

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Implementación y evaluación de un programa de actividad física
aeróbica moderada para mujeres sobrevivientes de cáncer de mama
del estado de Sonora



TESIS

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta

Ana Victoria Molina Zatarain

Hermosillo, Sonora

Enero de 2019

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess



El presente trabajo de tesis de Maestría en Ciencias de la Salud titulado “Implementación y evaluación de un programa de actividad física aeróbica moderada para mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (CaMa) del estado de Sonora” fue desarrollado por la LCN Ana Victoria Molina Zatarain y estuvo bajo la Dirección de la Dra. Aracely Angulo Molina. Esta tesis es el primer producto de posgrado de la Coordinación de Actividad Física y Deporte del Programa de Acompañamiento (PDA) para Pacientes con Diagnóstico y Sobrevivientes de CaMa de la Universidad de Sonora. El proyecto contó con la aprobación del Coordinador General del PDA y Líder de Investigación, Dr. Carlos Arturo Velázquez Contreras. Para el financiamiento se contó con el apoyo del Laboratorio de Investigación en Cáncer del Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora y el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos. Ana victoria fue apoyada con la beca del CONACYT por un periodo de 2 años. Su CVU es 785856. El proyecto cuenta con el aval del Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Sonora.

DEDICATORIA

El presente trabajo realizado quiero dedicarlo a mi familia en primera instancia, mi madre María Isaura Zatarain Moreno y mi padre Marco Antonio Molina Castillo quienes me apoyaron de manera incondicional en este proyecto. Ellos son testigos del esfuerzo, dedicación, y empeño invertido en este proyecto.

Comparto este logro con ellos, el título de maestría lo llevo yo, pero el proceso de vivir y estudiar una maestría de manera exitosa lo llevamos todos los aquí presentes y todos los involucrados en este proyecto tan demandante, tan retador, pero tan gratificante.

Una dedicatoria especial a las pacientes del Programa de Acompañamiento, comentarles que todo mi esfuerzo, y dedicación fue con la intención de poder brindarles apoyo, de poder encontrar una mejor manera de ayudarlas y aportarles a la sociedad mayor conocimiento del tema que nos atañe. Agradecerles su participación, su cariño, y su ejemplo.

“Nuestra mayor gloria no está en nunca caer, sino en levantarse cada vez que caemos”

– Confucio

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios nuestro señor el regalo que nos da llamado “hoy”, sin sus bendiciones nada de esto podría ser posible.

Agradezco a CONACYT por el apoyo de beca otorgado, a la Universidad de Sonora por haberme aceptado en el programa de maestría en Ciencias de la Salud, por su apoyo al facilitar su infraestructura, instalaciones, material bibliográfico, su personal capacitado y profesional siempre dispuesto y atento a apoyarnos. Con orgullo puedo presumir ser alumna de maestría en esta institución, a la cual le tengo un enorme respeto y un gran cariño.

A la Dra. Aracely Angulo Molina por todo su apoyo en este largo e intenso viaje, sin su apoyo, asesoría y labor de guía este proyecto tendría un resultado completamente diferente. Agradezco su tiempo y conocimiento invertido en mí y en este proyecto, su paciencia y comprensión. Esto fue un trabajo en equipo en el cual le aprendí liderazgo, ejemplo, y experiencia, me hizo crecer como profesionista.

A mis compañeros Humberto Jordan Martínez y Jesús Rafael Ríos, quien sin su apoyo este proyecto no podría haber empezado y terminado con éxito, les agradezco el tiempo y las ganas invertidas y por siempre confiar en mí. En general gracias a todos los que pusieron su granito de arena en este proyecto.

A mis pacientes del Programa de Acompañamiento, quien a final de cuenta ellas son lo más importante en toda esta travesía, este proyecto se inspira y se basa en apoyarlas a ellas, en ver como nosotros como profesionistas podemos usar nuestro tiempo, nuestros recursos, nuestra energía en brindar soluciones reales, tangibles, medibles y al alcance de todos para poder ayudar a que su salud y su calidad de vida mejore. Su disposición y su fortaleza son un ejemplo de vida, una inspiración para mí como personas, espero haber estado a la altura del proyecto y se quedan con mi compromiso de seguir preparándome en busca de brindar soluciones y mejorías.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
OBJETIVOS.....	ix
Objetivo General.....	ix
Objetivos Particulares.....	ix
RESUMEN.....	X
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	3
Cáncer de mama.....	3
Generalidades.....	3
Cirugía.....	4
Radioterapia.....	5
Quimioterapia.....	6
Incidencia y mortalidad del cáncer de mama.....	7
Riesgo de recidiva.....	9
Obesidad y cáncer de mama.....	10
Mecanismos de la obesidad en el desarrollo del cáncer de mama.....	12
Eje insulina/factor de crecimiento insulínico (IGF) tipo 1.....	16
Esteroides sexuales.....	17
Adiponectina-leptina.....	18
IL-1, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α).....	19
Factores modificables en cáncer de mama: Actividad física y dieta.....	20
Programa de Navegación en cáncer de mama.....	24
MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
Diseño del estudio.....	26
Participantes.....	26
Reclutamiento.....	26

Criterios de Inclusión y Exclusión.....	27
Intervención: Actividad Física Moderada	27
Variables e Instrumentos.....	28
Entrevista y Evaluaciones.....	28
Primera cita.....	28
Segunda cita.....	29
A: Antropometría.....	29
B: Análisis Bioquímicos.....	30
C: Historia Clínica.....	32
D: Análisis Dietético Nutricional.....	32
Pruebas Físicas.....	33
Adherencia al Programa de Actividad Física.....	39
Análisis de Datos.....	39
RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	40
Antropometría.....	45
Composición corporal.....	49
Análisis nutricional.....	54
Ingesta de vitaminas y minerales antes y después del PAF.....	60
Pruebas físicas.....	64
Análisis bioquímico.....	70
Estrógenos totales y estradiol.....	76
CONCLUSIONES.....	79
BIBLIOGRAFÍA.....	81
ANEXOS.....	94

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
I Características de la población.....	42
II Valores antropométricos de las pacientes sobrevivientes de CaMa.....	48
III Valores antropométricos de las mujeres sobrevivientes de CaMa antes y después del PAF.....	50
IV Composición corporal basal de la muestra inicial.....	50
V Composición corporal antes y después del programa de actividad física.....	52
VI Ingesta de macro y micronutrientes de la muestra inicial.....	55
VII Análisis comparativo de las kcal consumidas y de los macronutrientes en gramos antes y después del PAF.....	57
VIII Comparación de los valores de vitaminas liposolubles antes y después del PAF.....	61
IX Comparación de los valores de vitaminas hidrosolubles antes y después del PAF.....	61
X Concentración de minerales en la dieta según el recordatorio de 24 horas antes y después del PAF.....	63
XI Descripción de las pruebas físicas basales del total de participantes.....	65
XII Análisis comparativo de las pruebas físicas antes y después del PAF.....	68
XIII Valores bioquímicos basales de la muestra inicial.....	70
XIV Análisis comparativo bioquímico antes y después del PAF.....	72
X Valores de marcadores hormonales basales (estrógenos totales y estradiol) de la muestra inicial.....	76
XVI Análisis comparativo de marcadores hormonales antes y después del PAF...	76

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	El papel de la obesidad en la formación del cáncer.....	14
2	Cambios en el tejido adiposo durante el aumento de peso.....	15
3	Mecanismo de cómo la actividad física reduce el riesgo de CaMa..	22
4	Representación de la prueba de fuerza máxima de agarre.....	34
5	Representación de la prueba de fuerza de la extremidad inferior.....	34
6	Representación de la prueba de agilidad en 1 silla.....	36
7	Representación de la prueba de agilidad en 1 y 2 sillas.....	36
8	Representación de la prueba de equilibrio estático.....	37
9	Representación de la prueba de equilibrio dinámico.....	37
10	Representación de la prueba de flexibilidad.....	38
11	Diagrama de flujo de las participantes en el estudio.....	41
13	Ubicación del tumor de las participantes del estudio.....	46
13	Ubicación del porcentaje de incidencia de CaMa por cuadrantes.....	47
14	Gráfica del porcentaje de MG y MLG de las mujeres sobrevivientes de CaMa antes y después del PAF.....	53
15	Porcentaje medio de la distribución calórica de macronutrientos y el valor medio del consumo de la grasa saturada con base a las kcal totales.....	59

OBJETIVOS

Objetivo General

Implementar un programa de actividad física (PAF) aeróbica moderado en el Programa de Acompañamiento (PDA) y evaluar los cambios en la composición corporal, de condición física y en los marcadores hormonales asociados a una disminución de riesgo de recidiva en mujeres sobrevivientes de CaMa.

Objetivos Particulares

- Diseñar e implementar un programa de actividad física aeróbica moderada en el PDA.
- Evaluar la composición corporal y la condición física antes y después del Programa de Actividad física aeróbica moderada.
- Evaluar los cambios en los marcadores bioquímicos sanguíneos asociados a riesgo de recidiva, al inicio y al final del programa de actividad física.

RESUMEN

Introducción: Cambios en la composición corporal como el aumento del peso, elevada masa grasa y pérdida de masa libre de grasa, mala alimentación, así como la inactividad física pueden favorecer la recurrencia y muerte por cáncer de mama (CaMa). **Objetivo:** Implementar un programa de actividad física (PAF) aeróbica moderado en el Programa de Acompañamiento (PDA) y evaluar los cambios en la composición corporal, la dieta, condición física y en los marcadores hormonales asociados a una disminución de riesgo de recidiva en mujeres sobrevivientes de CaMa. **Métodos:** Se reclutaron mujeres sobrevivientes de CaMa (edad 54.8 ± 12.1) que acuden al PDA, en Hermosillo, Sonora. Las mujeres fueron evaluadas antes y después de una intervención de 3 meses de actividad física moderada caracterizada por 150 min/sem de caminata. La evaluación incluyó análisis clínicos, evaluación nutricional, valoración antropométrica y pruebas de condición física. **Resultados:** Quince sobrevivientes de CaMa participaron en el estudio y 5 concluyeron el PAF. Se observó en la pacientes que terminaron la intervención una tendencia hacia la disminución en la grasa corporal (1 kg) y al aumento de masa muscular (0.86 kg). El consumo de carbohidratos y lípidos de la dieta disminuyó de 227 ± 101 gr a 123 ± 67.5 gr y de 80.2 ± 13.6 gr a 46.7 ± 13.3 gr, respectivamente. La evaluación de todas las pruebas físicas mostró una tendencia a la mejoría, a excepción de la prueba de flexibilidad y agilidad en 1 silla. Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el volumen corpuscular medio (V.C.M), en la hemoglobina corpuscular media (H.C.M) y en la cuenta de leucocitos ($p < 0.05$). Finalmente, no se observaron diferencias significativas en los marcadores hormonales antes y después del PAF. **Conclusión:** La intervención de actividad física produjo tendencias favorables en la composición corporal, parámetros bioquímicos hematológicos y en los resultados de pruebas físicas que se asocian a una disminución del riesgo de recurrencia tumoral. Este estudio permitirá realizar estudios futuros para evaluar el impacto del PAF sobre factores de riesgo asociados a recidiva en mujeres sobrevivientes de CaMa.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad provocada por el crecimiento descontrolado de las células que genera masas de tejido conocidas como tumoraciones. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) considera que un individuo es un sobreviviente de cáncer desde el momento del diagnóstico, hasta el resto de su vida (Cho et al., 2014; Denlinger et al., 2014). Existen distintos factores de riesgo que favorecen la aparición del cáncer entre ellos del 5-10% representan los factores genéticos y hereditarios y el 90% restante representan los factores ambientales y estilos de vida (Sánchez et al., 2014).

De todos los tipos de cáncer, el CaMa es el segundo más común en el mundo y el más frecuente en mujeres. La mayoría de las muertes por CaMa se producen en los países de ingresos bajos y medianos, donde gran parte de los casos se diagnostican en un estadio avanzado, sobre todo, por las barreras que dificultan el acceso a los servicios de salud (OPS/OMS, 2012). Según la Sociedad Americana de Cáncer, una de cada ocho mujeres tiene riesgo de padecer CaMa a lo largo de la vida y una de cada 28 mujeres tiene riesgo de morir por esa enfermedad. Datos de la Organización Mundial de la Salud, señalan que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos y ocurren 458 mil muertes por esta enfermedad (INEGI, 2015).

En México, con una población un poco mayor de 100 millones de habitantes, el CaMa es uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta. Este tipo de cáncer es causante de un gran número de muertes y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso. Actualmente, es la principal causa de muerte entre las mujeres mexicanas adultas, su incidencia pasa de 14.3 (por cada 100 mil mujeres de 24 a 44 años) a 51.9 (en las del grupo de 45 a 49 años) (Knaul et al., 2009; INEGI, 2015). En nuestro país, se estima que para el año 2020 el riesgo de padecer CaMa podría alcanzar a 1 de cada 3 mujeres mexicanas mayores de 25 años (Herrera & Gómez., 2014). Sonora es uno de los estados de México que presenta el mayor número de casos de CaMa. Hermosillo y Cajeme son los municipios con mayor porcentaje de defunciones y también con mayor

porcentaje de nuevos casos de tumor maligno de mama. Las estadísticas del INEGI reportan 19.8 fallecimientos por cada 100 mil mujeres (INEGI., 2015).

Las estadísticas de morbilidad condujeron a la búsqueda de los posibles mecanismos implicados en el CaMa y las estrategias para su prevención y disminución del riesgo. De ahí surgió el interés por la actividad física como una intervención segura en esta enfermedad. En CaMa, hay factores modificables como la inactividad física, la dieta inadecuada, sobrepeso y obesidad, que al intervenir sobre ellos se puede mejorar el estado de salud general de la paciente o de las sobrevivientes. De nuestro interés particular es el papel de la actividad física como agente protector preventivo del cáncer de mama o su recidiva (OMS., 2016). La OMS reconoce en su última guía que hay una reducción de 20 a 40% en el riesgo relativo (RR) de desarrollar CaMa en aquellas mujeres que realizan ejercicio físico moderado a intenso de 3 a 5 días a la semana (Herrera & Gómez., 2014).

La actividad física se ha propuesto como una intervención no farmacológica efectiva y segura que mejora la calidad de vida, la funcionalidad, la fatiga y el bienestar de las mujeres que padecen y padecieron CaMa y que están sometidas al tratamiento oncológico; destacando notables mejoras en resultados clínicos como la fuerza muscular, parámetros bioquímicos, así como la composición corporal y por ende el porcentaje y tipo de grasa corporal. Estos efectos positivos se han relacionado a la disminución de factores hormonales promotores del crecimiento tumoral y la disminución del riesgo de recidiva (Arango et al., 2006; Meneses et al., 2014).

ANTECEDENTES

Cáncer de Mama

Generalidades

El CaMa se define como un tumor maligno que comienza en las células de la mama y que se puede metastatizar en áreas distantes del cuerpo o invadir los tejidos circundantes (Coleman., 2017). El CaMa se origina en el tejido mamario, por lo general en los conductos lácteos, que llevan la leche materna hacia el pezón (carcinoma ductal). También se presenta en los lobulillos, que es donde se produce la leche materna (carcinoma lobulillar). Estos dos tipos de carcinomas infiltrantes de mama son considerados los más comunes (Acosta et al., 2011). Sin embargo, también puede aparecer en otras zonas de la mama (Breastcancer.org., 2016). El CaMa puede ser causado por factores genéticos, familiares y conductuales. Cerca de 5-10% se debe a causas hereditarias y un 85 % debido a causas esporádicas (Ministerio de Salud., 2015). Existen distintos factores de riesgo en el desarrollo del CaMa entre ellos se encuentra la edad, el sexo, la genética, la etnia, la exposición a sustancias químicas, la radiación, el tabaquismo, la menarquía precoz, la menopausia tardía, no ofrecimiento de la lactancia materna o lactar menos de 4 meses y la terapia de reemplazo hormonal, así como la obesidad (Knaul et al., 2009; Cuenca et al., 2013; INEGI., 2015).

Manejo del Cáncer de Mama

Los tratamientos del CaMa consisten principalmente en cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida. La finalidad de los tratamientos es eliminar a las células tumorales, así como impedir o disminuir su proliferación y metástasis. El método de administración dependerá del tipo y la etapa del CaMa, de la afectación de los ganglios axilares, el resultado positivo o negativo a receptores hormonales, de la situación HER2, la presencia de metástasis, la comorbilidad, la edad y la menopausia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes reciben una combinación de

tratamientos dependiendo de sus necesidades. Para el tratamiento, también se debe considerar lo siguiente (Fernández., 2014):

a) Si el tumor está bien localizado, se utiliza radioterapia o cirugía, aunque en muchos casos se puede usar una combinación de ambas.

b) Cuando se realiza un abordaje sistémico, las principales alternativas de tratamiento incluye la quimioterapia, la terapia hormonal, así como los tratamientos biológicos. En el abordaje sistémico también se puede realizar un tratamiento combinado.

Cirugía. Los tratamientos quirúrgicos comunes se usan para extirpar el cáncer de la mama, dependiendo de la etapa y el tipo del tumor, se realiza una extirpación quirúrgica de toda la mama, también conocida como **mastectomía**. Otra opción es la cirugía conservadora de seno, en donde solo se extirpa el tumor y un área de tejido normal que lo rodea sin eliminar el exceso de tejido mamario sano. El resultado es un seno estéticamente más aceptado para la paciente que el resultado de una mastectomía radical. Esta puede ser de varios tipos (Sharma et al., 2010; Maughan et al., 2010; Zurrída et a., 2011 NIH., 2015):

1. Mastectomía total: consiste en la extirpación de las mamas, pezón y areola sin quitar los músculos pectorales; sin embargo, hay ocasiones donde se tiene que elaborar biopsia para ver si el cáncer se expandió a los ganglios linfáticos axilares.
2. Lumpectomía: extirpación del tumor únicamente y se elimina una pequeña cantidad de tejido normal circundante. También conocida como mastectomía parcial.
3. Cuadrantectomía: aproximadamente una cuarta parte de los senos se extirpa.
4. Mastectomía radical: consiste en la extirpación de todo el tejido mamario juntamente con el pezón y la areola, todos los ganglios linfáticos axilares y músculos pectorales.
5. Mastectomía radical modificada: consiste en extraer todo el tejido mamario con el pezón y la areola junto con algunos de los ganglios linfáticos de la axila.

6. Mastectomía con preservación de la piel: consiste en extraer la mama con el pezón y la areola sin embargo preservando lo más posible la piel, así facilitando una reconstrucción estética de la mama. Como parte del tratamiento pos-operatorio es dejar un tubo para que drene el líquido de donde el tejido mamario solía encontrarse.

Radioterapia. La radioterapia es un tratamiento que utiliza rayos o partículas de alta energía (como los rayos X o rayos gamma) para eliminar las células del cáncer, que pueden permanecer después de la cirugía o que pueden aparecer nuevamente en el mismo lugar donde se extirpó el tumor. Al recibir el tratamiento, la radioterapia daña a las células ocasionando una lesión en su material genético lo que impide su crecimiento y su división. El objetivo de la radioterapia es eliminar el mayor número posible de células malignas e impedir el daño que sufre el tejido sano (Olfos., 2009; Sharma et al., 2010; NIH., 2018).

Algunas de las mujeres necesitan radiación como tratamiento de su padecimiento, esto depende del tipo de cirugía que se llevó a cabo, si el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo, la más común la irradiación externa. La radioterapia se puede aplicar (Olfos., 2009; Sharma et al., 2010; NIH., 2018):

- Después de una mastectomía.
- Junto con la quimioterapia.
- Antes de la cirugía para reducir el volumen tumoral.
- De manera paliativa, para reducir el tamaño del tumor y calmar el dolor.

Para tratar el CaMa, se pueden usar dos tipos de radioterapia (Olfos., 2009; Sharma et al., 2010; NIH., 2018):

1. Radioterapia externa: la radiación proviene de una máquina que está fuera del cuerpo.
2. Radiación interna: también conocida como braquiterapia, la fuente radioactiva se coloca dentro del cuerpo por un corto tiempo.

Este tipo de tratamiento se realiza después de la cirugía. La dosis debe ser bastante fuerte para garantizar la eliminación de las células cancerosas. Los tratamientos se administran por lo general de cinco a siete semanas, llevándose a cabo cinco días a la semana. Este tratamiento no es doloroso y la paciente no queda radioactiva. La radioterapia tiene una duración aproximada de 15 minutos (Olfos., 2009; Sharma et al., 2010; NIH., 2018).

El Consenso Nacional de Mama 2009 mencionó algunas recomendaciones como, se debe realizar el tratamiento de radioterapia después de la mastectomía cuando la axila es positiva, sin importar el número de ganglios linfáticos comprometidos. Así mismo, se debe llevar a cabo después de la operación en todas las pacientes sometidas a mastectomía parcial (Sharma et al., 2010 NIH., 2018; Olfos., 2009).

Quimioterapia. La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas, los cuales son administrados por vía intravenosa o vía oral, transportándose por todo el torrente sanguíneo para llegar a las células cancerosas e inducir su muerte. La quimioterapia es una terapia sistémica ya que afecta a todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo. Los tratamientos de quimioterapia a menudo se administran por ciclos, un tratamiento por cierto tiempo, seguido por un periodo de recuperación, después otro tratamiento, los cuales duran alrededor entre 2 a 3 semanas dependiendo de los medicamentos utilizados. La Sociedad Americana de Cáncer recomienda la quimioterapia bajo las siguientes circunstancias (Gregory et al., 1993; Sharma et al., 2010; Breastcancer.org., 2014; Breastcancer.org., 2015; NIH., 2015):

- Antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante): por medio del tratamiento se realiza la quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del tumor, para el cual al momento de la intervención quirúrgica no sea tan extensa. Por ello mismo se recomienda cuando el cáncer está avanzado y de tamaño grande, lo que dificulta ser extraídos por medio de cirugía.
- Después de la cirugía (tratamiento adyuvante): este tratamiento trata de eliminar las células cancerosas después de la cirugía que pudieron haberse propagado o

quedado, pero que no pueden detectarse. En estos casos existe el riesgo de al no ser detectadas y podrían expandirse. Por ello el tratamiento adyuvante disminuye el riesgo de que regrese el CaMa.

La quimioterapia adyuvante o neoadyuvante tiende a administrarse en un lapso de 3 a 6 meses dependiendo del medicamento y de la respuesta a este tratamiento. Es probable que algunos pacientes sobrevivan más tiempo como resultado de recibir quimioterapia. Algunos medicamentos en la quimioterapia para las mujeres con CaMa son:

- Taxotere (nombre genérico: docetaxel)
- Taxol (nombre genérico: paclitaxel)
- Agentes que contienen platino (cisplatino, carboplatino)
- Navelbine (nombre genérico: vinorelbina)
- Xeloda (nombre genérico: capecitabina)
- Doxil (nombre genérico: Doxorubicina liposomal)
- Gemzar (nombre genérico: gemcitabina)
- Mitoxantrona (nombre comercial: novantrone)
- Ixempra (nombre genérico: ixabepilona)
- Abraxane (nombre genérico: nab-paclitaxel o paclitaxel ligado a albúmina)
- Eribulina (nombre genérico: halaven).

En algunos casos las pacientes reciben dos o tres medicamentos diferentes al mismo tiempo. A lo que conocemos como tratamientos de quimioterapia.

Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Mama

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008) ha clasificado al cáncer como una de las enfermedades más notorias y de mayor mortalidad en el mundo, se ha estimado un aumento en el número total de casos del 45 % entre el 2007 y 2030 (de 7.9 millones a 11.5

millones de defunciones) (Ramos et al., 2015), así como el incremento en el número de nuevos casos de cáncer de 11,3 millones a 15,5 millones en el mismo periodo.

El cáncer más frecuente en la mujer es el cáncer de mama, se conoce que una de cada 8 mujeres se ve afectada hoy en día por esta enfermedad, de aquí al 2035 se estima que esta cifra podría subir a una de cada 7 mujeres. Un millón de cánceres de mama son descubiertos cada año en el mundo, y alrededor de 400 000 mujeres mueren a causa de esta enfermedad. Cada 53 minutos muere una mujer a causa del CaMa, y cada 30 minutos se diagnostica (Ramos et al., 2015).

En Europa, el CaMa es el tumor maligno de mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres, constituyendo un importante problema de salud pública en los países desarrollados. En Estados Unidos, programas como Surveillance, Epidemiology, and EndResults (SEER) han analizado los cambios en los patrones de incidencia, mortalidad y supervivencia en cáncer, confirmando que el CaMa es la causa más frecuente de decesos en mujeres entre 40 y 55 años, representando el 27% del total de cánceres en el sexo femenino. Si la tendencia no cambia una de cada ocho mujeres desarrollará CaMa a lo largo de su vida (Hernández., 2010).

En América Latina, el CaMa es la neoplasia más frecuente con 152,059 casos diagnosticados anualmente. En México, con una población un poco mayor de 100 millones de habitantes, el CaMa es uno de los desafíos más importantes para la salud de la mujer adulta. Este tipo de cáncer es causante de un gran número de muertes y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles de ingreso. En el año 2012 ocurrieron 73,134 defunciones por tumores malignos, de los cuales el 50.7% fue en mujeres (37,064) con una razón hombre mujer de 1:1. Además, en ese mismo año los casos nuevos de CaMa alcanzaron los 14 millones, una cifra que se prevé que aumente hasta los 22 millones anuales en los próximos dos decenios. Cada nueve minutos se detecta un nuevo caso y existen más de 60 000 mujeres de 14 años y más con este padecimiento (Knaul et al., 2009; INEGI., 2015). El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), dio a conocer que es la principal causa de morbilidad en mujeres de 20 años y más, de igual

manera, es la segunda causa de mortalidad en mujeres en ese mismo rango de edad. En **Anexo I** se puede observar las defunciones por entidad federativa de CaMa reportadas por la Secretaría de Salud durante el periodo 2000-2015. El rango de edad con mayor índice en CaMa se amplió a partir de 2006, pasando de 45 a 60 años de edad, al de 14 años y más. Actualmente, es la principal causa de muerte entre las mujeres mexicanas adultas, su incidencia pasa de 14.30 (por cada 100 mil mujeres de 24 a 44 años) a 51.98 (en las del grupo de 45 a 49 años) (Knaul et al., 2009; INEGI., 2015). En nuestro país, se estima que para el año 2020 el riesgo de padecer CaMa podría alcanzar a 1 de cada 3 mujeres mexicanas mayores de 25 años (Herrera & Gómez, 2014; Castrezana, 2017).

Sonora es uno de los estados de México que presenta el mayor número de casos de CaMa. Las estadísticas del INEGI reportan 19.75 fallecimientos por cada 100 mil mujeres (INEGI., 2015). Hermosillo y Cajeme son los municipios con mayor porcentaje de defunciones y también con mayor porcentaje de nuevos casos de tumor maligno de mama (Secretaría de Salud., 2013).

Riesgo de Recidiva

Según el NIH, recidiva hace referencia a la reaparición de un cáncer, habitualmente después de un tiempo durante el cual no pudo detectarse. El cáncer puede volver al mismo lugar que el tumor original o primario o pasar a otra parte del cuerpo.

Más específico, en el caso del CaMa, se refiere a que la paciente en remisión y sobreviviente, tiene el riesgo de que le regrese el tumor. Otros autores también han utilizado el término “recurrencia” como sinónimo de recidiva.

Existen diversos tipos de recurrencia del cáncer, entre ellos se encuentra:

1. La **recurrencia local**, quiere decir que el cáncer ha vuelto a aparecer en el mismo lugar o muy cercana al lugar donde se localizó la primera vez el tumor. El tratamiento en estos casos depende de si la paciente fue tratada con lumpectomía y radiación o no. Cuando es así, la paciente no puede ser tratada

nuevamente con radiación. En estos casos el tratamiento estándar es la mastectomía.

