacuerdo</i>	<i>Algo en desacuerdo</i>	<i>Indiferente</i>	<i>Algo de acuerdo</i>	<i>Muy de acuerdo</i>
1. En tiempos difíciles, suelo esperar lo mejor	1	2	3	4	5
2. Me resulta fácil relajarme	1	2	3	4	5
3. Si algo malo me tiene que pasar, estoy seguro de que me pasará	1	2	3	4	5
4. Siempre soy optimista en cuanto al futuro	1	2	3	4	5
5. Disfruto un montón de mis amistades	1	2	3	4	5
6. Para mí es importante estar siempre ocupado	1	2	3	4	5
7. Rara vez espero que las cosas salgan a mi manera	1	2	3	4	5
8. No me disgusto fácilmente	1	2	3	4	5
9. Casi nunca cuento con que me sucedan cosas buenas	1	2	3	4	5
10. En general, espero que me ocurran más cosas buenas que malas	1	2	3	4	5

✂ El siguiente cuestionario está formado por 6 sencillas preguntas con 3 respuestas en cada una de ellas. Marque con una X la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud de **HOY**.

Movilidad

- ☐ No tengo problemas para caminar
- ☐ Tengo algunos problemas para caminar
- ☐ Tengo que estar en la cama

Cuidado Personal

- ☐ No tengo problemas con el cuidado personal
- ☐ Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- ☐ Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades Cotidianas (ej, trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- ☐ No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- ☐ Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- ☐ Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/Malestar

- ☐ No tengo dolor ni malestar
- ☐ Tengo moderado dolor o malestar
- ☐ Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

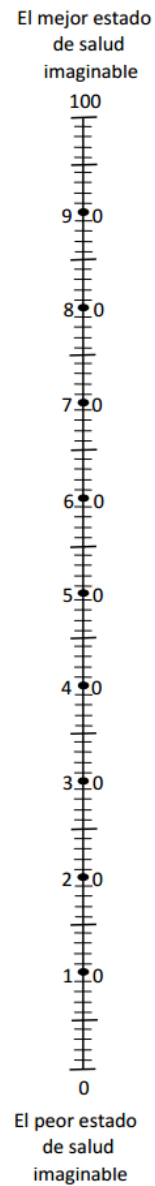
- ☐ No estoy ansioso ni deprimido
- ☐ Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- ☐ Estoy muy ansioso o deprimido

Comparando con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es: (POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN EL CÍRCULO):

- ☐ Mejor
- ☐ Igual
- ☐ Peor

✂ Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de **HOY**. Partiendo de 5, haga una línea hasta el punto del termómetro donde indique la sensación del estado de salud que usted siente **HOY**.

**Su estado
de salud**



 A continuación, lea detalladamente las siguientes cuestiones relacionadas con el sentido de coherencia. Marque con una X el número que se acerque al grado de acuerdo con la pregunta en cuestión, entendiendo el número 1 como menor grado y el 7 como máximo.

1. ¿Tienes la sensación de que en realidad no te importa lo que sucede a tu alrededor?

1 Muy rara vez o nunca 2 3 4 5 6 7 Muy a menudo

2. ¿Ha sucedido en el pasado que te haya sorprendido el comportamiento de las personas que pensabas conocer bien?

1 Nunca me ha ocurrido 2 3 4 5 6 7 Siempre me ha ocurrido

3. ¿Ha ocurrido que las personas con las que contabas te han decepcionado?

1 Nunca me ha ocurrido 2 3 4 5 6 7 Siempre me ha ocurrido

4. Hasta la fecha tu vida ha estado:

1 Sin metas claras ni objetivos precisos 2 3 4 5 6 7 Llena de metas y objetivos definidos

5. ¿Crees que se te trata de forma injusta?

1 Muy a menudo 2 3 4 5 6 7 Muy rara vez o nunca

6. ¿Sientes que te encuentras en una situación poco frecuente y que no sabes qué hacer?

1 Muy a menudo 2 3 4 5 6 7 Muy rara vez o nunca

7. Realizar las actividades de cada día es:

1 Una fuente de placer y satisfacción 2 3 4 5 6 7 Doloroso y aburrido

8. ¿Tienes muchas ideas y sentimientos que se mezclan?

1 Muy a menudo 2 3 4 5 6 7 Muy rara vez o nunca

9. ¿Sucede que tienes sentimientos en tu interior que preferirías no tenerlos?

1 Muy a menudo 2 3 4 5 6 7 Muy rara vez o nunca

10. Muchas personas, incluso aquellas con fuerte carácter, se sienten algunas veces como si fuesen un cero a la izquierda en ciertas situaciones. ¿Con qué frecuencia te has sentido así en el pasado?

1 Nunca 2 3 4 5 6 7 Muy a menudo

11. Cuando algo sucede, has comprobado por lo general que:

1 Le has dado excesiva o escasa importancia 2 3 4 5 6 7 Has visto las cosas en su proporción adecuada

12. ¿Con qué frecuencia tienes la sensación de que tienen poco sentido las cosas que haces en tu vida cotidiana?

1 Muy a menudo 2 3 4 5 6 7 Muy rara vez o nunca

13. ¿Con qué frecuencia tienes sensaciones de no estar seguro/a de poder mantener el control?

1 Muy a menudo 2 3 4 5 6 7 Muy rara vez o nunca

✂ Y ahora, indique del 1 al 5 lo mucho o poco que siente cada una de las siguientes afirmaciones relacionadas con la relación que usted tiene con su oncólogo. Recuerde que el número 1 correspondería a un BAJO grado de acuerdo y el 5 un máximo grado de acuerdo.

		<u>Mínimo</u>			<u>Máximo</u>	
1	Mi médico me ayuda	1	2	3	4	5
2	Mi médico tiene suficiente tiempo para mi	1	2	3	4	5
3	Confío en mi médico	1	2	3	4	5
4	Mi médico me entiende	1	2	3	4	5
5	Mi médico está dedicado a ayudarme	1	2	3	4	5
6	Mi médico y yo estamos de acuerdo en la naturaleza de mis síntomas	1	2	3	4	5
7	Puedo hablar con mi médico	1	2	3	4	5
8	Estoy contento con el tratamiento que me ha puesto mi médico	1	2	3	4	5
9	Encuentro a mi médico muy accesible	1	2	3	4	5

✂ A continuación le vamos a exponer reacciones adversas que podrían haber aparecido tras su tratamiento anterior. Responda si ha sufrido o no alguno de estos síntomas en los últimos 21 días. De ser así, clasifíquelos marcándolo con una X en función de la gravedad.

	NO	SI				
			1 episodio en 24h	2-5 episodios en 24h. Puede requerir líquidos por vía i.v. menos de 24 horas	> 6 episodios en 24h. Requiere líquidos y/o nutrición parenteral total más de 24 horas	Ingreso grave
			Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa, deshidratación o desnutrición. Puede requerir líquidos por vía i.v. menos de 24 horas	Ingesta insuficiente. Precisa nutrición por SNG o parenteral más de 24 horas	
			< 4 deposiciones/día	4-6 depos/día Puede requerir líquidos por vía i.v. menos de 24 horas. No interfiere con las actividades cotidianas	> 7 depos/día Requiere líquidos por i.v. más de 24 horas. Interfiere con las actividades cotidianas	
			Síntomas ocasionales. Uso de laxantes, modificación de la dieta, o uso de enema	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes y/o enemas	Los síntomas interfieren en las actividades cotidianas. Requiere evacuación manual o enema	
				Moderada, alguna dificultad con las actividades cotidianas	Severa, interfiere con las actividades cotidianas	Incapacitación
			Enrojecimiento o úlceras en mucosa	Enrojecimiento, edema o úlceras dolorosas. Puede comer o tragar	Enrojecimiento, edema o úlceras dolorosas. Úlceras con pequeño sangrado. Incapaz de comer o beber adecuadamente	
			Sintomático. No requiere intervención	Sintomático. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Sintomático. Interfiere con las actividades cotidianas	

