



**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA**  
**PROYECTO DE GRADO II**

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO**

**PREVALENCIA DE TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN MUJERES CON  
CÁNCER DE MAMA QUE REQUIEREN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO**

**PRESENTADO POR:**

Elkin Alfonso Amado Sepulveda

Ruby Esther Escorcía Díaz

Nefer Eduardo López García

Jesus David Ricardo Alba

**ASESOR METODOLÓGICO: DRA. ANA LILIANA RÍOS**

**ASESOR CIENTÍFICO: DR. IVÁN BUSTILLO CHAMS**

**Barranquilla, Colombia**

**Noviembre, 2020**

**UNIVERSIDAD DEL NORTE**  
**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**PROYECTO DE GRADO II**

**Barranquilla, fecha.**

**Asesor Científico:**

Firma:  \_\_\_\_\_

**Asesor Metodológico:**

Firma:           Ana L. Rojas G          

**Jurado:**

Firma: \_\_\_\_\_

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>pág.</b>
GLOSARIO DE TÉRMINOS	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y TRASTORNO DE ANSIEDAD	9
1.1. Depresión	9
1.1.1 Definición	9
1.1.2 Epidemiología	10
1.1.3 Etiología.	10
1.1.4 Tratamiento	11
1.2 Ansiedad	12
1.2.1 Definición.	12
1.2.2 Epidemiología	13
1.2.3 Etiología	13
1.2.4 Tratamiento	14
1.3 Escalas	14
CAPÍTULO II. CÁNCER DE MAMA	17
2.1. Anatomía de la mama	17
2.2. Epidemiología	18
2.3. Factores de riesgo	19
2.4. Cribado, diagnóstico y clasificación	21
2.5. Tratamiento	24
2.6. Pronóstico	29
CAPÍTULO III ASOCIACIÓN DE CÁNCER DE MAMA Y DEPRESIÓN Y ANSIEDAD	30

3.1 Impacto sociodemográfico	30
3.2 Asociación de trastornos depresivos en pacientes con cáncer de mama en la literatura	32
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

#### LISTADO DE TABLAS

1. Tabla 1. Síntomas depresivos	9
2. Tabla 2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	11
3. Tabla 3. Criterios diagnósticos DSM-5 para trastorno de ansiedad generalizada	12
4. Tabla 4. Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, versión adaptada (HADS)	15
5. Tabla 5. Recomendaciones para la detección temprana en mujeres de alto riesgo	20
6. Tabla 6. agrupación de estadificación TNM.	24
7. Tabla 7. Definición de los estadios de cáncer de mama.	24
8. Tabla 8. índice pronóstico de Van Nuys modificado.	25
9. Tabla 9. Guía de tratamiento según IPVN modificado	26
10. Tabla 10. Prevalencias de los trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer de mama según la literatura	34

#### LISTADO DE GRÁFICAS

1. Gráfico 1. Unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU).	18
2. Gráfico 2. gráfica representativa de las cargas principales de las mujeres con cáncer de seno	31

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**BJC:** British Journal of Cancer

**CC:** Cirugía conservadora

**CDIS:** Carcinoma ductal in situ

**DSM-5:** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales quinta edición

**ER:** Receptores de estrógenos

**FDA:** Administración de medicamentos y alimentos

**GABA:** ácido  $\gamma$ -aminobutírico

**HAD:** Escala de ansiedad y depresión hospitalaria

**HER2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

**IA:** Inhibidores de aromatasa

**INC:** Instituto Nacional de Cancerología

**INS:** Instituto nacional de salud

**IPVN:** índice pronóstico de Van Nuys

**IRSN:** Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina

**ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**JAMA:** Journal of the American Medical Association

**JCO:** Journal of Clinical Oncology

**OMS:** Organización mundial de la salud

**PgR:** Receptores de progesterona

**RM:** Resonancia magnética

**RT:** Radioterapia

**SARS-CoV-2:** coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave

**TAG:** Trastorno de ansiedad generalizada

**TCC:** Terapia cognitivo conductual

**TDLU:** Unidades lobulillares de conducto terminal

**5H-T2:** Receptores de serotonina tipo 2

## RESUMEN

Es un estudio tipo monografía donde se reconoce la alta incidencia de cáncer de mama, siendo una de las primeras causas de morbilidad en mujeres, además, la depresión como una de las enfermedades más discapacitantes a nivel global. Ya han sido descritas afecciones psiquiátricas que se deben a una gran influencia por patologías oncológicas, de igual manera, consideramos también que se debería tener en cuenta la influencia del tratamiento oncológico como factor de riesgo, surgiendo así la duda sobre la prevalencia del trastorno depresivo y de ansiedad en dichas mujeres con cáncer de mama, que requieren un tratamiento oncológico.

Se realizó la investigación sobre la depresión y ansiedad, incluyendo definición, factores de riesgo, método de diagnóstico con escalas estandarizadas y tratamiento de este trastorno.

Además, del estudio de depresión, se realizó la búsqueda a través de la literatura sobre el cáncer de mama, estadísticas globales y locales, sus factores de riesgo, métodos diagnósticos, clasificación, tratamientos, y finalmente el pronóstico de esta patología.

Se realizó también una búsqueda en la literatura acerca de la prevalencia de los trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer de mama, así como los distintos factores (sociales, económicos, emocionales y clínicos) de la enfermedad que predisponen a la aparición de estos trastornos psiquiátricos.

Como conclusión los trastornos de ansiedad y depresión son frecuentes en los pacientes con cáncer de mama, diversos factores tanto sociales, culturales, económicos y emocionales, así como los clínicos dados por la enfermedad y su tratamiento pueden estar relacionados con estas afecciones en pacientes oncológicos. Diversos estudios y publicaciones revisadas pueden servir como un soporte teórico para describir cómo estos factores influyen en la aparición de comorbilidades psiquiátricas en las pacientes con cáncer así como la prevalencia de estos.

**Palabras claves:** “Neoplasias de la Mama” [DeSC], “Depresión” [DeSC], “Trastorno Depresivo” [DeSC], “Trastorno Depresivo Mayor” [DeSC]

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado en la población femenina y de igual manera, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Se estiman alrededor de 2 millones de casos nuevos diagnosticados en el año 2018 (1). Al igual que otras enfermedades crónicas, es una causa de alta carga al sistema de salud, debido a la alta morbilidad y discapacidad que genera (2).

En Colombia, al igual que a nivel global ocupa el puesto número uno entre los tumores malignos; según el instituto nacional de salud (INS) para el 2018 hubo 5011 casos nuevos reportados, mostrando un claro aumento en comparación con años anteriores (3).

Por otra parte, la depresión es un trastorno muy frecuente, a día de hoy la padecen más de 300 millones de personas, según datos de la OMS, siendo mucho más frecuente en mujeres (4). Genera gran limitación laboral, social y económica; tal es el grado de limitación que para el año 2020 se estimó que se situaría como la segunda causa de discapacidad a nivel mundial (4).

La depresión en pacientes con cáncer es bastante común, un estudio en pacientes oncológicos, hematológicos y en cuidados paliativos estimó que la prevalencia alcanza un 24,6% (5). A pesar de la asociación encontrada, muchas veces la depresión es infradiagnosticada y se priva del tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico que sería muy útil y pertinente en estos pacientes (6). Es por esto que se consideró crucial investigar sobre la prevalencia del trastorno depresivo en mujeres con cáncer de mama que requieren tratamiento oncológico.

Se desea hacer una descripción de los conceptos fundamentales acerca de los trastornos de ansiedad y depresión, y el cáncer de mama, así como establecer la relación entre el cáncer y estos trastornos psiquiátricos. A través de una búsqueda en literatura reciente describir estas enfermedades, la prevalencia de los trastornos depresivos en pacientes con cáncer de mama y los factores (sociales, económicos, emocionales y clínicos) asociados.

Esta monografía surge por la necesidad de indagar acerca de los trastornos de ansiedad y depresión como una complicación en mujeres con cáncer de mama dado por factores propios de la enfermedad de base o por su tratamiento



oncológico. Se busca recopilar información acerca de la prevalencia de los trastornos psiquiátricos en las pacientes con cáncer de mama, y adicionalmente se pretende la determinación de los factores (clínicos, sociales, culturales, emocionales y económicos) que más se relacionan con la condición. De esta manera identificar poblaciones en riesgo que puedan ser objeto de una asistencia específica en la práctica clínica en busca de un diagnóstico oportuno de trastornos psiquiátricos concomitantes. Este proyecto aportará una investigación con información relevante acerca de un tema de gran impacto en salud a la Universidad del Norte, esto contribuye la calidad investigativa de la institución y da pie a futuras investigaciones puedan abordar esta temática en el contexto local.

En relación a los capítulos: en el capítulo 1 se describirán la depresión y ansiedad, incluyendo la definición, epidemiología, factores de riesgo, método de diagnóstico con escalas estandarizadas y tratamiento de estos trastornos; en el capítulo 2 se hablará acerca del cáncer de mama, haciendo referencia a las estadísticas globales y locales, sus factores de riesgo, diagnóstico, clasificación, tratamiento, y finalmente el pronóstico de esta patología; por último, en el capítulo 3 se abordará la asociación de cáncer de mama y los trastornos de ansiedad y depresión, además de dicha asociación en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 y el riesgo de mortalidad atribuido a dichas patologías psicoafectivas.

# CAPÍTULOS

## CAPÍTULO I DEPRESIÓN Y ANSIEDAD.

### 1.1 Depresión

#### 1.1.1 Definición

La depresión mayor es una alteración del estado de ánimo y es la enfermedad psiquiátrica más común (7). Cursa con una alta prevalencia y la organización mundial de la salud (OMS) le atribuye el undécimo puesto como causa de mortalidad y discapacidad a nivel mundial. Para su diagnóstico se requiere al menos de 1 episodio depresivo mayor y descartar manía e hipomanía (8).

- Episodio depresivo mayor

Según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales quinta edición (DSM-5) se define como episodio depresivo mayor el presentar como mínimo 5 de 9 síntomas asociados a la depresión (Ver tabla 1) durante por lo menos un período de 2 semanas, donde necesariamente uno de esos síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o anhedonia (7).