2. Por otra parte, la **recurrencia regional** significa que el cáncer reapareció en los ganglios linfáticos muy cerca al lugar donde se localizó la primera vez.
3. Otro tipo de **recidiva es la distante** quiere decir que el tumor regresa en un lugar u órgano alejado del original como por ejemplo los pulmones, hígado, etc. Cuando el cáncer se ha extendido, se considera sin curación definitiva y se maneja como una enfermedad crónica. La idea de estos tratamientos es detener la progresión, prolongando la vida de la paciente con la mejor calidad de vida posible.

Existen factores claves en el riesgo de recidiva como lo son el tipo y la localización del CaMa. El valor más alto de riesgo de recidiva se da en los primeros dos años después de finalizado el tratamiento. De ahí la importancia del monitoreo constante por especialistas durante este periodo crucial. En muchos de los casos, es preferible prolongar el monitoreo por periodos más prolongados, esto depende no solo de la enfermedad en si misma sino de otros factores pronósticos de CaMa. Es importante mencionar que el riesgo de recidiva nunca es cero, pero a medida que pasa el tiempo, este valor de riesgo disminuirá. Existen varios reportes que mencionan la importancia de cambiar hábitos de riesgo. Uno de ellos es el sedentarismo que promueve el aumento de tejido graso y con ellos la producción de factores promotores de crecimiento tumoral e inflamatorio por los adipocitos (American Cancer Society, 2015; American Cancer Society, 2017).

Obesidad y Cáncer de Mama

Recientemente se ha empezado a considerar la obesidad como otro factor de riesgo, ya que se ha examinado que tiene una mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer. Distintos investigadores mencionan que del 35 al 70 % de los cánceres están relacionados directamente con la alimentación y con un índice de masa corporal (IMC) elevado que

refleja obesidad (Knaul et al., 2009; Cuenca et al., 2013; INEGI., 2015; Herrera et al., 2015).

La obesidad es actualmente una epidemia, según la Organización Mundial de la Salud el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS., 2018). Afecta a más de 600 millones de adultos en todo el mundo, representando el 13% de la población mundial (Picón et al., 2017). La obesidad fisiológicamente altera todo el cuerpo y favorece un entorno hormonal que facilita la aparición de distintas enfermedades, incluidas la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. La obesidad también se asocia con un mayor riesgo de presentar una serie de cánceres y con peores pronósticos para las pacientes (Jiralerspong & Goodwin., 2016).

La obesidad es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de CaMa en mujeres posmenopáusicas, que además se ha relacionado con la recurrencia del cáncer y una menor supervivencia en CaMa pre y posmenopáusico (Chan et al., 2014). Así mismo, contribuye a problemas psicosociales, deficiencias físicas, menor calidad de vida y efectos adversos relacionados con el tratamiento (Rock et al., 2015). Se han sugerido múltiples razones para el aumento de peso después del diagnóstico, que incluyen recibir quimioterapia, estar o entrar en la posmenopausia, disminución de la actividad física, la edad, el tabaquismo y el aumento en la ingesta de calorías totales. Más del 60 % de las mujeres sobrevivientes de CaMa presenta sobrepeso u obesidad (Irwin et al., 2005; Playdon et al., 2015; Thompson et al., 2015; Gnagnarella et al., 2016).

El riesgo de CaMa aumenta 18 % por cada 5 kg/m² de ganancia de peso corporal. Del 50 % hasta el 96 % de las mujeres con CaMa aumenta de peso durante el tratamiento (Picón et al., 2017). El incremento en el peso generalmente oscila de 2.0 a 6.0 kg durante el primer año de diagnóstico; sin embargo, es común que existan mayores ganancias (Irwin et al., 2005; Thompson et al., 2015; Reeves et al., 2016).

Este aumento de peso se relaciona con un mayor riesgo de padecer comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, linfedema, mayor fatiga,

osteoartritis, deterioro funcional general, provocando una mala calidad de vida y una amenaza potencial para su supervivencia (Rodríguez et al., 2013). Lamentablemente, estas ganancias de peso también tienden a ir acompañadas de cambios desfavorables en la composición corporal, en especial, ganancias en masa grasa, específicamente grasa central y en la ausencia o disminución de la masa libre de grasa (músculo), a lo que se le conoce como obesidad sarcopénica. Este fenómeno se induce por la quimioterapia, y por la reducción de la actividad física y tiene implicaciones funcionales importantes y adversas, como la reducción de la fuerza y la movilidad (Castañar., 2006; Demark et al., 2012).

La obesidad provoca un estado de inflamación crónica de bajo grado en el cuerpo que promueve el estrés oxidativo, esto se debe a un mal funcionamiento en el tejido adiposo debido a alteraciones en la secreción de hormonas derivadas de los adipocitos y la síntesis de citoquinas. El tejido adiposo de personas obesas produce citoquinas inflamatorias y mediadores, lo que provoca un ambiente inflamatorio promoviendo así la invasión y metástasis del cáncer (Crujeiras et al., 2017; Picón et al., 2017).

La reducción del peso trae consigo distintos beneficios para la salud de la paciente con CaMa. Los estudios indican que con al menos una reducción del 10% del peso inicial y el mantenimiento del mismo, se genera un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, mejora la presión arterial, los niveles de colesterol y glucosa en sangre y otras enfermedades relacionadas a la obesidad (Castañar., 2006)

En mujeres sedentarias y obesas el riesgo de CaMa aumenta a través de varios mecanismos asociados a un incremento de la resistencia a la insulina, disminución de las funciones del sistema inmunológico y la inflamación, entre otros (Ogunleye & Holmes., 2009).

Mecanismos de la Obesidad en el Desarrollo del Cáncer de Mama

A pesar de la evidencia científica y epidemiológica, los mecanismos relacionados con la obesidad y el riesgo de padecer CaMa no se conocen por completo. La inflamación que produce la obesidad promovida por el mal funcionamiento del tejido adiposo se propuso

como un vínculo importante entre la obesidad y el desarrollo del cáncer. En la Figura 1 se observa el rol de la obesidad en la formación del cáncer.

Durante muchos años el tejido adiposo era considerado como un almacenador de grasa de energía. Actualmente se considera un órgano endocrino que libera adipocinas, que incluyen numerosas citoquinas, quimiocinas y factores similares a hormonas (Liu et al., 2013).

En las personas delgadas, los adipocitos del tejido adiposo secretan la hormona adiponectina considerada antimitogénica. Además, los niveles de leptina, considerada una hormona promitogénica se encuentran disminuidos. En cambio, en personas con obesidad se observa la disminución en la maduración de preadipocitos a adipocitos, lo que provoca una mayor cantidad de preadipocitos (precursores de las células grasa), estos a su vez segregan altos niveles de leptina. En la Figura 2 se observa cómo cambia el tejido adiposo en la obesidad. El tejido adiposo de personas con obesidad produce citocinas y factores pro-inflamatorios, creando un microambiente promotor del cáncer y favoreciendo su invasión y metástasis.

Actualmente la relación Inflamación-cáncer se encuentra bien descrita, muchos tipos de cáncer aparecen en sitios de inflamación crónica, provocando alteraciones genéticas que van a favorecer el microambiente tumoral. Existen estudios que indican que al ocasionarse una lesión tisular se produce una inflamación, esta a su vez promueve un aumento en la proliferación celular, lo que provoca que las células se transformen de una manera anormal. Las células anormales adoptan el mecanismo de inflamación, provocando un aumento del crecimiento, la invasión y la metástasis. La inflamación actúa en todas las etapas del cáncer, tanto al inicio, durante la promoción y progresión (Sirotkovic-Skerlev et al., 2012; Crujeiras et al., 2017; Picón et al., 2017).

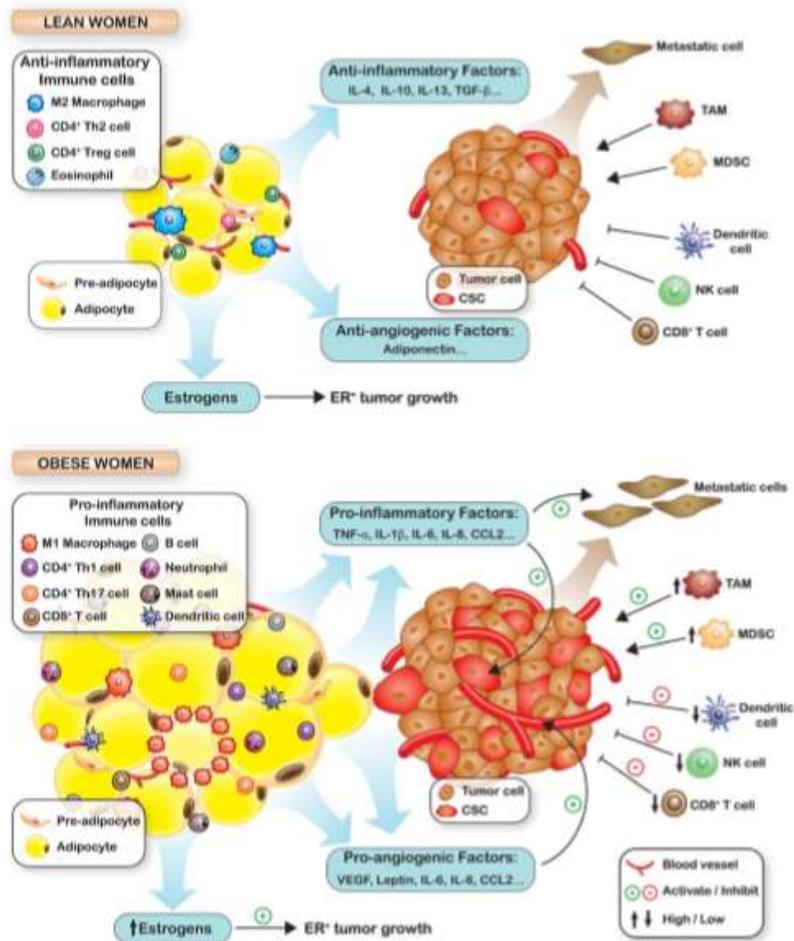


Figura 1. El papel de la obesidad en la formación del cáncer. Con la obesidad, las citoquinas secretadas pasan de un perfil antiinflamatorio a un perfil proinflamatorio / proangiogénico. La secreción proinflamatoria y proangiogénica de citoquinas también aumenta al adipocito: cáncer de mama para aumentar la angiogénesis, la expansión de células madre del cáncer, la invasión y la metástasis. En el tejido adiposo obeso, mediadores de la inmunidad antitumoral, como las células T positivas para CD8 (CD81), las células asesinas naturales (NK), las células dendríticas, las células supresoras derivadas de las mieloides (MDSC) y las macrófagos asociados a tumores (TAM) suprimen la inmunidad antitumoral acumulada (Picón et al., 2017).

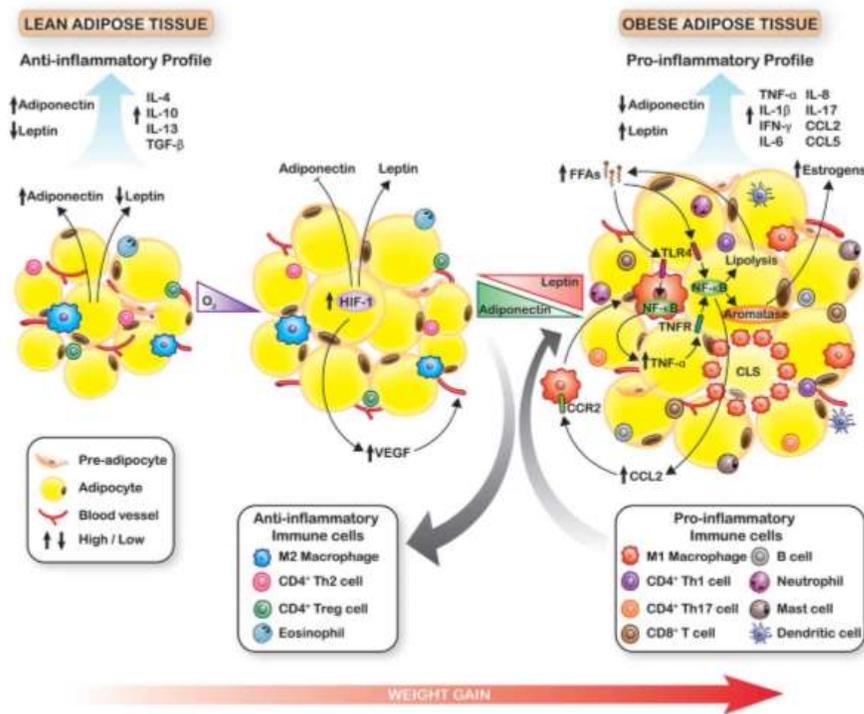


Figura 2. Cambios en el tejido adiposo durante el aumento de peso. Durante la expansión del tejido adiposo obeso, la diferenciación de los preadipocitos se ve afectada y la hipoxia activa el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) para disminuir la expresión de adiponectina y regular la leptina. HIF-1 también promueve la angiogénesis al activar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La alteración de la relación leptina: adiponectina promueve la infiltración de células inmunes proinflamatorias y la formación de estructuras similares a la corona (CLS). Los adipocitos moribundos liberan ácidos grasos libres (FFA), que se unen al receptor 4 (TLR4) en macrófagos y adipocitos para activar el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y regulan la secreción de citocinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), IL-8, quimioquina (motivo CC) ligando 5 (CCL5) y CCL2. Estas citoquinas promueven la lipólisis y la liberación de FFA para activar aún más la vía NF- κ B, que también aumenta la expresión de la aromatasa y la síntesis de estrógenos. CCL2 y otras citoquinas sirven como quimioatrayentes para reclutar monocitos / macrófagos. Estos bucles de alimentación hacia adelante establecen un medio inflamatorio crónico en el tejido adiposo obeso. Fuente: (Picón et al., 2017).

Factores comunes que determinan la relación obesidad-cáncer son los siguientes (Sánchez et al., 2014; Herrera et al., 2015).

1. Eje insulina/factor de crecimiento insulinosímil (IGF) tipo 1.
2. Esteroides sexuales.
3. Adiponectinas-leptina.
4. Citocinas, interleucina (IL) 1 e IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Eje Insulina/factor de Crecimiento Insulínico (IGF) Tipo 1

En algunos estudios se ha reportado que el eje insulina/factor de crecimiento insulínico (IGF) tipo 1 promueve el crecimiento tumoral en CaMa y la apoptosis a través de la vía de señalización de las MAP cinasas (proteína cinasas activada por mitogenos). El mecanismo asociado a este fenómeno se relaciona con la hiperinsulinemia causada con dietas altas en azúcares de manera crónica, este hábito lleva a la disminución de proteínas transportadoras del IGF los cuales pueden entonces quedar libres en el torrente y ejercer otras funciones. Esto se ha observado para algunos subtipos del IGF los cuales de forma libre actúan como promotores de otros factores de crecimiento que a su vez llevan a un aumento de citocinas proinflamatorias. También promueven adipocinas implicadas en la síntesis de estrógenos. Las células tumorales de mama son susceptibles a la acción de los estrógenos, promoviendo su división y por ello la propagación. La insulina junto con el factor IGF-1 activan distintos receptores de vías de crecimiento de la enzima tirosina cinasa, estos receptores se expresan en gran cantidad en células malignas. Al activarse los receptores existe una sobre regulación del sustrato que responde a la insulina (insulin response substrate-1, IRS-1), lo que provoca que se active la MAPK y la fosfatidilinositol 3-cinasa (PK13), estas vías regulan la expresión génica y mitogénica. Numerosos estudios han demostrado en general que el ejercicio sí reduce la resistencia a la insulina, los niveles de estrógenos endógenos, los niveles de adiposidad y la inflamación (Sánchez et al., 2014; Herrera et al., 2015).

Esteroides Sexuales

Durante la etapa fértil de la mujer los ovarios son la fuente principal de estrógenos, aunque el tejido adiposo también lo es, pero en menor medida. Después de la menopausia los ovarios dejan de producir esta hormona y el tejido adiposo se convierte en la principal fuente de estrógeno. Esto explica por qué las mujeres obesas posmenopáusicas reportan niveles de estrógenos entre 50 y 100% más elevados que las mujeres con peso normal y, por ende, tienen mayor tendencia a desarrollar CaMa. La síntesis de estrógenos fuera de los ovarios la realiza la enzima aromatasa, esta enzima convierte los andrógenos a estrógenos. El aumento del tejido adiposo provoca un incremento de los estrógenos circulantes. La adiposidad influye directamente en la síntesis y biodisponibilidad de hormonas a través de distintos mecanismos. Se ha demostrado que los estrógenos regulan el balance entre la diferenciación celular, la proliferación y la muerte celular programada. Si estos procesos se llegan a desregular podría favorecerse el crecimiento de las células preneoplásicas y neoplásicas. La falta de actividad física produce un aumento del tejido adiposo y del índice de masa corporal (> 25) y esto, a su vez, se ha asociado con un incremento considerable de la circulación libre y total de estradiol, estrona y testosterona y una disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que aumenta los estrógenos libres. Se sabe que ambas hormonas pueden ser mitógenas para el epitelio mamario. Los efectos de los estrógenos son mediados a través de sus receptores. Existen dos tipos de receptores de estrógenos, los receptores α y los β . El receptor tipo α estimula la proliferación celular mientras el tipo β inhibe la proliferación y la invasión celular cuando se une a los estrógenos. Se ha reportado que entre 50 y 70% de los tumores de CaMa son positivos a los receptores de estrógenos y de estos, 65% expresan el receptor tipo α (Rodríguez et al., 2013).

Los receptores de estrógenos estimulan el crecimiento a través de la inducción de la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Al unirse el estrógeno al receptor, se activan genes que estimulan la división celular, provocando mutaciones en el ADN y favoreciendo el crecimiento tumoral. El exceso de tejido adiposo incrementa los niveles de insulina y de IGF-1 circulantes, juntos inhiben la síntesis de la SHBG, lo que provoca

un aumento de esteroides sexuales libres, lo que promueve el crecimiento tumoral (Knaul et al., 2009; Sánchez et al., 2014; Picón et al., 2017).

Adiponectina-Leptina

La leptina y adiponectina son adipocinas secretadas y sintetizadas por el tejido adiposo, en especial el tejido adiposo visceral, estas adipocinas intervienen en diversos procesos inflamatorios que ayudan al crecimiento celular (Rodríguez et al., 2013).

En personas delgadas los adipocitos del tejido adiposo secretan la hormona antimitogénica “adiponectina” en altas cantidades y en niveles bajos secretan la hormona leptina considerada proangiogénica y promitogénica. En personas con obesidad, la maduración de preadipocitos (precursores de las células grasa) a adipocitos disminuye, aumentando la producción de estos, los cuales secretan mayores cantidades de leptina (Picón et al., 2017). La adiponectina disminuye con la obesidad, en cambio la leptina aumenta en presencia de ésta, ambas pueden influir en procesos carcinogénicos (Sánchez et al., 2014). Al incrementarse el tejido adiposo durante la obesidad se produce una hipoxia lo que provoca un decremento en la expresión del gen de la adiponectina y un incremento en los genes de las leptinas. El tejido adiposo magro por medio de las células inmunes produce citocinas antiinflamatorias, el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1), macrófagos M2, células T cooperadoras 2 (Th2) CD4 positivas, células T reguladoras (Tregs), entre otras. En el tejido adiposo obeso, la leptina provoca que los macrófagos antiinflamatorios M2 cambien y aumenten por macrófagos proinflamatorios M1, los cuales secretan otras sustancias inflamatorias al mismo tiempo que se reducen sustancias antiinflamatorias como las Th2 y Tregs (Picón et al., 2017).

En las células neoplásicas del tejido mamario se sobre expresan receptores de leptina, en especial los receptores obrRa y obRb, este último receptor activa la vía de señalización JAK2/STAT3, la cual inhibe la apoptosis y estimula la invasión y proliferación celular. La leptina incrementa la producción de estrógenos en el tejido adiposo, lo cual contribuye el crecimiento tumoral en CaMa (Santillán et al., 2012).

La adiponectina es una hormona sensibilizadora a la insulina, tiene distintas funciones entre ellas, regula la homeostasis metabólica, la inflamación, proliferación celular y la sensibilidad a la insulina, es considerada antiinflamatoria, antiangiogénica. Los niveles de adiponectina se reducen en presencia de obesidad, diversos estudios han comprobado que los niveles de adiponectina aumentan después de la pérdida de peso. Los bajos niveles de adiponectina se han relacionado estrechamente con hiperinsulinemia y con el incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina, los cuales están asociados con el riesgo de CaMa (Liu et al., 2013; Thompson et al., 2015; Gu et al., 2018).

IL-1, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α)

Distintas citocinas, como lo es la interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), entre otras, se han relacionado en el inicio y progresión del CaMa. Se ha demostrado que la IL-1 β actúa como mediador de inflamación crónica, esta citocina produce cambios en la célula al unirse al receptor I de la IL-1 en su membrana, así mismo promueve la angiogénesis. Los altos niveles de IL-1 β se han relacionado con la reaparición del CaMa (Sirotkovic-Skerlev et al., 2012). La IL-6 es considerada una citoquina proinflamatoria, tiene distintas funciones, ayuda en la regulación de las reacciones inmunes, el estado inflamatorio y la hematopoyesis, cualquier descontrol en sus funciones ayudaría a la progresión del tumor, inhibiendo la apoptosis y estimulando la angiogénesis del tumor. Existen diversos mecanismos por los cuales la IL-6 influye en la invasión y propagación del tumor, uno de ellos es que incrementa las enzimas metaloproteinasas de matriz (MMP), las cuales ayudan en la angiogénesis y metástasis de las células tumorales. De igual manera, la IL-6 estimula diversas moléculas de adhesión que logran la unión de células tumorales a las células endoteliales, lo que provoca el desarrollo del tumor. El TNF α en el ambiente tumoral estimula el crecimiento y la migración del tumor. Esto se debe a que el TNF α influye en la producción de quimioatrayentes de monocitos en especial el CCL2 y CCL5 que son producidas por las

células tumorales. Estas quimiocinas ayudan a que los monocitos lleguen al sitio del tumor provocando la acumulación de macrófagos asociados a tumores (TAM), los cuales expresan el TNF α que aumenta más la expresión de quimiocinas (Sirotkovic-Skerlev et al., 2012; Ma et al., 2017).

Factores Modificables en Cáncer de Mama: Actividad Física y Dieta

Distintos estudios revelan que la dieta y la actividad física son comportamientos modificables en el estilo de vida que representan entre un 30 % a 50 % de los cánceres (LoConte et al., 2018). La actividad física es uno de los factores modificables de estilo de vida que puede ayudar a reducir el riesgo de recurrencia y mortalidad de CaMa después del diagnóstico. El NIH define a la actividad física como cualquier movimiento que utiliza los músculos esqueléticos y requiere más energía que el descanso. La actividad física incluye no solo el hacer ejercicio, caminar, andar en bicicleta, si no también realizar las tareas domésticas, así como trabajar (NIH., 2017).

Distintos estudios mencionan que la actividad física es una posible terapia adyuvante para el CaMa ya que mejora muchos de los efectos adversos del tratamiento. Es común que las pacientes con CaMa disminuyan su actividad física durante el tratamiento, debido a los efectos secundarios que le genera, más del 60% de las sobrevivientes es físicamente inactiva. Se recomienda que las sobrevivientes regresen a sus actividades cotidianas lo más pronto posible después del diagnóstico y que realicen actividad física. Las pacientes que realizan actividad física después del diagnóstico disminuyen el riesgo de desarrollar CaMa de un 30 % a un 40 %, tienen menor riesgo de muerte de hasta un 41% por todas las causas y menor recurrencia del CaMa hasta un 24 % en comparación con las pacientes que son físicamente inactivas (Sirotkovic-Skerlev et al., 2012; Crujeiras et al., 2017; Picón et al., 2017).

Se recomienda realizar actividad física a una intensidad moderada, ya que distintos estudios muestran una mejora en la función del sistema cardiorrespiratorio, la función inmune, el funcionamiento físico, la pérdida ósea, tiene una influencia positiva en la

sensibilidad a la insulina, la depresión, disminuye los efectos secundarios del tratamiento por ejemplo la fatiga, mejora la calidad de vida, la autoestima y la composición corporal. La guía para pacientes con CaMa recomienda realizar al menos 150 minutos de actividad física aeróbica moderada por semana o 75 minutos de actividad física aeróbica vigorosa o la combinación de ambas, de igual manera se debe incluir ejercicios de fuerza por lo menos 2 días a la semana (Pinto et al., 2005; Rock et al., 2012).

Al disminuir el porcentaje de grasa con la ayuda de la actividad física y de la dieta mejora los niveles de los biomarcadores como se observa en la Figura 3. En el caso de las hormonas sexuales al disminuir la adiposidad, se reduce la conversión de andrógenos en estrógenos por medio de la enzima aromatasa y de esa manera se reducen los niveles de estrógenos circulantes. Los niveles de la SHBG aumentan al reducirse los niveles de insulina con la actividad física, lo que disminuye la biodisponibilidad del estradiol. La actividad física aeróbica moderada mejora la sensibilidad a la insulina y ayuda a prevenir la diabetes. El realizar actividad física disminuye la grasa, aumenta la masa muscular y el transporte de glucosa al músculo. La actividad física disminuye las citoquinas proinflamatorias IL-6 y el TNF α que impiden la expresión y secreción de adiponectina por lo tanto se aumentan los niveles de adiponectina que es considerada antiangiogénica y antiinflamatoria. Al disminuir la grasa corporal se reduce la leptina circulante considerada su principal fuente (Neilson et al., 2013).

Otro comportamiento modificable en el estilo de vida es la dieta inadecuada, el tener una alimentación adecuada mejora y previene cambios en la composición corporal de las pacientes con CaMa, así como reduce el crecimiento del tumor, la inflamación y retrasa el proceso de envejecimiento.

El cáncer y sus tratamientos pueden causar alteraciones tanto metabólicas como fisiológicas que pueden causar síntomas como anorexia, quitar el apetito, sabor y olor desagradable en los alimentos, alteraciones en el intestino, alteración en la absorción y digestión de los alimentos, estos síntomas pueden afectar los requerimientos de macro y micronutrientes.

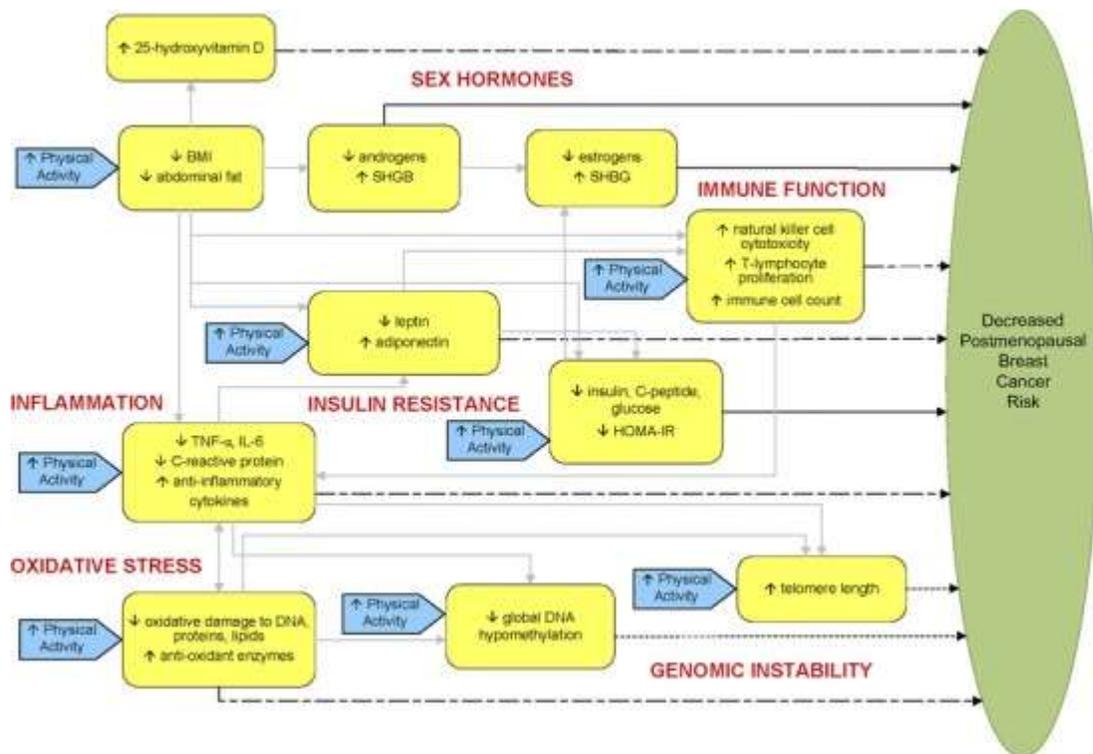


Figura 3. Mecanismo de cómo la actividad física reduce el riesgo de CaMa. Una fuerte evidencia epidemiológica de una asociación con el riesgo de cáncer de mama (flechas negras sólidas); evidencia epidemiológica limitada (flechas discontinuas irregulares); Evidencia epidemiológica emergente (flechas cortas de trazos). Las flechas grises que relacionan los biomarcadores entre sí se proponen en la literatura; Algunas de estas relaciones son hipotéticas, mientras que otras están bien establecidas.