			Alteración del gusto pero no cambia la dieta	Alteración del gusto con cambio de la dieta, sabor desagradable o pérdida del sabor		
			Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa o malnutrición. Pueden estar indicados suplementos nutricionales	Ingesta insuficiente. Asociada a pérdida de peso significativa o desnutrición. Requiere líquidos por vía i.v., alimentación por sonda o nutrición parenteral total.	
			Leve caída del cabello	Completa caída del cabello		
			Mínimos cambios en la piel sin dolor (enrojecimiento, descamación)	Cambios en la piel (descamación, sangrado,...) con dolor que no interfiere con la función de la mano y/o pie		
			Cambios de color y textura	Pérdida parcial o completa o dolor en la base de la uña		
			Erupción o enrojecimiento sin síntomas	Erupción o enrojecimiento con picor u otros síntomas asociados; descamación localizada u otros síntomas que cubren < 50% de la superficie corporal	Erupción o enrojecimiento grave; descamación u otros síntomas que cubren $\geq 50\%$ de la superficie corporal	
			Pérdida asintomática de los reflejos tendinosos profundos o parestesia (incluyendo hormigueo) que no interfiere con la función. (Hormigueo que no altera las actividades con manos y/pies)	Alteración sensorial o parestesia (incluyendo hormigueo) interfiriendo con la función pero no con las actividades cotidianas. (Impide esfuerzo pero no las actividades cotidianas)	Alteración sensorial o parestesia que interfiere con las actividades cotidianas	

			Diferencia de tamaño entre 5-10 %. Oscurecimiento o hinchazón en la zona, edema que deja huella después de presionar	Diferencia de tamaño entre un 10-30 %. Oscurecimiento o hinchazón más visible en la zona. Pérdida visible de los pliegues de la piel en la zona afectada	Diferencia de tamaño más de un 30 %. Pérdida severa de los pliegues de la piel en la zona afectada. Interfiere con la actividad basal diaria	
			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas	
			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas	
			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas	
			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas	
Otros efectos secundarios (indique la gravedad):						

Anexo 3. Resolución del procedimiento de clasificación de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

DESTINATARIO:

D^a BLANCA PRIETO
CALLEJERO
C/ VELAZQUEZ N^o 17
BELLAVISTA (ALJARAQUE)
21120 - HUELVA

Fecha: 20 de diciembre de 2012

REFERENCIA: ESTUDIO TEC

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado
"Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en
cáncer de mama", con código PRI-TEC-2012-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 93 / RG 213
Fecha: 03/01/2013 09:33:46

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoept@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

DESTINATARIO:

D^a BLANCA PRIETO
CALLEJERO
C/ VELAZQUEZ N^o 17
BELLAVISTA (ALJARAQUE)
21120 - HUELVA

Fecha: 20 de diciembre de 2012

REFERENCIA: ESTUDIO TEC

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE
ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado
"Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en
cáncer de mama", con código PRI-TEC-2012-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 93 / RG 213
Fecha: 03/01/2013 09:33:46

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoept@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 20 de diciembre de 2012

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Departamento de Medicamentos de Uso Humano
Departamento de Medicamentos de Uso Humano

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo 4. Certificado del Comité de Ética de la Investigación.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

O^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado Favorablemente, a propuesta del promotor *Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS)*, para que se realice el estudio titulado:

"Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud"

Código de protocolo: PRI-TEC-2012-01 (Protocolo Versión 1.0 y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado Versión 1.0)

La capacidad de los investigadores y los medios disponibles en el Hospital Juan Ramón Jiménez son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité considera que este estudio cumple con los requisitos éticos y legales para ser realizado en dicho Centro, por el **O^a. Blanca Prieto Callejero**

Lo que firmo, en Huelva, a 2 de Mayo de 2013

M^a Victoria Alonso Martínez

Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez
Rorla NC-1e1 (n.21005Huelva)
Tel: 959 0160 00



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

O^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en la sesión celebrada el 30 de Abril de 2013, a propuesta del promotor *Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud (FABIS)*, la realización del estudio titulado:

"Diferencias en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud"
Código de protocolo: PRI-TEC-2012-01 (Protocolo Versión 1.0 y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado Versión 1.0)

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente

D. Salvador Grutzmancher Saiz

Vicepresidenta:

O^a. Valle Coronado Vázquez

Secretaria:

D^a. M^a. Victoria Alonso Martínez

Vocals:

D. Carlos Pérez Hernández

D. David Muñoz Carmona

D. Rafael Balongo García

D^a. Inmaculada Mesa Gallardo

D. Juan Gómez Salgado

Que en dicha reunión, tras evaluar favorablemente, se acordó proceder a emitir informe favorable.

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo, en Huelva, a 2 de Mayo de 2013

M^a. Victoria Alonso Martínez

**Anexo 5. Cuestionario sobre la percepción
previa, por parte del oncólogo, de
toxicidades en el esquema TEC.**

Investigación sobre sintomatología adversa en el tratamiento de cáncer de mama

Estimado/a compañero/a.

Desde el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva estamos llevando a cabo una investigación sobre sintomatología adversa ligada al esquema TEC en mujeres con cáncer de mama.

El cuestionario consta sólo de la tabla que ve a continuación, donde se le solicita que indique la frecuencia con la que registra cada uno de esos síntomas en pacientes con esta tipología de cáncer que están siendo tratadas con el esquema TEC.

Agradecemos de antemano su colaboración. Reciba un cordial saludo.

¿Podría indicar la frecuencia con la que observa cada una de estos síntomas en las mujeres con cáncer de mama que trata en su actividad clínica?

	5% o inferior	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	95% o superior
Vómitos	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Náuseas	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Diarrea	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Estreñimiento	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Astenia	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Mucositis	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Disgeusia	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Pérdida del apetito	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Pérdida del cabello	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Reacción cutánea en manos y/o pies	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Alteraciones en uñas	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Alergias cutáneas	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Neuropatía periférica	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Edema periférico	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dolor de cabeza	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dolor abdominal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dolor en articulaciones	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Dolor muscular	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Anexo 6. Beca Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria.



El Ejido, 28 de Abril de 2014

D^a Blanca Prieto Callejero
Servicio de Farmacia
Hospital Juan Ramón Jiménez
Huelva

Estimado/a compañero/a:

El tribunal evaluador de las solicitudes para las becas y ayudas convocadas por la FAFH para el año 2014 ha resuelto concederle una beca de 1.000€ para el proyecto de investigación "Diferencia en la percepción de la toxicidad del tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud".

Asimismo le recordamos que la convocatoria para esta ayuda establece que los resultados del trabajo realizado se entregarán en la secretaría de la FAFH teniendo como plazo límite el día uno de Febrero de 2015, el investigador principal o persona en quien delegue los presentará públicamente durante el próximo congreso de la SAHF, y serán propiedad de la FAFH, que podrá publicarlos en la forma que estime oportuno.

Para el abono deberá ponerse en contacto con la tesorería de la FAFH, en la siguiente dirección de correo electrónico:
ignacio.ynfante.sspa@juntadeandalucia.es

Atentamente,



Pedro Acosta
Secretario de la FAFH

Anexo 7. Artículo derivado del desarrollo de la tesis doctoral.

Bayo J, Prieto B, Rivera F. Comparison of doctors and breast cancer patients perceptions of Docetaxel, Epirubicin and Cyclophosphamide (TEC) toxicity. The Breast. 2016; 22(3)

The Breast Journal

June 12, 2015

Dra. Blanca Prieto Callejero
Hospital Pharmacy Department
Hospital Juan Ramon Jimenez
Ronda Exterior Norte s/n,
21005 Huelva, Spain

**RE: "Comparison of Doctors and Breast Cancer Patients Perceptions
of Docetaxel, Epirubicin and Cyclophosphamide (TEC) Toxicity"**
TBJ-00532-2014.R2

Dear Dr. Callejero:

Thank you for submitting your revised manuscript to *The Breast Journal*. I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication in *The Breast Journal*. At this time your manuscript is scheduled to be published in the 22(3) May/June 2016 issue of *The Breast Journal*. It will be available for Early View on the Wiley/Blackwell website by Feb. 2016.

I invite you to consider us again when submitting your work for publication. Please contact Karen Earick, Managing Editor, or myself at (904) 244-3430 with any questions.

Sincerely,



Shahla Masood, MD
Editor-in-Chief
The Breast Journal

COMPARISON OF DOCTORS AND BREAST CANCER PATIENTS PERCEPTIONS OF DOCETAXEL, EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE (TEC) TOXICITY

Juan Bayo¹, Blanca Prieto², Francisco Rivera³

¹Department of Medical Oncology. Hospital Juan Ramón Jiménez.