**Tabla 1.** Síntomas asociados a depresión.

Síntomas asociados a depresión
1.Estado de ánimo deprimido
2.Pérdida de interés o placer (anhedonia)
3.Insomnia o hipersomnia
4.Agitación o retardo psicomotor
5.Poca concentración
6.Pérdida o aumento de peso, o apetito
7.Culpa excesiva o sentimiento de minusvalía

8.Poca energía o fatiga
-------------------------

9.Pensamientos sobre muerte, ideas suicidas o intento de suicidio
---

*Adaptado de Introducción a la psiquiatría (7).*

Además, se requiere que los síntomas causen un deterioro significativo, en comparación al funcionamiento previo de la persona, en diferentes ámbitos de su vida como el laboral, social, entre otros (7).

### **1.1.2 Epidemiología**

El estudio National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), arrojó que la prevalencia del trastorno depresivo mayor de por vida es de un 16.2% (9). El riesgo en Colombia de desarrollar durante toda su vida un episodio depresivo es del 12.1%. Respecto a su inicio, el rango de edad en el que se presenta más la depresión es entre los 25 y 30 años; además la relación mujeres-hombres es 2:1, siendo más frecuente en ellas (10). A parte del sexo, hay otras variables sociodemográficas que me aumentan el riesgo de un trastorno depresivo mayor como la edad, estrato socio económico, desempleo, funcionalidad de la persona. Estudios evidencian que en la mayoría de los casos la depresión se acompaña de otro tipo de trastornos, donde los más comunes son los trastornos de ansiedad, específicamente el trastorno de ansiedad generalizada (9).

### **1.1.3 Etiología**

Como en la mayoría de los trastornos mentales, hay diferentes factores (genéticos, biológicos, ambientales, sociales, psicológicos) que intervienen para el desarrollo de las distintas enfermedades. A continuación, se desarrollarán algunos:

- **Genéticos:** polimorfismo en el gen para el transportador de serotonina (7).
- **Psicológicos:** Abuso sexual en la infancia, alguna pérdida (por ejemplo de personas amadas), estar en situaciones estresantes como guerras, desastres naturales (10).
- **Neurobiología:** hay un déficit de noradrenalina; disminución de receptores de serotonina tipo 2 (5H-T2); Déficit de serotonina (7).

### 1.1.4 Tratamiento

Se han realizado diferentes ensayos donde se respalda la superioridad de la terapia combinada (farmacoterapia + psicoterapia) frente a la monoterapia, para el inicio del tratamiento.

- **Farmacoterapia:**

El tratamiento de primera línea corresponde a los antidepresivos de segunda generación que son: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, antidepresivos atípicos, moduladores de la serotonina; siendo los ISRS los de mayor uso. Los antidepresivos de primera generación (tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa) no se recomiendan como tratamiento inicial debido a sus efectos adversos (8).

**Tabla 2.** Inhibidores selectivos a la recaptación de serotonina (ISRS).

Tabla 13-7. Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

Genérico	Presentación (mg)	Dosis terapéutica (mg/día)
Fluoxetina	20	20-80
Sertralina	50-100	50-200
Fluvoxamina	50-100	50-300
Paroxetina	20	20-60
Citalopram	20	20-60

*Tomada de: Palacio Acosta CA, Toro Greiffenstein RJ, Yepes Roldán LE, Corporación para Investigaciones Biológicas. CIB. Fundamentos de medicina: Psiquiatría. Corporación para investigaciones biológicas; 2010. (10)*

- **Psicoterapia:**

Dentro de las opciones que se tiene está la terapia cognitivo conductual (TCC) o la psicoterapia interpersonal, ninguna está por encima de la otra. Uno de los puntos a favor de la psicoterapia en general es que sus resultados persisten, mientras que con la farmacoterapia, al suspender el antidepresivo desaparecen sus beneficios (8).

## 1.2 Ansiedad

### 1.2.1 Definición

La ansiedad es de las enfermedades psiquiátricas que tiene mayor prevalencia en el mundo, y una de las principales causas de malestar y deterioro (7). Se tiene conocido que la ansiedad se considera como una respuesta normal y adaptativa a un estímulo que amenaza al individuo (10). Pero para la medicina el trastorno de ansiedad se refiere a la presencia de temor o aprensión que llegan a ser desproporcionados para la situación que se está presentando (7).

- **Trastorno de Ansiedad Generalizada**

El paciente que padece de trastorno de ansiedad generalizada tiene una tendencia a preocuparse en exceso por las circunstancias de la vida como su salud, desempeño laboral, factores económicos, vida amorosa y aceptación social (7).

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos DSM-5 para trastorno de ansiedad generalizada

<b>Criterios Diagnósticos DSM-5 para trastorno de ansiedad generalizada</b>
A. Expectación aprensiva, presente la mayoría de los días por un mínimo de 6 meses, a causa de sucesos o actividades como desempeño en el trabajo y la escuela.
B. La persona encuentra difícil manejar la preocupación.
C. La ansiedad y preocupación se asocian con 3 o más de los siguientes síntomas (Y al menos uno de ellos han estado presentes la mayoría de los días durante los últimos 6 meses). 1) Inquietud, nerviosismo o sensación de estar en el límite. 2) Fatigabilidad. 3) Dificultad para concentrarse; la mente se pone en blanco. 4) Irritabilidad. 5) Tensión muscular. 6) Alteración del sueño (dificultad para dormir o permanecer dormido, o sueño inquieto no reparador). <b>Anotación:</b> En niños solo se requiere uno.
D. La ansiedad y preocupación o los síntomas físicos causan malestar desde el punto de vista clínico, o un deterioro significativo en las

áreas de desempeño personal o laboral del individuo.
E. La alteración no se atribuye a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra afección médica.
F. La alteración no se puede explicar mejor por otro trastorno mental.

*Tomada de Introducción a la Psiquiatría (7).*

### 1.2.2 Epidemiología

En los entornos de atención primaria el trastorno de ansiedad generalizada viene siendo de los más comunes, de hecho, estudios epidemiológicos en Estados Unidos han encontrado una prevalencia de 5,1 % a 11,9 %. Y en Europa se encuentra una prevalencia de por vida del 4,3 % a 5,9 % (11). En la población general se estima una prevalencia de por vida entre 4 % a 7 %, con tasas mayores en mujeres (se cree que es el doble de común en mujeres que en hombres), negros estadounidenses y personas menores de 30 años y suele manifestarse con más frecuencia antes de los 20 (7).

### 1.2.3 Etiología

Aunque lastimosamente la etiología del trastorno de ansiedad ha sido poco estudiada, hoy en día se conoce de un componente multifactorial donde están involucrados desde genes hasta conductas y eventos en el desarrollo del individuo (11).

- **Factores Biológicos:** El instituto de genética psiquiátrica y comportamental de Virginia (EUA) realizó un metaanálisis donde pudo encontrar que la heredabilidad del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) era de un 32 % (10). Se ha observado también a varios sistemas de neurotransmisores involucrados en la mediación del TAG, como noradrenalina, GABA y serotonina (7).
- **Factores Psicológicos:** En este aspecto se dividen dos enfoques importantes que son: La teoría psicoanalítica y la teoría del aprendizaje. Por parte de la teoría psicoanalítica se afirma que el mecanismo de defensa habitual como lo es la represión no es eficaz para contener la ansiedad

dejándola así libre como el síntoma principal. Y por parte de la teoría del aprendizaje se tienen dos conceptos grandes, la percepción de amenaza personal y la percepción de bajo control. Se documenta una tendencia a dar excesiva atención a posibles eventos peligrosos combinado con una percepción de bajo control personal (10).

#### 1.2.4 Tratamiento

El tratamiento del TAG va a estar determinado por su severidad y persistencia. Su objetivo a corto plazo consiste en la reducción de los síntomas para que sean más tolerables y a largo plazo es la remisión total (10). Se tiene entonces psicoterapia individual y medicación (7).

- **Manejo no farmacológico:** Está centrado en educar al paciente, brindándole un diagnóstico específico, sin culpabilizar y ofreciendo un espacio óptimo para fortalecer así la relación médico paciente (10). Entre todos las posibles opciones de psicoterapia la que ha demostrado una efectividad similar a los medicamentos es la terapia cognitiva comportamental (10).
- **Manejo farmacológico:** Actualmente la FDA ha aprobado varios medicamentos para el TAG entre los cuales tenemos a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y benzodiazepinas (7).

#### 1.3 Escalas

- **Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HAD)**

Con una sensibilidad y especificidad del 80%, esta escala es de uso común en pacientes con enfermedad física en los servicios hospitalarios, contiene 14 ítems, estructurada como una escala tipo Likert que va de 0 a 3, en donde los pacientes describen los síntomas experimentados en la última semana. Esta se subdivide en 2 escalas: una subescala para ansiedad y otra para depresión (12). La subescala para la depresión se centra en la pérdida de interés o placer (anhedonia), y según un estudio realizado en pacientes con

cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) se encontró que la escala tiene buena consistencia interna y validez, además por su brevedad y propiedades para la medición de estos trastornos psiquiátricos es un instrumento útil para su tamizaje; la subescala depresión consta de mayor sensibilidad que la de ansiedad.

La escala HAD (tabla 4) se limita a evaluar el componente psicológico de la depresión y la ansiedad, evitando así los sesgos que se podrían generar evaluando componentes somáticos en una población con una enfermedad de base (13).