Fuente: (Neilson et al., 2013).

El estado nutricional de la paciente es esencial para decidir la restricción calórica, en general se considera una reducción de 500 a 1000 kcal, lo que ayuda a una pérdida de peso saludable de 0.5 a 1 kg por semana. La Guía para pacientes con CaMa recomiendan la siguiente composición dietética: carbohidratos del 45% a 65% de energía, grasa del 20% a 35% de energía y proteína del 10% a 35% de energía (Pinto et al., 2005; Rock et al., 2012).

La Asociación Americana del Corazón (2016) recomienda lo siguiente: carbohidratos del 50% a 60% de energía, grasa del 25% a 35% de energía y proteína por lo menos 0.8 g/kg. En el estudio reciente de Limón-Miro y cols (Limón-Miro et al., 2017), se menciona la siguiente distribución: 55% de carbohidratos en especial alimentos integrales como arroz integral, avena y frutas, <30% de grasa de las cuales se deben de incluir ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, proteína de 1.2 a 1.5 kg/d se debe hacer más promoción a alimentos bajos en grasa como el pescado, el pollo y el pavo y consumir de 1 a 2 veces por semana como carne y huevo por su moderado contenido de grasa, se debe considerar añadir de 5 a 9 porciones de frutas al día considerando 150 gramos de frutas por ración y 75 gramos de verduras por ración. Se deben de elegir verduras ricas en b-caroteno y vitaminas A, E y C por sus diferentes beneficios, así mismo, alimentos ricos en polifenoles como brócoli, cebollas, entre otros. Se ha comprobado que las deficiencias de vitaminas y minerales pueden causar daño en el material genético de la célula, se debe de tomar mayor importancia a las deficiencias de vitaminas B-12, B-6, A, C, E niacina, zinc, ácido fólico y hierro. Por lo tanto, el control de peso saludable, ser físicamente activo y tener una dieta adecuada ayuda a las sobrevivientes a prevenir la recurrencia de CaMa a mejorar los efectos adversos del tratamiento (Pinto et al., 2005; Neilson et al., 2009; Rock et al., 2012; Runowicz et al., 2016; Kalinowski et al., 2017; Limon-Miro et al., 2017; Petra & Baumann., 2018).

Programa de Navegación en Cáncer de Mama

Como parte de la atención a pacientes y sobrevivientes de CaMa se han generado grupos de apoyo y servicios integrales alrededor del mundo. Uno de ellos es el programa de navegación, el cual se puede definir como un servicio brindado por personal entrenado, voluntariado y de hospital, hacia los pacientes para el cuidado y atención durante el diagnóstico y transcurso de la enfermedad (Schwaderer & Itano., 2007). Fue en 1990 cuando se aplicó por primera vez este concepto, cuando el Dr. Harold Freeman estableció el programa de navegación en el Harlem Hospital Center en Nueva York (Freeman., 2006). En el año 2010, se creó una red Latinoamericana de investigación de cáncer, en la cual participaron distintos países como Estados Unidos, México, Colombia, Brasil, Argentina, Puerto Rico, Peru, Chile y Uruguay. Esta red tuvo la finalidad de trabajar en un proyecto titulado “Perfil molecular de CaMa en estadio clínico II y III en mujeres latinoamericanas que reciben tratamiento estándar de referencia”. En México, la Universidad de Sonora y la Universidad de Guadalajara fueron las instituciones representantes de la red y han jugado un lugar prioritario en la continuación del proyecto y en la generación de líneas de investigación.

En el 2011 en la Universidad de Sonora, se inició el reclutamiento de pacientes sobrevivientes de CaMa, y se recolectaron muestras de sangre y tejido de biopsias y de resecciones quirúrgicas de los tumores para el proyecto de investigación. Durante este proceso el grupo de investigación se sensibilizó ante una serie de reacciones adversas y secuelas físicas y emocionales que presentaban las pacientes asociadas a los tratamientos, a la cirugía y a la falta de continuidad en una atención integral.

Entre las secuelas se observó obesidad, sobrepeso, depresión, linfedema, falta de movilidad o problemas posturales, así como fatiga crónica, entre otros. Es así, que se crea un programa de navegación denominado Programa de Acompañamiento para mujeres con CaMa del estado de Sonora (PDA). En este programa se ofrecen servicios gratuitos de nutrición, rehabilitación, psicología y más recientemente, el programa de activación física. Cada una de las áreas tiene diversos objetivos y actividades a realizar. En general, el PDA

promueve cambios saludables en pacientes con cáncer y en las sobrevivientes de la enfermedad con la finalidad de brindarles una atención integral gratuita para mejorar su calidad de vida y salud en general, así como impactar en menor o mayor medida en la disminución del riesgo de recidiva (Fuente Personal, MC Alejandra López coordinadora de logística PDA, 2018).

Específicamente el área de Actividad Física nace en agosto de 2016, bajo la coordinación de la Dra. Aracely Angulo Molina y la supervisión general del Dr. Carlos Arturo Velázquez. Se inicia con una amplia revisión bibliográfica para conocer el estado del arte al respecto y elegir los criterios y actividades a implementar. La revisión mostró que la actividad física a intensidad moderada 3-5 veces por semana o al menos 150 min por semana modificaba parámetros fisiológicos y bioquímicos que reducen el riesgo de recidiva y mejoran el pronóstico. Esos cambios se han asociado a la disminución de promotores inflamatorios y hormonales provenientes de tejido graso blanco principalmente. El microambiente inflamatorio del tejido graso promueve la invasión y metástasis del cáncer. Por otro lado, también se observa que al aumentar la masa libre de grasa evitamos la obesidad sarcopénica (Neilson et al., 2013; Gnagnarella et al., 2016).

De ahí que la actividad física en estos pacientes puede modificar la composición corporal y disminuir el peso. Esto a su vez mejora la percepción de la imagen y ayuda a disminuir el estrés psicológico, percibiendo la paciente una mayor bienestar y mejor calidad de vida (Rock et al., 2012; Neilson et al., 2013; Gnagnarella et al., 2016). Por ello, surge el interés por evaluar una intervención de activación física aeróbica moderada adaptada a las pacientes del PDA. Se pretende que este programa sea parte del servicio integral de atención a las mujeres participantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio preprueba y posprueba donde se evaluó una intervención de actividad física aeróbica moderada de 3 meses de 150 min/sem en mujeres adultas sobrevivientes de CaMa que asisten al Programa de Acompañamiento (PDA). Se evaluaron cambios en la composición corporal, de condición física y en marcadores bioquímicos séricos relacionados a una disminución de riesgo de recidiva al CaMa antes y después de la intervención. El proyecto está enmarcado dentro de la Coordinación de Actividad Física del Programa de Acompañamiento para mujeres con CaMa del estado de Sonora conocido comúnmente como PDA. Se utilizaron las instalaciones del laboratorio de Cáncer, así como las instalaciones deportivas de la UNISON bajo la dirección del Departamento de Ciencias del Deporte y de la Actividad Física. Se redactó un anteproyecto y se verificó que cumpliera con los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki (WMA, 2016). Una vez verificado esto, se creó un escrito formal dirigido al Comité de Ética en Investigación de la Universidad de Sonora, solicitando su aval, del cual se obtuvo un dictamen favorable (ANEXO2).

Participantes

La muestra fue seleccionada por conveniencia, no probabilística. Se invitó a todas las asistentes al PDA a participar, finalmente se integraron al estudio 16 mujeres.

Reclutamiento

Para el reclutamiento se contó con el apoyo del personal del Laboratorio de Cáncer y de los voluntarios que participaban activamente en las diferentes coordinaciones en el Programa de Acompañamiento. Se llevaron a cabo una serie de reuniones informativas con las asistentes al PDA, así como llamadas telefónicas para invitar al estudio. Para ello se utilizó la base de datos del PDA. Las reuniones informativas se realizaron en el mes de

septiembre del 2017 en el edificio 7J del Dpto. Ciencias Biológicas y de la Salud y en el edificio 5-A1, Auditorio Jesús Rubén Garcilaso Pérez, del Dpto. Ciencias Químico Biológicas.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Se incluyó a mujeres adultas sobrevivientes de CaMa y que pertenecían al PDA, que aceptaron participar en el estudio y que tuvieron disponibilidad de tiempo para asistir a las actividades del programa. Se solicitó la firma del consentimiento informado. Se excluyeron las mujeres que dejaron de asistir al PDA. También fueron excluidas aquellas participantes que presentaron afecciones médicas o reacciones adversas evidentes asociadas a medicamentos quimioterapéuticos que podrían interferir con el desarrollo de la actividad física o que les ocasionará dolor al momento de realizarla. La detección de afectaciones cardiacas o linfedema sintomático significativo también fue motivo de exclusión. Los criterios de eliminación fueron mujeres embarazadas o lactantes, pacientes que abandonaron la actividad física o que aún están bajo tratamiento con fuertes reacciones adversas que por valoración médica les imposibilita a realizar la actividad o han sido operadas recientemente.

Intervención: Actividad Física Moderada

Después de hacer una ardua revisión bibliográfica, el PAF aeróbica moderada consistió de una caminata a paso rápido, con una duración de 12 semanas, en las que se impartieron 3 sesiones de 50-60 minutos por semana garantizando un mínimo de 150 min/sem. Para ello, se siguieron las bases estipuladas por Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors (Rock et al., 2016). El trabajo físico tuvo una intensidad inicial moderada de 60-70% de la FC_{máx}. Para el control de la intensidad se utilizó un monitor de frecuencia cardiaca portátil marca Beurer. Para la prescripción de la intensidad del ejercicio se utilizó la fórmula de Karvonen: $FC = (FC_{máx} - FC_{Reposo}) * \% \text{ esfuerzo} + FC_{Reposo}$, método considerado para pacientes en riesgo. Durante las sesiones de

ejercicio se realizó lo siguiente: calentamiento con una duración de 10 minutos, parte principal de 40 minutos; y estiramiento de 10 minutos. En el transcurso del estudio, se permitieron ciertos descansos de la actividad física, pero logrando siempre alcanzar la meta de los 150 minutos por semana, los descansos variaban de 2 a 3 días por semana. Los encargados del estudio verificaban la asistencia al PAF por medio de un cuaderno donde se pasaba lista a las pacientes los días que asistían al programa (Waart et al., 2010; Hayes et al., 2010; Barrio et al., 2012; Morales et al., 2013; Neil-Sztramko et al., 2014; Stellutti et al, 2014; Rock et al, 2016)).

Variables e Instrumentos

Las variables del estudio fueron registradas al inicio y al final del programa. Se obtuvieron datos clínicos, antropométricos, bioquímicos y dietéticos (de acuerdo al ABCD de la nutrición, Suverza et al, 2010), así como también de hábitos de ejercicio físico mediante una entrevista personal. Las variables respuesta fueron los valores en parámetros antropométricos, bioquímicos y de condición física antes y después de la intervención.

Entrevista y Evaluaciones

Las participantes fueron evaluadas entre los meses de octubre y noviembre del 2017 por nutricionistas, profesionales de la prescripción deportiva y médicos. Esto se realizó en las instalaciones del laboratorio de Cáncer, gimnasio universitario y área de posgrado en ciencias de la salud.

Primera Cita

A las participantes se les leyó en voz alta y clara el tipo de estudios, riesgos, beneficios, así como el consentimiento informado (ANEXO 3). Después de la lectura se respondieron todas sus dudas. Se aclaró que en cualquier momento del estudio las participantes eran libres de continuar o no en él, sin ningún tipo de penalización. Posterior a ello, se solicitó su firma y los expedientes quedaron en resguardo en el laboratorio de Cáncer. Se aplicó

el ABCD de la nutrición según Suverza et al (2010). El cual consiste en mediciones Antropométricas, Bioquímicas, Clínicas y Dietéticas, de ahí el nombre ABCD. Un médico apoyó para el certificado médico (ANEXOS 4, 5 y 6).

Segunda Cita

En la segunda cita, se realizaron pruebas físicas para evaluar la condición física, y toma de muestra sanguínea para pruebas bioquímicas en sangre. Se contó con el apoyo de la Q. Aracely Arcos, de Laboratorio Arcos Hermosillo, Sonora, para la toma de muestras de sangre dada su amplia experiencia como feblotomista en pacientes con cáncer. El análisis de hormonas se realizó en la Sucursal de la Cd. De México del laboratorio Martínez.

A continuación, se describen detalladamente cada una de las técnicas y evaluaciones realizadas antes y después de la intervención:

A: Antropometría

Se utilizaron parámetros antropométricos como peso, talla, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y pliegues. Se determinó el índice de masa corporal, la relación cintura-cadera y el porcentaje de masa grasa y masa libre de grasa. Las mediciones antropométricas fueron realizadas por personal previamente estandarizado y certificado por ISAK (Suberza., 2010).

Peso y Estatura: La medición del peso corporal se realizó mediante una báscula Seca Modelo 872 con una capacidad de 200 kg y 100 gramos de precisión. La paciente llevaba ropa ligera, sin zapatos y sin accesorios. En posición de firmes, mirando hacia adelante, sin movimiento al momento de tomar la medida. Para la medición de la talla, se utilizó un estadiómetro Seca Modelo 213 con una capacidad de 220 cm y 1 mm de precisión. El paciente colocó los pies con las puntas ligeramente separadas, sin zapatos, el cuerpo completamente apoyado en el estadiómetro, la cabeza en plano de Frankfurt y el cabello suelto (Gibson., 1990; Suberza., 2010).

Panículos Adiposos, diámetros y perímetros: se midieron 8 panículos adiposos (pliegues) en mm (tríceps, subescapular, bicipital, suprailíaco, supraespinal, abdominal, muslo frontal y pantorrilla medial); así como cinco perímetros en cm (brazo relajado, brazo contraído, cintura, cadera y pantorrilla máximo); y dos diámetros en mm (biepicondilar del húmero y fémur) (ANEXO 7). Se utilizó un plicómetro Slim Guide con una apertura en mm y una precisión de 1 mm; Para los perímetros, se utilizó una cinta de metal flexible y retráctil de Lufkin con una longitud de 200 cm y una precisión de 1 mm; y un antropómetro de deslizamiento corto Smartmet® con una capacidad de longitud de 16 cm y una precisión de 0.05 cm, siguiendo la metodología ISAK (Suberza., 2010).

Para el análisis de la composición corporal, los dos compartimentos propuestos que se tuvieron en cuenta fue la masa grasa (MG) y la masa libre de grasa (MLG), utilizando la fórmula de Siri (Siri., 1993) y para la densidad corporal la ecuación de Durnin y Womersley (Durnin & Womersley, 1974). El IMC se calculó por peso y talla, clasificándolos en peso normal, sobrepeso y grado de obesidad I, II y III (Suberza., 2010).

B: Análisis Bioquímicos

Para las pruebas bioquímicas, a cada participante se le realizaron dos extracciones de sangre venosa periférica (una al inicio de la intervención y la otra al finalizar los 3 meses de intervención). Las muestras sanguíneas (8ml) se tomaron en ayuno de 12 horas. Se utilizaron tubos Vacutainer™ de tapa amarilla con un gel separador de coágulo y tubos de tapa morada para la biometría con el anticoagulante EDTA. Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas (Centrífuga Thermo Scientific, Sorval ST 40R, Alemania) a 3400 xg por 10 min. Posteriormente, fueron separados en viales y puestos en congelación a -80°C hasta su análisis en el laboratorio de biofísica-DIFUS. La biometría se analizó inmediatamente en laboratorio Arcos (Av. Hernando de Soto 2, Los Arcos, 83250 Hermosillo, Son). Se realizó biometría hemática completa, así como glucosa, colesterol total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y triglicéridos. Se determinó adicionalmente el nivel de estradiol y estrógenos totales.

Para la prueba del colesterol, el procedimiento utilizado fue el siguiente: se etiquetaron los tubos de ensayo por “paciente”, se pipeteó 1,0 ml de reactivo en cada tubo y se precalentó a 37° C durante por lo menos 5 minutos, se agregó 0.01 mL (10ul) de muestra de suero a los tubos respectivos, se mezcló y se regresó a 37° C, se incubaron todos los tubos a 37° C durante 5 minutos, se pasó al espectrofotómetro cero con blanco a 500 nm (ANEXO 8) (National Institute of Health Publication, 1987).

Para la prueba de glucosa, el procedimiento que se utilizó fue el siguiente: se etiquetaron los tubos de ensayo por “paciente”, se pipeteo 1,0 ml de reactivo en todos los tubos y se colocó en un baño a una temperatura de 37° C durante 5 minutos, se agregó 0.01 mL (10 uL) de muestra a los tubos respectivos, se mezcló y se incubó a 37° C durante 10 minutos. (ANEXO 9) (NCCLS, 1992).

Para la prueba de colesterol HDL, el procedimiento utilizado fue el siguiente: primero se hizo la separación del colesterol HDL; se etiquetaron los tubos de ensayo para “controles apropiados” y “pacientes”, se pipeteó 0,5 mL (500 uL) de muestra en los tubos respectivos, se pipeteó 0,5 mL (500 uL) de reactivo en cada tubo y se mezcló utilizando un vortex. Se centrifugó a 1000-2000 g durante 10 minutos. Después se realizó su determinación (ANEXO 10) (Friedewald et al, 1972).

Para la prueba de triglicéridos, el procedimiento que se utilizó fue el siguiente: se etiquetaron los tubos de ensayo por “paciente”, se pipeteo 1,0 ml de reactivo en todos los tubos y se colocó en un baño a una temperatura de 37° C, se agregó 0.010 ml (10 ul) de la muestra a sus respectivos tubos y se agitó suavemente para mezclar, se incubaron todos los tubos durante 5 minutos (ANEXO 11) (NCCLS, 1992).

Para el análisis de los biomarcadores hormonales estrógenos totales y estradiol se utilizó in inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia con el quipo cobas 8000 plataforma e620.

El inmunoensayo es un conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia

objeto de análisis) determinado, que puede ser el anticuerpo (Ac) o un antígeno (Ag), usando para la medición una molécula como marcador que hace parte de la reacción con el complejo inmune en la prueba o ensayo químico. En nuestro caso el antígeno fue el estrógeno y el estradiol. Por el tipo de marcador, el inmunoensayo utilizado se denomina de Inmunoquimioluminiscencia. En este tipo, la marca es en general una enzima capaz de catalizar una reacción quimioluminiscente. Son tanto o más sensibles que los radioinmunoensayos, y no presentan riesgos de manipulación de sustancias radioactivas.

C: Historia Clínica

Para esta sección utilizamos un formato de historia clínica descrita en el ANEXO 4, en este formato se incluyen datos generales de identidad, así como antecedentes heredo-familiares de enfermedades crónicas e infecciosas. Además, es importante mencionar que se hizo énfasis en los antecedentes asociados a cáncer en general y además en particular con CaMa, así como aspectos ginecológicos, de estilo de vida (relacionados a la actividad física) e indicadores dietéticos generales. Este formato se basó en los documentos de libre acceso que ofrece la escuela de Nutrición de la Universidad Iberoamericana Campus Santa Fe, el cual adaptamos siguiendo guías internacionales de entrevista de Borrell F (2004), así como basados en la experiencia de los formatos utilizados y validados previamente por el PDA.

D: Análisis Dietético Nutricional

Para el análisis dietético nutricional, incluimos recordatorio de 24 h y frecuencia de consumo de bebidas (ANEXOS 3). La cantidad de los macro y micronutrientes, se obtuvo con la base de datos del United States Department of Agriculture (USDA), y cuando el alimento no se encontraba disponible, se usó la información nutricional directamente del empaque del producto o a través del Sistema de Equivalencia de Alimentos Mexicanos (4^a ed.) (Pérez et al., 2008). Para la Ingesta Diaria Recomendada

(más conocida como RDA por sus siglas en inglés) se utilizaron los valores recomendados por Bourges et al, (2015).

Las evaluaciones antes descritas se enmarcan en el ABCD del diagnóstico nutricional, que todo nutriólogo y profesional de la salud debe realizar a pacientes donde el estado de nutrición y clínico en general se ve afectado por enfermedades como en cáncer de mama. Adicionalmente se evaluó la condición física de las mujeres como se describe a continuación (ANEXO 5). Varios reportes indican una disminución y daño en la condición física de mujeres sobrevivientes de CaMa (Rock et al, 2016).

Pruebas Físicas

Las participantes completaron un set de 8 pruebas para evaluar la condición física. Las pruebas que se realizaron fueron: fuerza máxima del agarre de la mano, fuerza del tren inferior, agilidad en 1 silla, agilidad en 2 sillas, equilibrio estático, equilibrio dinámico, resistencia y flexibilidad. Las pruebas físicas fueron realizadas por personal previamente capacitado por un Lic. En Cultura Física y Deporte.

1) En la prueba de fuerza máxima de agarre de la mano (Figura 4), se utilizó un dinamómetro análogo TAKEI de mano Smedley III, con un rango de medición de 0.0-100.0 kg y una precisión de 2 kg. La paciente se sentó en una silla y colocó el brazo a 90°, durante la medición a la paciente se le motivó para realizar la máxima fuerza por tres segundos, evitando cualquier tipo de dolor. Se hicieron tres contracciones máximas en cada lado, alternando entre ellos para permitir el descanso entre cada contracción. Se registró la puntuación máxima alcanzada para cada mano (Hayes et al., 2010; Waart et al., 2010; Barrio et al., 2012).

2) Para la prueba de fuerza de la extremidad inferior (Figura 5), se pidió a las pacientes que se levantaran de una silla con los brazos estirados hacia delante o sobre los muslos, volviendo a su posición inicial inmediatamente después. La acción se repite a su ritmo más rápido durante un período de 30 segundos.



Figura 4. Representación de la prueba de fuerza máxima de agarre.



Figura 5. Representación de la prueba de fuerza de la extremidad inferior.

El puntaje final de la prueba es el número de veces que el paciente se detiene en una posición completa desde la posición sentada con los brazos delante o sobre los muslos dentro de los 30 segundos (Waart et al., 2010).

3) La prueba de agilidad en 1 silla (Figura 6), inicia cuando la participante está sentada en una silla con la espalda recta y al momento que suena el silbato se levanta y rodea a la silla para volver a la posición inicial.

4) En la prueba de agilidad en 2 sillas (Figura 7), la participante está sentada en una silla y al momento que suena el silbato recorre 3 metros de ida y vuelta regresando a su posición de sentada. El resultado de la prueba es el tiempo total requerido para completar la secuencia. Esta prueba es confiable y válida para cuantificar la movilidad funcional y para evaluar el cambio clínico a lo largo del tiempo (Neil-Sztramko et al., 2014).

5) La prueba de equilibrio estático (Figura 8), consiste en que la participante comienza estando de pie, con ambos pies en el suelo. Después de la señal, trata de pararse sobre la planta de un pie, y se registra hasta un máximo de sesenta segundos el tiempo que la participante puede permanecer en esa posición. La prueba se realizó alternadamente, dos veces con cada pierna y se registró el mejor intento de los cuatro (Morales et al., 2013).

6) La prueba de equilibrio dinámico (Figura 9), consiste en recorrer 15 metros en línea recta. La prueba de resistencia mide la distancia recorrida en una superficie plana durante 6 minutos (Neil-Sztramko et al., 2014).

7) La prueba de flexibilidad (Figura 10), esta prueba mide la flexibilidad de la parte inferior del cuerpo. La participante comienza la prueba sentada, con ambas piernas extendidas hacia enfrente y ambos talones apoyados en el piso. A la señal las manos se dirigen hasta la punta de los dedos de los pies. Se midió la distancia existente, positiva (por delante de la punta de los dedos de los pies) o negativa (por detrás de la punta de los dedos de los pies), en centímetros, entre los dedos de las manos y los pies (Neil-Sztramko et al., 2014).



Figura 6. Representación de la prueba de agilidad en 1 silla.



Figura 7. Representación de la prueba de agilidad en 1 y 2 sillas.



Figura 8. Representación de la prueba de equilibrio estático.



Figura 9. Representación de la prueba de equilibrio dinámico.



Figura 10. Representación de la prueba de flexibilidad.

Adherencia al Programa de Actividad Física

Para promover y evaluar la adherencia, a lo largo de la intervención se estuvo en contacto directo y constante con los coordinadores de todas las áreas del PDA. También se organizó un grupo de llamadas telefónicas y mensajería electrónica en tiempo real con todas las participantes. Esto permitió un contacto directo y estrecho con ellas. Esta modalidad de contacto se utilizó a lo largo del estudio y fue bien aceptada. También se realizaron llamadas individuales antes y el mismo día de las pruebas para garantizar y confirmar su asistencia.

Análisis de Datos

Los datos estadísticos fueron analizados utilizando el software IBM SPSS Statistics 22. Los resultados de las mediciones antropométricas, las pruebas físicas, los análisis clínicos, el recordatorio de 24 horas y los cuestionarios de calidad de vida fueron analizados por el software. Los datos cuantitativos fueron descritos por medio de media y desviación estándar. Se utilizó la prueba Wilcoxon para encontrar diferencias antes y después del PAF, el intervalo de confianza fue de 95%. Los resultados con una $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

En este estudio participaron 16 mujeres sobrevivientes de CaMa realizando una actividad aeróbica moderada de 150 minutos/semana de caminata por 12 semanas. La intervención inició con el reclutamiento de mujeres registradas en el PDA a través de pláticas, anuncios por medios electrónicos y llamadas telefónicas del 20 de septiembre al 20 de octubre de 2017, en la ciudad de Hermosillo, Sonora. Todas las pacientes reclutadas firmaron un consentimiento informado y cumplieron con los criterios de inclusión. Se les aplicaron distintos cuestionarios descritos en metodología y en ANEXO 4, que incluyó el ABCD de la nutrición junto con pruebas de condición física adaptadas para sobrevivientes de CaMa. De las 16 pacientes reclutadas, seis de ellas decidieron no participar en el PAF aeróbica moderada por razones de tipo personal (ver diagrama de flujo) y Figura 11. Al finalizar la intervención de las 16 pacientes entrevistadas inicialmente, 10 de ellas participaron en la intervención, pero sólo 5 lograron finalizarla. El 30% (n=3) de las pacientes no desearon continuar con el programa por razones de tipo personal. El 20% (n=2) salió del estudio por razones médicas (un caso de reincidencia tumoral y metástasis y otra paciente por la detección y cirugía de quistes ováricos).