Ronda Exterior Norte s/n, 21005 Huelva, Spain (juanbayo@yahoo.es)

²Hospital Pharmacy Department. Hospital Juan Ramón Jiménez.

Ronda Exterior Norte s/n, 21005 Huelva, Spain

³Department of Experimental Psychology. Universidad de Sevilla.

Camilo José Cela s/n, 41018 Sevilla, Spain

Corresponding author: Dra.

Blanca Prieto Callejero Hospital

Pharmacy Department. Hospital

Juan Ramón Jiménez.

Ronda Exterior Norte s/n, 21005 Huelva, Spain

Number/Fax: +34 677 30 80 40

blanca.prietoc@hotmail.com

Running title: Toxicity perceptions in breast cancer

Keywords: breast cancer; TEC; toxicities; perception; quality of life.

ABSTRACT

Background: In Spain, around 26000 cases of breast cancer are diagnosed each year, accounting for nearly 30% of all cancers in females. The aim of the present study was to compare the perceptions of non-haematological toxicities after administration of a docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide (TEC) regimen between breast cancer patients and oncologists. Furthermore, the relationship between such adverse events and quality of life was evaluated.

Patients and Methods: Cross-sectional study carried out among 92 breast cancer patients who received TEC as neoadjuvant or adjuvant treatment.

Results: The main non-haematological toxicities experienced by breast cancer patients treated with the TEC regimen were: asthenia, nausea, dysgeusia, arthralgia, headache and myalgia. Patients were less likely to be affected by vomiting and peripheral neuropathy. Oncologists seemed to show greater interest in toxicities such as asthenia, nausea and diarrhoea. Vomiting was the toxicity with the most substantial degree of agreement between oncologist and patient. Toxicities with greater disagreement were dysgeusia, arthralgia, myalgia, asthenia and headache. Asthenia, dysgeusia, loss of appetite, skin allergies, peripheral oedema, abdominal pain and myalgia were found to significantly affect the quality of life. Tolerability and quality of life were more favourable in patients treated with pegfilgrastim compared to filgrastim.

Conclusions: Oncologists tend to underestimate toxicities experienced by breast cancer patients treated with the TEC regimen. The establishment of a protocol to record these toxicities may reduce that problem.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignancy and the leading cause of cancer mortality in women worldwide. It is estimated that the lifetime risk of breast cancer is approximately 1 in 8 (1). In Spain, around 26,000 cases of breast cancer are diagnosed annually, representing nearly 30% of all tumours in females (2). Approximately 6,000 women die annually from breast cancer in Spain, representing 16.7% of all female cancer deaths, and 3.3% of female deaths from all causes.

The incidence of breast cancer has increased during the last decades as a result of multiple factors including changes in risk factors, an aging population and the introduction of screening programs (3,4). In contrast, mortality has demonstrated a downward trend attributable to a combination of screening programmes and improved health services and treatments. That difference between incidence and mortality has resulted in an increased breast cancer survival.

Overall 5-year survival for breast cancer in Spain has increased from 82.8% to 87% during the last years, which is above the European average (5,6). The epidemiological study El Alamo provided overall survival data by stage at diagnosis of breast cancer in Spain. One-year survival was 99.7%, 99.1%, 96.1% and 74.9% in patients diagnosed with stage I, II, III and IV at diagnosis, respectively. These proportions dropped to 98.6%, 93.7%, 85.5% and 46.9% at three years and to 96.5%, 88.9%, 74.8% and 29.2% -at five years (6).

In recent years there have been significant advances in the investigation and treatment of breast cancer, including new chemotherapies and hormonal and biological treatments. Clinical guidelines of the National Institute for Health and Clinical Excellence and the National Comprehensive Cancer Network recommend classical regimens such as CMF, AC, EC, FAC, FEC, A-CMF, and E-CMF for node-positive patients, specifically advocating regimens based on taxanes including TAC or AC followed by paclitaxel as the preferred schemes (7,8). Several studies have demonstrated the superior efficacy of docetaxel, adriamycin and cyclophosphamide regimen (TAC) over other combination chemotherapy regimens used for the treatment of breast cancer, particularly the fluorouracil + adriamycin + cyclophosphamide (FAC) regimen (9–11). A randomized phase III trial carried out by the Breast Cancer International Research Group (BCIRG 001) demonstrated that TAC regimen was superior to

FAC as adjuvant chemotherapy for operable node-positive breast cancer, reducing the risk of relapse by 28% and the risk of death by 30% and therefore, it is considered one of standards of care for these patients (9,11). After a median follow-up of 124 months, disease-free survival was 62% for patients in the TAC group and 55% for patients in the FAC group (hazard ratio [HR] = 0.80; 95% CI: 0.68 to 0.93; log-rank $p = 0.0043$). The overall survival at 10 years was 76% for patients in the TAC group and 69% for patients in the FAC group (HR=0.74, 0.61 to 0.90; log-rank $p = 0.0020$) (12). However, in the BCIRG 001 study the TAC regimen was shown to be more toxic than FAC, not only with respect to events of febrile neutropenia (24.7% vs. 2.5%, $p = 0.001$), but also with respect to several non-hematologic toxicities including asthenia, stomatitis, diarrhoea, and myalgia. Health-related quality of life (HRQOL) of patients treated with TAC was also lower than with FAC, although it returned to baseline values after finishing chemotherapy.

In routine clinical practice, epirubicin is used instead of adriamycin since similar response rates have been observed with adriamycin 60 mg/m² and epirubicin 90 mg/m², but the latter has lower cardiotoxicity (13). The epidemiologic study PROSA included, among other taxane regimens, the TEC schema as adjuvant therapy in patients with early-stage breast cancer treated in routine clinical practice. Furthermore, this study reports significant toxicity in all regimens including taxanes (14).

The assessment of non-hematologic adverse reactions related to chemotherapy is subjective, depending on the depth of questioning by the oncologist and the information that the patient spontaneously gives during the consultation prior to the forthcoming treatment cycle. It is also worth noting that by the time of consultation, the patient had usually recovered from such reactions. Therefore, it is possible that physicians underestimate the prevalence and severity of non-haematological adverse reactions. Usually, oncologists maintain, reduce or delay the administration of the next cycle of treatment based on reported toxicity. The underestimation of adverse reactions may lead to a lack of such dose adjustments when appropriate, and subsequently the unadjusted dose may reproduce or increase complications experienced in the previous cycle thus leading to increased morbidity, preventable hospital admissions or premature withdrawal of chemotherapy.

In addition, it is important to consider the impact of adverse events on quality of life and how they influence on variables related to positive psychology. Cancer diagnosis and treatment can cause a series of psychosocial responses that affect the patient's quality of life. Several studies have evidenced the importance of controlling psychosocial concerns to improve the quality of life of these patients (15).

A comprehensive monitoring of all haematological and non-haematological adverse reactions is performed during the course of a clinical trial. However, in clinical practice this follow-up is not carried out in such a thorough and stringent manner. To date, no studies have been carried out in clinical practice to assess non-haematological adverse reactions perceived by breast cancer patients. Therefore, it is important to assess the difference in the perception of patients and oncologists of such adverse reactions, and to assess the benefit that an intervention may provide in terms of acceptance of treatment and patient's quality of life.

The aim of the present study was to compare the perceptions of non-haematological toxicities after administration of TEC between breast cancer patients and oncologists and to analyse the relationship between these adverse events and quality of life. Additionally, perceptions of non-haematological toxicities and quality of life according to the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) received was analysed.

PATIENTS AND METHODS

A cross-sectional observational study was carried out among all patients with breast cancer treated at the Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva, Spain) between June 2012 and May 2014 with neoadjuvant or adjuvant TEC. The study was approved by the Ethics Committee of Biomedical Research of Huelva (Spain). All patients provided written informed consent to participate in the study.

This study included breast cancer patients that received at least one cycle of TEC (docetaxel 75 mg/m² + epirubicin 75 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m²) supported with filgrastim on (days 2-11) or pegfilgrastim (day 2) and triple antiemetic therapy with dexamethasone, aprepitant and ondansetron.