**Tabla 4.** Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria

<b>1. Me siento tenso o nervioso</b>
todos los días
Muchas veces
A veces Nunca
<b>2. Todavía disfruto con lo que me ha gustado hacer</b>
Como siempre
No lo bastante
Sólo un poco
Nada
<b>3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible fuera a suceder</b>
Definitivamente y es muy fuerte
Sí, pero no es muy fuerte
Un poco, pero no me preocupa
Nada
<b>4. Puedo reírme y ver el lado positivo de las cosas</b>
Al igual que siempre lo hice
No tanto ahora
Casi nunca
Nunca
<b>5. Tengo mi mente llena de preocupaciones</b>



La mayoría de las veces
Con bastante frecuencia
A veces, aunque no muy seguido
Sólo en ocasiones
<b>6. Me siento alegre</b>
Nunca
No muy seguido
A veces
Casi siempre
<b>7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado</b>
Siempre
Por lo general
No muy seguido
Nunca
<b>9. Tengo una sensación extraña, como de aleteo o vacío en el estómago</b>
Nunca
En ciertas ocasiones
Con bastante frecuencia
Muy seguido
<b>10. He perdido el deseo de estar bien arreglado o presentado</b>
Totalmente
No me preocupa como debiera
Podría tener un poco más de cuidado
Me preocupo al igual que siempre
<b>11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme</b>
Mucho
Bastante
No mucho
Nada
<b>12. Me siento con esperanzas respecto al futuro</b>
Igual que siempre

Menos de lo que acostumbraba
Mucho menos de lo que acostumbraba
Nada
<b>13. Presento una sensación de miedo muy intenso de un momento a otro</b>
Muy frecuente
Bastante seguido
No muy seguido
Nada
<b>14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión</b>
Seguido
A veces
No muy seguido
Rara vez

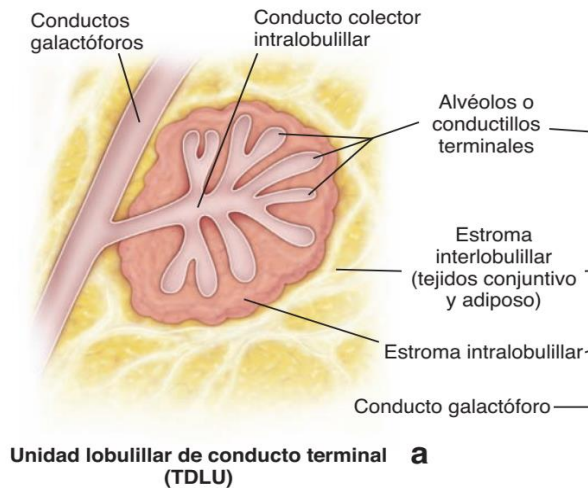
*Adaptada de: Rico JL, Restrepo M, Molina M. Adaptación Y Validación De La Escala Hospitalaria De Ansiedad Y Depresión (HAD) En Una Muestra De Pacientes Con Cáncer Del Instituto Nacional De Cancerología De Colombia. Av en Medición. 2005;3:73–86. (13).*

## **CAPÍTULO II. CÁNCER DE MAMA**

### **2.1 Anatomía de la mama**

Las mamas son elementos superficiales del tórax anterior, compuestos tanto por tejido fibroso como por tejido glandular, estas últimas son estructuras accesorias para la reproducción (14). Son órganos estructuralmente variables en función del ciclo menstrual, edad y estado reproductivo (15). Las glándulas mamarias se encuentran en el tejido subcutáneo (14); tienen forma canalicular y permanecen inactivas hasta el embarazo (15). Está compuesta por 15 a 20 lóbulos irregulares que se expanden radialmente desde el pezón; está subdividida en unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU), en forma de lobulillo (15). Cada lobulillo tiene conductillos terminales -o alveolos en su forma activa-, un conducto colector

intralobulillar y estroma intralobulillar (15) como se puede apreciar en la imagen 1. En el cáncer de mama la parte afectada propiamente dicha es la glándula mamaria: específicamente las células de los conductillos y lobulillos mamarios (16).



**Gráfico 1.** Unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU). Tomado de Histología: texto y atlas. Ross 7º ed. Capítulo 23 (15).

## 2.2 Epidemiología

El cáncer de mama es el segundo en incidencia después del cáncer de pulmón, para el año 2018 fueron diagnosticados 2,088.849 casos nuevos en el mundo, según cifras del Observatorio Global de Cáncer. Para el mismo año la enfermedad generó 626.679 defunciones. La región con más casos reportados fue la Asiática, mientras que la región de Latinoamérica y el Caribe fue la cuarta región, con 199.734, después de la Asiática, la Europea y la Norteamericana, adicionalmente, los datos de mortalidad y de prevalencia a 5 años, son congruentes con este orden(16). En Latinoamérica y el Caribe, el cáncer de mama representa el 27% de los nuevos casos y el 16% de las muertes por cáncer(17). En Colombia es la primera causa de morbilidad por cáncer en mujeres, con una tasa de incidencia de 63,9 casos por cada 100.000 y una tasa de mortalidad de 17.2 por cada 100.000 mujeres mayores de 15 años (2).

### 2.3 Factores de riesgo identificables

- Edad y sexo: la edad es el factor de riesgo no modificable con mayor peso para el desarrollo de cáncer de mama (18). Aumenta bruscamente entre los 35 y 75 años de edad, se estabiliza de los 75 a 80 y luego tiende a disminuir (19). En relación al sexo como se podría imaginar por la epidemiología discutida, las mujeres tienen 100 veces más probabilidad de padecerlo (19).
- Heredofamiliar: este apartado es de suma importancia pues se ha relacionado un aumento en la incidencia en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama (18). Al mismo tiempo el riesgo dependerá del número de familiares que lo presenten al igual que depende de la edad que fue diagnosticado (19).
- Factor hormonal: El estrógeno elevado está asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama (20). Menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad y primer embarazo a edad avanzada son factores que aumentan el riesgo de cáncer de mama(18,19). Los anticonceptivos orales -estrógeno más progesterona- aumentan el riesgo de sufrir cáncer de mama (RR=1,24) (18,21).

En general para predecir el riesgo global de padecer esta enfermedad se resume en el modelo de GAIL, actualmente uno de los más usados en US (en español: Estados Unidos)(19).

La *guía práctica clínica de cáncer de mama* de 2013 en Colombia propone la estratificación de las mujeres en tres grupos: mujer de alto riesgo, mujer de riesgo medio y mujeres de riesgo bajo o estándar. Dependiendo del grupo perteneciente así mismo son las conductas recomendadas a seguir (Tabla 5). Los criterios de inclusión para cada grupo se dan a continuación (22):

- Riesgo alto, tiene uno o más de los siguientes:
  1. Portadora de mutación genética conocida BRCA1, BRCA2, PTEN, síndrome de Li Fraumeni, etc.
  2. Antecedente familiar de cáncer de mama en primer grado de mutación genética conocida

3. Antecedente de radioterapia sobre pared anterior de tórax en edades <30 años.
  4. Riesgo > 30% estimado por alguno de los modelos existentes (GPCI, BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzicky, otros).
- Riesgo medio, tiene uno o más de los siguientes:
    1. Antecedente familiar de cáncer de mama en primer grado sin mutación conocida
    2. Biopsias mamarias previas con resultado de atipias
    3. Diagnóstico histológico de neoplasia lobulillar *in situ*
    4. Densidad mamaria >75%
    5. Antecedente personal de cáncer de mama, incluyendo el carcinoma ductal *in situ* (CDIS).
  - Riesgo bajo: cualquier mujer que no se incluya en los dos grupos anteriores (22).

**Tabla 5:** Recomendaciones para la detección temprana en mujeres de alto riesgo.

Recomendación
7. Se recomienda alguna de estas medidas para disminuir la probabilidad de cáncer de mama en mujeres del grupo de alto riesgo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mastectomía bilateral profiláctica</li> <li>• Ooforectomía bilateral</li> <li>• Uso de tamoxifeno o raloxifeno</li> </ul>
<i>Recomendación fuerte. Calidad de evidencia: Baja.</i>
8. Se recomienda considerar cada caso de manera individual (edad, paridad, tipo de mama) y discutir ampliamente con la mujer hasta encontrar la estrategia más adecuada.
<i>Punto de buena práctica clínica.</i>
9. Se recomienda realizar anualmente resonancia magnética con contraste en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama.
<i>Recomendación fuerte.</i>
10. Se recomienda reemplazar el uso de la resonancia magnética en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama con las pruebas de mamografía más ecografía cuando la resonancia no esté disponible o cuando hay contraindicación para realizarla (falla renal crónica severa o claustrofobia).
<i>Recomendación fuerte. Consenso formal del grupo desarrollador.</i>
11. En el grupo de mujeres de riesgo medio, se recomienda realizar tamización imagenológica anual desde los 30 años con mamografía y sustituir la RM por ecografía anual, además del examen clínico de la mama.
<i>Recomendación fuerte. Consenso formal del grupo desarrollador.</i>

Ver tablas de evidencia 4.1 a 4.29 (Anexo 4)

*Tomado de la guía práctica clínica de cáncer de mama, 2013, Ministerio de Salud de Colombia (22).*

## 2.4 Cribado, diagnóstico y clasificación

La mamografía es la piedra angular del cribado incluso aunque el acceso a tal prueba varía de manera significativa alrededor del mundo (23). Con respecto a la edad, la recomendación basada en la evidencia es fuerte para mujeres entre 50 y 69 años de edad pues se ha visto la mayor reducción de mortalidad; Se habla de una recomendación condicional para grupos de mujeres más jóvenes (10 a 49 años) y mayores (70 a 74 años) (24). La práctica anual o cada dos años de mamografía es recomendada, puede realizarse en grupos de edades a partir de 40 - 49 años hasta 70 - 74 años (19, 24). Sin embargo, la guía de práctica clínica de cáncer de mama expone que no se ha podido definir una edad superior clara hasta la cual realizar tamización (22). Además de la mamografía está recomendada la autoevaluación de mamas para cualquier edad por encima de 20 años y exploración clínica de la mama por un profesional de la salud cada tres años desde los 20 a los 40 años y anual en mayores de 40 años (19). Una situación especial en tamizaje es cuando tienen antecedentes familiares de cáncer de mama, para estos casos se recomienda resonancia magnética y mamografía anual (19,24).

El diagnóstico está determinado por examinación clínica e imágenes para ser confirmado al final por una biopsia (24); a esto se le denomina el “triple diagnóstico”(18).