En la Tabla I se puede observar las características principales de la población de estudio. El 75% de las participantes estaban casadas y la ocupación más común fue ama de casa o retiradas. Entre los antecedentes familiares de las pacientes el 31.3% mencionó que algún familiar ya sea del lado materno o paterno presentó CaMa. Uno de los factores de riesgo que favorecen la aparición del CaMa son los factores genéticos y hereditarios que representan entre el 5-10% (Sánchez et al., 2014). Otros tipos de cáncer que en los familiares de las pacientes fue el cáncer de estómago y el de pulmón. Hay datos que indican que la probabilidad de un cáncer se incrementa cuando existen antecedentes en la familia (Neilson et al, 2015).

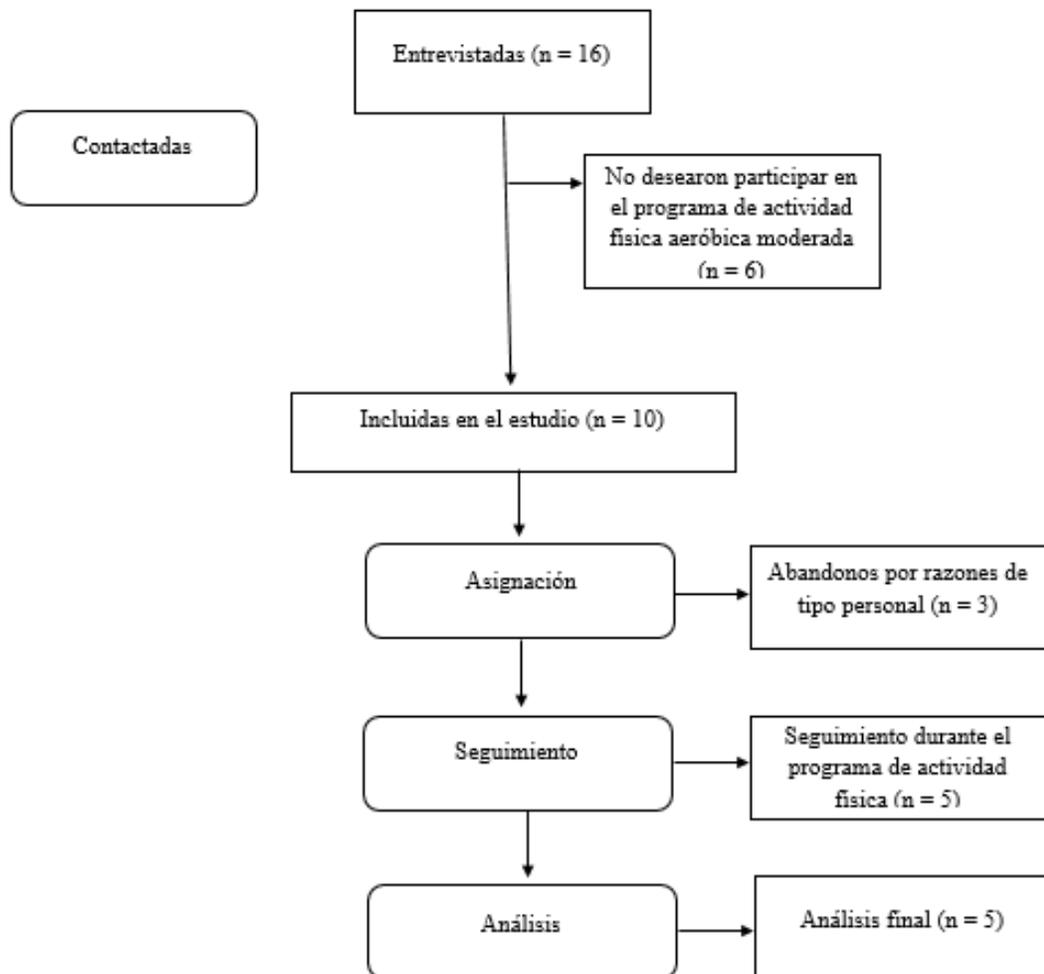


Figura 11. Diagrama de flujo de las participantes en el estudio.

Tabla I. Características de la población.

Variab les	N = 16
Edad (años)	54.4±8.5
Estado civil, (N/%)	
Soltera	3/18.8
Casada	12/75
Viuda	1/6.3
Escolaridad	
Educación superior	12/75
Educación media superior	1/6.3
Educación media	3/18.8
Ocupación	
Ama de casa	8/50
Trabajo en el gobierno	1/6.3
Trabajo en la Universidad de Sonora	1/6.3
Jubilada	6/37.5
Antecedentes familiares	
Antecedentes de CaMa	5/31.3
Otros tipos de cáncer	
Estómago	3/18.8
Pulmón	3/18.8
Obesidad	7/43.8
Antecedentes de la enfermedad CaMA	
Tiempo de diagnóstico (años)*	2.7
Tratamiento (N/%)	
Si	11/68.8
No	5/31.3
Medicamento administrado	
Tamoxifeno	4/36.4
Letrozol	1/9.1
Trastuzumab	3/27.3
Anastrozol	2/18.2
Aspectos ginecológicos	
Menopausia	1/6.25
Posmenopausia	15/93.75
Estilo de vida	
Físicamente activas	4/25
Sedentarias	12/75

N: número de participantes, **media ± DS:** media y desviación estándar de las variables cuantitativas **y n/%:** porcentaje válido de las variables nominales, * año del diagnóstico hasta la fecha que inició el estudio.

El tiempo diagnóstico medio de las pacientes (año que la diagnosticaron hasta la fecha que inició el estudio) fue de 2.7 años. El 68.8 % de las pacientes estaban en tratamiento y los medicamentos que utilizaban eran tamoxifeno, letrozol, trastuzumab y anastrozol. Algunos de los efectos secundarios que tienen estos medicamentos según la Breast Cancer Organization son; aumento de peso, depresión, infección, fatiga, número bajo de plaquetas, recuento bajo de glóbulos rojos, dolor óseo y debilidad ósea, menor densidad ósea, entre otros (Breastcancer.org, 2012; Breastcancer.org, 2016) (Anexo 12).

Por otro lado, el 90 % de las pacientes eran posmenopáusicas. Distintos estudios mencionan que las tasas de incidencia son más elevadas en edades por encima de la menopausia. La obesidad es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de CaMa en mujeres posmenopáusicas, que además se ha relacionado con la recurrencia del cáncer y una menor supervivencia en CaMa pre y posmenopáusico (Chan et al., 2014). El CaMa aumenta con la edad, pero existe también un aumento mayor en la etapa previa a la menopausia (perimenopausia); así mismo, se presenta un aumento entre los 75-79 años. Existe evidencia convincente que las mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo de desarrollar CaMa si presentan obesidad, ya que puede asociarse a un estado proinflamatorio o a un estado promotor del crecimiento tumoral (Gnagnarella et al., 2016).

Se ha observado que el incremento en el peso después del diagnóstico y tratamiento es común en mujeres postmenopáusicas (Martínez et al., 2010; Rodríguez et al., 2013). Así mismo, la obesidad contribuye a problemas psicosociales, deficiencias físicas, menor calidad de vida y efectos adversos relacionados con el tratamiento (Rock et al., 2015).

Se han sugerido múltiples razones para el aumento de peso después del diagnóstico, que incluyen recibir quimioterapia, estar o entrar en la posmenopausia, disminución de la actividad física, la edad, el tabaquismo y el aumento en la ingesta de calorías totales. Más del 60% de las mujeres sobrevivientes de CaMa presenta sobrepeso u obesidad (Playdon et al., 2015; Irwin et al., 2005; Gnagnarella et al., 2016; Thompson et al., 2015).

Por otra parte, en nuestro estudio más de la mitad de las pacientes eran físicamente inactivas, es por eso que se debe promover la inclusión en programas de activación física. En este sentido los estudios indican que las mujeres que realizan actividad física tienen menor riesgo de desarrollar CaMa y menor riesgo de muerte comparándolas con mujeres físicamente inactivas. La mayor parte de las mujeres diagnosticadas con CaMa limitan su movilidad por la fatiga generada como efecto adverso de la quimioterapia o radioterapia y que persiste incluso por años después de clasificarse como sobrevivientes de CaMa (Arango et al., 2006; Rodríguez et al., 2013).

La disminución de actividad física también favorece el incremento de peso, sobre todo de tejido graso. Hay estudios que reportan una mejora de la fatiga y de la sensación de bienestar general y una disminución de la sarcopenia de la paciente o la sobreviviente cuando realiza actividad física moderada como la caminata (Arango et al., 2006; Rodríguez et al., 2013; Meneses et al., 2014). Las mujeres que son intervenidas quirúrgicamente sufren de limitaciones en el hombro, inflamación, reducción de la fuerza y flexibilidad en el miembro superior y dolor, después de la operación. En el estudio de Barrio y cols (2012), se mostró una mejora en la fuerza general ($2,3 \pm 0,7$ y $2,5 \pm 0,6$) y en la capacidad funcional ($28,7 \pm 2,4$ y $33,0 \pm 4,5$), al someter a las pacientes a un programa de ejercicio físico. Sin embargo, no todas las mujeres pueden realizar actividad física inmediatamente. Pero a medida que avanzan en su recuperación se debe promover poco a poco la reincorporación o el ingreso a programas de este tipo. El ejercicio mejora la fuerza física en las mujeres sobrevivientes de CaMa, al inducir cambios en la composición corporal promoviendo el desarrollo de masa magra y disminuyendo la masa grasa. Hay varios reportes donde mencionan los beneficios del ejercicio en las sobrevivientes (Rodríguez et al., 2013; Swisher et al., 2015). Por eso en este estudio se incluyó la prueba de fuerza máxima de agarre y de la extremidad inferior.

En cuanto a la localización del tumor encontramos lo siguiente: El 56.3 % de las pacientes se les localizó el tumor en el seno derecho y el 43.7 % en el seno izquierdo (Figura 12). La mayor cantidad de conductos está localizada en el cuadrante superior externo de la mama (próximo a la axila). Es en esta localización que tiene lugar la mayoría

de los tumores malignos de mama (50%), como se muestra en la Figura 13. Podemos observar que a tres mujeres se les detectó el tumor en el cuadrante superior interno de la mama derecha, en el cuadrante superior externo de la mama y en sitios contiguos de la mama respectivamente; a 2 mujeres se les ubicó el tumor en el cuadrante inferior interno de la mama derecha, a cuatro pacientes se les localizó el tumor en los cuatro cuadrantes de la mama derecha. La ubicación múltiple o extendida de los tumores no la menciona la Norma Mexicana NOM-041 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. En cuanto a la localización en la mama izquierda, a tres pacientes se les ubicó el tumor maligno en los cuadrantes superior externo, inferior externo y en el inferior interno de la mama izquierda. A dos pacientes se les localizó el tumor en sitios contiguos de la mama izquierda y a dos pacientes se les ubicó el tumor en los cuatro cuadrantes de la mama izquierda, esta ubicación del tumor tampoco la menciona la Norma Mexicana NOM-041 anteriormente mencionada.

Antropometría

Para el análisis antropométrico de la muestra inicial, se tomó en cuenta a las 16 pacientes sobrevivientes de CaMa que concluyeron con la primera evaluación. En la Tabla II se muestra la media de las mediciones. La edad promedio de las 16 pacientes fue de 54.4 ± 8.5 años, la estatura media fue de 158.2 ± 5.2 cm y el peso corporal promedio fue de 76.0 ± 19.4 kg. Al finalizar la intervención se hizo el comparativo solo con las mujeres que finalizaron el PAF de 3 meses. En esta sección se midió el pliegue tricpital, subescapular, bicipital y el pliegue suprailíaco, así mismo, se midió el perímetro de cintura y cadera.

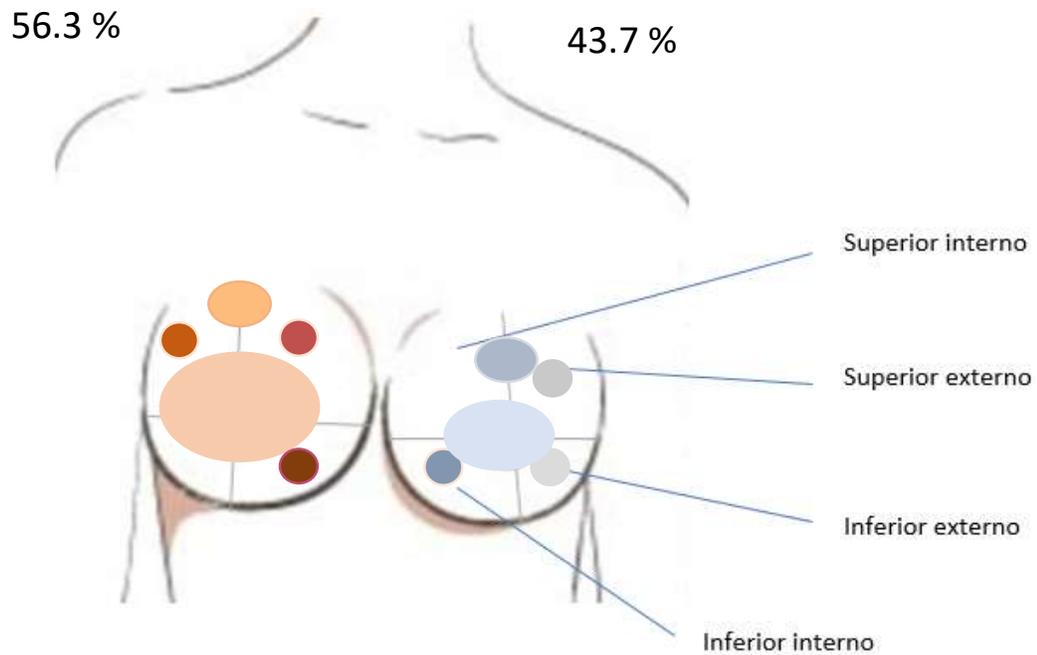


Figura 12. Ubicación del tumor de las participantes del estudio. A continuación, se describe por color la ubicación de los tumores.

a) Mama derecha

- El 6.25 % en el cuadrante superior interno de la mama derecha.
- El 6.25 % en el cuadrante superior externo de la mama derecha.
- El 6.25 % en sitios contiguos de la mama derecha.
- El 12.5 % en cuadrante inferior interno de la mama derecha.
- El 25 % en los cuatro cuadrantes de la mama derecha.

b) Mama izquierda

- El 6.25 % en el cuadrante superior externo de la mama izquierda.
- El 6.25 % en el cuadrante inferior externo de la mama izquierda.
- El 6.25 % en el cuadrante inferior interno de la mama izquierda.
- El 12.5 % en sitios contiguos de la mama izquierda.
- El 12.5 % en los cuatro cuadrantes de la mama izquierda.

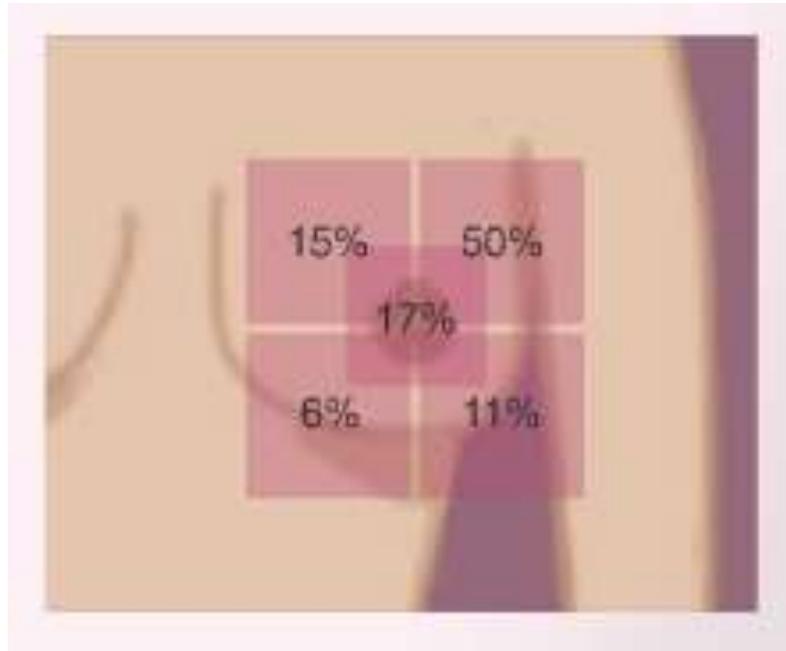


Figura 13. Ubicación del porcentaje de incidencia de CaMa por cuadrantes.

Fuente: (Norma Mexicana NOM-041 2003 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama).

Tabla II. Valores antropométricos de las pacientes sobrevivientes de CaMa.

	N=16
Mediciones	Media±DE
Estatura (cm)	158.2 ± 5.2
Peso (kg)	76.3 ± 19.4
Pliegue tricpital (mm)	31.5 ± 9.5
Pliegue subescapular (mm)	31.6 ± 8.5
Pliegue bicipital (mm)	28.1 ± 9.9
Pliegue suprailíaco (mm)	33.3 ± 10.8
Pliegue supraespinal (mm)	30.8 ± 10.3
Pliegue abdominal (mm)	37.1 ± 10.0
Pliegue muslo (mm)	40.4 ± 13.2
Pliegue pantorrilla (mm)	33.1 ± 11.9
Perímetro de brazo relajado (cm)	32.2 ± 4.8
Perímetro de brazo contraído (cm)	32.1 ± 4.3
Perímetro de cintura (cm)	91.7 ± 15.9
Perímetro de cadera (cm)	108.0 ± 13.9
Perímetro de pantorrilla máxima (cm)	36.6 ± 3.0
Diámetro biepicondíleo del humero (cm)	6.6 ± .84
Diámetro biepicondíleo del femoral (cm)	9.1 ± 1.3

En la Tabla III se muestra la media y desviación estándar de las mediciones tomadas en esta población tanto antes como después del PAF. Como se puede observar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas $P > 0.05$ entre la estatura, peso, pliegue tricípital, pliegue subescapular, pliegue bicipital, pliegue suprailíaco y el perímetro de cintura y cadera antes y después del PAF de las 5 mujeres sobrevivientes de CaMa que estuvieron sometidas al estudio. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $P < 0.05$ entre la edad al inicio del PAF. Se puede observar una disminución en el peso, el pliegue subescapular, el suprailíaco y el perímetro de cintura, no obstante, es muy posible que no se haya detectado efecto significativo debido al limitado tamaño de muestra del estudio.

Diversos estudios observan diferencias en las mediciones antropométricas después de 3 meses de actividad física. Por ejemplo, mujeres sobrevivientes de CaMa de la ciudad de Poznań (edad 44.3 ± 4.9 años, estatura 164 ± 5.6), que realizaron actividad física aeróbica moderada durante 6 meses, que incluía caminata ligera al aire libre o en caminadora, disminuyeron el índice cintura-cadera (ICC) de 0.8 ± 0.05 al inicio de la actividad física a 0.78 ± 0.05 al finalizar los 6 meses. En nuestra población no se observaron cambios estadísticamente significativos en el ICC después de los tres meses del PAF (Hojan., 2013). Según la OMS el valor estándar propuesto para ICC en mujeres es de 0.71- 0.84. Aquellos valores menores a 0.8 tienen un riesgo cardiovascular (RCV) muy bajo. Valores entre .81 - .84 presentan un riesgo bajo y aquellos mayores 0.85 presentan un RCV alto.

Composición Corporal

El análisis de la composición corporal para la muestra inicial ($n=16$) fue realizado en cuatro compartimiento (grasa, músculo, masa ósea, masa muscular). En la Tabla IV se observa el IMC de las 16 pacientes, el IMC promedio de todas las pacientes fue de 30.38 ± 7.01 kg/m², el 50 % de las pacientes presentó sobrepeso. En cuanto a la obesidad el 12 % se clasificó en obesidad grado I, el 13 % en obesidad grado II y el 6 % en obesidad grado III.

Las participantes clasificadas en normopeso fue 19 %. La masa grasa corporal media fue $44.4 \pm 4.1\%$. El porcentaje de masa grasa del 100 % de las participantes estuvo por arriba del rango recomendado.

El análisis de la composición corporal de las pacientes que finalizaron el PAF se realizó por medio de dos compartimentos (grasa y músculo). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la masa muscular antes y después del PAF con una $p < 0.05$. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la grasa corporal y el índice de masa corporal antes y después del PAF. Sin embargo, se puede observar en la Tabla V que tanto la masa grasa y el IMC mostraron una tendencia hacia la disminución y la masa libre de grasa una tendencia al aumento después de haber realizado los tres meses de actividad física aeróbica moderada. En cuanto al porcentaje de grasa se encontró que mostró una tendencia a disminuir una vez finalizado el PAF, esto se ilustra en la Figura 14.

Las pacientes del grupo de actividad física no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de grasa antes (38.31 ± 5.20) y después (37.53 ± 4.79) del PAF. Tampoco fueron significativos los cambios en el IMC (27.01 ± 4.65) vs (27.66 ± 5.01) al finalizar el PAF. Se pudo observar una mayor disminución en el porcentaje de grasa en nuestra población una vez finalizado el PAF. Aunque se cumplió la recomendación de la guía para pacientes con CaMa de realizar al menos 150 minutos por semana de actividad física aeróbica moderada, no se incluyó la ingesta dietética en el estudio, la cual es importante para poder efectuar cambios notorios en las medidas de peso corporal y composición corporal (Pinto et al., 2005, (Rock et al., 2012).

Tabla V. Composición corporal antes y después del Programa de Actividad Física.

	Antes de la PAF^a	Después de la PAF^b
	Media ± DE	Media ± DE
Grasa (kg)	29.5± 12.1	28.3± 7.9
Músculo (kg)	41.8± 7.4	42.5± 7.9
IMC (kg/m ²)	28.4± 5.5	28.4± 5.4
Grasa (%)	41.1± 2.9	39.6± 3.2
Músculo (%)	58.9±2.9	60.4±3.3

n=5, PAF= programa de actividad física

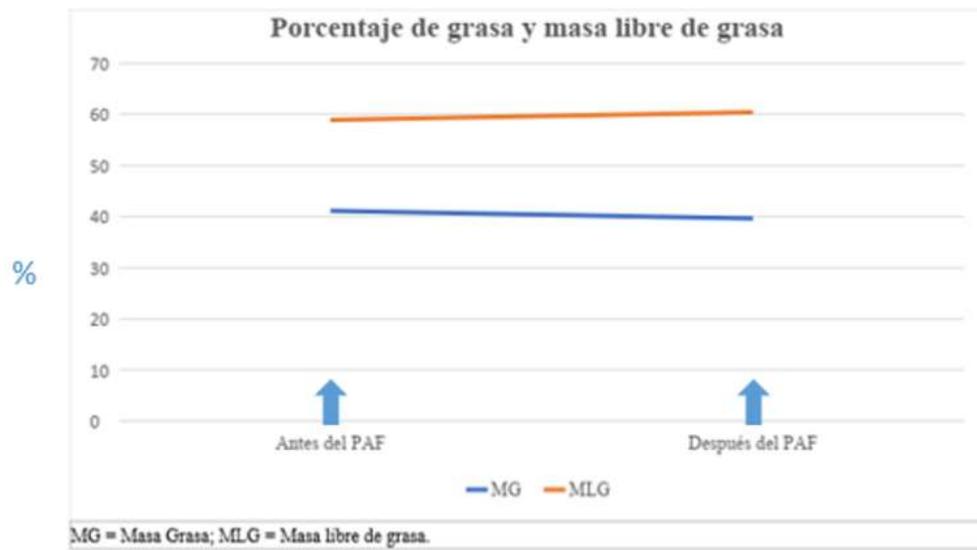


Figura 14. Gráfica del porcentaje de MG y MLG de las mujeres sobrevivientes de CaMa antes y después del PAF.

Por otro lado, con base a los criterios establecidos para clasificar el sobrepeso y obesidad en adultos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) podemos observar que nuestras mujeres sobrevivientes de CaMa se clasificaron en preobesidad. En el caso del porcentaje de grasa, se puede observar que todas las pacientes se encuentran por encima del rango recomendado por Gastelú, 1997 (18-28%) y Suberza (2010) (Tabla 6), lo cual debe de prestarse mayor atención ya que el exceso de tejido adiposo se ha relacionado como promotor del crecimiento tumoral por lo tanto mayor riesgo de desarrollar CaMa (Rock et al, 2016).

Análisis Nutricional

En la Tabla VI se observa el consumo de macronutrientes y micronutrientes de la muestra inicial (n=16) y las cantidades recomendadas en RDA (Recommended Dietary Allowances) y en AI (Adequate Intake). La ingesta media de calorías de las pacientes fue de 1915 ± 816 Kcal, con una distribución de 57 % de carbohidratos, 15 % de proteínas y 28 % de grasas. La Tabla nos muestra el consumo de micronutrientes deficientes tales como vitamina A, C, D y K, así como el calcio, magnesio, fosforo y zinc. Limón y cols, (2017) nos dice que la ingesta diaria de pacientes con CaMa debe de ser distribuida de la siguiente manera: <30% de grasa (esta debe de ser principalmente ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados), 55% de carbohidratos (estos deben de ser principalmente alimentos integrales como arroz integral, avena y frutas) y $1.2-1,5$ g de proteína \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ para evitar la obesidad sarcopénica. En el análisis nutricional de la muestra inicial (n=16), se observó que las pacientes consumen más carbohidratos (57 %) de lo recomendado por Limón en 2017 y presentan un consumo deficiente de proteínas (.94 gr/kg de peso).

En el estudio de Estilo de vida, ejercicio y nutrición (Anderson et al., 2016) las sobrevivientes de CaMa con sobrepeso u obesidad se asignaron al azar al grupo de atención habitual (n=33) o al grupo de 6 meses de intervención de estilo de vida (n=67).

Tabla VI. Ingesta de macro y micronutrientes de la muestra inicial.

Ingesta de macro y micronutrientes en pacientes con CaMa (n = 16)				
	Media (DE)	% Energía	g / kg de peso*	Recomendaciones
Energía (kcal)	1915 (816)	-		-
Carbohidratos (g)	272 (137)	57	3.57	<55% ^a
Proteína (g)	72 (25)	15	.94	1.2 – 1.5 g/kg ^a
Grasa (g)	68 (31)	28	N/D	<30% ^a
Grasa saturada (g)	235 (599)		N/D	< 7 % ^b
Colesterol (mg)	142 (103)		-	< 300 ^b
Fibra(g)	38 (52)		-	25
Vitaminas		% Recomendaciones		RDA & AI
Vitamina A (µg)	639 (653)		91	700
Vitamina C (mg)	70 (64)		93	75
Vitamina D (µg)	110 (121)		55	200
Vitamina E (mg)	2 (1)		13	15
Vitamina K (µg)	66 (79)		73	90
Vitamina B6 (mg)	28 (84)			1.3
Vitamina B9 (µg)	345 (841)		86	400
Minerales				
Calcio (mg)	937 (640)		94	1000
Magnesio (mg)	148 (143)		48	310
Hierro (mg)	21 (19)		116	18
Potasio (mg)	1502 (1058)		31	4700
fósforo (mg)	587 (466)		84	700
Zinc (mg)	7 (8)		88	8

^a = Gramos por kilogramo de peso recomendado por Miro et al. 2017

^b = Recomendaciones de la AHA (American Heart Association)

* = Basado en el peso promedio (76.28 kg).