To estimate the sample size the total number of patients with these characteristics who initiated treatment with the TEC regimen in one year (approximately 60 patients) was taken into account, obtaining a representative sample size of 52 patients, with a 95% confidence level and a maximum standard error of 5%. The questionnaire was given randomly in one of the six cycles of treatment, so approximately 10 patients should be interviewed per cycle.

A patient questionnaire was developed including all the frequent non-haematological adverse reactions observed with the TEC regimen reported in previous clinical trials (9,10). Adverse reactions reported by the oncologist were obtained from medical records. Adverse reactions were graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (16). Quality of life was evaluated using the EuroQol-5D questionnaire that consisted in 5 dimensions and is one of the most commonly used generic questionnaires to measure health-related quality of life (17–19).

The questionnaire to report toxicities suffered in the previous 21 days (in the last chemotherapy cycle) was given to the patients in the chemotherapy day unit. Once completed, the patient was subsequently excluded from completing the questionnaire again. At all times, nursing staff was available to clarify any questions that arose when filling out the questionnaire. In no case did the doctor know which patients were participating in the study or in which cycle they would be given the questionnaire. In order to assess the oncologist's perception of non-haematological

toxicities, medical records were reviewed. Non-haematological adverse reactions perceived by the patient, and those documented by the oncologist were recorded along with the cycle number in which the study was performed for each of the patients, whether or not the dose was reduced or the patient was hospitalized in previous cycles, and if the treatment was neoadjuvant or adjuvant.

Numerical variables were summarized as mean, median and standard deviation (SD). For categorical variables, absolute and relative frequencies were calculated. In order to analyse the primary objective of the study, the Chi-squared test and Cohen Kappa statistic were used as an indicator of agreement of adverse events between the patient and oncologist, with the following ranges: <0.00: without agreement; 0.00 to 0.20: insignificant degree of agreement; 0.21 to 0.40: minor degree of agreement; 0.41 to 0.6: moderate degree of agreement; 0.61 to 0.80: substantial degree of agreement; and 0.81 to 1.00: almost perfect degree of agreement. To analyse the impact of adverse reactions perceived by the patient on quality of life, a bivariate analysis was carried out using the Mann-Whitney test to compare means (since normality could not be assumed). Additionally, a linear regression analysis was carried out, based on a stepwise construction model to achieve an adjusted model to evaluate the multivariate influence of different symptoms on quality of life.

The statistical software used for the analysis was IBM SPSS Statistics 19. In addition, certain elements provided by the Excel spreadsheet program were used. In all cases, statistical significance was set at 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

This study consisted of a sample of 92 women diagnosed with breast cancer. Mean age was 50.78 years (SD 8.03) with the highest proportion (43.5%) of patients being between 41 and 50 years and an almost homogeneous distribution in terms of residence, as shown in Table 1. The distribution of tumour stage was relatively homogeneous among II-A, II-B and III-A, with a slight predominance of stage II-A (31%). The type of treatment received was neoadjuvant in 50% of cases ($n = 46$) and adjuvant in the remaining 50%. The majority of patients responded to the questionnaire after receiving their second cycle of treatment (26.1%), followed by those who did so after their fourth cycle (23.9%). It is noteworthy that no patients completed the questionnaire after the sixth cycle.

A total of 36.3% of patients received filgrastim, 52.7% of patients received pegfilgrastim and filgrastim was changed to pegfilgrastim after treatment started in 11% of patients.

Chemotherapy dose was reduced by 20% in 58 (63%) patients due to haematological toxicity (neutropenia) or non-haematological toxicity (peripheral neuropathy, diarrhoea etc.). Dose reductions were lower in patients treated with filgrastim (48%) compared to pegfilgrastim (71.4%) and those that changed to pegfilgrastim after treatment started (66.7%). These differences were not significant ($p > 0.05$).

Adverse reactions perceived by the oncologist

The toxicities most frequently documented by the oncologist during the clinic appointment with the patient were asthenia (36.3%) and nausea (23.0%) followed by diarrhoea, mucositis and peripheral neuropathy. The remaining non-haematological adverse reactions were reported in less than 8% of patients. It is noteworthy that there were no reports of loss of appetite, skin reactions on hands and/or feet or peripheral oedema. These data is summarised in Table 2.

With regards to severity, most of the non-haematological adverse reactions perceived by the oncologist during the consultation were of grade 1. The most common grade 1 adverse reactions were asthenia, nausea and diarrhoea. There were six non-hematologic toxicities assessed by the oncologist as grade 2 (vomiting, nausea, constipation, asthenia, mucositis and peripheral neuropathy), among which asthenia was the most common.

As can be seen in Table 2, grade 3/4 toxicities were recorded in less than 2.3% of patients. Nausea, diarrhoea and asthenia were the only adverse events classified as grade 3 and only one case was considered to be a disabling adverse reaction (myalgia).

Adverse reactions perceived by the patient

Table 3 shows the frequency of toxicities as well as their grade perceived by the patient. It is noteworthy the variability in the results obtained. The most common adverse reactions were dysgeusia (86.7%), asthenia (85.7%), nausea (65.2%), arthralgia (58.2%), headache (56.7%) and myalgia (54.9%). In this table, it can be seen that 93.3% of patients denied having suffered an episode of vomiting in the 21 days of the chemotherapy cycle. In addition, 82.4% of patients denied having had peripheral neuropathy in the last cycle.

Regarding the severity of the adverse reactions, most toxicities were primarily classified as grade 1, including nausea, dysgeusia, loss of appetite, constipation, headache and diarrhoea. The two most frequent grade 2 toxicities were asthenia and dysgeusia. Toxicities considered grade 3 by patients included: asthenia, arthralgia and myalgia. Two patients scored asthenia as disabling (grade 4).

Differences in the perception of adverse reactions by the oncologist and the patient

In terms of dermatological toxicities (skin reactions in the hands and/or feet, nail changes or skin allergies) there were no statistically significant differences between patient and oncologist perceptions ($p > 0.05$), with the degree of agreement being relatively high (mainly focused on absence of these toxicities) (Table 4). Despite a high overall agreement (about 70%), there was a low level of recording of dermatological toxicities by the oncologist (about 1%), whereas approximately 25% of patients reported having had any of these adverse reactions during their cycles of chemotherapy. Specifically, 24.2% of patients reported a skin reaction in hands and/or feet compared to oncologists who did not record such a reaction in any case, thus Chi-square test could not be carried out.

With respect to neurological toxicities (peripheral neuropathy and headache) and pain related toxicities (abdominal pain, arthralgia and myalgia) assessed in the study, no statistically significant relationship was seen ($p > 0.05$). There was a 73.9% overall agreement in terms of the presence of peripheral neuropathy, with percentages reported being quite similar (patients:

17.6%; oncologist: 11.4%). In contrast, the overall agreement for other neurological toxicities was only around 50.0% (38.0%-58.7%), that is to say there were differences in the perception of these toxicities (patients: 39.6%-58.2%; oncologist: 1.1%-6.8%).

Vomiting and nausea were the only gastrointestinal toxicities with significant Chi Square values ($p < 0.05$). It is notable therefore, that vomiting was the gastrointestinal toxicity with the most substantial degree of agreement between oncologist and patient (92.4%). However, it was the gastrointestinal adverse reaction that was reported least often (7.7%), which may have led to the high degree of agreement between patient and oncologist. There was a modest degree of agreement with respect to nausea, diarrhoea and constipation with overall agreement of approximately 57.0% (52.2%-62.0%). However, as seen in Table 4, there were differences in the reporting of these toxicities. This difference becomes particularly pronounced with respect to nausea where of a total of 63.9% of patients who claimed to have experienced this toxicity only 23.9% was perceived by the oncologist.

It has not been possible to carry out Chi squared test on loss of appetite. However, it is remarkable that this toxicity was widely reported by patients (47.8%) during chemotherapy cycles, while it was not picked up by the oncologist. Further, there was no statistical relationship with respect to asthenia with an insignificant degree of agreement. It is also worth remarking that a high percentage of patients reported experiencing this symptom (85.7%) during chemotherapy cycles.

As for eye toxicity, the Chi square test for conjunctivitis was not significant ($p > 0.05$), with the overall agreement between oncologist and patients being greater than 50% (63.0%), although oncologists only documented this adverse reaction in 1.1% of cases compared to 37.0% of patients reporting it.