- Examinación clínica: palpación bimanual de los senos y los ganglios linfáticos regionales e inspeccionar datos de metastatización lejana, principalmente en huesos, hígado y pulmón(24). Este apartado del diagnóstico funge como matriz para sospechas y diagnóstico precoz (19). Si se halla una lesión sospechosamente maligna es primordial realizar un estudio imagenológico; en menores de 35 años se recomienda ecografía (18). Por otro lado, en mayores de 35 - 40 años está indicada principalmente la mamografía(18, 19, 24).
- Imagenología: Incluye la mamografía y ecografía bilateral de las mamas y ganglios linfáticos regionales (24) La ayuda que provee la mamografía consiste en detectar más lesiones in situ que sin dicha prueba no podrían detectarse, al igual que detectar fácilmente cánceres invasivos pequeños o en estadios iniciales (23). Además de estas dos pruebas imagenológicas

se encuentra la resonancia magnética, la cual no es recomendada como prueba de rutina pero puede emplearse en los siguientes casos(24):

- Historia familiar de cáncer con mutaciones tipo BRCA
- Cáncer lobular
- alta densidad mamaria
- Sospecha de multicentricidad o varios focos.
- discrepancias entre el examen clínico y las imágenes convencionales
- implantes de seno
- no se concluye con las imágenes convencionales

Otras pruebas de imágenes que pueden usarse en casos de incertidumbre son eco-Doppler, Tomografía computarizada simple y con contraste (18). Hay nuevas pruebas que no son usadas rutinariamente pero se prevé con el tiempo un uso mucho más seguido: mamografía tridimensional, Ecografía 3D, elastografía de onda de corte y mamografía contrastada (24).

- Biopsia: El diagnóstico patológico se debe basar en una biopsia (24), ésta debe ser llevada a cabo con aguja en sacabocados (19). Debe ser obtenida siempre antes de cualquier tipo de tratamiento(24) En contraste a las biopsias, el uso de pruebas imagenológicas indicadas -como la resonancia magnética (RM)- no es suficiente para confirmar un diagnóstico debido a una especificidad deficiente -para el caso de la RM de 67%-(25); he ahí la importancia del triple diagnóstico que incluye la biopsia. En las masas palpables está indicada la aguja sacabocados (como ventaja tiene: capacidad de discriminar entre una enfermedad invasiva y un CDIS) y la aguja fina -no tan usada en estos casos-(19). En caso de ser una masa no palpable se realiza la técnica con guía ecográfica o mamográfica(19). En todos los casos se debe obtener 2 o 3 muestras a excepción de tumores

multifocales y multicéntricos en los cuales cada lesión debe ser biopsiada(24).

En cuanto a los resultados, el diagnóstico debe hacerse acorde a la clasificación de la OMS y sistema de estratificación TNM (Tumor, Ganglio linfático, Metástasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (24); además de estadificación mediante determinaciones de receptores de estrógenos (ER), progesterona (PgR) y HER2 (los tres incluidos en la estadificación TNM; Factores pronósticos); del grado tumoral mediante escalas (de Scarff-Bloom-Richardson o de Nottingham); y por último el estado de los márgenes (19).

- **Estadificación TNM:** desglosando esta estratificación se tiene la “T” que alude a el tamaño o la extensión del tumor principal; por “N” se ha referido a la diseminación del cáncer a los ganglios cercanos; Finalmente “M” implica la metastatización o no del cáncer (26).
  - **T:** TX (No puede medirse un tumor primario) T0 (no se encontró un tumor primario) T1 ( $\leq 2$  cm), T1mi ( $\leq 1$  mm), T1a ( $>1$  mm,  $\leq 5$  mm), T1b ( $>5$  mm,  $\leq 10$  mm), T1c ( $>10$  mm,  $\leq 20$  mm); T2 ( $>2$  a 5 cm); T3 ( $>5$  cm); T4 (extensión directa a pared torácica, úlcera o nódulos cutáneos, una invasión a dermis sola no clasifica como T4) (19, 26, 27).
  - **N:** NX (no se puede medir diseminación a ganglios), N0 (no hay diseminación a ganglios), N1 microscópico ( $> 0,2$  mm o más de 200 células,  $<2$  mm); N1 (1 a 3 ganglios); N2 (4 a 9 ganglios afectados); N3 ( $\geq 10$  ganglios afectados) (19,26,27).
  - **M:** MX (no se puede medir metástasis), M0 (no se ha diseminado), M1 (metástasis a distancia probada de  $\geq 0.2$  mm) (19, 26, 27).

Otra forma de representar la estadificación se puede apreciar en las siguientes tablas, 6 y 7.



**Tabla 6:** agrupación de estadificación TNM.

Estadio	Lo que significa
Estadio 0	Hay células anormales presentes pero no se han diseminado al tejido cercano. Se llama también carcinoma in situ, o CIS. El CIS no es cáncer, pero puede convertirse en cáncer.
Estadio I, Estadio II y Estadio III	Hay cáncer presente. En cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y tanto más se ha extendido en los tejidos cercanos.
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo

Tomado de *instituto nacional del cáncer* [en línea]: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

**Tabla 7:** Definición de los estadios de cáncer de mama de acuerdo al instituto nacional del cáncer. 2010

Stage	Definition
Stage 0 is carcinoma <i>in situ</i>	Tumors that have not grown beyond their site of origin and invaded the neighboring tissue. They include: <ul style="list-style-type: none"><li>- ductal carcinoma <i>in situ</i></li><li>- lobular carcinoma <i>in situ</i></li></ul>
Stage 1	Tumor size <2 cm, metastases to other organs and tissues not available
Stage 2a	Tumor <2 cm in cross-section with involvement of the lymph node or tumor from 2 to 5 cm without involvement of the axillary lymph nodes
Stage 2b	Tumor more than 5 cm in cross-section (the result of axillary lymph node research is negative for cancer cells) or tumor from 2 to 5 cm in diameter with the involvement of axillary lymph nodes
Stage 3a	Also called local spread of <i>breast cancer</i> : tumor more than 5 cm with spread to axillary lymph nodes or tumor of any size with metastases in axillary lymph nodes, which are knitted to each other or with the surrounding tissues
Stage 3b	Tumor of any size with metastases into the skin, chest wall or internal lymph nodes of the mammary gland (located below the breast inside of the chest)
Stage 3c	Tumor of any size with a more widespread metastases and involvement of more lymph nodes
Stage 4	Defined as the presence of tumors (regardless of the sizes), spread to parts of the body that are located far removed from the chest (bones, lungs, liver, brain or distant lymph nodes)

Tomado de *Indian Journal of cancer* [en línea]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20448386>

## 2.5 Tratamiento

- **Tratamiento local:**

- Cirugía: La terapia indicada es la cirugía conservadora (CC) adicionando radioterapia (RT) (24,28); la CC consiste en escisión local amplia (24). tres estudios fundamentales (NSABP-B-17; EORTC

10853; NSABP-B24) han demostrado que este esquema de tratamiento aumenta la tasa de supervivencia y disminuye la recurrencia local mamaria del cáncer (28, 29, 30, 31). Además de este esquema hubo una propuesta distinta hecha por el estudio NSABP P-1 que consistía en administrar terapia de quimioprevención con *tamoxifeno* en mujeres con riesgo alto y se comprobó una reducción del riesgo de cáncer invasivo y no invasivo en un 50%(28, 32). En el caso del estudio NSABP-B24 hubo una variación y es la adición de *tamoxifeno* de manera aleatoria vs placebo al esquema anteriormente mencionado de CC y RT, y la recurrencia a cinco años fue menor (6%) en el grupo intervenido con la terapia de quimioprevención que el grupo control (9,3%) con placebo (28, 31).

En caso tal se presente ciertas situaciones especiales está completamente indicado la mastectomía total, esos casos son los siguientes: enfermedad multicéntrica, deseo del paciente, microcalcificaciones difusas, imposibilidad de conseguir márgenes mínimos de 3 mm, imposibilidad de administrar radioterapia, relación mama-tumor desfavorable(28); radiaciones previas a la tórax anterior, inadecuada para oncoplastia de conservación de mama; y, finalmente englobando el listado de situaciones, aquellas pacientes con riesgo alto según el índice pronóstico de Van Nuys (IPVN) mostrado en la tabla 8 y tabla 9 (24, 28).

**Tabla 8:** índice pronóstico de Van Nuys modificado.

Cuadro 42-2. Índice pronóstico de Van Nuys, modificado	
Tamaño del tumor en mm	Márgenes
1. ≤15 mm	1. ≥10 mm
2. 16 a 40 mm	2. 1 a 9 mm
3. ≥41 mm	3. <1 mm
Histología	Edad
1. Tumores de bajo grado	1. > 60 años
2. Tumores de bajo grado con necrosis	2. 40 a 60 años
3. Tumores de alto grado con/sin necrosis	3. <40 años

*Tomado de: Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia (28).*

**Tabla 9:** Guía de tratamiento según IPVN modificado.

Cuadro 42-3. Guías de tratamiento según Van Nuys, modificado	
Índice pronóstico de Van Nuys (IPVN) = tamaño + márgenes + patología + edad.	
De acuerdo con el análisis de resultados en términos de recaídas se emiten las siguientes recomendaciones:	
Calificación del IPVN	Tratamiento sugerido
4 a 6	Escisión sola
7 a 9	Escisión + radioterapia
10 a 12	Mastectomía

*Tomado de: Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia (28).*

- **Radioterapia:**

La radioterapia (RT) es un tratamiento dirigido consistente en irradiar energía para eliminar células malignas de un tejido previamente delimitado (33); como función principal tiene: eliminar algún tumor restante luego de la cirugía (cualquier modelo que se haya tomado, conservadora o mastectomía) para evitar el riesgo de recurrencia(34). A este procedimiento se someten mujeres de cualquier edad y es usualmente bien tolerado. Sin embargo, en mujeres mayores (>65 años) suele decaer su uso porque según la estadística las mujeres mayores de 65 - 70 años tienen menos riesgo de recurrencia, por lo cual suele omitirse y practicar sólo la cirugía (sobre todo en mujeres con terapia endocrina y que tienen cánceres -pequeños- positivos para receptores de estrógenos -ER-, sin evidencia de diseminación en ganglios linfáticos) (33, 35, 36). Sus dosis tradicionalmente son: 45-50 Gy en total repartidos en 25 a 28 fracciones de 1.8-2 Gy(24). Los tipos de RT se dividen en función del momento en que se da y la terapia concomitante a RT, además del tipo específico de cáncer que incurra:

- RT de seno completo después de cirugía conservadora: Recomendación fuerte, la RT de seno completo reduce en un 15% el riesgo de recurrencia en 10 años y en un 4% el riesgo de mortalidad relacionado a cáncer de mama en 15 años. Agregado a esto, la radioterapia adicional (del inglés Boost RT) -dosis de 10 a 16Gy administradas en dosis únicas de 2Gy- se recomienda para reducir el riesgo de recaída en aquellos con alto riesgo de relapso (24)
- RT de seno parcial después de cirugía conservadora: Es aceptable en aquellas pacientes con riesgo leve de recaída (24)
- RT post mastectomía: Recomendada en pacientes con alto riesgo, sobre todo aquellos que en la estadificación TNM tienen T3 o T4; o incluso N1(24).
- RT regional: Consiste en la irradiación en un área mayor que la estipulada anteriormente, comprende el tórax y todos los ganglios linfáticos en esta región (ganglios más caudales cerca del surco subclavio y la base de la vena yugular) (24, 37). Pese a que la recaída de los ganglios es poco frecuente, la recomendación de RT sigue vigente en pacientes que tuvieron compromiso de éstos (24). En caso de ser paciente con los ganglios axilares resecaados la RT no sería adecuada(24). Por el contrario, se indica RT regional cuando hay biopsia de ganglio centinela positivo, pero no se realiza la resección de ganglio axilar (24).
- RT y reconstrucción de mama: Puede administrarse RT de manera inmediata luego de la cirugía reconstructiva del seno (24). Sin embargo, no está definido si luego de la RT post mastectomía está indicada la reconstrucción de la mama, del mismo modo que no está definido el método de reconstrucción óptimo. Pese a esto, con la evaluación y precaución pertinente pueden surgir buenos resultados sin importar el método de reconstrucción (38). En caso de reconstrucción autóloga de

mama se puede considerar llevarla a cabo incluso si se va a practicar RT posteriormente (39)

- RT y neoplasia intraepitelial in situ: la RT de seno completo está recomendada en mujeres con carcinoma *in situ* tratadas previamente con cirugía conservadora, pero si estas pacientes pertenecen al grupo de riesgo bajo/nulo puede ser omitida la RT (24). Por otra parte, si este mismo grupo de mujeres en lugar de cirugía conservadora sean tratadas con mastectomía no es recomendado llevar a cabo la RT post mastectomía(24)

- **Tratamiento sistémico Neoadyuvante**

- Pacientes especiales: postmenopáusicas: Los inhibidores de aromatasa (IA) y tamoxifeno para este grupo de mujeres son el tratamiento estandarizado. IA puede usarse primero, luego de dos o tres años de uso de tamoxifeno, o incluso, 5 años después del uso de tamoxifeno (24). Pese a la recomendación del uso de IA, se ha observado un beneficio limitado en la administración por más de cinco años (24). No está definido el tiempo requerido de estos medicamentos(24).
- Quimioterapia: es un tratamiento farmacológico contra el crecimiento de células cancerígenas, eliminando su capacidad para dividirse o matarlas directamente (40). Recomendada en cánceres triple negativos, cánceres HER2 positivos y aquellos con tumores luminales con alto riesgo de ser negativos (24).
  - El régimen de Antraciclina/Taxanos es el estándar para la mayoría de pacientes(24). Sin embargo, en pacientes con comorbilidad cardíaca es recomendado tratamientos sin antraciclina (41). Con respecto a los ciclos, se ha observado efectividad con 4 ciclos de quimioterapia en un grupo selecto de pacientes con bajo riesgo (24). Los ciclos (4-8) deben administrarse por 12 a 24 semanas (24).

- Terapia anti HER2: Es una terapia farmacológica dirigida contra el cáncer de seno; Trastuzumab es el medicamento de elección y es efectivo de sobremanera. debe ser implementada en todos los cánceres de mama que no tengan contraindicaciones y por obvias razones sean HER2 positivos (24).

## **2.6 Pronóstico:**

Está estimado que el pronóstico en mujeres jóvenes es mejor que en mujeres de edad avanzada (42). Esto puede estar asociado a resultados expuestos por un artículo publicado en la revista Journal of Clinical Oncology (JCO) en 2010, en la cual mujeres mayores en edad ( $\geq 80$  años) tienden a un tratamiento menos agresivo en comparación de las mujeres jóvenes, independientemente de la similitud en características del cáncer que puedan poseer ambos grupos etarios; lo cual puede estar asociado a la mayor tasa de mortalidad que encontraron los autores (43). Además de la peculiaridad del tratamiento recibido por pacientes de mayor edad también puede ser significativo que los tumores en caso de recaída o incidencia de novo en estos rangos de edad son diagnosticados en menor medida por la disminución de exámenes de cribado en estas edades ( $>70$ ) (42). Tal artículo mencionado provee otro dato significativo en el contexto del pronóstico: “En estadio I de cáncer de seno, las mujeres  $\geq 90$  años de edad en comparación con mujeres en el rango de 67 a 69 años tienen un Hazard Ratio (HR) de morir por el cáncer de 2.6 (rango: 2.0 - 3.4)” (43). Otra publicación hecha en Journal of the American Medical Association (JAMA) en 2012, encontró -luego de un seguimiento de aproximadamente 5.1 años y aplicar una regresión lineal multivariada- que la mortalidad debido al cáncer aumenta en pacientes dentro el rango de 65 a 74 años de edad comparado con pacientes menores a 65 años de edad (HR: 1,25; IC 95%: 1,01-1,54); de igual forma que la mortalidad fue mayor en pacientes mayores o iguales a 75 años de edad en comparación de aquellas menores de 65 años (HR: 1,63; IC 95%: 1,23-2,16) ( $P < 0.001$ )(44). Cambiando el contexto de mortalidad a recaída de la enfermedad, esta última tendía a aumentar con la edad en dicho estudio pero no tuvo relevancia estadísticamente significativa ya que al comparar los mismos grupos anteriormente contrastados se obtenía: con el rango de edad 65 a 74 años en comparación de  $<65$  un HR: 1,07; IC 95%: 0,91-1,25 y en el caso de  $\geq 75$  años de edad en comparación de  $< 65$  años  $P=0,06$  (44). Sin embargo, fue

conclusivo que hay asociación entre la edad y la mortalidad debido al cáncer de mama, pese a no ser clara la asociación de edad con recaída del cáncer.

Contrario a los datos suministrados anteriormente, otro estudio hecho en Inglaterra y publicado en el British Journal of Cancer (BJC) en 2011 obtuvo como resultados una relación inversamente proporcional con respecto a la edad y la mortalidad debida específicamente al cáncer de mama; entre más edad, menos muertes eran ocasionadas por cáncer de mama, es decir, más muertes eran causadas por patologías no cancerígenas. Sin embargo, acorde a lo estipulado anteriormente la supervivencia relacionada al cáncer de mama encontrada fue en decadencia en función a la edad: a mayor edad peor supervivencia (45).

Con respecto al pronóstico en función al estadio del cáncer se ha documentado mayor supervivencia en pacientes diagnosticadas con Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) o cáncer de mama invasivo estadio I en comparación de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama invasivo estadio II o mayor a II, que tienen un peor pronóstico (46).

## **CAPÍTULO III. ASOCIACIÓN ENTRE CÁNCER DE MAMA Y DEPRESIÓN Y ANSIEDAD**

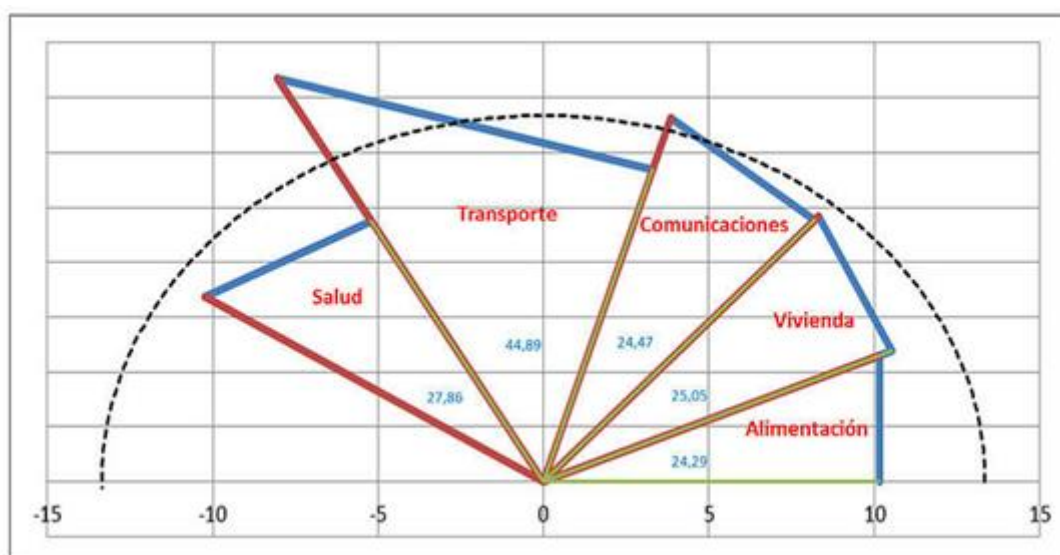
### **3.1 Impacto sociodemográfico**

Esta entidad crea un marcado impacto psicosocial en quien la padece, además, genera una alta carga económica para el sistema y para sus cuidadores, debido a los altos costos de los tratamientos y a la limitación funcional del paciente. En el ambiente social suelen aparecer tensiones, sobre todo en el núcleo familiar que se constituye como el principal apoyo de estas pacientes, el peso emocional que genera sobre los cuidadores, sumado a el aumento en los esfuerzos dirigidos al cuidado del paciente, pueden afectar la calidad de vida de los familiares (47).

Asimismo, las pacientes pueden tener obstáculos al momento de reincorporarse a la vida laboral, en ocasiones pueden ser víctimas de infravaloración por su condición, despidos sin justificación, disminución del sueldo o cambios a cargos en

condiciones inferiores, condiciones que de cierto modo impactan sobre la autoestima por la independencia propia que el empleo genera (48).