La ingesta dietética se evaluó al inicio y a los 6 meses del estudio utilizando un cuestionario de frecuencia de alimentos validado. Para el grupo intervención las participantes establecieron objetivos para la ingesta de energía en un rango de 1,200-2000 kcal/día, se les recomendó disminuir el consumo de grasa al 25 % del consumo total de energía y aumentar el consumo de fibra a 25 gr/día, así mismo reducir el consumo de azúcar. Se observó que las participantes del grupo intervención lograron mayores reducciones en el porcentaje de energía de la grasa total (-4.2% vs - 1.2%; P = 0.013) y grasa saturada (-2.2% vs - 1.1%; P = 0.003), y mayores aumentos en fibra (4.8 g por 1000 kcal vs 1.3 g por 1000 kcal; P = 0.007). Las participantes del grupo intervención perdieron $\geq 5\%$ del peso corporal. Lo que demuestra que una dieta saludable tiene un pronóstico positivo en las pacientes con CaMa, logrando una disminución en el peso corporal y mejorando los hábitos alimenticios de las pacientes. Por otro lado, según la OMS se debe de consumir menos de un vaso de 250 ml de bebida azucarada al día. El 63 % de nuestra población consume más de un vaso de 250 ml al día de bebidas azucaradas. Distintos estudios informan que los pacientes con CaMa tienen una dieta inadecuada dado que su ingesta de frutas, legumbres y vegetales de color verde oscuro y naranja está disminuida, lo que significa que tienen una ingesta dietética insuficiente de calcio, hierro, fósforo, magnesio, niacina, riboflavina, tiamina, vitamina B-6, vitamina C y zinc. Los micronutrientes deficientes de nuestra población fueron la vitamina A, C, D y K, así como el calcio, magnesio, fosforo y zinc. La ingesta dietética adecuada de macro y micronutrientes a base de alimentos ricos en b-caroteno y vitaminas A, E y C puede prevenir el deterioro del estado nutricional de los pacientes con CaMa y mejorar su salud y pronóstico en general (Limón-Miro et al., 2017).

En la Tabla VII, se muestra el análisis estadístico de la ingesta calórica antes y después del PAF, en donde se observa que las kcal totales consumidas en promedio fueron mayores antes de haber realizado el PAF. Podemos observar que el consumo de proteínas permaneció igual después del PAF y que el consumo de grasa y carbohidratos disminuyeron significativamente después del PAF.

Tabla VII. Análisis comparativo de las kcal consumidas y de los macronutrientes en gramos antes y después del PAF.

Macronutrientes	Antes del PAF ^a	Después del PAF ^b	Sig.
	Media±DS	Media±DS	
Kcal	1962.6±372.5	1117.8±272.1	NS
Proteína	63.7±1.6	63.8±16.1	NS
Carbohidratos	227.0±101.7	123.6±67.6	NS
Grasa	80.2±13.6	46.7±13.3	NS

Sig = Significancia.

NS = No hay diferencia significativa.

N = 4

En cuanto al análisis estadístico para la distribución de los macronutrientes no se encontraron diferencias después de haber realizado el PAF para un $p < 0.05$ (prueba Wilcoxon). De hecho, se observa un comportamiento similar en la distribución, teniendo como mínimo y máximo los siguientes valores 46 – 44 % de Carbohidratos, 37 – 38 % de grasa y un aumento en las proteínas de 12 – 22 % (Figura 15). También se tomó en cuenta el análisis del consumo de la grasa saturada en la dieta observándose una ingesta de $>7\%$, tanto antes como después del PAF, lo cual es un valor por encima de lo recomendado por la American Heart Association (AHA) (Lichtenstein et al., 2006).

Además, la proporción de carbohidratos antes y después del PAF fue menor de lo que se recomienda para mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, del 55% (Limón-Miro et al., 2017) y del 50% a 60% según la AHA (2016). En un estudio realizado en USA reportaron una distribución calórica de 16.8%, 36.1% y 45.9% de proteínas, grasas y carbohidratos respectivamente antes de la intervención y 22.6%, 24.1% y 53% después de la intervención (Christifano et al., 2016). Se pudo observar una proporción mayor de grasa antes y después del PAF de lo que se recomienda para esta población, $<30\%$ (Limón-Miro et al., 2017) y del 25% a 35% según la AHA.

Una ingesta adecuada de proteínas resulta importante durante todas las etapas del tratamiento del cáncer, la recuperación, la supervivencia a largo plazo y vivir con la enfermedad avanzada. Las mejores fuentes de proteínas son los alimentos bajos en grasa saturada por ejemplo pescado, carne magra, huevo, pollo sin piel, nueces, etc. (Rock et al., 2012). Se tiene que tener un consumo adecuado de proteína para evitar la obesidad sarcopénica, 1.2 a 1.5 kg/d (Limón-Miro et al., 2017). Pudimos observar que nuestra población cumplió con lo recomendado por Limón-Miro en el 2017 y por la Guía para mujeres sobrevivientes de CaMa. El aminoácido esencial leucina mejora la pérdida de peso, inhibe la síntesis de proteínas musculares al aumentar la sensibilidad a la insulina e inhibe la degradación del musculo esquelético. Distintos estudios mencionan que los efectos beneficiosos de la proteína en la masa libre de grasa son mejores si los acompañas con actividad física (Holmes et al., 2017).

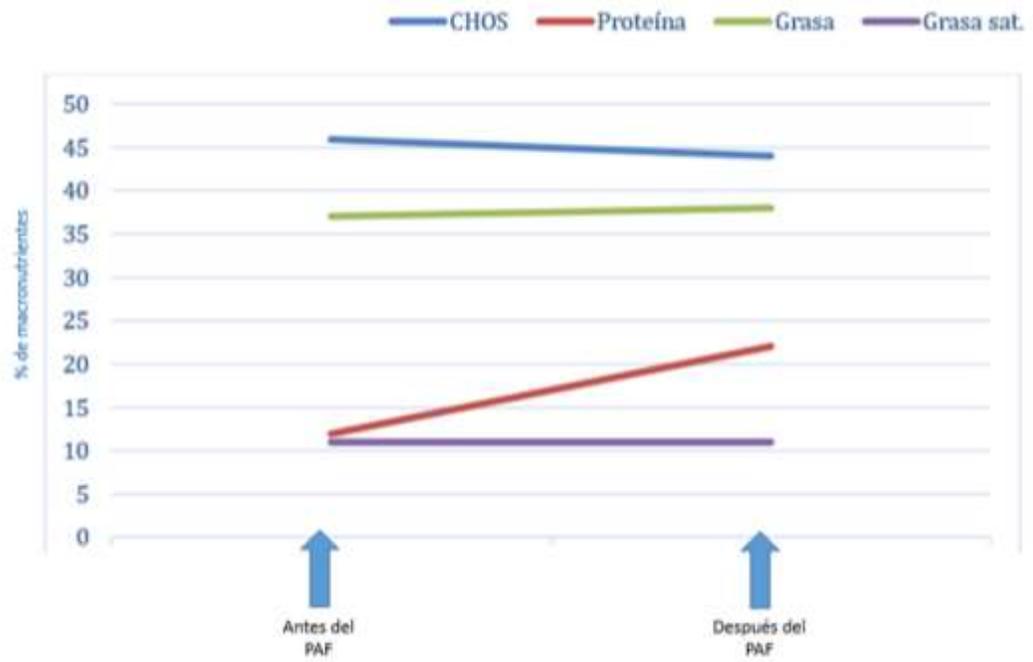


Figura 15. Porcentaje medio de la distribución calórica de macronutrientes y el valor medio del consumo de la grasa saturada con base a las kcal totales antes y después de la intervención PAF.

En contraparte, la ingesta del colesterol total (mg) se encuentra en los niveles recomendados (<300 mg/día) (Lichtenstein et al., 2006) tanto al inicio como al final del PAF. Mientras que la ingesta de fibra nunca llegó a lo recomendado de 21 – 25 gr teniendo como mínimo 9 gr, y como máximo 36 gr antes y después del PAF respectivamente (Bourges et al., 2015). No hubo diferencias estadísticamente significativas tanto antes como después del PAF ($P < 0.05$).

Ingesta de Vitaminas y Minerales Antes y Después del PAF

Se analizaron las vitaminas liposolubles y las vitaminas hidrosolubles antes y después del PAF. En la Tabla VIII se reportaron los valores medios de la ingesta de las vitaminas liposolubles antes y después del PAF. Se observa en la tabla que no se cumplió con la ingesta adecuada (IA) o recomendada diaria (RDA) con base a los datos recolectados del recordatorio de 24 h ni antes ni después del PAF, solamente la Vitamina A (UI) antes del PAF fue la que cumplió con lo recomendado. Es de gran importancia, observar los valores mínimos y máximo de la tabla antes mencionada, ya que algunas de las mujeres sobrevivientes de CaMa cubrían los requerimientos recomendados de algunas vitaminas liposolubles, pero también existe la contraparte, algunas pacientes registraron una ingesta de cero en algunas de las vitaminas mencionadas. En cuanto a las vitaminas hidrosolubles, la situación es diferente. Los resultados obtenidos nos dicen que las mujeres sobrevivientes de CaMa, lograron cubrir su ingesta diaria recomendada de las vitaminas B1, B2, B3, B6 y B12 antes del PAF, sin embargo, no fue así con las vitaminas B9. Por otra parte, las vitaminas B1, B3, B6, B9 después del PAF se quedaron por debajo del 90% de lo recomendado (RDA/IA). Mientras que la vitamina C, su consumo fue mayor antes del PAF en comparación una vez finalizado el PAF. Lo anterior se observa en la Tabla IX. En cuanto al análisis estadístico del consumo de minerales estimado por recordatorio de 24 horas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al inicio y al final del PAF.

Tabla VIII. Comparación de los valores de vitaminas liposolubles antes y después del PAF.

Vitaminas	Antes del PAF^a Media±DS	Después del PAF^b Media±DS	% AI / RDA Antes/Después
Vit A (µg)	354.6±239.9	126.3±150.2	71/25
Vit A (IU)	7244.2±4979.5	3360.3±2778.8	145/67
Vit E (mg)	2.9±1.9	1.6±.9	25/13
Vit D (µg)	1.4±1.5	.00±.00	14/0
Vit D (UI)	89.7±91.1	12.8±25.5	22/3
Vit K (µg)	29.9±18.2	67.2±49.4	33/75

N = 4, PAF Programa de activación física, Recomendación diaria recomendada RDA por sus siglas en inglés Recommended Dietary Allowances) y Consumo adecuado AI, por sus siglas en inglés Adequate Intake

Tabla IX. Comparación de los valores de vitaminas hidrosolubles antes y después del PAF.

Vitaminas	Antes del PAF^a Media±DS	Después del PAF^b Media±DS	% IA / RDA Antes/Después
Vit C (mg)	57.8±73.1	57.8±6.8	96/86
Vit B1 (mg)	7.4±13.7	.1±.0	821/14
Vit B2 (mg)	17.6±33.1	1501.3±2999.3	1951/-
Vit B3 (mg)	161.3±293.5	293.5±1.6	1411/21
Vit B6 (mg)	83.9±164.6	.6±.2	1/50
Vit B9 (µg)	101.4±78.3	162.8±61.8	32/51
Vit B12 (µg)	4.2±3.3	1467.6±1476.9	208/-

N = 4

En la Tabla X se observan los valores de los minerales. El consumo dietario de hierro y sodio fue el adecuado tanto antes como al final del PAF, 5 mg y 1500 mg respectivamente. Los minerales calcio, magnesio, fosforo, potasio y zinc no alcanzaron el consumo adecuado ni al inicio ni al final del PAF, incluso se observó una disminución de su consumo al finalizar el PAF.

A través de distintas investigaciones experimentales se ha descubierto que las deficiencias de vitaminas y minerales pueden causar daños en el material genético de la célula. Las deficiencias en las vitaminas B12, B9, B6, B3, C y en los minerales como hierro y zinc pueden imitar el efecto en la radiación en el ADN, lo que provoca daño oxidativo (Anderson et al, 2016). De igual manera la deficiencia en la vitamina A podría afectar negativamente a las mujeres sobrevivientes de CaMa, ya que afectan la carcinogénesis. Al comparar, sólo la vitamina B12 cumplió con lo recomendado tanto antes como después del PAF. En cuanto a la vitamina B9, aunque las pacientes no cumplieron con lo recomendado, si aumentó su consumo al finalizar el PAF.

Distintos estudios sugieren que se debe consumir de 5-9 porciones de frutas al día (150 g/ración) y 75 gr/ración de verduras. Estas deben ser ricas principalmente en Beta caroteno, polifenoles, vitaminas A, E y C- Hay reportes que demuestran un beneficio directo en marcadores antropométricos, metabólicos, de inflamación y de metilación de ADN. Algunas sugerencias para pacientes con CaMa son los alimentos con alto contenido de polifenoles, como cebolla, manzanas, brócoli, entre otros. También se recomienda el consumo de ajo y frutos rojos (Mahan y Arli, 2016; Rock et al 2016).

Como se pudo observar en las Tablas VIII y IX estas vitaminas se encontraban por debajo de lo recomendado tanto al inicio y al final del PAF. Cabe remarcar y debe ser un punto de atención, que el valor de consumo de las vitaminas fue más bajo aun al finalizar el PAF. Desde el estudio de Bohlke et al (1998), se mencionó que la ingesta dietética adecuada de macro y micronutrientes a base de alimentos ricos en b-caroteno y vitaminas A, E y C puede prevenir el deterioro del estado nutricional de los pacientes con CaMa y mejorar su salud y pronóstico en general.

Tabla X. Concentración de minerales en la dieta según el recordatorio de 24 horas antes y después del PAF.

Minerales	Antes del PAF Media±DS	Después del PAF Media±DS
Calcio (mg)	690.4±251.7	618.0±339.8
Hierro (mg)	8.3±3.4	15.9±20.0
Magnesio (mg)	120.9±45.2	72.0±32.4
Fósforo (mg)	559.4±130.9	142.5±33.1
Potasio (mg)	1662.6±1021.5	1513.5±572.4
Sodio (mg)	1645.1±484.2	1758.3±514.1
Zinc (mg)	4.7±2.0	2.5±1.3

N=4, diferencia no significativa en todos los casos. PAF Programa de activación física.

En su estudio se observó una asociación inversa entre el CaMa y la ingesta de β -caroteno que fue de 0,84 (intervalo de confianza del 95% de 0,73 a 0,97), de igual manera las vitaminas C y E aparecen inversamente asociadas con el riesgo de CaMa.

Las pacientes con CaMa generalmente cambian su ingesta dietética como secuela en el sentido del gusto y el olfato asociado a la quimioterapia. Esto afecta su ingesta de energía, grasas, minerales como calcio, fosforo, hierro, magnesio, potasio y zinc, vitaminas como la vitamina A, B1, B3 y B6 y fibra dietética, lo que pone en peligro el estado nutricional de las pacientes (Rock et al, 2016).

En cuanto al análisis estadístico de bebidas azucaradas por medio del cuestionario de bebidas de consumo. Se observó que las participantes aumentaron el consumo de bebidas azucaradas de 180.0 ± 120.4 ml a 333.6 ± 307.2 ml. Según la OMS (2018) se debe de consumir menos de un vaso de 250 mL de bebida azucarada al día. Nuestras pacientes consumieron hasta un consumo máximo de 625 ml al final (alrededor de 3 vasos), lo cual no es recomendable. El 50% de las participantes tanto al inicio como al final del PAF consumían más bebidas azucaradas que lo recomendado por la OMS. Las bebidas azucaradas se han asociado con el aumento de peso y por lo tanto, desarrollar sobrepeso y obesidad, lo cual está asociado con el incremento del tejido adiposo que a su vez promueve el crecimiento tumoral (Suberza., 2010; Anderson et al., 2016).

Pruebas Físicas

El análisis de las pruebas físicas basales de todas las participantes iniciales se muestra en la Tabla XI. La condición física de las pacientes se evaluó con 8 pruebas. Las pruebas que se realizaron fueron: 1) fuerza máxima del agarre de la mano, 2) fuerza del tren inferior, 3) agilidad en 1 silla, 4) agilidad en 2 sillas, 5) equilibrio estático, 6) equilibrio dinámico, 7) resistencia y 8) flexibilidad.

En la prueba de fuerza máxima de agarre, se obtuvo una media de 17.66 ± 2.88 kg (mano dominante). Los valores obtenidos de la prueba de esta prueba se encuentran por debajo del valor medio de mujeres sanas $36,4 \pm 5.5$ kg (mano dominante) (Luna et al., 2004).

Tabla XI. Descripción de las pruebas físicas basales del total de participantes.

N = 15	Media±DS
Fuerza máxima del agarre de la mano (kg);	
Mano izquierda	16.3±4.4
Mano derecha	17.4±3.0
Equilibrio estático (Segundos);	22.3±22.9
Pierna derecha	
Pierna izquierda	24.9±24.1
Equilibrio dinámico (Segundos)	9.4±3.2
Fuerza tren inferior (repeticiones)	13.3±2.4
Flexibilidad (Cm)	1.9±8.4
Agilidad en 1 silla (Segundos)	4.4±.9
Resistencia (Metros)	500.1±123.4

En cuanto a la fuerza de la extremidad inferior esta resultó en 13.07 ± 2.4 repeticiones. Este valor se encuentra dentro de los valores normales de mujeres sanas (12-17 repeticiones). La importancia de estas pruebas se relaciona a la independencia en las actividades cotidianas de la vida. Personas con fuerza de agarre disminuida y sin la capacidad o con una capacidad limitada para levantarse de una silla requieren de apoyo y asistencia, lo que disminuye su calidad de vida y afecta la economía familiar (Luna et al., 2004).

Por otro lado, todas las mujeres fueron capaces de realizar la prueba de resistencia, sin embargo, hubo diferencias en la distancia alcanzada por cada una de ellas. En mujeres que no han padecido la enfermedad, estos valores varían entre 545-660 metros. En cuanto a las pruebas de flexibilidad y elasticidad se observó que el 50 % de las pacientes tuvo una longitud positiva media de 6.9 ± 4.7 cm. El otro 50 % tuvo una longitud negativa media de 4.6 ± 6.6 cm. Lo que nos muestra que la mitad de las mujeres presentaba una buena flexibilidad, esto se asocia a una mejor condición física que permite realizar los movimientos cotidianos de la vida diaria sin afectar la calidad de vida.

Si bien las participantes realizaron todas las pruebas, algunas de ellas mostraron desmotivación al conocer el valor obtenido. Esto puede ser un factor de estrés. Generalmente, las mujeres que abandonan o rechazan cualquier tipo de actividad física, incrementado así la posibilidad de continuar con la sensación de fatiga, la pérdida de masa muscular y la descalcificación ósea (Barrio et al., 2012; Agrawal, 2014). En este sentido, un programa de intervención integral debe incluir la promoción de actividad física, incluyendo capacitación sobre los beneficios del ejercicio en la enfermedad y en la recurrencia de la enfermedad, así como en la mejora de los hábitos nutricionales. En el estudio de Pierce y cols (Pierce et al., 2007), se reportó una ventaja de supervivencia relativa del 50% en las mujeres que participaban en caminatas durante 30 minutos seis días a la semana y que consumían de cinco o más porciones de frutas y vegetales. El estudio se llevó a cabo en 1490 mujeres diagnosticadas y tratadas por CaMa en estadio temprano entre 1991 y 2000. Este estudio sustenta la importante necesidad de que las sobrevivientes participen activamente en programas de intervención como este, ya que

más de la mitad de las pacientes, es físicamente inactiva y presentan algún grado de sobrepeso u obesidad.

En cuanto al análisis estadístico de las pruebas físicas antes y después de haber realizado el PAF se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prueba de flexibilidad con un $p < 0.05$. En la Tabla XII se observan los valores estadísticos descriptivos de las pruebas físicas antes y después de terminar el PAF. El ejercicio mejora la fuerza física en las mujeres sobrevivientes de CaMa, al inducir cambios en la composición corporal promoviendo el desarrollo de masa magra y disminuyendo la masa grasa. Hay varios reportes donde mencionan los beneficios del ejercicio en las sobrevivientes (Rodríguez et al., 2013; Swisher et al., 2015).

Por eso en este estudio se incluyó la prueba de fuerza máxima de agarre y la prueba de la extremidad inferior, encontrando que la prueba de fuerza máxima de agarre se encuentra por debajo de lo recomendado comparándolo con mujeres sanas $36,4 \pm 5.5$ kg (mano dominante), en cambio la fuerza de la extremidad inferior se encuentra dentro de los valores normales comparándolo con mujeres sanas (12-17 repeticiones) (Luna., 2004). En el estudio de Barrio y cols, (2012), se mostró una mejora en la fuerza general ($2,3 \pm 0,7$ y $2,5 \pm 0,6$) y en la capacidad funcional ($28,7 \pm 2,4$ y $33,0 \pm 4,5$), al someter a las pacientes a un programa de ejercicio físico. En nuestro estudio se pudo observar una mejora una vez finalizado el PAF (1.6 kg), sin embargo, los valores se encontraron por debajo de lo recomendado. Es importante mencionar que solo el 20% de las pacientes no cumplió con los valores recomendados después de haber realizado el PAF. Para iniciar un programa de ejercicio es importante determinar previamente la condición física de la paciente, considerando que los tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia tienen consecuencias a nivel cardiovasculares.

Estos efectos incluyen una disminución de la capacidad aeróbica de las mujeres, lo que provoca una limitación al momento de querer retomar sus vidas (Barrio et al., 2012; Agrawal., 2014). Una vez finalizado el PAF y al momento de realizar las pruebas físicas, 3 de las pacientes no pudieron realizar la prueba de resistencia ya que presentaban malestar

Tabla XII. Análisis comparativo de las pruebas físicas antes y después del PAF.

	Antes del PAF^a	Después del PAF^b	Significacia
	Media±DS	Media±DS	
Fuerza máxima del agarre de la mano (kg)			
Mano izquierda	12.9±3.4	14.5±.5	NS
Mano derecha	14.6±1.7	15.2±2.2	NS
Equilibrio estático (seg)			
Pierna derecha	24.8±27.5	27.1±20.7	NS
Pierna izquierda	22.3±24.8	27.5±20.8	NS
Equilibrio dinámico (seg)	10.3±5.5	9.5±2.3	NS
Fuerza en la extremidad inferior (repeticiones)	12.6±2.3	13.4±3.7	NS
Flexibilidad (cm)	2.0±6.3	-3.8±6.0	.028 ^{ab}
Agilidad en 1 silla (seg)	4.6±1.5	4.7±1.1	NS
Resistencia (m)	519.0±134.3	592.3±51.4	NS

NS = No hay diferencia significativa.

en un tobillo o se sentían cansadas, solo el 40% logro completar la prueba sin ningún problema, encontrándose entre los valores recomendados (545-660 mts) (Luna., 2004).

En cuanto a las pruebas de flexibilidad y elasticidad como se observa en la Tabla las pacientes disminuyeron su flexibilidad una vez finalizado el PAF [2-(-3.80)]. Por otro lado, en la prueba de equilibrio estático las pacientes superaron los valores recomendados para mujeres sanas (22.9 ± 19.1). Por otra parte, en la prueba de agilidad en 1 silla el 100% de las pacientes no cumplió con los valores recomendados 6.0 ± 4.4 s (Luna., 2004).

Análisis Bioquímico

Biometría Hemática y Química Sanguínea

El análisis de los parámetros de la biometría hemática para la muestra inicial (n=16) se muestra en la tabla XIII. El 27 % y el 20 % de las pacientes presentó eritropenia y leucopenia respectivamente. El 33 % presentó neutrofilia, el 21.43 % presentó anemia. Por otra parte, en cuanto a la química sanguínea encontramos que, el 47 % y el 33 % presentaron colesterol y triglicéridos elevados respectivamente y el 26 % presentó glucosa elevada.

La biometría hemática y la química sanguínea son estudios que forman parte de la evolución rutinaria de pacientes con cáncer, tanto antes, durante y después de los tratamientos. Existen múltiples estudios que recomiendan realizarlos al menos mensualmente. Por ejemplo, cambios sutiles en los niveles de hemoglobina se asocian a una menor tasa de supervivencia, a un mayor deterioro del estado funcional, complicaciones vasculares y del sistema nervioso, así como falta de respuesta al tratamiento. Y si consideramos el resto de los parámetros su utilidad es aún mayor, ya que no solo nos habla del estado del paciente, si no de su pronóstico y de la calidad de vida del mismo. En el caso de la anemia por ejemplo esta es muy común en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento (quimioterapia) o que presentan déficit nutricional y se asocia con un mal pronóstico (Paitan et al., 2018).

Tabla XIII. Valores bioquímicos basales de la muestra inicial (n=15).

PARÁMETRO	VALOR NORMAL	VALOR BAJO (%)	VALOR ALTO (%)
Eritrocitos	4.0 – 5.2 10 ⁶ /ul	28.6 (4 pacientes)	-
Hemoglobina	12.0 – 15.5 g/dl	21.4 (3 pacientes)	-
Hematocrito	36.0 – 46.5 %	14.3 (2 pacientes)	-
V.C.M.	83.0 – 100.0 fl	7.1 (1 pacientes)	7.1 (1 pacientes)
H.C.M.	28.0 – 32.0 pg	7.1 (1 pacientes)	7.1 (1 pacientes)
C.H.C.M.	32.0 – 34.5 g/dl	7.1 (1 pacientes)	-
Plaquetas x mm ³	150.0 – 400.0 10 ³ /ul	-	-
Leucocitos x mm ³	4.5 – 11.0 10 ³ /ul	21.4 (3 pacientes)	-
Neutrófilos	40.0 – 63.6 %	7.1 (1 pacientes)	35.7 (5 pacientes)
Linfocitos	22.2 – 43.6 %	7.1 (1pacientes)	14.3 (2 pacientes)
Monocitos	0.1 – 7.3 %	-	-
Eosinófilos	0.4 – 4.1 %	-	-
Basófilos	0.0 – 2.0 %	-	-
Atípicos	0.0 – 2-0 %	-	-
Inmaduros	0.0 – 2-0 %	-	-
Glucosa	75.0 – 115.0 mg/dl	-	28.6 (4 pacientes)
Colesterol	Hasta 200.0 mg/dl	-	46.6 (7 pacientes)
Triglicéridos	44.0 – 148.0 mg/dl	-	33.3 (5 pacientes)
Colesterol HDL	Libre de riesgo >65.0 Riesgo moderado 45.0 – 65.0 Alto riesgo <45.0 (mg/dl)	-	-

En nuestro estudio se observó que el 21.43 % de las pacientes presentó anemia. En el estudio de Krishner y cols se observó que la mayoría de las pacientes con CaMa presentaron anemia debido a la quimioterapia (Kirshner et al., 2004). Distintos estudios han observado que la hemoglobina (Hb) y el volumen de células empaquetadas (PCV) se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes con cáncer. El 27 % y el 20 % de las pacientes presentaron Eritropenia y leucopenia respectivamente. El recuento de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas predicen la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad. El 33 % presenta neutrofilia debido a una infección, algunas pacientes reportaron colitis, gastritis y dolor de muela.

La significancia del pronóstico de neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas, volumen plaquetario medio, relación plaquetas / linfocitos y relación de neutrófilos / linfocitos en pacientes con cáncer mostró influencia en la supervivencia general (Akinbami et al., 2012; Breastcancer.org., 2012; Singh et al., 2015; Chauhan et al., 2016).

Por otro lado en nuestro estudio, el 47 % y el 33 % presenta colesterol y triglicéridos elevados respectivamente. El 26 % presenta glucosa elevada, algunas pacientes reportaron padecer de diabetes. En cuanto a los lípidos su aumento se debe a una mala alimentación, en especial a una dieta alta en grasas de origen animal (carne, huevo, leche entera), así como un aumento en el consumo de azúcares simples o de rápida absorción que incrementa el pool para la síntesis de triglicéridos. Estas alteraciones así como la falta de actividad física se han asociado a enfermedades cardiovasculares (Ni et al., 2015).

En cuanto al análisis estadístico de la biometría hemática antes y después de haber realizado el PAF (tabla XIV), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: volumen corpuscular medio (V.C.M), en la hemoglobina corpuscular media (H.C.M) y en la cuenta de leucocitos ($p < 0.05$).

En cuanto al ancho de distribución eritrocitario (A.D.E) este solo fue posible determinarlo al final del estudio, encontrando una media de 14.45 % en las pacientes que finalizaron la intervención.