Relationship between the perceived adverse reactions and health related quality of life of the patients

With respect to quality of life, the presence of asthenia, dysgeusia, anorexia, skin allergies, peripheral oedema, abdominal pain and myalgia showed statistically significant relationships with health related quality of life (Table 5). More specifically, it was demonstrated that the

presence of peripheral oedema, dysgeusia and asthenia were the adverse reactions with the greatest impact on the quality of life reported by patients.

Significant variables in the univariant analysis were included in the multivariate analysis to study the influence of different symptoms on quality of life. The resulting model was significant ($F(7, 61) = 2.590$; $p = 0.021$); 22.9% of the health related quality of life variability was explained by the model obtained. Dysgeusia ($\beta = -0.947$) and loss of appetite ($\beta = -0.735$) appeared as good predictors of the quality of life for these patients.

Filgrastim and pegfilgrastim: myalgia and arthralgia

Despite we failed to find statistically significant results, an increased susceptibility to abdominal pain and arthralgia was observed when patients received prophylactic filgrastim. There was a higher incidence of myalgia when patients were treated with pegfilgrastim prophylaxis. In patients treated with filgrastim the oncologist underestimated the prevalence of myalgia. The mean duration of these symptoms was 10-12 days in patients receiving filgrastim and 2-4 days with pegfilgrastim. Patients treated with pegfilgrastim generally reported a reduction in the severity of symptoms by using analgesia, but not with filgrastim.

There were statistically significant differences in the quality of life according to the G-CSF received ($p = 0.022$): quality of life was higher in patients that received pegfilgrastim (mean 14.0; SD 1.34) compared to filgrastim (mean 13.3; SD 1.41). Of the 43 patients who started with filgrastim prophylaxis, 10 (24%) had to change to pegfilgrastim. Compared to patients that continued with filgrastim, a lower percentage of those that switched to pegfilgrastim reported arthralgia (44.4% versus 66.7%) but a higher proportion experienced myalgia (60% versus 39.4%), according to patient reporting (Table 6). However, these differences were not statistically significant ($p > 0.05$), possibly due to the small size of this subsample.

DISCUSSION

Chemotherapeutic treatments are associated with substantial toxicities that should be closely monitored by the treating physician at each of the patient's visits to the clinic before the administration of the next chemotherapy cycle, in a similar manner to recording toxicities in the context of a clinical trial. However in routine clinical practice, the low interest of the doctor in safety aspects and the assumption by the patient that toxicities are inevitable and intrinsic to the treatment mean that the documentation of adverse reactions is generally done too quickly and incompletely. This study has shown that although documentation of these toxicities is a common practice, it is rarely exhaustive, with significant differences in doctor-patient perception of adverse reactions experienced during chemotherapy cycles.

The first difference is the presence of perceived toxicities. The oncologist seemed to show greater interest in toxicities such as asthenia, nausea and diarrhoea, while other non-haematological reactions associated with the TEC treatment regimen go undetected during the doctor-patient consultation. In this sense, as the results of this study demonstrate, the patient agrees with the oncologist in terms of the three aforementioned toxicities, but when responding to the questionnaire with a list of possible adverse reactions that can occur during treatment, patients also report having suffered other reactions (including dysgeusia, headache, myalgia, mucositis, arthralgia and loss of appetite). These toxicities are not taken into account to decide the dose for the next cycle of chemotherapy but they concern the patient because they affect patients' health related quality of life according to our results. The reason for all this may be that the oncologist has a preference towards objective adverse reactions, such as haematological parameters, to assess the need for any chemotherapy dose modification of the next treatment cycle. It may also be due to the lack of importance that the patient gives to their symptoms, rather considering control of the disease and the need to receive the next cycle of treatment to be more important.

In addition, not only were differences in terms of the presence of toxicity, but also in terms of the perceived severity of such toxicities. In general, the oncologist usually deemed toxicities to have a lesser severity than the patient, which can pose an added risk in accepting treatment. It is true that the majority of patients rated their symptoms between grade 1 and grade 2 but there were

also a number of patients reporting their symptoms to be a greater severity, even disabling, a level not being reported by the oncologist in this study. Failure to make the proper dose adjustment at time (for example, in response to a grade 3 neuropathy) due to underestimation by the physician could have serious consequences for the patient, such as unexpected hospital admissions (about 34%), discontinuation of treatment (close to 1%) or serious post-chemotherapy sequelae (not estimated). It is important to note that when the oncologist documented arthralgia and myalgia in the patient's medical history, the C-GCF could also have been a cause of these toxicities.

Looking more closely at the different toxicities reported by the patient, it is striking that 93.3% of patients deny having suffered an episode of vomiting during the previous 21 days. Vomiting is commonly reported to be associated with these chemotherapeutic treatments. The low incidence of vomiting reported in this study may be due to the high efficacy of the prophylactic antiemetic used, aprepitant. In addition, 77.8% deny having had peripheral oedema in their last cycle, which may be associated with the prophylactic use of corticosteroids.

Looking at information collected directly from the patient, it can be seen that there are situations in which one could implement interventions to treat or reduce adverse reactions, for instance to reduce the doctor-patient discrepancies in perception of nail changes, skin allergies, abdominal pain, headache, nausea, mucositis, dysgeusia, constipation, loss of appetite and conjunctivitis.

As for the analysis of patient's quality of life, our results highlight the need to improve the assessment of the impact of treatment on quality of life. This could be targeted by developing a self-reported questionnaire concerning patients' perceived health and symptoms, in order to obtain greater and more detailed information of these issues through patient self-assessment. In this line, there are studies analysing quality of life perceived by the patient compared to actual practice that show that quality of life is affected by the care provided in hospitals during their illness, highlighting the lack of information that health professionals have about patient perceptions (20,21). However, to date there are no studies in clinical practice comparing adverse reactions perceived by the patient and the oncologist and their impact on quality of life, which is an interesting area that could lead to improvements in holistic care of the cancer patient. The influence of adverse reactions on cancer patients' quality of life is really relevant.

The importance of introducing a multidisciplinary team aimed at improving acceptance of chemotherapy in these patients has been demonstrated in a cohort study conducted among 13,722 breast cancer patients (22).

Regarding G-CSF prophylaxis, it was demonstrated that pegfilgrastim was better tolerated than filgrastim since perceived toxicity was less and of shorter duration. In addition, the efficacy of pegfilgrastim was better as 24% of patients had to switch from filgrastim to pegfilgrastim. Similar results were obtained in a meta-analysis published by Cooper and colleagues (23).

Furthermore, quality of life was also superior with pegfilgrastim and, despite the small sample size, the difference seen in quality of life was significant. This observation is well known in clinical practice but has not been shown in any published study to date.

With respect to the limitations of this study, one should consider that it was a single centre study thus there is the possibility that the study population was subject to a common bias. In addition, the questionnaire was carried out at random in one of the six cycles of the treatment regimen, which did not necessarily correspond to the cycle in which the patient suffered the most toxicity. Likewise, the number of patients interviewed in each cycle was not homogeneous because randomization was not controlled. The absence in the sample of patients undergoing their sixth cycle of treatment may be due to loss to follow-up after receiving the last cycle of chemotherapy. Also, since it was an observational study with a cross-sectional design, causal relationships cannot be established, one can only refer to correlation between variables. Therefore, further studies would be necessary in this line of research to corroborate the findings and conclusions of this study.

Overall, the results of this study showed that there is scope for improvement in the oncological patient care process (more specifically in those affected by breast cancer). These improvements include the need for greater awareness of non-haematological adverse reactions, incorporating patient reporting measures in order to obtain more thorough documentation of symptoms associated with the prescribed treatment. This improvement is expected to be useful for the systematic reporting of such adverse reactions, which would then be taken into account when dosing chemotherapy. This information would be provided to the doctor to ameliorate the clinical interview.

CONCLUSIONS

In summary, the results of this study highlight the main non-haematological toxicities experienced by breast cancer patients treated with the TEC regimen: asthenia, nausea, dysgeusia, arthralgia, headache and myalgia. In turn, those that affect patients less include vomiting and peripheral neuropathy. There are clear differences between the perception of non-haematological toxicities by the patient and by the oncologist: perhaps most importantly the oncologist tends to underestimate toxicities during consultations either due to the low degree of direct questioning or lack of communication with the patient. The results obtained in terms of patient quality of life demonstrate the influence of these toxicities on this subjective health indicator, with a significant influence of asthenia, dysgeusia, anorexia, skin allergies, peripheral oedema, abdominal pain and myalgia.