En el contexto de las cargas económicas: las pacientes poseen una carga financiera considerable teniendo en cuenta que aproximadamente 38% de 71 mujeres con cáncer de seno entrevistadas en un estudio realizado por Mesa M.L. en Bogotá en el año 2018 necesitaron de préstamos bancarios para responder a los gastos acarreados por su enfermedad. Entre estos, las mayores cargas -en ese orden- fueron presentadas por transporte, salud, vivienda, comunicaciones y alimentación como se puede observar en el Gráfico 1. Adicional a esto se genera un conflicto familiar relacionado a esta carga económica que se encuentra en incremento paulatino, este conflicto se presentó en 44% de las pacientes. También, se encontró un elevado riesgo a entrar en el grupo de desempleadas lo cual es algo importante a considerar; como lo es, asimismo, la consecuencia de esto último: recurrir a trabajos informales. Por otro desenlace no deseado se tiene que el 19% del costo es asumido por ella misma, el 35,2% por el esposo y 32% por el esposo y familia; es decir, aproximadamente 67,2% es asumido por el núcleo familiar. Como consecuencia de todo el problema mencionado las mujeres afectadas y sus familiares adquieren deudas que en promedio llegan a los 2 millones de pesos colombianos, gastado en transporte sobre todo (49).



**Gráfico 2.** gráfica representativa de las cargas principales de las mujeres con cáncer de seno. Carga financiera familiar asociada al cuidado de la mujer con cáncer de mama. Mesa M.L. 2018.



### **3.2 Asociación de trastornos depresivos en pacientes con cáncer de mama en la literatura**

También, se evidencia que, los tratamientos para esta enfermedad producen alteraciones físicas que la mujer debe afrontar. Los cambios en la imagen de una paciente mastectomizada, comúnmente afectan su autoestima por tratarse de una situación que guarda relación con su feminidad, la pérdida de cabello como uno de los efectos adversos común del tratamiento con quimioterapia suele afectar también la autoimagen. Muchas mujeres no logran asimilar el cambio, lo que genera frustración y un problema emocional persistente en ellas. Otras alteraciones físicas como cicatrices o linfedema posterior a cirugía pueden generar molestias constantes (48). En cuanto a los efectos directos causados por otros tratamientos como el tamoxifeno, utilizado en la terapia hormonal de estos pacientes, no se ha encontrado una relación directa, un estudio de cohorte que incluyó 12000 pacientes con cáncer de mama en busca de una asociación entre los niveles séricos y efectos adversos como aumento de peso, toxicidad y ansiedad y depresión, no hubo asociación con los trastornos psiquiátricos (50).

Un estudio de corte transversal que evaluó la relación entre la función sexual y los trastornos de depresión en mujeres con cáncer de mama después de recibir tratamiento, mostró una prevalencia 61 % de disfunción sexual y varias de ellas, 33% tuvieron puntajes para la subescala de depresión de la HADS y un 69% para la subescala de ansiedad, hubo relación significativa entre la disfunción sexual y la depresión evaluada a través de la escala HADS, mostrando una relación entre este factor y la aparición de depresión en ese grupo de paciente (51).

Por otra parte existe una afección emocional directa generada al recibir el diagnóstico de cáncer, normalmente los pacientes tienen una percepción negativa acerca de la enfermedad y su tratamiento, lo común es que las personas asocian el cáncer con muerte y tratamiento oncológico como algo aterrador pero que es necesario, es común entonces encontrar reacciones ansiedad, temor, sufrimiento, desesperanza o tristeza ante el diagnóstico de la enfermedad (52). Adicionalmente se ha evidenciado que en pacientes curadas persiste el miedo a recidivas, se han encontrado síntomas postraumáticos como una secuela después de la recuperación (53).

El componente emocional del cáncer toma entonces un papel principal entre las afecciones que este genera. Los trastornos psiquiátricos, entre ellos, la depresión y la ansiedad pueden aparecer como comorbilidades y complicaciones de la enfermedad base. La depresión en estos pacientes se asocia a una peor calidad de vida, dificultad para el manejo, pobre adherencia al tratamiento y aumento de las hospitalizaciones además causa pérdida del placer y aumento del dolor (54).

En el contexto actual cabe mencionar la pandemia por SARS-CoV-2, a partir de la cual se han generado distintas investigaciones, varias de estas buscan estimar el impacto de la enfermedad en los pacientes oncológicos, dos estudios de corte transversal publicados en septiembre de este año en evaluaron la presencia de trastornos de ansiedad y depresión durante la pandemia, así como el estrés mental. La prevalencia de depresión mostró valores del 29.7% y 62% en los dos estudios, mientras que la ansiedad tuvo menos variación con porcentajes de 69.2% y 67%, evaluados con la escala hospitalaria de depresión y ansiedad. Distintos factores se encuentran relacionados significativamente con estos trastornos psiquiátricos en los pacientes con cáncer durante la pandemia, incluidos el apoyo familiar, el dolor, y la astenia. En uno de los estudios la mayoría de pacientes expresaron preocupación por ser infectados (90%) o que sus familiares se infectaran (85%), y por la progresión de la enfermedad por retrasos en el tratamiento (95%) (55,56).

Por otra parte, en el contexto del riesgo de mortalidad, se ha estudiado cómo influye la presencia de trastornos mentales, específicamente depresión y ansiedad, y el tratamiento respectivo de dichos trastornos con el riesgo de mortalidad en pacientes diagnosticados con cáncer de mama. Un estudio que tuvo lugar en Corea y fue realizado con 124,381 pacientes diagnosticados con cáncer de mama entre 2007 y 2014 determinó una prevalencia de depresión, ansiedad y comorbilidad de depresión con ansiedad de 7868 (6.3%), 13,525 (10.9%), y 3194 (2.6%) respectivamente; a su vez, se encontró un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ambos trastornos psicoafectivos con un HR de 1.38 (IC 95% 1.24–1.54), seguido por la depresión y la ansiedad como trastornos independientes con HR de 1.264 (IC 95% 1.178–1.357) y de 1.147 (IC 95% 1.081–1.216) respectivamente, lo cual permitiría pensar en las consecuencias ominosas que puede significar la comorbilidad de estos trastornos afectivos con el cáncer de mama. Además, sobre el tratamiento antidepressivo, se llegó a observar una clara disminución en el riesgo

de mortalidad en aquellos pacientes diagnosticados con cáncer de mama que padecían de depresión y tenían un régimen terapéutico con antidepresivos. El riesgo siguió siendo superior con la presencia de depresión, pues en aquellos pacientes con depresión y sin tratamiento de esta, el riesgo de mortalidad fue 2.40 veces (IC 95% 1.85–3.11) más alto, mientras que en los pacientes con depresión y tratamiento fue 1.31 veces (IC 95% 1.21–1.42) más alto que aquellos sin depresión (57). Estos datos evidencian la importancia de reconocer dichos trastornos en pacientes diagnosticados con cáncer de mama y someterlos a un manejo farmacológico óptimo de manera oportuna.

**Tabla 10.** Prevalencias de los trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer de mama según la literatura.

<b>Autores</b>	<b>N° de pacientes</b>	<b>Diseño del estudio</b>	<b>% Depresión/ síntomas depresivos</b>	<b>% Ansiedad/ síntomas de ansiedad</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Escalas aplicadas</b>
Burgess, C; Cornelius, V; Love, S (58).	222	Estudio de cohorte	Depresión, ansiedad, o ambas 50% a un año, 25% en el segundo, tercero y cuarto año. 15% en el quinto año de diagnóstico	-	-	SCID
Maass, S. W. M. C.; Roorda, C.; Berendsen, A. J. (59).	17 estudios (12,499 pacientes)	Revisión sistemática	9,4% a 66,1%	17,9% a 33,3%	-	CES-D, BDI, HADS, STAI.
Martha Carolina Valderrama Rios, Ricardo Sánchez Pedraza (60).	107	Corte transversal	25,20%	84,10%	Quimioterapia, radioterapia	HADS and FACIT-B scales
T. Adamakido, A. Papadopoulou, O.D. Govina, M. Mantzorou, P. Apostolara, M. Drakopoulou, A. Mantoudi, T. Konstantinidis, C. Tsiou (61).	150	Corte transversal	34%	-	Quimioterapia	Distress Thermometer and Problem List, HADS, EORTC QLQ-C30 (version 3.0)
Letaief-Ksontini F, Zenzri Y, Yahyaoui Y, Gabsi A, Mokrani A, Meddeb K, et al (55).	91	Corte transversal	29.7%	69.2%	-	HADS
N. Naqos, M. Khouchani (56).	123	Corte transversal	54%	62%	Quimioterapia	HADS y ESAS
X. HE, W.K.W. SO, K.C. CHOI, L. LI, W. ZHAO, M. ZHANG (62).	372	Corte transversal	93.3% ( síntomas depresivos)	-	Quimioterapia	BFI-C, PSQI, PHQ-9, FACT-B.
Thakur, Monika; Gupta, Bandna; Kumar, Rohitash; et ál (63).	102	Corte transversal	47,05%	-	-	MINI, HAM-D
Pilevarzadeh, Motahare; Amirshahi, Mehrbanoo; Afsargharehbagh, Roghaiyeh; et ál (64).	72 estudios (40000 pacientes)	Revision sistemática	32,20%	-	-	-

Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, Fradelos EC (65).	152 Corte transversal	38,20%	32.2%	Quimioterapia, radioterapia	PHQ-2 y GAD-2
R Puigpinós-Riera, A Graells-Sans, G Serral, X Contente, X Bargalló, M Domènech, M Espinosa-Bravo, J Grau, F Macià, R Manzanera, M Pla, M J Quintana, M Sala, E Vidal (66).	2235 Cohorte	10%	48,60%	-	HADS
Park EM, Gelber S, Rosenberg SM, Seah DSE, Schapira L, Come SE, Partridge AH (67).	54 Corte transversal	20%	44%	-	HADS
E. Shim EJ, Lee JW, Cho J, Jung HK, Kim NH, Lee JE, et al (57).	124,381 Corte transversal	10.9%	6.3%	-	CIE-10
Hege Hovd Faye-Schjøll, Inger Schou-Bredal (68)	367 Corte transversal	9.6%	26.3%	-	HADS y LOT-R