Tabla XIV. Análisis comparativo bioquímico antes y después del PAF (n=6).

Parámetro	Valor normal	Antes del PAF ^a Media±DS	Después del PAF ^b Media±DS	Significancia
Eritrocitos (10 ⁶ /u)	4.0 – 5.2 10 ⁶ /ul	4.20±.247	4.3±.4	NS
Hemoglobina (g/dL)	12.0 – 15.5 g/dL	13.1±1.4	13.1±.9	NS
Hematocrito (%)	36.0 – 46.5 %	40.1±3.9	39.0±3.0	NS
V.C.M (fL)	83.0 – 100.0 fL	96.9±4.3	91.3±3.7	.028 ^{ab}
H.C.M (pg)	28.0 – 32.0 pg	31.5±.9	30.5±1.4	.028 ^{ab}
C.H.C.M (g/dL)	32.0 – 34.5 g/dL	32.6±.9	33.5±.5	NS
Plaquetas x (10 ³ /u)	mm3150.0 – 400.0 10 ³ /ul	239.5±81.8	226.5±81.1	NS
Leucocitos x (10 ³ /u)	mm34.5 – 11.0 10 ³ /ul	5.5±1.4	6.9±2.1	.046 ^{ab}
Neutrofilos (%)	40.0 – 63.6 %	58.4±8.7	58.6±11.2	NS
Linfocitos (%)	22.2 – 43.6 %	35.237.9	33.4±11.3	NS
Monocitos (%)	0.1 – 7.3 %	5.4±.9	6.2±.9	NS
Eosinofilos (%)	0.4 – 4.1 %	.9±.6	1.9±1.3	NS
Colesterol (mg/dL)	Hasta 200.0 mg/dL	205.8±40.3	188.3±62.6	NS
Triglicéridos (mg/dL)	44.0 – 148.0 mg/dL	131.8±29.7	108.3±52.8	NS
Colesterol HDL (mg/dL)	Libre de riesgo >65.0 riesgo moderado 45.0 – 65.0 Riesgo alto <45.0 (mg/dl)	55.8±2.9	67.6±3.9	.028 ^{ab}
Glucosa (mg/dL)	75.0 – 115.0 mg/dL	94.5±18.1	79.3±7.8	NS

NS = No hay diferencia significativa.

Este valor quedo dentro del rango normal indicando que no existe variación entre el tamaño de los eritrocitos de las pacientes, es decir anisocitosis negativa. En pacientes con cáncer algunos de los tratamientos inducen cambios en el tamaño de los eritrocitos, ya sea por destrucción en sangre periférica o ablación en médula ósea. En nuestras pacientes no se observó dicha alteración Usualmente este índice se ha utilizado para analizar y discriminar los tipos de anemia. Sin embargo, más recientemente se le ha empezado a considerar al A.D.E elevado como un marcador de inflamación y con un papel potencial en la predicción de la mortalidad asociado a enfermedades que cursan por inflamación, como lo es el CaMa. De ahí que recomendamos que en estudios posteriores con pacientes con CaMa se haga un análisis riguroso del mismo (Hu et al., 2016)

En cuanto al volumen plaquetario medio (V.P.M) se observó un valor promedio de las pacientes de 10.3 ± 1.3 fL este valor quedo dentro del rango normal (7.4-10.4 fL). Sin embargo, dos de las pacientes tuvieron valores por arriba de lo normal de 11.3 y 11.9 fL respectivamente, aunque este valor no es excesivamente elevado si sugiere una supervisión más cercana en los parámetros plaquetarios de estas pacientes. Algunos estudios indican que en pacientes con CaMa existe un aumento en el riesgo de trombosis y en la activación de plaquetas. Además, un aumento en la cuenta de plaquetas circulantes (trombocitosis) se ha asociado con un pobre pronóstico, sugiriendo así que las plaquetas pueden tener un papel potencial directo en la patogénesis de las complicaciones del CaMa. Otros estudios también han asociado a las plaquetas con la metástasis en CaMa, incluso existen estudios donde al reducir la cuenta plaquetaria se reduce hasta en un 50% la metástasis tumoral en modelos animales. En nuestro estudio la intervención logro reducir de 239.5 a 226 la cuenta plaquetaria y aunque no hubo diferencias significativas esta tendencia es favorable si consideramos que en estudios hechos en modelos animales bajar la cuenta plaquetaria disminuye el riesgo de metástasis. Adicionalmente el valor plaquetario quedo dentro del rango normal sin poner en riesgo la funcionalidad del sistema plaquetario. De ahí que recomendamos que en estudios posteriores con pacientes con CaMa se haga un análisis riguroso del mismo (Lal et al., 2013).

En cuanto al volumen corpuscular medio (V.C.M) hubo diferencias significativas pero los valores quedaron dentro del rango normal. El V.C.M es un índice eritrocitario que nos ayuda a clasificar las anemias. Valores elevados nos indican anemias macrocíticas y en algunos casos es posible observarlo en las recidivas tumorales de CaMa (Paitan et al., 2018).

Por otro lado, al H.C.M, que es el valor medio del contenido de hemoglobina de los glóbulos rojos, encontramos diferencias significativas después de la intervención, sin embargo, los valores quedaron en rangos normales (antes 32.63 ± 0.937 pg; después 30.52 ± 1.370 pg). Este parámetro nos sirve para clasificar a las anemias en hipocrómicas (valores <28) o hiperocrómicas (valores >32), en nuestro caso las participantes no resultaron anémicas, por lo que en este estudio no podemos aplicar este parámetro.

Por otra parte, la cuenta leucocitaria se observó un aumento significativo, aunque quedó dentro del rango normal. En las pacientes con CaMa la leucopenia o disminución de la cuenta leucocitaria por debajo de los valores normales se asocia a un pobre pronóstico ya que no existe la cantidad suficiente de células blancas para monitorear y contrarrestar la presencia potencial de células cancerosas. En nuestro estudio el aumento de los glóbulos blancos que observamos es favorable, si consideramos que al menos se mejoró la respuesta inmune asociadas a este parámetro, aunque no se sobrepasaron los valores normales. Valores por arriba de la media de glóbulos blancos, pudiera indicar una infección, lo cual no fue observado en nuestro estudio. Además, con respecto al diferencial de los glóbulos blancos, tanto antes como después mantuvieron el equilibrio en cuanto al tipo, así como al porcentaje de los mismos, lo cual se asocia a buen pronóstico (Bordbar et al., 2015).

En contraste, los valores observados de la química sanguínea en las participantes que lograron finalizar el estudio, encontramos que, para glucosa, aunque no hubo un cambio significativo, los valores promedios alcanzaron el límite inferior normal, lo cual representó una disminución del 16 %. Esta disminución de la glucosa, aunque no fue significativo si muestra una tendencia en la mejora de este parámetro.

Por otro lado, el colesterol total y los triglicéridos no se observaron cambios significativos, sin embargo, se observó una disminución al finalizar la intervención de 8.52 % y del 17 %, respectivamente. Por otra parte, si fue posible observar un aumento significativo del 21 % en el valor del HDL-Colesterol ($p < 0.05$). En este sentido es importante considerar que el aumento del HDL-Colesterol se asocia a una disminución en el riesgo cardiovascular y aunque algunos estudios no reportan cambios significativos en intervenciones de actividad física menores a 3 meses, en nuestro estudio si fue posible observarlo. Consideramos que de haber prolongado la intervención y de haber contado con un número mayor de participantes los resultados pudieran haber sido más evidentes.

Estrógenos Totales y Estradiol

En la tabla XVI se muestran los análisis descriptivos de la muestra inicial. Se observa que la media de estrógenos totales fue de 152.9 pg/ML, teniendo un valor mínimo de 5 pg/mL y un máximo de 1996 pg/mL. Por otro lado, la media de estradiol fue de 137.7 pg/mL, teniendo un valor mínimo de 5 pg/mL y un máximo de 1796 pg/mL. Algunas pacientes mantuvieron niveles de estradiol muy bajos y otras muy elevados. El valor elevado se observó en la participante menor a 40 años. El resto de las participantes ya no menstruaban.

En cuanto a la determinación de estrógenos totales se determinó que 4 de las 5 pacientes mantuvieron niveles de estrógenos muy bajos después de la intervención, aunque no fue significativo (tabla XVII). En una sola de las pacientes se observó un aumento casi tres veces su valor (43 a 123 pg/mL). Es importante mencionar que esta paciente tenía solo 36 años lo que sugiere que aunque no menstruaba pudo encontrarse en el periodo de recuperación ovárica. Hay estudios que reportan que mujeres sobrevivientes de CaMa con ablación ovárica inducida por la quimioterapia pueden recuperar su ciclo menstrual de 1 a 3 años después del tratamiento, desafortunadamente para nuestro estudio no contamos con esta información. En cuanto a la determinación de estradiol se determinó que 4 de las 5 pacientes mantuvieron niveles de estradiol muy bajos después de la intervención aunque no fue significativo, encontrándose en los rangos recomendados.

Tabla XVI. Valores de marcadores hormonales basales (estrógenos totales y estradiol) de la muestra inicial (n=14).

N = 14	Media±DS participantes	Límites de referencia pg/mL
Estrógenos totales pg/mL	152.9	Postmenopausia sin tratamiento: <39.5
Estradiol pg/mL	137.7	Postmenopausia sin tratamiento: <46

Tabla XVII. Análisis comparativo de marcadores hormonales antes y después del PAF (n=5).

Parámetro	Límites de referencia pg/mL	Antes del PAF^a Media±DS	Después del PAF^b Media±DS	Sig.
Estradiol pg/mL	Postmenopausia sin tratamiento: <39.5	15.7±15.4	27.2±46.9	NS
Estrógenos totales pg/mL	Postmenopausia sin tratamiento: <46	17.6±16.9	30.2±51.9	NS

Sig = Significancia.

NS = No hay diferencia significativa.

Los estudios sobre intervención de actividad física muestran una disminución en los niveles de estrógenos en poblaciones grandes, sin embargo, una limitación de nuestro estudio fue la adherencia de solo el 40 % de las participantes (6 mujeres). Por ello recomendamos que en estudios futuros se incluyan estrategias de adherencia más intensivas y con diferentes perspectivas para garantizar la permanencia en el estudio.

Algunos estudios como el de MacTiernan y colaboradores (2004), realizaron una intervención de ejercicio aeróbico de intensidad moderada de 12 meses en comparación con un programa de control de estiramiento.

Ellos determinaron el efecto en las hormonas medidas al inicio del estudio y a los 3 y 12 meses en mujeres de 50 – 75 años. En este estudio se encontró que los niveles de estradiol disminuyeron en las personas que participaron en la intervención y que perdieron al menos 0,5% de grasa corporal. Las pacientes que disminuyeron más su porcentaje de grasa corporal tuvieron una mayor disminución en la cantidad de estradiol, y los resultados fueron estadísticamente significativos al comparar la intervención de ejercicio aeróbico con el programa de control de estiramiento. Entre las pacientes que perdieron 2% de grasa corporal, las concentraciones de estradiol disminuyeron 16.7% (Mactiernan et al., 2004).

Distintos estudios muestran que el efecto general de la actividad física disminuye los niveles de estradiol, este efecto es independiente del estado menopaúsico y es más notable para las mujeres no obesas y para el ejercicio de alta intensidad (Ennour-Idrissi et al., 2015).

CONCLUSIONES

La actividad física se ha propuesto como una estrategia no farmacológica efectiva y segura que puede beneficiar y mejorar la calidad de vida de las pacientes y sobrevivientes de cáncer de mama. Por ello, y cómo parte de la atención integral ofrecida a las participantes del Programa de Acompañamiento (PDA) de la Universidad de Sonora se implementó por primera vez un programa actividad física (PAF) aeróbica moderado de 3 meses constituido por 150 min/sem de caminata. Al finalizar el estudio se logró una adherencia del 31.25%. En este sentido concluimos que existen dificultades inherentes a la enfermedad que limitan el éxito del programa. Entre ellos se tiene principalmente, los efectos adversos de la quimioterapia que impiden la realización de actividad física, la temperatura extrema típica del estado de Sonora y la imposibilidad de asistir a las sesiones por cuestiones económicas o de dificultades en el transporte público. Por ello se propone intensificar las estrategias de promoción, motivación y apoyo que puedan impactar en la permanencia al programa. En cuanto a los efectos en la composición corporal, si fue posible disminuir las grasa corporal con una media de 1 kg menos al finalizar el estudio, y aunque no fue significativo consideramos que para los fines de esta primera intervención es un resultado positivo ya que la disminución de la grasa corporal se asocia a una disminución en el riesgo de recurrencia del CaMa. En cuanto a la condición física se observó una tendencia a mejoría en todas las pruebas físicas, a excepción de la prueba de flexibilidad y agilidad en 1 silla. La importancia de las pruebas físicas recae en la capacidad de independencia y calidad de vida. En cuanto a los parámetros hematológicos evaluados se observó una mejoría significativa en HDL-Colesterol, el volumen corpuscular medio (V.C.M), en la hemoglobina corpuscular media (H.C.M) y en la cuenta de leucocitos ($p < 0.05$). Si consideramos que la leucopenia es un factor de riesgo asociado a inmunosupresión, la posibilidad de incrementar la cuenta de leucocitos y lograr un aumento en el V.C.M. y H.C.M. es un resultado alentador que muestra una mejoría en el estado de salud, aunque no se observaron diferencias significativas en los marcadores hormonales antes y después de la intervención.

Finalmente se concluye que la intervención de actividad física produjo tendencias a la mejoría en diferentes parámetros que se asocian a una disminución del riesgo de recurrencia tumoral. Se debe continuar con programas similares, pero intensificando las estrategias de adherencia para lograr resultados favorables de mayor impacto en la salud de las participantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, M. V., Acosta, F. V., Marín, E., Perez Fuentes, J., Longobardi, I., Ramirez, A. K., Acosta Marín, M., Contreras, A., Ravelo , R., Coutinho, M.T., Dos Ramos, U. (2011). ¿Es Carcinoma lobulillar infiltrante igual a carcinoma ductal infiltrante? Seguimiento a largo plazo. *Revista de Venezuela Oncológica*, 23(2), 56-65.
- Agrawal, S. (2014). Late effects of cancer treatment in breast cancer survivors. *South Asian J Cancer*. 3(2), 112–115.
- American Cancer Society. (2015). ¿Qué es la recurrencia del cáncer? Atlanta, Georgia, E.U. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/supervivencia-durante-y-despues-del-tratamiento/recurrencia-del-cancer/que-es-la-recurrencia-del-cancer.html>.
- American Cáncer Society. (2017) ¿Qué es el linfedema vinculado con el cáncer? Atlanta, Georgia, E.U .Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/efectos-secundarios-fisicos/linfedema/que-es-linfedema.html>.
- Anderson, C., Harrigan, M., George, S., Ferrucci, L., Sanft, T., Irwin, M., and Cartmel, B. (2016). Changes in diet quality in a randomized weight loss trial in breast cancer survivors: the lifestyle, exercise, and nutrition (LEAN) study. *npj Breast Cancer*. 16026.
- Arango, C., Fernández, N., Seco, J. (2006). Ejercicio físico y cáncer de mama. Una revisión. *Fisioterapia*, 29(5), 234-9.
- Akinbami, A., Popoola, A., Adediran, A., Dosunmu, A., Oshinaike, O., Adebola, P., & Ajibola, S. (2012). Full blood count pattern of pre-chemotherapy breast cancer patients in Lagos, Nigeria. *Caspian J Intern Med* 2013; 4(1): 574-579).

- Bohlke, K., Spiegelman, D., Trichopoulou, A., Katsouyanni, K., & Trichopoulos, D. (1999). Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece. *British journal of cancer*, 79(1), 23-9.
- Borrell, F. (2004). Manual de estrategias prácticas. Entrevista Clínica. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Barcelona.
- Bordbar, E., Taghipour, M., & Zucconi, B. E. (2015). Reliability of Different RBC Indices and Formulas in Discriminating between β -Thalassemia Minor and other Microcytic Hypochromic Cases. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 7(1), e2015022. doi:10.4084/MJHID.2015.022
- Bourges, H., Casanueva, E., Rosado, J. (2015). Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Editorial Médica Panamericana.
- BREASTCANCER.ORG. (2012). High White Blood Cell Count May Increase Risk. Pensilvania, EE.UU. Recuperado de: <https://www.breastcancer.org/research-news/20071003b>
- BREASTCANCER.ORG. (2012). Arimidex. Pensilvania, EE.UU. Recuperado de: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/medicamentos/arimidex>
- BREASTCANCER.ORG. (2012). Tamoxifeno. Pensilvania, EE.UU. Recuperado de: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/medicamentos/tamoxifeno>
- BREASTCANCER.ORG. (2014). Cómo funciona la quimioterapia. Pensilvania, EE.UU. Recuperado de: https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/quimioterapia/como_funciona.
- BREASTCANCER.ORG. (2015). Medicamentos de quimioterapia. Pensilvania, EE.UU. Recuperado de: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/quimioterapia/medicamentos>
- BREASTCANCER.ORG. (2016). ¿Qué es el cáncer de mama? Pensilvania, EE.UU.

- Recuperado de:
[http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer de mama/que es cancer mama.](http://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/que_es_cancer_mama)
- BREASTCANCER.ORG. (2016). Efectos secundarios de Afinitor. Pensilvania, EE.UU.
Recuperado de:
[https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/terapias dirigidas/afinitor/efectos secundarios](https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/terapias_dirigidas/afinitor/efectos_secundarios)
- BREASTCANCER.ORG. (2016). Kadcyla. Pensilvania, EE.UU. Recuperado de:
<https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/medicamentos/kadcyla>
- Castañar, M. (2006). Aumento de peso en Cáncer de Mama. Sociedad Española de *Enfermería Oncológica*. 77.
- Castrezana Campos, María del Rocío. (2017). Geografía del cáncer de mama en México. *Investigaciones geográficas*, (93)<https://dx.doi.org/10.14350/ig.56879>.
- Chauhan, P., Yudav, Kaushal, V., and Beniwal, P. (2016). PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMPLETE BLOOD COUNT IN BREAST CANCER PATIENTS. *Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences*. 3(8).
- Cho, J., Jung, S. Y., Lee, J. E., Shim, E. J., Kim, N. H., Kim, Z., Sohn, G., Youn, H. J., Kim, K. S., Kim, H., Lee, J. W., Lee, M. H. (2014). A review of breast cancer survivorship issues from survivors' perspectives. *Journal of breast cancer*, 17(3), 189-99.
- Christifano, D. N., Fazzino, T. L., Sullivan, D. A. and Befort, C. A. (2016). Diet quality of breast cancer survivors after a six-month weight management intervention: Improvements and association with weight loss. *Nutr Cancer*. 68(8).
- Coleman, R. (2017). Breast Cancer Survivors, Common Markers of Inflammation, and Exercise: A Narrative Review. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11, 1-12.

- Crujeiras, A. B., Diaz, A., Stefansson, O. A., Macias, M., Sandoval, J., Cueva, J., Lopez, R., Moran, S., Jonasson, J. G., Tryggvadottir, L., Olafsdottir, E., Tinahones, F. J., Carreira, M. C., Casanueva, F. F., and Esteller, M. (2017). *Endocrine-Related Cancer*. 24(7), 351-363.
- Cuenca Rodríguez, Coralia, Despaigne Biset, Ana Esther, & Beltrán Mayeta, Yumaile. (2013). Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres pertenecientes a un consultorio médico del Centro Urbano "José Martí". *MEDISAN*, 17(9), 4089-4095. Recuperado en 29 de noviembre de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000900005&lng=es&tlng=es.
- Demark-Wahnefried, W., Campbell, K. L., & Hayes, S. C. (2012). Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer*, 118(8 Suppl), 2277-87.
- Denlinger, C. S., Carlson, R. W., Are, M., Baker, K. S., Davis, E., Edge, S. B., Friedman, D. L., Goldman, M., Jones, L., King, A., Kvale, E., Langbaum, T. S., Ligibel, J. A., McCabe, M. S., McVary, K. T., Melisko, M., Montoya, J. G., Mooney, K., Morgan, M. A., O'Connor, T., Paskett, E. D., Raza, M., Syrjala, K. L., Urba, S. G., Wakabayashi, M. T., Zee, P., McMillian, N., ... Freedman-Cass, D. (2014). Survivorship: introduction and definition. Clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 12(1), 34-45.
- D. S. M. Chan, A. R. Vieira, D. Aune, E. V. Bandera, D. C. Greenwood, A. McTiernan, D. Navarro Rosenblatt, I. Thune, R. Vieira, T. (2014). Norat; Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies, *Annals of Oncology*. 25(10), 1901–1914, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042>.

- Durnin, J. V., Womersley, J. ... (1974). Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 32(1):77-97.
- Ennour-Idrissi, K., Maunsell, E., & Diorio, C. (2015). Effect of physical activity on sex hormones in women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast cancer research: BCR*, 17(1), 139. doi:10.1186/s13058-015-0647-3
- Fernández J FO. (2014). Efectos de un entrenamiento combinado, de fuerza de intensidad moderada y aeróbico intenso, sobre la calidad de vida, IGF-I, fuerza y consumo de oxígeno, en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama (Tesis de Doctorado). Universidad de León Departamento de Ciencias Biomédicas. España.
- Freeman, H. (2006). Patient Navigator: A Community Based strategy to reduce cancer disparities. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 83(2).
- Barrio, C., Molinuelo, S., Díaz, A., López, F., y Barakat, C. (2012). Cáncer de mama y ejercicio físico: estudio piloto. *Rev Andal Med Deporte.* 5(4), 134-139.
- Gansler, T. ... (2012). Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. *CA CANCER J CLIN.* 62, 242-274. Gibson, R. S. ... Principles of Nutritional Assessment. Oxford University Press, 1990. 691 pp.
- Gnagnarella, P., Dragà, D., Baggi, F., Simoncini, M. C., Sabbatini, A., Mazzocco, K., Maisonneuve, P. (2016). Promoting weight loss through diet and exercise in overweight or obese breast cancer survivors (InForma): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17(1), [363]. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1487-x>

- Gregory, W. M., Smith, P., Richards, M. A., Twelves, C. J., Knight, R. K., & Rubens, R. D. (1993). Chemotherapy of advanced breast cancer: outcome and prognostic factors. *British journal of cancer*, 68(5), 988-95.
- Gu, L., Cao, C., Fu, J., Li, Q., Li, D. H., & Chen, M. Y. (2018). Serum adiponectin in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*, 97(29), e11433.
- Hayes, D., Battistutta, D., DiSipio, T., and Newman, B. ... (2010). Upper-body morbidity following breast cancer treatment is common, may persist longer-term and adversely influences quality of life. *Healgh and quality of life outcomes*. 8: 92. 19.
- Hernández, O. O. (2010). Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. *Rev Esp de Sal Púb.* 84(6), 1-6.
- Herrera-Covarrubias, Deissy, Coria-Avila, Genaro Alfonso, Fernández-Pomares, Cynthia, Aranda-Abreu, Gonzalo E, Manzo Denes, Jorge, & Hernández, María Elena. (2015). La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 32(4), 766-776. Recuperado en 30 de noviembre de 2018, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400021&lng=es&tlng=es.
- Herrera, N. E., Gómez, G. (2014). Sedentarismo, obesidad y cáncer de mama: factores de riesgo para una vía en común. *Rev Esp Méd Quir*, 19, 251-257.
- Holmes, M. D., Wang, J., Hankinson, S. E., Tamimi, R. M., and Chen, W. Y. ... (2017). Protein Intake and Breast Cancer Survival in the Nurses' Health Study. *Journal of Clinical Oncology*. 35(3).
- Hu, L., Li, M., Ding, Y., Pu, L., Liu, J., Xie, J., Cabanero, M., Li, J., Xiang, R., Xiong, S. (2016). Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(9), 16027-16035.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2015). Estadísticas a propósito del...día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Aguascalientes, México. Recuperado de: <https://docplayer.es/6065869-Estadisticas-a-proposito-del-dia-mundial-de-la-lucha-contr-el-cancer-de-mama-19-de-octubre-datos-nacionales.html>

Instituto Nacional del Cáncer (NIH) de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. (2015). Cirugía para tratar el cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia>

Instituto Nacional del Cáncer (NIH) de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. (2015). Quimioterapia para tratar el cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>.

Instituto Nacional del Cáncer (NIH) de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. (2018). Radioterapia para tratar el cáncer. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>.

ISAK. International Society for the Advancement of Kinanthropometry. Recuperado de: <http://www.isakonline.com/lang/es> ES.

Irwin, M. L., McTiernan, A., Baumgartner, R. N., Baumgartner, K. B., Bernstein, L., Gilliland, F. D., & Ballard-Barbash, R. (2005). Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(4), 774-82.

Jiralerspong, S., and Goodwin, P. J. ... (2016). Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *American Society of Clinical Oncology*. 34, 35.

- Kirshner, J., Hatch, M., Hennessy, D., Friedman, M., and Tannous, R. ... (2004). Anemia in Stage II and III Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Doxorubicin and Cyclophosphamide Chemotherapy. *The Oncologist*. 9:25-32.
- Knaul, Felicia Marie, Nigenda, Gustavo, Lozano, Rafael, Arreola-Ornelas, Héctor, Langer, Ana, & Frenk, Julio. (2009). Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de México*, 51(Supl. 2), s335-s344. Recuperado en 28 de noviembre de 2018, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800026&lng=es&tlng=es.
- Lal, I., Dittus, K., & Holmes, C. E. (2013). Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast cancer research: BCR*, 15(4), 207.
- Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H. A., Wylie-Rosett, J. (2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American heart association nutrition committee. *Circulation*, 114(1), 82-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158>
- Limón, A., López, V., & Astiazaran, H. (2017). Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients: A Critical Review. *Adv Nutr*. 8:613–23.
- Liu, L. Y., Wang, M., Ma, Z. B., Yu, L. X., Zhang, Q., Gao, D. Z., Wang, F. Yu, Z. G. (2013). The role of adiponectin in breast cancer: a meta-analysis. *PloS one*, 8(8), e73183. doi:10.1371/journal.pone.0073183.
- Luna, E., Martín, G., & Ruiz, J. (2004). Valores normales y límites de la normalidad de la fuerza de la mano determinados con dinamometría. *Nutr Hosp*. Vol. XIX, Suplemento 1.
- Mctiernan, A., Tworoger, S.S., Ulrich, C.M., Yasui, Y., Irwin, M.L., Rajan, K., Sorensen, B.E., Rudolph, R.E., Bowen, D.R., Stanczyk, F.Z., Potter, J.D., & Schwartz, R.S.

- (2004). Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer research*, 64 8, 2923-8.
- Martínez, E., Couso, A., Arnanz, F., Ochoa, B., Cano, A., García, R., Zapico, A. (2010). Cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. *Clínica de Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 37(5), 177-216.
- Maughan, K. L., Lutterbie, M. A., Ham, P. S. (2010). Treatment of Breast Cancer. *American Family Physician*. 81, 11.
- Ma, Y., Ren, Y., Dai, Z., Wu, C., Ji, Y., & Xu, J. (2017). IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 26 3, 421-426.
- Meneses-Echavez, Jose F., González-Jiménez, Emilio, Correa, Jorge E., & Ramírez-Vélez, Robinson. (2014). Intervenciones con actividad física supervisada en el manejo de la fatiga relacionada con el cáncer: una revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 30(3), 486-497. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7635>
- Ministerio de salud. (2015). Guía Clínica. Cáncer de Mama. Santiago, Chile. Recuperado de: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
- Morales, S., Gómez, A., González, A., Casajús, J. A., Ara, I., Vicente, G. G. (2013). Sedentarismo y condición física en mujeres postmenopáusicas. *Nutr. Hosp.* 28, 4. 21.
- National Institute of Health Publication No. 88-2926 (1987) “Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults”.
- Neilson, H. K., Conroy, S. M., & Friedenreich, C. M. (2013). The Influence of Energetic Factors on Biomarkers of Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Current nutrition reports*, 3(1), 22-34. doi:10.1007/s13668-013-0069-8
- Neil-Sztramko, S. E., Kirkham, A. A., Hung, S. H., Niksirat, N., Nishikawa, K., Campbell, K. L., (2014). Aerobic capacity and upper limb strength are reduced in women

diagnosed with breast cancer: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 189-200. 20.

NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, (2003). Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Estados Unidos Mexicanos, Secretaria de Salud.

NCCLS document (1992). "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices", 2nd Ed.

Ni H, Liu H, Gao R (2015) Serum Lipids and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLOS ONE* 10(11): e0142669.

Ogunleye, A. A., & Holmes, M. D. (2009). Physical activity and breast cancer survival. *Breast cancer research : BCR*, 11(5), 106.

Olfos, P. G. (2009). Radioterapia en cáncer de mama. *Rev. Obstet. Ginecol.* 4(3), 241-244.

Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2012). 19 de Octubre: Día Mundial de la Lucha contra el Cáncer de Mama. Asunción, Paraguay. Recuperado de: http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=796:19-octubre-dia-mundial-lucha-contra-cancer-mama&Itemid=255.

Organización Mundial de la Salud. (2016). Cáncer de mama: Prevención y Control. Recuperado de: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index3.html>.

Organización Mundial de la Salud (WHO). (2018). Obesidad. Ginebra, Suiza. Recuperado de: <http://www.who.int/topics/obesity/es/>

Paitan, Victor, Alcarraz, Cindy, Leonardo, Angela, Valencia, Guillermo, Mantilla, Raúl, Morante, Zaida, Oscanoa, Teodoro J, & Mas, Luis. (2018). Anemia como factor

- pronóstico en pacientes con cáncer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(2), 250-258. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2018.352.3171>
- Pérez, A. B., Palacios, B., Castro, A. L. (2008). Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. 3ª edición. *Fomento de Nutrición y Salud*, A. C.
- Petra, W., and Baumann F. T. (2018). Physical Activity, Exercise and Breast Cancer – What Is the Evidence for Rehabilitation, Aftercare, and Survival? A Review. *Breast Care*. 13, 93-101.
- Pierce., J. P., Stefanick., M. L., Flatt, S. W., Natarajan, L., Sternfeld, B., Madlensky, L., Al-Delaimy, W. K, Thomson, C. A., Kealey, S., Hajek, R., Parker, B. A., Newman, V. A, Caan B., Rock, C. L. (2007). Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol*. Jun 10;25.
- Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J. J., Friedman, E. R., & Slingerland, J. M. (2017). Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 67(5), 378-397. <https://doi.org/10.3322/caac.21405>.
- Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., and Marcus, B. H. ... (2005). Home-Based Physical Activity Intervention for Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 23(15).
- Playdon, M.C., Bracken, M.B., Sanft, T., Ligibel, J.A., Harrigan, M., & Irwin, M.L. (2015). Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 107 12, djv275.
- Ramos Águila, Yisel de la Caridad, Marimón Torres, Eugenia Rita, Crespo González, Caridad, Junco Sena, Bárbara, & Valiente Morejón, Wilfredo. (2015). Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del*

Río, 19(4), 619-629. Recuperado en 30 de noviembre de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000400006&lng=es&tlng=es.

Reeves, M. M., Terranova, C. O., Erickson, J. M., Job, J. R., Brookes, S. D., McCarthy, N., et al. ... (2016). Living well after breast cancer randomized controlled trial protocol: evaluating a telephone-delivered weight loss intervention versus usual care in women following treatment for breast cancer. *BMC Cancer*. 16, 830.

Rock, C. L., Flatt, S. W., Byers, T. E., Colditz, G. A., Demark-Wahnefried, W., Ganz, P. A., Wolin, K. Y., Elias, A., Krontiras, H., Liu, J., Naughton, M., Pakiz, B., Parker, B. A., Sedjo, R. L., ... Wyatt, H. (2015). Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial: A Behavioral Weight Loss Intervention in Overweight or Obese Breast Cancer Survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(28), 3169-76.

Rock, C. L., Doyle, C., Demark-Wahnefried, W., Meyerhardt, J., Courneya, K. S., Schwartz, A. L., Bandera, E. V., Hamilton, K. K., Grant, B., McCullough, M., Byers, T., Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, K. S., Mackey, H. T., Cowens-Alvarado, R. L., Cannady, R. S., Pratt-Chapman, M. L., Edge, S. B., Jacobs, L. A., Hurria, A., Marks, L. B., LaMonte, S. J., Warner, E., Lyman, G. H., Ganz, P. A. (2016). American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA CANCER J CLIN*. 66(1), 43-73.

Rodríguez San Felipe, María Jesús, Aguilar Martínez, Alicia, & Manuel-y-Keenoy, Begoña. (2013). Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama: abordaje nutricional tras el diagnóstico. *Nutrición Hospitalaria*, 28(6), 1829-1841. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6981>.

Sánchez, C., Ibáñez, C., Klaassen, J. (2014). The link between obesity and cáncer. *Rev Med Chile*, 142, 211-221.

- Sánchez R, César, Ibáñez, Carolina, & Klaassen, Julieta. (2014). Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Revista médica de Chile*, 142(2), 211-221. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000200010>
- Santillán Benítez, J., & Ordóñez Quiroz, Á., & Mendieta Zerón, H., & Gómez Oliván, L. (2012). La leptina en la carcinogénesis mamaria. Vías de señalización. *Química Viva*, 11 (2), 91-111.
- Schwaderer, K. A., and Itano, J. K. (2007). Bridging the health care divide with patient navigation: Development of a research program to address disparities. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 11(5), 633-639.
- Secretaria de salud. 2013b. *Sonora cancer mamario 2000-2012*, s.l.: s.n.
- Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma, K. K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 1(2), 109-26.
- Singh, A., Kaur, M., Zonunsanga, B., Puri, A., and Singh, A. (2015). Preoperative Peripheral Blood Count in Breast Carcinoma: Predictor of Prognosis or a Routine Test. *International Journal of Breast Cancer Volume*. Article ID 964392, 5 pages.
- Stellutti, F., Prado, E. C., Madia, A. (2014). Morfoanalitica therapy in quality of life, stress and flexibility of women after breast cancer surgery. *MTP&RehabJournal*. 12, 60-66.
- Siri, W. E. ... (1993). Body composition from fluid spaces and density. En J. Brozek J., & A. Henshel (Eds). *Techniques for measuring body composition* (pp. 223-244) Washington, DC: National Academy of Science, National Research Council.
- Suverza, A, (2010), *ABCD DE LA EVALUACIÓN DEL ESTADO DE NUTRICIÓN*, México, D.F. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES.
- Swisher, A. K., Abraham, J., Bonner, D., Gilleland, D., Hobbs, G., Kurian, S., Yanosik, M. A., Vona-Davis, L. (2015). Exercise and dietary advice intervention for survivors

of triple-negative breast cancer: effects on body fat, physical function, quality of life, and adipokine profile. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(10), 2995-3003.

Thompson, H. J., Sedlacek, S. M., Playdon, M. C., Wolfe, P., McGinley, J. N., Paul, D., & Lakoski, S. G. (2015). Weight loss interventions for breast cancer survivors: impact of dietary pattern. *PloS one*, 10(5), e0127366. doi:10.1371/journal.pone.0127366.

Thompson, H. J., Sedlacek, S. M., Wolfe, P., Paul, D., Lakoski, S. G., Playdon, M. C., McGinley, J. N., ... Matthews, S. B. (2015). Impact of Weight Loss on Plasma Leptin and Adiponectin in Overweight-to-Obese Post Menopausal Breast Cancer Survivors. *Nutrients*, 7(7), 5156-76. doi:10.3390/nu7075156

Waart, H., Stuiver, M. M., Harten, W. H., Sonke, G. S., and Aaronson, N. K. ... (2010). Design of the Physical exercise during Adjuvant Chemotherapy Effectiveness Study (PACES): a randomized controlled trial to evaluate effectiveness and cost-effectiveness of physical exercise in improving physical fitness and reducing fatigue. *BMC Cancer*.10:673. 18.

Zurrida, B., Arnone, P., Martella, S., Del Castillo, A., Ribeiro, R., Semenkiw, M., and Pietro, C. (2011). The Changing Face of Mastectomy. *Int J of Surg Oncol*, 2, 7-12.

ANEXO 2

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Título del proyecto:

Implementación y evaluación de un programa de actividad física aeróbica moderada en el Programa de Acompañamiento para mujeres con cáncer de mama del estado de Sonora.

2. Equipo de investigadores:

Investigador responsable - Dra. Aracely Angulo Molina de la Universidad de Sonora.

Co-investigadores – LCN. Ana Victoria Molina Zatarain, Dr. Carlos Velázquez Contreras, Dr. Rolando Giovanni Díaz Zavala de la Universidad de Sonora y M.S.N Susan Yaguda del Instituto de Cáncer Levine en North Carolina.

3. Introducción/propósitos:

El presente estudio consiste en implementar un programa de actividad física aeróbica moderada en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, como parte del Programa de Acompañamiento de la Universidad de Sonora y evaluar los cambios en la composición corporal y marcadores hormonales asociados a una disminución de riesgo de recurrencia de la enfermedad. El estudio se realiza dentro de las áreas de apoyo ofrecidas en el Programa de Acompañamiento para mujeres con cáncer de mama del estado de Sonora (PDA). Se desarrolla con la colaboración de la Universidad de Sonora (UNISON), en la División de Ciencias Biológicas y de la Salud y las instalaciones deportivas, bajo la dirección del Departamento de Ciencias del Deporte y de la Actividad Física.

3. Procedimientos/intervenciones que se llevaran a cabo:

En caso de que decida participar en el programa, se le solicitará lo siguiente:

- Evaluación física al inicio y final del programa, donde se tomarán medidas antropométricas tales como: peso, estatura, longitudes, diámetros, circunferencias y pliegues cutáneos.

- Seguir al plan de ejercicio, el cual incluye caminata de 3 a 5 sesiones por semana, con un total de 150 min por semana, durante 12 semanas. Esta actividad será de intensidad inicial moderada, para controlar la intensidad se le colocará un monitor de frecuencia cardiaca (monitor de pulsera).
 - Responder a un cuestionario antes de iniciar con el programa, el cual incluye preguntas acerca de sus antecedentes médicos, hábitos alimentarios y de ejercicio físico.
 - Toma de dos muestras de sangre venosa, una al inicio y otra al finalizar el programa de actividad física para medir parámetros bioquímicos (marcadores hormonales como estrógenos, leptina y adiponectina) asociados al riesgo de padecer cáncer de mama.
-

4. Declaración.

Entiendo que el estudio requerirá de mi participación activa durante un periodo de 1 hora para cumplir con todas las evaluaciones iniciales, las cuales pueden ser efectuadas en forma consecutiva, o bien, distribuidas en diferentes días de la semana. Al igual que mi participación durante las 12 semanas del programa de actividad física, acompañando a las señoras de 3 a 5 días de la semana a realizar el ejercicio aeróbico.

Mediciones que se realizarán:

- *Peso.* Se utilizará una báscula marca Seca. Para la toma peso las personas vestirán ropa ligera, sin zapatos, bolsillos vacíos, sin accesorios (cintos, collares, relojes, etcétera), vejiga e intestinos vacíos de ser posible, de pie, en posición de firmes, sin movimiento al momento de tomar la medición.
- *Talla (estatura):* Se dará uso de un estadiómetro (tallímetro) marca Seca. La persona deberá estar de pie, sin zapatos, pies con talones pegados y puntas ligeramente separadas, cuerpo completamente apoyado en el estadiómetro, cabello suelto y con los brazos a los costados, con vista dirigida hacia el frente.
- *Medición de pliegues cutáneos:* Se empleará un plícometro. Se le pedirá a la persona que vista ropa ligera, se colocará a la persona de pie y se realizarán distintos marcajes; Tríceps: el marcaje para este sitio será en el punto sobre la cara posterior del brazo, a nivel de la punta del codo perpendicular a la proyección posterior punto medio acromiale-radiale. Subescapular: a partir de la marca del subescapulare, 2 cm en 45° hacia abajo. Bíceps: punto sobre la cara anterior del brazo, a nivel del tendón del bíceps y perpendicular a la proyección anterior del punto medio acromiale-radiale. Cresta ilíaca: a partir de la marca del iliocristale, empujar con el dedo pulgar hacia arriba. Formando un pliegue diagonal hacia abajo. La marca se dibuja en la parte media del pliegue.
- *Circunferencias:* Se empleará una cinta métrica. Circunferencia de Brazo (relajado): se mide a nivel del punto medio acromiale-radiale, con el brazo relajado. Circunferencia de

Brazo (flex y en tensión): se le solicita al sujeto que realice su máxima fuerza con el brazo derecho; se coloca la cinta en el sitio que a simple vista tenga el mayor volumen. De nuevo se le solicita al sujeto que haga fuerza máxima, la sostenga por un momento, y se toma la circunferencia. Circunferencia de Cintura (mínima): se mide en la parte visualmente más angosta de la cintura. Circunferencia de Cadera (máxima): se mide en la parte más prominente de los glúteos.

- *Medición de frecuencia cardiaca:* se utilizará un monitor de frecuencia cardiaca marca Polar.
- *Laboratorios Bioquímicos.* Consiste en tomar una muestra de sangre de su cuerpo, la cual será realizada por un personal calificado para ello. Se limpiará con un desinfectante el lugar donde le hará la punción (un pequeño pinchazo con una aguja), se le pondrá una banda elástica alrededor de la parte superior del brazo. Después se introducirá una aguja en la vena y se pondrá en un tubo. Se le retirará la banda elástica del brazo, se sacará la aguja y se cubrirá el sitio de pinchazo con un algodón para detener el sangrado.
- *Historia clínica.* Se le realizarán preguntas en relación a sus hábitos alimentarios y sus antecedentes médicos (45 minutos aproximadamente).
- *Aplicación de cuestionarios.* Se le aplicarán diversos cuestionarios para evaluar cuestiones sociodemográficas, así como cuestionarios relacionados al inicio y apego a programas que incluyen factores físicos, factores ambientales y de organización, factores psicosociales, así como motivacionales de actividad física de aproximadamente 30 minutos cada uno.

5. Riesgos/incomodidades que puede experimentar:

No se considera que los procedimientos a realizar en este programa produzcan algún riesgo a la salud de los participantes. No obstante:

Algunas personas podrían presentar cierta incomodidad en la toma de sangre al momento de la punción. En algunos casos puede haber sensación de mareo y/o hematoma (morete) en la zona de la punción.

Los posibles riesgos del plan de caminata, pueden ser: doblarse un tobillo, dolor de rodillas, caídas entre otros, lo cual es poco común debido a que la caminata será de intensidad moderada y no se han observado lesiones en las participantes en ningún estudio. Las pacientes serán acompañadas durante todo el programa de actividad física por expertos en el área y por alumnos del servicio social, cualquier lesión o dolor debido a la actividad física las pacientes serán referidas con el médico para su evaluación. Es importante que cualquier condición médica que usted padezca previamente la informe al personal de la investigación.

6. Beneficios previsibles:

Individuales: la evidencia científica respalda que las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama al someterse a un programa de actividad física aeróbica moderada durante 12 semanas, 150

minutos de 3 a 5 veces a la semana, puede inducir cambios benéficos en la composición corporal y en los niveles de marcadores hormonales asociados a riesgo de recurrencia. Además, las participantes recibirán los resultados del antes y después del programa de actividad física aeróbica.

Colectivos: El presente trabajo puede proporcionar evidencia científica sobre los cambios benéficos en la composición corporal y los niveles de marcadores hormonales asociados a riesgo de recurrencia, así como, demostrar la importancia de implementar el programa de actividad física en la atención a mujeres con cáncer de mama del país.

7. Compensación:

Las mujeres podrán participar en el programa de actividad física aeróbica sin ningún costo, los materiales que se les proporcionaran serán gratuitos.

Los resultados del inicio y final del programa de actividad física aeróbica serán entregados a nivel individual y sin ningún costo para las participantes. No se le cobrará por ninguna de las actividades del estudio, ni recibirá alguna retribución económica por su participación.

8. Confidencialidad de la información:

Su decisión de participar en el estudio es **voluntaria**. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio **puede retirarse en el momento que lo desee**, pudiendo informar o no, las razones de su decisión. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida **con estricta confidencialidad**, bajo claves numéricas.

9. Problemas o preguntas:

Usted tiene el derecho a preguntar sobre cualquier aspecto de la investigación, así como a retirarse de esta investigación en cualquier momento, si así lo desea.

Para cualquier duda o pregunta que usted tenga, puede comunicarse a los siguientes teléfonos:

Investigador	Teléfono oficina/Celular	Correo electrónico
Dra. Aracely Angulo Molina	(222) 1 40 00 03	aracelyam@hotmail.com aracely.angulo@unison.mx
LCN. Ana Victoria Molina Zatarain	(662) 1 50 16 43	Anavictoria_mz@hotmail.com
Biol. Alejandra López Vazqu�ez	(662) 1 95 37 60	Ale_lv87@hotmail.com

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendo la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con **finés científicos**. Acuerdo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Reconozco que tengo el derecho de retirarme del estudio cualquier momento, si así lo deseo.

Fecha de aceptación: _____ / _____ / _____ / _____
Día Mes Año Hora

Nombre del voluntario: _____

Firma de autorización: _____

Firma del Testigo 1: _____ Dirección: _____

Firma del Testigo 2: _____ Dirección: _____

ANEXO 3



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"

UNIVERSIDAD DE SONORA

Programa de Acompañamiento
Coordinación de Actividad Física

Responsable: Dra. Aracely Angulo Molina

Estudiante: Ana Victoria Molina Zatarain



HISTORIA CLÍNICO-NUTRIOLÓGICA

Fecha: _____

Evalúador: _____

DATOS PERSONALES

Nombre:

Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de Nacimiento _____ Estado Civil: _____

Escolaridad: _____ Ocupación: _____

Dirección:

Teléfono _____

Otros (Fax/E-mail)

Motivo de la consulta

INDICADORES CLÍNICOS

ANTECEDENTES SALUD / ENFERMEDAD

PROBLEMAS ACTUALES

Diarrea: _____ Estreñimiento: _____ Gastritis: _____ Úlcera: _____

Náusea: _____ Sensación de quemadura en el estómago: _____

Vómito: _____ Colitis: _____ Dentadura: _____

Otros: _____

Observaciones _____

Padece alguna enfermedad diagnosticada:

Ha padecido alguna enfermedad importante:

Toma algún medicamento _____ Cuál

¿Para que los tomas? _____

Dosis _____

Desde cuándo _____

Toma: Laxantes _____ Diuréticos _____ Antiácidos _____

Analgésicos _____

Le han practicado alguna cirugía:

ANTECEDENTES FAMILIARES

Obesidad _ P_ M_ **Diabetes** _ P_ M_ **HTA** _ P_ M_ **Cáncer** _ P_ M_ **Hipercolesterolemia** _
P_ M_ **Hipertrigliceridemia** _ P_ M_

P-Paterno

M-Materno

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD (CÁNCER DE MAMA)

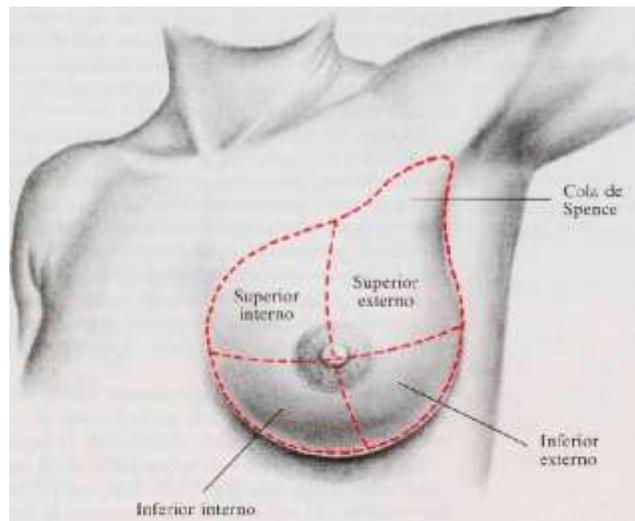
Fecha de diagnóstico_____ Recibe actualmente un tratamiento para cáncer de mama:

Si_ No_ Cuál _____ Dosis _____ Duración _____

Cuanto tiene tomando el medicamento _____ Cómo se lo administran: Tomado____
Inyectado__ otro _____

Cirugía de mama: Si__ No__ Fecha _____

Ubicación de la patología:



Seno derecho__ cuadrante _____; Seno izquierdo__ cuadrante _____

Prótesis: Si__ No__, ubicación _____ Fecha de colocación _____

ASPECTOS GINECOLÓGICOS

Embarazo actual SI_ NO_ SDG: Referido por paciente _____ Por FUM _____

Anticonceptivos orales: SI_ NO_ Otros _____

Cuál _____

Dosis _____

Menopausia SI_ NO_ Fecha _____ Postmenopausia SI_ NO_ Fecha _____

Terapia de reemplazo hormonal: SI_ NO_ Cuál _____

Dosis _____

SDG: Semanas de gestación; FUM: Fecha de la última menstruación.

ESTILO DE VIDA

Actividad:

Ligera (1) Moderada (2) Intensa (3)

Ejercicio:

Tipo _____ Frecuencia _____ Duración _____

¿Cuándo inicio? _____

1: Actividades cotidianas corrientes que no requieren mucho esfuerzo, por ejemplo, caminar de tu cuarto a la cocina.

2: Aproximadamente 3-6 MET, requiere un esfuerzo moderado, que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco, por ejemplo, caminar, bailar, tareas domésticas. Permite decir frases sin acortarlos por falta de aire.

3: Aproximadamente >6 MET, requiere una gran cantidad de esfuerzo y provoca una respiración rápida y un aumento sustancial de la frecuencia cardíaca, por ejemplo, desplazamientos rápidos en bicicleta, natación rápida, fútbol.

Consumo de (frecuencia y cantidad):

Alcohol: _____ Tabaco: _____ Café: _____

SIGNOS

Aspecto General (caída del cabello, alteraciones o sensibilidad en la piel, en las uñas, cicatrices, linfedema).

Presión Arterial

Conoce su presión arterial SI _ NO _ Cuál es _____

Hora: _____ Brazo Derecho: _____

Brazo izquierdo: _____

Frecuencia cardíaca _____ Latidos/min.

INDICADORES DIETÉTICOS

Cuántas comidas hace al día: _____

	Comidas en Casa	Comidas Fuera	Horario de comidas
Entre semana			
Fines de semana			

Quién prepara sus alimentos _____

Come entre comidas? _____ Qué come _____

Ha modificado su alimentación en los últimos 6 meses (trabajo, estudio, o actividad)

SI _ NO _ Porqué _____ Cómo _____

Apetito: Bueno: _____ Malo: _____ Regular: _____

A qué hora tiene más hambre _____

Alimentos preferidos:

Alimentos que no le agradan / no acostumbra:

Alimentos que le causan malestar (especificar):

Es alérgico o intolerante a algún alimento: SI _ NO _ Cuál

Toma algún suplemento / complemento:

SI _ NO _ Cuál _____

Dosis _____ Porqué _____

Desde cuando toma suplementos _____

Su consumo varía cuando está triste, nervioso o ansioso: SI _ NO _ Cómo _____

Agrega sal a la comida ya preparada: SI _ NO _

Qué grasa utilizan en casa para preparar su comida:

Margarina___ Aceite vegetal___ Manteca___ Mantequilla___ Otros

Ha llevado alguna dieta especial _____

Cuántas _____

Qué tipo de dieta _____ Hace

cuánto _____

Por cuánto tiempo _____ Por qué

razón _____

Qué tanto se apegó a ella _____ Obtuvo los resultados

esperados _____

Ha utilizado medicamentos para bajar de peso SI _ NO _ Cuáles

Peso actual _____ Peso anterior _____ Cuántos Kg bajo después del tratamiento _____ o

Subió _____

DIETA HABITUAL

Desayuno	
Colación	
Comida	
Colación	
Cena	
Colación	

Vasos de agua natural al día: _____

Vasos de bebidas al día (leche, jugo, café) _____

Cambios en fin de semana

FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

ALIMENTO	Diario	Semanal	Quincenal	Mensual	Ocasional	No
LECHE:						
A.- Leche descremada o yogur descremado						
B.- Leche semidescremada o yogur						
C.- Leche entera o yogur natural						
D.- Leche con chocolate o vainilla o leche malteada						
PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL:						
A.- Pechuga de pollo sin piel						
Atún en agua						
Queso cottage						
Termera.						
B.- Muslo o pierna, hígado de pollo.						
Barbacoa (maciza)						
Carne de cerdo sin grasa.						
Pescado						
Queso panela						
Embutidos de pavo						
Res magra (cuete, filete, falda, aguayón)						
C.- Pollo con piel						
Queso oaxaca						
Huevo entero						
D.-Mariscos						
Embutidos de cerdo						
Queso fuertes						
Cortes de carne con grasa (arrachera, cortes tipo americano como: rib eye, t bone, etc)						
CEREALES Y TUBÉRCULOS						
Cereales sin grasa:						
Arroz al vapor						
Cereal industrializado						
Elote						
Papa						
Pastas cocidas						
Galletas Marías o saladas						
Palomitas naturales						
Pan de centeno						
Pan de caja: Pan integral						
Pan de caja: Pan blanco						
Tortilla de maíz						
Tortilla de harina						
Cereales con grasa:						
Arroz a la mexicana						
Pasta preparada (con crema, mantequilla, margarina, aceite)						
Pan dulce						
Hot cakes o waffles						
Frituras						
Tamal						

FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS (Continuación)

Pastelillos industrializados						
VERDURAS						
Verduras: crudas/ ensaladas/ cocidas/ precocidos						
Verduras enlatadas						
Jugo de verduras (V8, Licuado de nopal)						
Sopa caldosa						
Sopa de crema						

ALIMENTO	Diario	Semanal	Quincenal	Mensual	Ocasional	No
FRUTA						
Frutas crudas						
Frutas congeladas/ enlatadas						
Jugo de frutas natural						
LEGUMINOSAS						
Frijol, alubia, habas, lentejas, soya, garbanzo						
LIPIDOS						
<u>Ácidos grasos saturados:</u>						
Mantequilla						
Manteca						
Chicharrón						
Sustituto de crema						
Chorizo						
Tocino						
Crema						
Mayonesa						
Aderezo cremoso para ensaladas						
Chocolates						
<u>Ácidos grasos poliinsaturados:</u>						
Aceites de maíz						
Ajonjolí/girasol						
Vinagreta						
<u>Ácidos grasos monoinsaturados:</u>						
Oleaginosas						
Aceite de oliva						
Aceite canola						
Aguacate						
<u>Ácidos grasos trans:</u>						
Margarina						
AZUCARES						
Agua preparada de sabor						
Polvo para beber de sabor						
Azúcar						
Cajeta						
Mermelada						
Miel						
Caramelo						
Chicle						
Chocolate en polvo						
Gelatina						
Nieve de frutas						
Helados de crema						
Jugos industrializados						
Refrescos						
Salsa catsup						
Sustituto de azúcar (Canderel/Aspartame, Splenda)						
Polvo para bebida (Clight)						
Refresco de dieta						

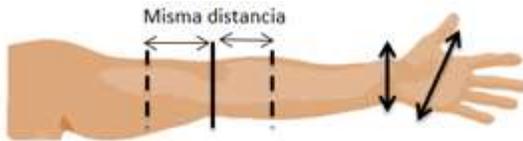
INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Análisis Omron HBF-514C			
Talla (m):	Peso (Kg):	IMC (Kg/m ²): Interpretación:	% de grasa: Interp:
% de músculo Interp:	Kcal basal:	Edad corporal: Interp:	Grasa Visceral: Interp:
Circunferencias (cm)			
Cintura:	Cadera:	Brazo medio:	Cintura/cadera: Interp:
Pliegues subcutáneos (mm)			
Bicipital:	Tricipital:	Subescapular:	Cresta iliaca:

LINFEDEMA

Forma de medir la inflamación en el brazo afectado

NOTA:



La medida debe tomarse a la mitad del brazo y la misma distancia de la mitad del brazo al codo hacia el antebrazo

Arriba del codo: _____ cm

Debajo del codo: _____ cm

Medición basal		
Ubicación	Der	Izq
Debajo del codo		
Arriba del codo		

Medición final		
Ubicación	Der	Izq
Debajo del codo		
Arriba del codo		

EVALUACIÓN DE USO DE SUPLEMENTOS

Ha usado algún tipo de suplemento antes del Dx de CaMa

SI _ NO _ Cuál _____

Y después del Dx de CaMa

SI _ NO _ Cuál _____

Por cuánto tiempo _____

Tipo de suplemento

Vitaminas E, D, C ___ otras vitaminas ___, minerales (Calcio, Cromo, otros) ___, cofactores ___; extractos herbales ___; amino ácidos ___; ácidos grasos ___; productos animales ___; probióticos ___; fitoquímicos ___; fórmulas combinadas de antioxidantes ___, productos con nanotecnología ___; otros _____

¿Marca comercial? _____

Frecuencia de consumo _____

Por qué empezó a consumirlo

Tuvo efectos benéficos para combatir su enfermedad

SI _ NO _ Cuál _____

Precio del suplemento individual _____

Cuánto gasta en suplementos por mes _____

Cuánto ha gastado en suplementos los últimos 3 meses _____

Su médico sabe que usa suplementos SI _ NO _

Si su respuesta es no ¿Por qué no le dijo del uso del suplemento a su médico o nutriólogo?