Therefore, we recommend the implementation of care protocols as a system to record toxicities, based on direct interviews or self-completed patient forms, each time that the patient attends for a treatment cycle, at least for treatment regimens that have a high toxicity profile.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge the support of TFS Develop Spain in the preparation of this manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014. Cancer Statistics Review, 1975-2011 - SEER Statistics [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Globocan 2012 - Home [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Pollán M, García-Mendizabal MJ, Pérez Gómez, et al. Epidemiological situation of Breast Cancer in Spain [Spanish]. *Psicooncología* 2007; 4:231–48.
4. Puig-Vives M, Osca-Gelis G, Camprubí-Font C, Vilardell ML, Izquierdo A, Marcos-Gragera R. [Proportion of breast cancer in women aged 50 to 69 years from Girona, Spain, according to detection method]. *Med Clínica* 2014; 143(7):300–2.
5. De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, et al. The EUROCare-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009; 45(6):909–30.
6. GEICAM. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1998 – 2001). 2014.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/guidance-advanced-breast-cancer-update-pdf>
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Vol. 1; 2012 [Internet]. [cited 2014 Oct 21]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
9. 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.
10. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(23):2200–10.
11. Perez EA. TAC--a new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *N Engl J Med* 2005; 352(22):2346–8.
12. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla J-P, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(1):72–80.
13. Perez DJ, Harvey VJ, Robinson BA, Atkinson CH, Dady PJ, Kirk AR, et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1991; 9(12):2148–52.
14. Tusquets I, Espinosa Arranz E, Méndez M, Gil JM, Guallar JL, Perulero N, et al. Epidemiologic study to assess patient involvement in choice of adjuvant chemotherapy for breast cancer (PROSA Study). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2009; 11(4):221–7.
15. Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 2002; 95(1):155–63.
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. 2003 [Internet]. Available from http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf
17. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. [The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale]. *Med Clínica* 1999; 112 Suppl 1:79–85.
18. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(5):365–84.

19. Royo Aznar A, Roura Olmeda P. Calidad de vida en pacientes intervenidas de cáncer de mama. Barcelona: UAB; 2012.
20. Bickell NA, Neuman J, Fei K, Franco R, Joseph K-A. Quality of breast cancer care: perception versus practice. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012; 30(15):1791–5.
21. Salsman JM, Grunberg SM, Beaumont JL, Rogers M, Paul D, Clayman ML, et al. Communicating about chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of patient and provider perspectives. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2012; 10(2):149–57.
22. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718.
23. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony- stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011; 11:404.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Characteristic		N= 92
Age group, n (%)		
	≤30	1 (1.1)
	31 - 40	9 (9.8)
	41 - 50	40 (43.5)
	51 - 60	28 (30.4)
	≥61	14(15.2)
Place of residence, n (%)		
	Rural	47 (51.1)
	Urban	45 (48.9)
Disease stage, n (%)		
	IA	2 (2.3)
	IB	10 (11.5)
	IIA	27 (31.0)
	IIB	21(24.1)
	IIIA	21 (24.1)
	IIIB	5 (5.7)
	IIIC	1(1.1)
Type of treatment, n (%)		
	Adjuvant	46 (50.0)
	Neoadjuvant	46 (50.0)
Previous dose modification, n (%)		58 (63.0)
Cycle in which questionnaire was performed, n (%)		
	First cycle	18 (19.6)
	Second cycle	24 (26.1)
	Third cycle	16 (17.4)
	Fourth cycle	22 (23.9)
	Fifth cycle	12 (13.0)
	Sixth cycle	0 (0.0)

Table 2. Adverse reactions perceived by the oncologist

	Grade				
	All grade	1	2	3	4
Vomiting	3.4% (0.0%-7.1%)	2.3% (0.0%-5.4%)	1.1% (0.0%-3.2%)	-	-
Nausea	23.9% (14.4%-31.6%)	10.2% (3.9%-16.1%)	10.2% (3.9%-16.1%)	2.3% (0.0%-5.4%)	-
Diarrhoea	11.4% (4.6%-17.4%)	10.2% (3.9%-16.1%)	-	1.1% (0.0%-3.2%)	-
Constipation	8.0% (2.5%-13.5%)	5.7% (1.0%-10.4%)	2.3% (-0.8%-5.4%)	-	-
Asthenia	42.0% (31.9%-52.1%)	14.8% (6.9%-21.1%)	17.0% (9.3%-24.7%)	1.1% (0.0%-3.2%)	-
Mucositis	11.4% (4.6%-17.4%)	5.7% (1.0%-10.4%)	4.5% (0.3%-8.7%)	-	-
Conjunctivitis	1.1% (0.0%-3.2%)	-	-	-	-
Dysgeusia	4.5% (0.3%-8.7%)	2.3% (0.0%-5.4%)	-	-	-
Loss of appetite	0.0%	-	-	-	-
Skin reactions on hands/feet	0.0%	-	-	-	-
Nail changes	1.1% (0.0%-3.2%)	1.1% (0.0%-3.2%)	-	-	-
Skin allergy	2.3% (0.0%-5.4%)	2.3% (0.0%-5.4%)	-	-	-
Peripheral neuropathy	11.4% (4.6%-17.4%)	4.5% (0.3%-8.7%)	3.4% (0.0%-7.1%)	-	-
Peripheral oedema	0.0%	-	-	-	-
Headache	2.3% (0.0%-5.4%)	-	-	-	-
Abdominal pain	1.1% (0.0%-3.2%)	1.1% (0.0%-3.2%)	-	-	-
Arthralgia	3.4% (0.0%-7.1%)	2.3% (0.0%-5.4%)	-	-	-
Myalgia	6.8% (1.7%-11.9%)	1.1% (0.0%-3.2%)	-	-	1.1% (0.0%-3.2%)

% of the total sample size with the CI95% given in parenthesis.

Table 3. Adverse reactions perceived by the patient

	Grade				
	All grade	1	2	3	4
Vomiting	7.7% (2.3%-13.1%)	4.4% (0.2%-8.6%)	2.2% (-0.8%-5.2%)	-	-
Nausea	65.9% (55.3%-74.7%)	53.8% (42.8%-63.2%)	7.7% (2.3%-13.1%)	2.2% (-0.8%-5.2%)	-
Diarrhoea	45.7% (34.8%-55.2%)	29.3% (19.7%-38.3%)	14.1% (6.9%-21.1%)	1.1% (-1.0%-3.2%)	-
Constipation	41.1% (30.9%-51.1%)	32.2% (22.5%-41.5%)	6.7% (1.6%-11.8%)	1.1% (-1.0%-3.2%)	-
Asthenia	85.7% (77.7%-92.3%)	18.7% (10.1%-25.9%)	47.3% (36.8%-57.2%)	17.6% (9.3%-24.7%)	2.2% (-0.8%-5.2%)
Mucositis	41.8% (30.9%-51.1%)	24.2% (15.3%-32.7%)	15.4% (7.7%-22.3%)	2.2% (-0.8%-5.2%)	-
Conjunctivitis	37.0% (27.1%-46.9%)	20.7% (11.8%-28.2%)	13.0% (6.1%-19.9%)	2.2% (-0.8%-5.2%)	-
Dysgeusia	87.0% (80.1%-93.9%)	41.3% (30.9%-51.1%)	43.5% (32.9%-53.1%)	-	-
Loss of appetite	47.8% (36.8%-57.2%)	35.9% (25.3%-44.7%)	10.9% (3.9%-16.1%)	-	-
Skin reaction on hands/feet	24.2% (15.3%-32.7%)	22.0% (13.5%-30.5%)	2.2% (-0.8%-5.2%)	-	-
Nail changes	29.7% (19.7%-38.3%)	24.2% (15.3%-32.7%)	5.5% (0.8%-10.2%)	-	-
Skin allergy	21.1% (12.7%-29.3%)	17.8% (9.3%-24.7%)	3.3% (-0.4%-7.0%)	-	-
Peripheral neuropathy	17.6% (9.3%-24.7%)	14.3% (6.9%-21.1%)	3.3% (-0.4%-7.0%)	-	-
Peripheral oedema	23.1% (14.4%-31.6%)	14.3% (6.9%-21.1%)	4.4% (0.2%-8.6%)	3.3% (-0.4%-7.0%)	-
Headache	57.1% (46.9%-67.1%)	29.7% (19.7%-38.3%)	22.0% (13.5%-30.5%)	4.4% (0.2%-8.6%)	-