*Elaborado por los autores.*

*Significado de las siglas:* **SCID** (Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del DSM); **CES-D** (Center for Epidemiological Studies–depression Scale); **BDI** (Inventario de Depresión de Beck); **HADS** (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria); **STAI** (Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo: Manual); **FACT-B** (Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast Cancer); **DT** and **PL** (Termómetro de distrés y lista de problemas); **EORTC QLQ-C30** (Cuestionario de calidad de vida core 30 de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer); **ESAS** (El Sistema de Evaluación de Síntomas de Edmonton); **BFI-C** (Inventario breve de fatiga versión china); **PSQI** (El Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh); **PHQ-9** (Cuestionario sobre la salud del paciente-9 - de depresión); **HAM-D** (Escala de Depresión de Hamilton); **PHQ-2** (Cuestionario sobre la salud del paciente-2); **GAD-2** (cuestionario del Trastorno de Ansiedad Generalizada de 2 ítems); **CIE-10** (Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición); **LOT-R** (Life Orientation Test-Revised)

Se aprecia en la tabla 10 la revisión de la literatura sobre la asociación entre el diagnóstico de trastornos psicoafectivos tales como depresión y ansiedad, además de síntomas depresivos y síntomas de ansiedad con el cáncer de mama, con datos como prevalencia y escalas utilizadas. Fueron encontrados 28 estudios, entre estos, 14 se hallaron pertinentes y completos, en los cuales se diagnosticaron desórdenes afectivos con 18 tipos de escalas validadas. Se puede apreciar la depresión como patología diagnosticada posterior al cáncer de mama con un rango de prevalencia desde 9,64% hasta 66,1% en 13 estudios realizados, mientras que los síntomas depresivos sin el diagnóstico de trastorno depresivo mayor se evidenciaron en una corte transversal con prevalencia de 93,3%; por otra parte, la ansiedad encontrada en pacientes de 10 estudios osciló con prevalencia entre 6,3% y 84,1% (55-68).

## CONCLUSIONES

Con base en la literatura consultada se puede concluir que los trastornos de ansiedad y depresión son frecuentes en los pacientes con cáncer de mama, diversos factores tanto sociales, culturales, económicos y emocionales, así como los clínicos dados por la enfermedad y su tratamiento pueden estar relacionados con estas afecciones en pacientes oncológicos. Diversos estudios y publicaciones revisadas pueden servir como un soporte teórico para describir cómo estos factores influyen en la aparición de comorbilidades psiquiátricas en las pacientes con cáncer, así como la prevalencia de estos, la que varía dependiendo de las escalas utilizadas para evaluar el trastorno, las poblaciones y los tipos de estudios revisados.

Se logró encontrar que estas pacientes tienen una gran carga social y afrontan dificultades en las relaciones familiares y laborales, frecuentemente el padecimiento de esta enfermedad genera un grado de discapacidad y limita la vida laboral, sumado a esto, la carga económica en estas pacientes es evidente en nuestro medio con estudios que indican que un porcentaje considerable del grupo estudiado presentan dificultades a la hora de financiar sus necesidades, hasta el punto de requerir auxilio económico a través de préstamos bancarios, otro grupo de ellas con desempleo aumentando el problema económico y constituyendo una carga para la familia en cuanto al soporte y apoyo la paciente con cáncer. Estos factores pueden contribuir a un aumento del estrés psicológico impactando en su salud mental y constituyendo un factor que predispone a los trastornos psiquiátricos.

La afección emocional de estas pacientes es importante y puede estar dada por varias situaciones a lo largo de la historia natural de la enfermedad, desde el momento del diagnóstico se genera un estrés emocional que según la literatura puede estar dado por la percepción social sobre la sobre el cáncer, sus tratamientos y pronóstico, el impacto psicológico durante el tratamiento está dado principalmente por los cambios en la imagen personal de las pacientes que logra afectar el autoestima de estas y no por un efecto directo de los tratamientos, no se encontró en la revisión de la literatura evidencia acerca de un tratamiento para el cáncer de mama que tenga asociación directa con la aparición de trastornos psiquiátricos

como un efecto adverso. Adicionalmente se encontró en la evidencia que incluso después de estar curadas del cáncer persiste la afectación emocional y psicológica.

En el contexto actual se encontró que la pandemia por SARS-CoV-2, ha sido otro factor asociado con la aparición de los trastornos psiquiátricos en pacientes con cáncer, estudios publicados recientemente muestran altas prevalencias de depresión y ansiedad en pacientes con cáncer durante la pandemia. Varios factores como el apoyo familiar, el dolor, y la astenia, se vieron relacionados a esto, también se evidencia como varios de los pacientes muestran preocupación por ser infectados o que sus familiares se infecten y adicionalmente temor a la progresión de la enfermedad por retrasos en el tratamiento. Hay que mencionar que la pandemia sigue en curso y que este comportamiento puede verse afectado por las fases de la misma, otros estudios posteriores podrían mostrar un cambio en la prevalencia y el advenimiento de tratamientos o una vacuna podría alterar los resultados. Es importante reconocer la afección psicológica durante la pandemia y sugerir estudios adicionales de la situación.

Otros factores más específicos como la disfunción sexual en estas pacientes también se encontró asociada con los trastornos psiquiátricos, sin embargo, no se encontró si el impacto de la disfunción es directo sobre la imagen y percepción de la paciente afectando emocionalmente, un problema relacionado con la relación de pareja o una combinación de ambos factores. De igual manera, aunque haya una asociación no es suficiente la evidencia para extrapolarlo a la mayoría de las pacientes con cáncer. Estudios adicionales en el medio y con muestras poblacionales mayores podrían realizarse en busca de indagar el impacto de la disfunción sexual en estas pacientes con mayor profundidad.

Por último, se plantea la importancia de reconocer los trastornos de ansiedad y depresión en pacientes diagnosticados con cáncer de mama y someterlos a un manejo farmacológico óptimo de manera oportuna, esto basado en la evidencia que sugiere el aumento de la mortalidad en pacientes con los trastornos psiquiátricos como comorbilidades que no son manejadas. Aunque en la literatura no hay mucha evidencia acerca del impacto del tratamiento de los trastornos psiquiátricos en estos pacientes, estudios posteriores pueden ser pertinentes para evaluar el beneficio de

este comparado con otras alternativas terapéuticas o el abordaje sin manejo psiquiátrico.

## RECOMENDACIONES

Al recopilar la información se presentaron limitaciones al momento de encontrar estudios que evaluaran exactamente la relación entre los trastornos de ansiedad y depresión en los pacientes con cáncer de mama, como se puede evidenciar en la Tabla 10, algunos de los estudios encontrados no evaluaban los dos trastornos, en su lugar se limitaban a la evaluación de uno de los trastornos, se plantea entonces que futuros estudios deberían incluir los dos trastornos ya que se ha mostrado que ambos pueden estar presentes en este grupo de pacientes, y en términos de evaluación las escalas utilizadas normalmente permiten evaluar las dos condiciones a la vez, de ese modo, es pertinente y posible hacer una evaluación conjunta siempre y cuando no vaya en contra de los objetivos planteados para la investigación.

Otro aspecto a considerar es la variación en los resultados propuestos por los estudios recopilados, pues aunque algunos de los estos sugieren que evalúan prevalencia del trastorno psiquiátrico, otros se refieren a síntomas depresivos o puntajes alterados en las escalas de valoración, esto podría afectar la interpretación de los resultados, aunque en términos generales la evaluación se orienta a la identificación del trastorno psiquiátrico los pacientes con cáncer. Adicionalmente, aunque la mayoría de los estudios presentaron escalas comunes de valoración, si hubo una variación acorde a los aspectos específicos adicionales que se evaluaron en los estos, se debe considerar el uso de diferentes escalas como un factor que influye en la variación de las prevalencias encontradas.

Por otra parte se debe considerar que no se incluyó un sólo tipo/diseño de estudios de investigación en la búsqueda de la literatura realizada, esto también pudo influir en la variación de las prevalencias de los trastornos psiquiátricos, y se relaciona con los tamaños de muestra específicos de algunos de estos, que aunque en algunos pudo ser pequeña o poco representativa, la pertinencia del factor evaluado motivó a la inclusión de estos, se sugiere entonces futuros estudios con tamaños de muestra más representativos con el fin de evaluar que evalúen estos factores específicos.

Por último, es pertinente mencionar que las poblaciones son diferentes en su mayoría a las locales, y esto puede limitar la extrapolabilidad de los resultados, sin embargo, ante las pocas publicaciones locales se optó por hacer una inclusión de todos estos estudios, se hace evidente una carencia de publicaciones locales que evalúen los trastornos psiquiátricos en pacientes con cáncer y se abre pie a futuras investigaciones.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Martínez VM. Cáncer de Mama y Cuello Uterino. *Inf Even* [Internet]. 2018;03:1–14. Available from: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/CÁNCER DE MAMA Y CUELLO UTERINO SEMESTRE I 2018.pdf>
3. Acuña Lizbeth; Fuentes, Juan Camilo; Ramirez, Paula Ximena; Gil, Ana Milena; Castillo, Julieth; Castillo A. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2017. *Cuenta alto costo* [Internet]. 2018;1(1):112 p. Available from: [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Situacion\\_cancer\\_pediatrico\\_Colombia\\_2017.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Situacion_cancer_pediatrico_Colombia_2017.pdf)
4. OMS. Prevención del suicidio un instrumento en el trabajo. Organización Mundial la Salud [Internet]. 2006;16. Available from: [https://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/resource\\_work\\_spanish.pdf](https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/resource_work_spanish.pdf)
5. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):160–74.
6. Pousa V, Miguelepanaz A, Hernández M, Ángel M, Torres G. Depresión y cáncer : una revisión orientada a la práctica clínica. *Rev Colomb Cancerol.* 2015;19(3):166–72.
7. Black DW, Andreasen NC. Texto introductorio de psiquiatría. Editorial El Manual Moderno; 2015. 774 p.
8. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Nov 02]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial->