	39.6%	16.5%	20.9%	2.2% (-	-
Abdominal pain	(29.0%- 49.0%)	(8.5%- 23.5%)	(11.8%- 28.2%)	0.8%- 5.2%)	
	58.2%	25.3%	23.1%	9.9%	-
Arthralgia	(47.9%- 68.1%)	(16.2%- 33.8%)	(14.4%- 31.6%)	(3.8%- 16.0%)	
	54.9%	25.3%	20.9%	8.8%	-
Myalgia	(64.2%- 64.2%)	(16.2%- 33.8%)	(11.8%- 28.2%)	(3.0%- 14.6%)	

% of the total sample size with the number of patients the CI95% given in parenthesis

Table 4. Differences in the perception of adverse reactions between the oncologist and the patient

	Incidence according to the patient	Incidence according to the oncologist	Overall agreement	Incidence agreement	P-value	Kappa coefficient
Vomiting	7.7%	3.4%	92.4%	44.2%	p < .001	0.65
Nausea	65.9%	23.9%	52.2%	36.3%	p = .004	0.23
Diarrhoea	45.7%	11.4%	62.0%	24.9%	p = .006	0.23
Constipation	41.1%	8.0%	57.6%	19.5%	p = .610	0.06
Asthenia	85.7%	42.0%	45.7%	49.0%	p = .463	0.07
Mucositis	41.8%	11.4%	58.7%	27.3%	p = .069	0.14
Conjunctivitis	37.0%	1.1%	63.0%	3.0%	p = .173	0.04
Dysgeusia	87.0%	4.5%	16.3%	5.2%	p = .439	0.01
Loss of appetite	47.8%	0.0%	51.1%	0.0%	-	-
Skin reaction on hands/feet	24.2%	0.0%	71.7%	0.0%	-	-
Nail changes	29.7%	1.1%	68.5%	3.7%	p = .120	0.05
Skin allergy	21.1%	2.3%	73.9%	10.9%	p = .329	0.06
Peripheral neuropathy	17.6%	11.4%	73.9%	64.8%	p = .303	0.11
Peripheral oedema	23.1%	0.0%	73.9%	0.0%	-	-
Headache	57.1%	2.3%	43.5%	4.0%	p = .212	0.04
Abdominal pain	39.6%	1.1%	58.7%	2.8%	p = .216	0.03
Arthralgia	58.2%	3.4%	38.0%	5.8%	p = .356	0.03
Myalgia	54.9%	6.8%	42.4%	12.4%	p = .792	0.01

Table 5. Comparison of the quality of life according to the presence/absence of adverse reactions perceived by the patient

		Quality of life (EuroQol-5D)		
		Mean	Standard Deviation	P-value
Vomiting	No	1.66	0.31	p = .627
	Yes	1.63	0.23	
Nausea	No	1.72	0.26	p = .315
	Yes	1.63	0.33	
Diarrhoea	No	1.67	0.32	p = .501
	Yes	1.65	0.28	
Constipation	No	1.66	0.32	p = .735
	Yes	1.66	0.29	
Asthenia	No	1.82	0.28	p = .027
	Yes	1.63	0.30	
Mucositis	No	1.70	0.26	p = .269
	Yes	1.61	0.35	
Conjunctivitis	No	1.66	0.32	p = .715
	Yes	1.66	0.27	
Dysgeusia	No	1.85	0.19	p = .018
	Yes	1.63	0.31	
Loss of appetite	No	1.74	0.27	p = .017
	Yes	1.58	0.32	
Skin reaction on hands/feet	No	1.64	0.31	p = .292
	Yes	1.72	0.26	
Nail changes Skin	No	1.69	0.31	p = .162
	Yes	1.61	0.29	
reactions Peripheral	No	1.79	0.31	p = .046
	Yes	1.63	0.24	
neuropathy Peripheral	No	1.68	0.30	p = .157
	Yes	1.56	0.32	
oedema Headache	No	1.71	0.30	p = .001
	Yes	1.48	0.25	
Abdominal pain	No	1.66	0.32	p = .966
	Yes	1.66	0.29	
Arthralgia	No	1.71	0.31	p = .020
	Yes	1.58	0.28	
Myalgia	No	1.71	0.33	p = .109
	Yes	1.63	0.29	
	No	1.73	0.32	p = .041
	Yes	1.62	0.29	

Table 6. Patient and oncologist perception of G-CSF toxicity

Symptoms	Filgrastim	Pegfilgrastim
Abdominal pain		
Patient perception	42.9%	33.3%
Oncologist perception	0.0%	3.0%
Arthralgia		
Patient perception	61.9%	54.5%
Oncologist perception	2.6%	6.1%
Myalgia		
Patient perception	44.2%	63.6%
Oncologist perception	10.3%	3.0%

Anexo 8. Presentaciones a congreso derivada del desarrollo de la tesis doctoral.

Análisis de la estructura factorial de una escala reducida de Sentido de Coherencia (SOC-13) en pacientes con cáncer de mama. Blanca Prieto, Francisco Rivera, Juan Bayo, Vanesa Salado y Manuel Sánchez. XIII Congreso de Metodología de las Ciencias Sociales y de la Salud. Tenerife. Septiembre 2013

Evaluación de las propiedades psicométricas del test “Life Orientation Test-Revised” (LOT-R) sobre Optimismo en pacientes con cáncer de mama. Blanca Prieto, Francisco Rivera, Juan Bayo, Vanesa Salado y Manuel Sánchez. XIII Congreso de Metodología de las Ciencias Sociales y de la Salud. Tenerife. Septiembre 2013.

Evaluación de las propiedades psicométricas del test “Life Orientation Test-Revised” (LOT-R) sobre Optimismo en pacientes con cáncer de mama.

Autores: Blanca Prieto¹, Francisco Rivera², Juan Bayo³, Vanesa Salado² y Manuel Sánchez²

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria

² Universidad de Huelva

³ Servicio de Oncología Médica

El tratamiento en el cáncer de mama tiene un fuerte impacto físico y psicológico en las mujeres que los reciben. En este contexto cobra especial interés el estudio de variables psicológicas asociadas a este proceso de afrontamiento, como puede ser el optimismo disposicional.

Este constructo hace referencia a la creencia o expectativa generalizada y estable de que ocurrirán sucesos positivos en las demandas o sucesos que acontecen. En este sentido, cuando surgen dificultades, las expectativas positivas aumentan los esfuerzos por alcanzar las metas, promoviendo un afrontamiento activo y persistente. Existe acuerdo en considerar que el optimismo, y el estilo de afrontamiento ligado al mismo, se asocian de manera positiva con la calidad de vida en pacientes con cáncer de mama.

El objetivo de este estudio es evaluar las principales propiedades psicométricas del test “Life Orientation Test-Revised” (LOT-R) en pacientes con cáncer de mama.

El estudio se ha realizado en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, donde se incluyeron 90 pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento con quimioterapia. En cuanto al cuestionario analizado, el LOT-R (“Life Orientation Test-Revised”), este consta de 10 ítems en escala tipo Likert de 5 puntos, con adecuados índices de fiabilidad y validez mostrados en estudios de validación y adaptación con muestras normativas. El análisis de la estructura factorial se ha realizado bajo el método de Máxima Verosimilitud, interpretando los índices de ajuste robustos del modelo. El estudio del ajuste de los diferentes modelos se ha realizado a partir de diferentes índices de ajuste absoluto, medidas basadas en los residuos, índices de ajuste comparativo y medidas de errores de aproximación. Igualmente se ha realizado el análisis de fiabilidad en base al alfa de cronbach, debido a la unidimensionalidad atribuida a la escala.