- treatment?search=depresi%C3%B3n%20mayor&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1
9. Gelenberg AJ, Marlene Freeman CP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 02]. Available from: [http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic\\_7.aspx](http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx).
  10. Palacio Acosta CA, Toro Greiffenstein RJ, Yepes Roldán LE, Corporación para Investigaciones Biológicas. CIB. Fundamentos de medicina: Psiquiatría. Corporación para investigaciones biológicas; 2010.
  11. Baldwin D. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis [Internet]. UpToDate. [cited 2 November 2020]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=ansiedad&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/generalized-anxiety-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=ansiedad&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
  12. Carmen Terol-Cantero M, Cabrera-Perona V, Martín-Aragón M. Revisión de estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *An Psicol.* 2015;31(2):494–503.
  13. Rico JL, Restrepo M, Molina M. Adaptación Y Validación De La Escala Hospitalaria De Ansiedad Y Depresión (HAD) En Una Muestra De Pacientes Con Cáncer Del Instituto Nacional De Cancerología De Colombia. *Av en Medición.* 2005;3:73–86.
  14. Moore KL, Dailey AF, Agur AMR. MOORE Anatomía con orientación clínica. Vol. 53, Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. 2013. 551,554
  15. Ross MH, Pawlina W. *Histología Texto y Atlas. Histología, texto y atlas.* 2015.
  16. World Health Organization|International Agency for Research on Cancer-Global Cancer Observatory. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages. *Int Agency Res Cancer, WHO* [Internet]. 2018;876:1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>

17. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de mama en las Américas. *J Chem Inf Model.* 2012;53:160.
18. Lecuona M. Medicina general. Diagnóstico en oncología. 1st ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling.* Ciudad de México: ELSEVIER; 2014. 376 p.
19. Govindan R, Morgensztern D. *Manual Washington de Oncología.* 3rd ed. Govindan R, Morgensztern D, editors. Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
20. Dickler MN, Norton L. The MORE trial: multiple outcomes for raloxifene evaluation--breast cancer as a secondary end point: implications for prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences [Internet].* 2001 Dec;949:134–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11795345>
21. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of the American Medical Association.* 2003 Jun 25;289(24):3243–53.
22. Instituto Nacional de Cancerología. *Guía de Práctica Clínica de Cancer de Mama versión completa.* 2013;
23. McGuire S. *World Cancer Report 2014.* Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr.* 2016;7(2):418–9.
24. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194–220
25. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, Debruhl N, Harms S, Heywang-köbrunner SH, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Breast Prior to Biopsy. *Magn Reson Imaging.* 2004;292(22):2735–42.
26. Instituto Nacional del Cáncer. *Estadificación del cáncer. Estadificación del cáncer.* 2015.
27. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290–303.

28. García MG, Rodríguez OGA, Gómez JH. Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 1st ed. García MG, Rodríguez OGA, Gómez JH, editors. El Manual Moderno; 2016.
29. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B- 17. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):441–52.
30. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: Ten-year results of european organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853 - A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3381–7.
31. Shoker B. Tamoxifen treatment for DCIS - NSABP B-24 trial. *Breast Cancer Res.* 1999;1(1):15–8.
32. King M-C, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and Breast Cancer Incidence. *Jama-Journal Am Med Assoc.* 2014;286(18):2251–6.
33. Mitin T, Loeffler JS VS. Radiation therapy techniques in cancer treatment. [Internet]. Uptodate Waltham, Massachusetts. 2019.
34. Pierce LJ. Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer. *UpToDate.* 2015;1–26.
35. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382–7.
36. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16(3):266–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>
37. Offersen B V., Boersma LJ, Kirkove C, Hol S, Aznar MC, Sola AB, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1 [Internet]. Vol. 118,

- Radiotherapy and Oncology. 2016. p. 205–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630428>
38. Jackowe DJ, Parsa FD. Options in reconstructing the irradiated breast [Internet]. Vol. 123, Plastic and Reconstructive Surgery. 2009 [cited 2019 Nov 25]. p. 1129–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626353>
  39. Kelley BP, Ahmed R, Kidwell KM, Kozlow JH, Chung KC, Momoh AO. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiotherapy: Are current practices ideal? [Internet]. Vol. 21, Annals of Surgical Oncology. 2014. p. 1732–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473643>
  40. Instituto Nacional del Cáncer. Definition of chemotherapy - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute NCI Dictionary of Cancer Terms [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/chemotherapy>
  41. McGowan J V., Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Feb 1;31(1):63–75.
  42. Kimmick G, Seo PH, Wildiers H. Overview of the approach to early breast cancer in older women - UpToDate. Up To Date [Internet]. 2019;37. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-early-breast-cancer-in-older-women?search=radioterapia para el cáncer de mama&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H2804262766](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-approach-to-early-breast-cancer-in-older-women?search=radioterapia+para+el+cáncer+de+mama&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H2804262766)
  43. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: Tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol [Internet]. 2010; 28(12):2038–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308658>
  44. Van De Water W, Markopoulos C, Van De Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. JAMA - J Am Med Assoc. 2012;

45. Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Li D, Silliman RA, McCarthy EP. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 29(12):1570–7.
46. Ali AMG, Greenberg D, Wishart GC, Pharoah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. *Br J Cancer*. 2011 Feb 15;104(4):564–70.
47. Geng H mei, Chuang D mei, Yang F, Yang Y, Liu W min, Liu L hui, et al. Prevalence and determinants of depression in caregivers of cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2018;97(39).
48. Vivar CG. Impacto psicosocial del cáncer de mama en la etapa de larga supervivencia: propuesta de un plan de cuidados integral para supervivientes. *Atención Primaria*. 2012;44(5):288–92.
49. Pedreros LM. Carga financiera familiar asociada al cuidado de la mujer con cáncer de mama Carga financiera familiar asociada al cuidado de la mujer con cáncer de mama Mónica Liliana Mesa Pedreros. 2018;1:111.
50. Ferreira A, Paci A, Di Meglio A, André F, Everhard S, Martin A, et al. Impact of tamoxifen (TAM) serum concentration on side effects among premenopausal patients (pts) with early breast cancer (BC) in the prospective multicenter CANTO cohort. *Abstr B ESMO Breast Cancer 2019 02-04 May 2019, Berlin, Ger*. 2019;30:iii29.
51. Al Hassanin SA, Alsirafy S, Simon H, Viguier J, Ganem GM, Touboul C, et al. Sexual functioning and depression among Egyptian breast cancer patients following surgery and neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. 2018;
52. Palacios-Espinosa X, Zani B. Representaciones sociales del cáncer y de la quimioterapia en pacientes oncológicos \* Social representations of cancer and chemotherapy in cancer patients. *Rev Divers -Perspectivas En Psicol*. 2014;10(2):1794–9998.
53. Amir M, Ramati A. Post-traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: A preliminary research. *J Anxiety Disord*. 2002;16(2):191–206.
54. Breitbart W, Dickerman AL. Assessment and management of depression in palliative care. *UpToDate*. 2019;52:1–32.
55. Letaief-Ksontini F, Zenzri Y, Yahyaoui Y, Gabsi A, Mokrani A, Meddeb K, et al. 1573P Anxiety and depression in cancer patients during the COVID-19

- pandemic: A single-centre study. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Sep;31:S957–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506327/>
56. Naqos N, Khouchani M. 1774P The study of physical and mental distress among cancer patients during the COVID-19 epidemic. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Sep;31:S1028–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7506413/>
57. Shim EJ, Lee JW, Cho J, Jung HK, Kim NH, Lee JE, et al. Association of depression and anxiety disorder with the risk of mortality in breast cancer: A National Health Insurance Service study in Korea. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020 Jan 1;179(2):491–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673880/>
58. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: Five year observational cohort study. *Br Med J* [Internet]. 2005 Mar 26;330(7493):702–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15695497/>
59. Maass SWMC, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PFM, De Bock GH. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. *Maturitas* [Internet]. 2015 Sep 1;82(1):100–8. Available from: <http://www.maturitas.org/article/S0378512215006507/fulltext>
60. Valderrama Rios MC, Sánchez Pedraza R. Anxiety and Depression Disorders in Relation to the Quality of Life of Breast Cancer Patients with Locally Advanced or Disseminated Stage. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2018 Oct 1;47(4):211–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30286843/a>
61. Adamakidou T, Papadopoulou A, Govina OD, Mantzorou M, Apostolara P, Drakopoulou M, et al. Exploring anxiety, depression and quality of life of ambulatory cancer patients during chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Oct;30:v829–30.
62. He X, So WKW, Choi KC, Li L, Zhao W, Zhang M. Symptom cluster of fatigue, sleep disturbance and depression and its impact on quality of life among Chinese breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A cross-sectional study. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Oct 1;30:v840. Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753419602486/fulltext>

63. Thakur M, Gupta B, Kumar R, Mishra A, Gupta S, Kar S. Depression among women diagnosed with breast cancer: A study from North India. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1;40(3):347. Available from: <http://www.ijmpo.org/text.asp?2019/40/3/347/272262>
64. Pilevarzadeh M, Amirshahi M, Afsargharehbagh R, Rafiemanesh H, Hashemi SM, Balouchi A. Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019 Aug 15;176(3):519–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31087199/>
65. Tsaras K, Papathanasiou I V., Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: Prevalence and associated factors. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2018 Jun 1;19(6):1661–9. Available from: </pmc/articles/PMC6103579/?report=abstract>
66. Puigpinós-Riera R, Graells-Sans A, Serral G, Continente X, Bargalló X, Domènech M, et al. Anxiety and depression in women with breast cancer: Social and clinical determinants and influence of the social network and social support (DAMA cohort). *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2018 Aug 1;55:123–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29940418/>
67. Park EM, Gelber S, Rosenberg SM, Seah DSE, Schapira L, Come SE, et al. Anxiety and Depression in Young Women With Metastatic Breast Cancer: A Cross-Sectional Study. *Psychosomatics* [Internet]. 2018 May 1;59(3):251–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29525523/>
68. Faye-Schjøll HH, Schou-Bredal I. Pessimism predicts anxiety and depression in breast cancer survivors: A 5-year follow-up study. *Psychooncology* [Internet]. 2019 Jun 1;28(6):1314–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950120/>