Los resultados de este estudio sugieren unas muy aceptables propiedades psicométricas del LOT-R, tanto desde la estructura interna como de la fiabilidad de la escala, siendo similares a las ofrecidas por otros estudios con población normalizada. En este sentido, El LOT-R presenta interesantes potencialidades de cara a la investigación aplicada a este constructo psicológico con pacientes con cáncer de mama.

Optimismo, LOT-R, evidencias de validez, análisis factorial confirmatorio

Análisis de la estructura factorial de una escala reducida de Sentido de Coherencia (SOC-13) en pacientes con cáncer de mama.

Autores: Blanca Prieto¹, Francisco Rivera², Juan Bayo³, Vanesa Salado² y Manuel Sánchez²

¹ Servicio de Farmacia Hospitalaria

² Universidad de Huelva

³ Servicio de Oncología Médica

Dentro del modelo salutogénico (Antonovsky, 1987, 1993), cobra especial relevancia el Sentido de Coherencia –Sense of Coherence, SOC-, definido como una disposición global que acompaña a las personas en su día a día condicionando su reacción ante las demandas de la vida. Este constructo está compuesto por tres dimensiones estrechamente interrelacionadas, relacionadas con el componente cognitivo (comprensibilidad), comportamental (manejabilidad) y motivacional (significatividad). El cuestionario SOC ha sido utilizado en, al menos, 33 lenguas y 32 países diferentes en más de 800 publicaciones científicas. Esta importancia del cuestionario SOC en el campo de la salud ha llevado a que un número creciente de estudios hayan comenzado a interesarse y profundizar en las cuestiones psicométricas de la escala SOC-13.

El objetivo de este estudio es analizar la estructura factorial interna de la escala SOC-13 aplicado a pacientes con cáncer de mama.

El estudio se ha realizado en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva, donde se incluyeron 90 pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento con quimioterapia. Los datos de Sentido de Coherencia serán recogidas mediante el cuestionario SOC-13, consistente en un cuestionario de 13 ítems tipo likert con siete puntos de diferencial semántico. El análisis de la estructura factorial se ha realizado bajo el método de Máxima Verosimilitud, interpretando los índices de ajuste robustos del modelo sometido a un análisis factorial confirmatorio. El estudio del ajuste de los diferentes modelos se ha realizado a partir de diferentes índices de ajuste absoluto, medidas basadas en los residuos, índices de ajuste comparativo y medidas de errores de aproximación.

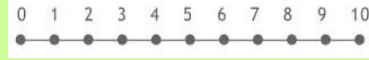
Los resultados han contrastado los cuatro modelos factoriales más presentes en la literatura, obteniéndose modestos indicadores en las estructuras sometidas a ajuste. Sin embargo, si se tienen en cuenta los resultados encontrados por otras investigaciones (falta de consenso en la estructura factorial, covarianzas de error entre diversos pares de ítems y bajas cargas factoriales en algunos ítems) la causa de esa falta de acuerdo podría ser explicada por las deficiencias estructurales del cuestionario y no por su aplicación a pacientes con cáncer de mama, lo que plantea la necesidad de diseñar nuevas versiones del cuestionario que superen las deficiencias encontradas en la versión actual.

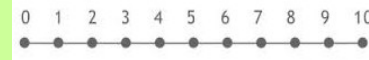
Sentido de Coherencia (SOC), modelo salutogénico, evidencias de validez, análisis factorial confirmatorio

**Anexo 9. Propuesta de ficha de recogida de datos de reacciones adversas
en pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento
quimioterápico.**

Nos gustaría conocer cómo se ha sentido durante estos 21 días con respecto a su tratamiento. Para ello, le animamos a que rellene este cuestionario donde aparece un listado de reacciones adversas que, en primer lugar, deberá responder con una **X** si las ha padecido o no durante estos 21 días. De ser así, clasifíquelas rodeando el recuadro de gravedad en el cual se sienta más identificada. Además, nos gustaría conocer como le ha afectado en su calidad de vida cada una de las toxicidades que ha padecido o padece. Para ello, debe rodear del 0 al 10 el número que mejor le identifique, siendo el 0 el mínimo daño que la toxicidad le ha producido sobre su calidad de vida. Una vez relleno deberá entregárselo a la enfermera que será quien se lo haga llegar a su médico. Gracias por su colaboración.

	NO	SI	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Calidad de vida
			1 episodio en 24h			Ingreso grave	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Náuseas			Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios		Ingesta insuficiente. Precisa nutrición por SNG o parenteral más de 24 horas	Ingreso grave	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Diarrea			< 4 deposiciones/día		> 7 depos/día Requiere líquidos por i.v. más de 24 horas. Interfiere con las actividades cotidianas	Ingreso grave	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Estreñimiento			Síntomas ocasionales. Uso de laxantes, modificación de la dieta, o uso de enema	Síntomas persistentes con uso regular de laxantes y/o enemas	Los síntomas interfieren en las actividades cotidianas. Requiere evacuación manual o enema	Obstrucción o megacolon tóxico	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

	NO	SI	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Calidad de vida
					Severa, interfiere con las actividades cotidianas		
Mucositis (aftas bucales)			Enrojecimiento o úlceras en mucosa	Enrojecimiento, edema o úlceras dolorosas. Puede comer o tragar	Enrojecimiento, edema o úlceras dolorosas. Úlceras con pequeño sangrado. Incapaz de comer o beber adecuadamente	Úlceras severas con sangrado espontáneo. Tejido necrosado	
Conjuntivitis (lagrimeo)			Sintomático. No requiere intervención	Sintomático. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Sintomático. Interfiere con las actividades cotidianas		
Disgeusia (alteración del gusto)			Alteración del gusto pero no cambia la dieta	Alteración del gusto con cambio de la dieta, sabor desagradable o pérdida del sabor			
Pérdida del apetito			Pérdida del apetito sin alteración en los hábitos alimenticios	Ingesta oral disminuida sin pérdida de peso significativa o malnutrición. Pueden estar indicados suplementos nutricionales	Ingesta insuficiente. Asociada a pérdida de peso significativa o desnutrición. Requiere líquidos por vía i.v., alimentación por sonda o nutrición parenteral total	Ingesta nula. Ingreso grave	

	NO	SI	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Calidad de vida
							
Alteraciones en las uñas					Interfiere en las actividades cotidianas		
Alergias cutáneas			Erupción o enrojecimiento sin síntomas	Erupción o enrojecimiento con picor u otros síntomas asociados; descamación localizada u otros síntomas que cubren < 50% de la superficie corporal	Erupción o enrojecimiento grave; descamación u otros síntomas que cubren ≥ 50% de la superficie corporal	Dermatitis exfoliativa, ulcerosa o ampollas generalizada	
Neuropatía periférica (hormigueo manos/pies)			Pérdida asintomática de los reflejos tendinosos profundos o parestesia (incluyendo hormigueo) que no interfiere con la función. (Hormigueo que no altera las actividades con manos y/pies)	Alteración sensorial o parestesia (incluyendo hormigueo) interfiriendo con la función pero no con las actividades cotidianas. (Impide esfuerzo pero no las actividades cotidianas)	Alteración sensorial o parestesia que interfiere con las actividades cotidianas	Incapacidad de ejercer funciones con el miembro	
Edema periférico (hinchazón miembros inferiores)			Diferencia de tamaño entre 5-10 %. Oscurecimiento o hinchazón en la zona, edema que deja huella después de presionar	Diferencia de tamaño entre un 10-30 %. Oscurecimiento o hinchazón más visible en la zona. Pérdida visible de los pliegues de la piel en la zona afectada	Diferencia de tamaño más de un 30 %. Pérdida severa de los pliegues de la piel en la zona afectada. Interfiere con la actividad basal diaria	Progresión a tumores malignos (linfangiosarcoma), amputación del miembro. Incapacitante	

	NO	SI	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Calidad de vida
							
Dolor abdominal			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas		Incapacitante	
Dolor en articulaciones			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas	Incapacitante	
Dolor muscular			Dolor leve que no interfiere con la función	Dolor moderado que requiere analgesia. Interfiere con la función pero no con las actividades cotidianas	Dolor severo que requiere analgesia. Interfiere gravemente con las actividades cotidianas	Incapacitante	
Otros efectos secundarios (indique la gravedad):			Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Calidad de vida
							