Usar suplemento le genera algún tipo de preocupación

SI _ NO _ Cuál _____

El consumo de suplementos le ha causado alguna reacción adversa

SI _ NO _ Cuál _____

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Ha usado Terapia alternativas para su enfermedad SI _ NO _

Acupuntura ____, quiroprácticos ____, alineadores de energía ____, remedios populares ____, altas dosis de vitaminas (C, D, E, otras _____), Homeopatía ____, hipnosis ____, masajes ____, psicoterapia ____, relajación ____, dietas especiales y cuáles _____, apoyo espiritual ____, hierbas medicinales ____, imanes ____, yoga/meditación ____, aromaterapia ____, otra _____

CUIDADO DE LA PIEL DEL SENO O BRAZO

Usó algún tratamiento con suplementos, hierbas o remedios populares o estrategia para cuidar la piel o heridas de su seno durante alguno de los tratamientos

SI _ NO _ Cuál y como lo uso

PERDIDA COGNITIVA

Sintió algún cambio en su memoria y la capacidad de recordar palabras durante y después de la quimio

SI _ NO _ ¿Se recuperó? ____ ¿En cuánto tiempo? _____

CALIDAD DE VIDA

Aplicación de la escala EORTC QLQ-C30

Estamos interesados en conocer algunas cosas de usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

--	--	--	--	--

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fecha de hoy (día, mes, año):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentada en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, afeitarse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo asfixia?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4

Aplicación de la escala FACT

Rodee con un círculo la respuesta que mejor defina su situación

Bienestar físico	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Mucho								
1 Me falta energía	0	1	2	3	4								
2 Tengo náuseas	0	1	2	3	4								
3 Me cuesta atender a mi familia	0	1	2	3	4								
4 Tengo dolor	0	1	2	3	4								
5 Me molestan los efectos 2os del tratamiento	0	1	2	3	4								
6 Me suelo sentir enfermo	0	1	2	3	4								
7 Tengo que pasar tiempo en cama	0	1	2	3	4								
8 ¿Cuánto afecta el bienestar físico a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Bienestar social y familiar	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Mucho								
9 Me noto alejado de mi familia	0	1	2	3	4								
10 Mi familia me apoya	0	1	2	3	4								
11 Me ayudan mis amigos y vecinos	0	1	2	3	4								
12 Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4								
13 En casa no se habla de mi enfermedad	0	1	2	3	4								
14 Me siento próximo a mi conyugue (si procede)	0	1	2	3	4								
15 Estoy satisfecho con mi vida sexual (si procede)	0	1	2	3	4								
16 ¿Cuánto afecta el bienestar social y familiar a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Relación con el médico	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Mucho								
17 Confió en mi médico	0	1	2	3	4								
18 Mi médico se ofrece a contestar a mis preguntas	0	1	2	3	4								
19 ¿Cuánto afecta la relación con el médico a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Bienestar emocional	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Mucho								
20 Me siento triste	0	1	2	3	4								
21 Estoy orgulloso de cómo llevo la enfermedad	0	1	2	3	4								
22 Estoy perdiendo la esperanza en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4								
23 Me siento nervioso	0	1	2	3	4								
24 Me preocupa la muerte	0	1	2	3	4								
25 ¿Cuánto afecta su bienestar emocional a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho

Capacidad de realizar tareas	Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Mucho								
26 Puedo trabajar (incluye las tareas del hogar)	0	1	2	3	4								
27 Mi trabajo es satisfactorio	0	1	2	3	4								
28 Soy capaz de disfrutar cada momento	0	1	2	3	4								
29 He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4								
30 Duermo bien	0	1	2	3	4								
31 Disfruto con mis aficiones habituales	0	1	2	3	4								
32 Estoy contento con mi calidad de vida actual	0	1	2	3	4								
25 ¿Cuánto afecta su capacidad de realizar tareas a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho

Esta información se obtuvo de la Clínica de Nutrición UIA. Santa Fé

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DEL CONSUMO DE BEBIDAS (predimed plus)

Nombre del Proyecto: Implementación de un Protocolo de Termografía Digital Infrarroja para la Evaluación de Lesiones Deportivas en Atletas de Alto Rendimiento de la Universidad de Sonora

centro	Participante	Visita	Fecha

Instrucciones:

Por favor indica tus respuestas por tu consumo del mes pasado.

Por cada tipo de bebidas consumidas, indica el número de veces por día o por semana, y con una "X" el momento del día que fue consumido.

Por ejemplo, si tú tomaste 2 vasos de vino por semana con tu comida, marca "comida" en la columna del "momento del día" y pon un 2 en la columna de "por semana". Si una bebida es consumida cada día, por ejemplo el agua, indica cuántas veces "por día" la consumiste. Por ejemplo: 6 veces al día.

No tomes en cuenta los líquidos que son usados en la cocina o en otras preparaciones culinarias, como salsas o postres caseros.

Si tú tomas café con leche sin azúcar añadida, márcalo en la categoría "café sin endulzar" y no en la categoría de los lácteos.

Tipo de bebida			FRECUENCIA DE CONSUMO									
			veces			Momento del Día						
			Rara vez o nunca	Por semana	Por día	Antes del desayuno	Con el Desayuno	Entre el Desayuno y comida	Comida	Entre la comida y cena	Cena	Después de la cena
Cant. (ml)	Otra cant.											
Agua de la llave	200											
Agua potable o embotellada (con o sin gas)	200											
Jugo de frutas naturales	200											
Jugo de frutas embotellados	200											
Jugo natural de verduras	200											
Jugo de verduras embotelladas	200											
Leche entera	200											
Leche semidescremada	200											
Yogurt bebible	200											
malteadas	200											
Bebidas vegetales (soya, almendra, arroz)	200											
Sopas	200											
Gelatinas y helados	120											
Bebidas endulzadas con azúcar	200											
Bebidas endulzadas artificialmente	200											
Expreso (endulzado con azúcar)	50											
Expreso (sin dulce, sin azúcar)	50											
Café endulzado o con azúcar	125											
Café sin endulzar y sin azúcar	125											
Té endulzado o con azúcar	200											
Té sin endulzar y sin azúcar	200											
Otras infusiones (endulzadas)	200											
Otras infusiones (sin endulzar)	200											
Cerveza	330											
Cerveza sin alcohol	330											
Vino, Champagne	120											
Bebidas con alto contenido de alcohol (ron, whisky)	50											
Bebidas con mezcla de alcohol (cocteles, piña colada)	200											
Bebidas energéticas (Red bull, vive 100, etc)	200											
Bebidas deportivas/isotónicas	200											
Batidos sustitutos de comida	20											
Otras bebidas:												

Fuerza tren inferior

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

Sentadillas con espalda recta y ayuda de los brazos en sus piernas. Se contará el # en que la rodilla se puso en extensión en 30 seg			
	Nombre	No. De Sentadillas	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Medición 1			
Medición 2			

Agilidad 1 silla

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

Empezará sentado y espalda recta. Al estímulo de sonido se levantará rodeará la silla y regresará a la posición inicial			
	Nombre	Segundos	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Medición 1			
Medición 2			

Agilidad 2 sillas

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

El test consiste en hacer en el menor tiempo posible un recorrido de 3 metros ida y vuelta partiendo y terminando desde una posición de sentado en una silla			
	Nombre	Segundos	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Medición 1			
Medición 2			

Equilibrio estático

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

Con una pierna tocando el suelo, la otra flexionada hacia el cuerpo, manos en la cintura y con los ojos abiertos. Duración 60 segundos. La prueba es para ambas piernas			
	Nombre	Segundos	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Pierna derecha			
Pierna izquierda			

Equilibrio dinámico

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

Tipo caminata. El participante deberá caminar 50 pies (15 metros) en línea recta un pie frente al otro. La persona deberá mantener el paso hasta cruzar la línea final			
	Nombre	Segundos	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Medición 1			
Medición 2			

Resistencia

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

El test consiste en caminar continuamente para recorrer la mayor distancia posible durante un tiempo fijo de 6 minutos			
	Nombre	Vueltas (metros)	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Medición 1			
Medición 2			

Flexibilidad

FECHA _____ EVALUADOR _____ MEDICION 1 _____ 2 _____

El sujeto está sentado en el borde de una silla y estira una pierna. Las manos intentan alcanzar los dedos de la pierna extendida que esta con una flexión de tobillo de 90°. El examinador mide la distancia entre la punta de los dedos de la mano y la punta del pie			
	Nombre	Centímetros	Observaciones de lesiones VIEJAS O RECIENTES y fecha
Medición 1 + -			
Medición 2 + -			

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS - PLANTILLA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de Evaluación: <input style="width: 100px;" type="text"/>		Número de Sujeto: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Sujeto: <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		Altura del banco Evaluador Anclador: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Nombre completo: <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>		Fecha de Nacimiento: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Sexo: <input type="checkbox"/> Fem <input type="checkbox"/> Masc		Mediciones para Nivel 1:	
		<input type="text"/> Medición 1	<input type="text"/> Medición 2
		<input type="text"/> Medición 3	<input type="text"/> Medición 4
		<input type="text"/> Medición 5	<input type="text"/> Medición 6
		<input type="text"/> Medición 7	<input type="text"/> Medición 8
		<input type="text"/> Medición 9	<input type="text"/> Medición 10
		<input type="text"/> Medición 11	<input type="text"/> Medición 12
		<input type="text"/> Medición 13	<input type="text"/> Medición 14
		<input type="text"/> Medición 15	<input type="text"/> Medición 16
		<input type="text"/> Medición 17	<input type="text"/> Medición 18
		<input type="text"/> Medición 19	<input type="text"/> Medición 20
		<input type="text"/> Medición 21	<input type="text"/> Medición 22
		<input type="text"/> Medición 23	<input type="text"/> Medición 24
		<input type="text"/> Medición 25	<input type="text"/> Medición 26
		<input type="text"/> Medición 27	<input type="text"/> Medición 28
		<input type="text"/> Medición 29	<input type="text"/> Medición 30
		<input type="text"/> Medición 31	<input type="text"/> Medición 32
		<input type="text"/> Medición 33	<input type="text"/> Medición 34
		<input type="text"/> Medición 35	<input type="text"/> Medición 36
		<input type="text"/> Medición 37	<input type="text"/> Medición 38
		<input type="text"/> Medición 39	<input type="text"/> Medición 40
		<input type="text"/> Medición 41	<input type="text"/> Medición 42
		<input type="text"/> Medición 43	<input type="text"/> Medición 44
		<input type="text"/> Medición 45	<input type="text"/> Medición 46
		<input type="text"/> Medición 47	<input type="text"/> Medición 48
		<input type="text"/> Medición 49	<input type="text"/> Medición 50
		<input type="text"/> Medición 51	<input type="text"/> Medición 52
		<input type="text"/> Medición 53	<input type="text"/> Medición 54
		<input type="text"/> Medición 55	<input type="text"/> Medición 56
		<input type="text"/> Medición 57	<input type="text"/> Medición 58
		<input type="text"/> Medición 59	<input type="text"/> Medición 60
		<input type="text"/> Medición 61	<input type="text"/> Medición 62
		<input type="text"/> Medición 63	<input type="text"/> Medición 64
		<input type="text"/> Medición 65	<input type="text"/> Medición 66
		<input type="text"/> Medición 67	<input type="text"/> Medición 68
		<input type="text"/> Medición 69	<input type="text"/> Medición 70
		<input type="text"/> Medición 71	<input type="text"/> Medición 72
		<input type="text"/> Medición 73	<input type="text"/> Medición 74
		<input type="text"/> Medición 75	<input type="text"/> Medición 76
		<input type="text"/> Medición 77	<input type="text"/> Medición 78
		<input type="text"/> Medición 79	<input type="text"/> Medición 80
		<input type="text"/> Medición 81	<input type="text"/> Medición 82
		<input type="text"/> Medición 83	<input type="text"/> Medición 84
		<input type="text"/> Medición 85	<input type="text"/> Medición 86
		<input type="text"/> Medición 87	<input type="text"/> Medición 88
		<input type="text"/> Medición 89	<input type="text"/> Medición 90
		<input type="text"/> Medición 91	<input type="text"/> Medición 92
		<input type="text"/> Medición 93	<input type="text"/> Medición 94
		<input type="text"/> Medición 95	<input type="text"/> Medición 96
		<input type="text"/> Medición 97	<input type="text"/> Medición 98
		<input type="text"/> Medición 99	<input type="text"/> Medición 100

Anexo 7.



Cholesterol (Liquid) Reagent Set

Intended Use

For the quantitative determination of Total Cholesterol in serum.

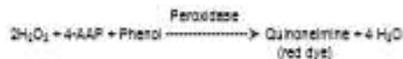
Method History

A Cholesterol method developed in the late 1800's by Lieberman¹ and Burchard² is still in use today despite its convoluted nature and its susceptibility to many interfering substances.

Work on an enzymatic procedure was begun by Flegg³ and Richmond⁴ in the early 70's. Allen⁵ and Roeschleu⁶ began using cholesterol esterase and oxidase, in a single reagent to determine total cholesterol in serum.

Trinder's⁷ color system of peroxidase/phenol/4-aminopyrine has been used successfully for some time now. With appropriate calibrator value assignment, this method has been shown to provide excellent accuracy in relation to the reference methodology.

Principle



The intensity of the red color produced is directly proportional to the total cholesterol in the sample when read at 500nm.

Reagents

4-Aminopyrine 0.25mM, Cholesterol Esterase >150u/L, Cholesterol Oxidase >150u/L, Peroxidase >1500u/L, Phenol >15mM, Phosphate Buffer, pH 6.8, non-reactive stabilizers and preservatives.

Reagent Preparation

The reagent is ready to use.

Reagent Storage

1. Store reagent at 2-8°C.
2. The reagent is stable until the expiration date when stored at 2-8°C.

Reagent Deterioration

Do not use if:

1. The reagent is turbid.
2. The reagent does not meet stated performance parameters.

Precautions

1. This reagent is for *in vitro* diagnostic use only.
2. Not to be used internally in humans or animals. Normal precautions for handling laboratory reagents should be followed.
3. Additional safety information concerning storage and handling of this product is in the Material Safety Data Sheet for this product.

Specimen Collection and Storage

Nonhemolyzed serum is recommended. Cholesterol in serum is reported stable for seven days at room temperature (18-25°C) and six months when frozen and properly protected against evaporation.^{8A}

Interferences

A number of drugs and substances affect concentrations of cholesterol. See Young, et al.¹⁰

Materials Provided

Cholesterol Reagent.

Materials Required but not Provided

1. Accurate pipetting devices.
2. Timer.
3. Test tubes/rack.
4. Spectrophotometer with ability to read at 500 nm.
5. Heating Block (37°C).

Procedure (Automated)

Refer to specific instrument application instructions.

Procedure (Manual)

1. Label test tubes: "Blank", "Standard", "Control", "Patient", etc.
2. Pipette 1.0 ml of reagent into each tube and pre-warm at 37°C for at least five minutes.
3. Add 0.01 ml (10u) of sample to respective tubes. Mix and return to 37°C.
4. Incubate all tubes at 37°C for five minutes.
5. Zero spectrophotometer with blank at 500nm.
6. Read and record absorbances of all test tubes.

Procedure Notes

1. If the spectrophotometer being used requires a final volume greater than 1.0ml for accurate reading, use 0.025ml (25u) of sample to 3.0ml of reagent. Perform the test as described above.
2. Grossly lipemic serums require a "sample blank". Add 0.01ml (10u) of sample to 1.0ml saline, mix and read the absorbance against water. Subtract this value from the patient absorbance to obtain the corrected reading.

Limitations

Samples with values exceeding 500 mg/dl should be diluted 1:1 with saline and re-run. The final answer should be multiplied by two.

Calibration

Aqueous standards can be used to calibrate the procedure or an appropriate serum calibrator. The procedure should be calibrated according to the instrument manufacturer's instructions. If control results are found to be out of range, the procedure should be re-calibrated.

Calculation

Abs. = Absorbance

$$\frac{\text{Abs. (Patient)}}{\text{Abs. (Standard)}} \times \text{Concentration of Std.} = \text{Cholesterol (mg/dl)}$$

Cholesterol (Liquid) Reagent Set

Example: Abs. (Patient) = 0.40, Abs. (Standard) = 0.32, Concentration of Standard = 200 mg/dl

$$\frac{0.40}{0.32} \times 200 = 250 \text{ mg/dl}$$

Quality Control

Serum controls with known normal and elevated values should be run routinely to monitor the validity of the reaction. These controls should be run at least with every working shift in which Cholesterol assays are performed. It is recommended that each laboratory establish their own frequency of control determination. Quality control requirements should be performed in conformance with local, state, and/or Federal regulations or accreditation requirements.

Expected Values¹

Recommended Range:
Desirable Cholesterol: <200mg/dl
Borderline-High Cholesterol: 200-239mg/dl
High Cholesterol: ≥240mg/dl

Performance

- Linearity: 500 mg/dl
- Comparison: A comparison between this procedure and a similar dry powder reagent produces a regression equation of $y = 1.02x + 0.3$ with a correlation coefficient of 0.999.
- Precision:

Within Run			Run to Run		
Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
187	1.1	0.7	155	1.3	0.8
224	1.7	0.8	227	2.4	1.1

- Specificity: Cholesterol oxidase is not totally specific for cholesterol. Other analogs of cholesterol (dihydrocholesterol, 7-dehydrocholesterol, 20-hydroxycholesterol, etc.) are also oxidized. These analogs do not normally occur in any appreciable amounts in serum.

References

- Lieberman, C., *Ber.* 10:1803 (1895).
- Burchard, H., *Chem. Fabr.* 01:25 (1890).
- Flegg, H.M., *Ann. Clin. Biochem.* 10:79 (1973).
- Richmond, W., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 20(Suppl. 26), abstr. 325 (1972).
- Allen, C.C., et al, *Clin. Chem.* 20:470 (1974).
- Roeschleu, P., et al, *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* 12:228 (1974).
- Trinder, P., *Ann. Clin. Biochem.* 0:24 (1965).
- Perstein, M.T., et al, *J. Microchem.* 22:403 (1977).
- Witte, D.L., et al, *Clin. Chem.* 20:1282 (1974).
- Young, D.B. et al, *Clin. Chem.* 21:10 (1975).
- National Institute of Health Publication No. 88-0028 "Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults", November (1987).

Manufactured by Pointe Scientific, Inc.
5449 Research Drive, Canton, MI 48108



European Authorized Representative:
Obelis s.a.
Boulevard Océan/Waels 53
1030 Brussels, BELGIUM
Tel: (32)1.732.59.54 Fax: (32)2.732.60.02 email: mail@obelis.net

C7510

Manufactured by Pointe Scientific, Inc.
5449 Research Drive Canton, MI 48108

Rev. 5/17 P800-C7510-01

Use by (YYYY-MM-DD)

Temperature limitation

Lot and batch code

Consult instructions for use

Catalog Number

CE mark

Manufacturer

Authorized representative in the European Community

In vitro diagnostic medical device

Anexo 8



Liquid Glucose (Oxidase) Reagent Set

Intended Use

For the quantitative determination of Glucose in serum. For *in vitro* diagnostic use only.

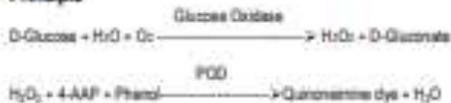
Clinical Significance

The determination of glucose in serum is most commonly performed for the diagnosis and treatment of diabetes mellitus.

Test Summary

Early enzymatic methods for glucose determination used Glucose Oxidase to catalyze the oxidation of glucose to hydrogen peroxide and gluconic acid.¹ The hydrogen peroxide that is formed is measured by the oxidation of a chromogen.² Many chromogens were investigated but many were discarded because of possible orthogonality, toxicity, instability or because they were affected by many interfering substances. Trinder³ modified Emerson⁴ to develop an efficient peroxidase-phenol-aminophenazone system for the quantitation of hydrogen peroxide by formulation of a red quinonimine dye. This method is less influenced by interfering substances and does not suffer from the many drawbacks of earlier methods.

Principle



Glucose is oxidized by glucose oxidase to gluconate and hydrogen peroxide. Phenol + 4-AAP + hydrogen peroxide, in the presence of peroxidase, produces a quinonimine dye that is measured at 500nm. The absorbance at 500nm is proportional to the concentration of glucose in the sample.

Reagent Composition

Glucose Oxidase (microbial) 12,000 u/l, Peroxidase (horse radish) + 1,000 u/l, 4-AAP +0.3mM, Phenol 4mM, Buffer, pH 7.4 ± 0.1, non-reactive stabilizers, preservative. See "Precautions".

Reagent Preparation

The reagent is ready to use.

Reagent Storage and Stability

1. The reagent should be stored refrigerated at 2-8°C.
2. The reagent is stable until the indicated expiration date when stored as directed.

Precautions

1. Reagent is intended for *in vitro* diagnostic use only.
2. The reagent should not be used if it has developed turbidity or other evidence of microbial growth.
3. The reagent should not be used if it fails to meet linearity claims or fails to recover control values in the stated range.
4. All specimens and controls should be handled as potentially infectious, using safe laboratory procedures. (NCCLS M29-T2)⁵

Specimen Collection and Storage

1. Non-hemolyzed serum or heparinized plasma is recommended.
2. Serum must be separated from the clot promptly since the rate of glucose decrease is approximately 1% per hour in whole blood.⁶
3. Glucose in serum is stable for twenty-four hours when stored refrigerated (2-8°C).
4. Specimens should be collected as per NCCLS document H4-A3.⁷

Interferences

1. Greasy (lipid) samples may cause falsely elevated glucose values.
2. Bilirubin to the level of 20 mg/dl and Hemoglobin to a level of 500 mg/dl have both been found to exhibit negligible interference (+3%) in this assay. NOTE: Glucose level was 104 mg/dl for the Bilirubin study and 180 mg/dl for the Hemoglobin study.
3. Young, et al⁸ has published a comprehensive list of interfering substances.

Materials Provided

Glucose reagent.

Materials Required but not Provided

1. Accurate pipetting devices (1.0 ml & 10ul)
2. Test tubes
3. Timer (To measure test minutes)
4. Spectrophotometer able to read at 500 nm
5. Heating block (37°C)
6. Serum controls with known normal and abnormal glucose values

Procedure (Automated-General)

Wavelength:	500 nm
Assay Type:	Endpoint
Sample/Reagent Ratio:	1:101
Reaction Direction:	Increasing
Temperature:	37°C
Incubation Time:	600 seconds
Low Normal:	70 mg/dl
High Normal:	125 mg/dl

Procedure (Manual)

1. Label test tubes labeled "blank", "control", "standard", "patient", etc.
2. Pipette 1.0ml of working reagent to all tubes and place in a 37°C heating bath for at least five minutes.
3. Add 0.01ml (10 ul) of sample to respective tubes. Mix and incubate at 37°C for ten minutes.
4. After incubation, zero spectrophotometer with the reagent blank. Read and record the absorbance of all tubes at 500nm (500-520nm).
5. To determine results see "Calculations" section.

Limitations

1. The reagent gives linear results over the range of 0-500 mg/dl. Samples that exceed 500 mg/dl should be diluted with an equal volume of saline and re-assayed. Multiply result by two.
2. If the spectrophotometer being used requires a final volume greater than 1.0ml for accurate reading, use 0.05ml (50ul) of sample to 5.0ml of reagent. Perform the test as described above.

Liquid Glucose (Oxidase) Reagent Set

- Lipemic sample may give falsely elevated results. To correct for lipemia a serum blank must be run. Serum Blank: Add 0.01ml (10 μ l) of sample to 1.0ml water. Zero spectrophotometer with water. Read and record absorbance and subtract reading from test absorbance. Calculate as usual.

Calibration

Use a NIST-traceable glucose standard (100mg/dl) or serum calibrator. The procedure should be calibrated according to the instrument manufacturer's calibration instructions. If control results are found to be out of range, the procedure should be recalibrated.

Calculations

Abs = Absorbance

$$\frac{\text{Abs (Patient)}}{\text{Abs (Standard)}} = \frac{\text{Concentration of Patient Glucose (mg/dl)}}{\text{Standard (mg/dl)}}$$

Example:

$$\text{Abs (Patient)} = 0.300$$

$$\text{Abs (Standard)} = 0.200$$

$$\text{Concentration of Std.} = 100 \text{ mg/dl}$$

$$\text{Then: } \frac{0.300}{0.200} \times 100 = 150 \text{ mg/dl}$$

SI Units

To obtain results in SI units (mmol/L), multiply the results in mg/dl by ten to convert dl to liter and divide the value by 180, the molecular weight of glucose.

$$\text{mg/dl} \times \frac{10}{180} = \text{mg/dl} \times 0.0556$$

$$\text{Example: } 150 \text{ mg/dl} \times 0.0556 = 8.34 \text{ mmol/L}$$

Quality Control

Serum controls with known normal and abnormal glucose values should be run routinely to monitor the validity of the reaction. These controls should be run at least with every working shift in which glucose assays are performed. Control values should fall within the established ranges for the particular controls that are in use. It is recommended that each laboratory establish their own frequency of control determination.

Expected Values*

75-105mg/dl

It is strongly recommended that each laboratory establish its own normal range.

Performance

- Assay Range: 0 - 500 mg/dl
- Correlation: Results obtained with this reagent (y) in 132 samples, ranging in glucose concentration from 30-307 mg/dl, were compared with the obtained in the same samples using a dry-powder reagent (x) based on the same methodology on an automated analyzer. The

- correlation coefficient was 0.999 and the regression equation was $y = 1.00x - 1.13$ ($S_p = 15.43$)

- Precision: Precision studies were performed on an automated analyzer following a modification of the guidelines contained in NCCLS document EP5-T2.*

Within Run			Day To Day		
Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
101	1.1	1.1	86	2.1	2.5
172	1.3	0.7	198	6.3	3.2
293	3.9	1.3	285	9.2	3.3

- Sensitivity: The sensitivity for the Liquid Glucose (Oxidase) reagent was investigated by reading the change in absorbance at 500nm for a saline sample, and a serum with a known concentration. Ten replicates of each sample were performed. The results of this investigation indicated that, on the analyzer used, the Liquid Glucose (Oxidase) reagent showed little or no reagent drift on a zero sample. Under the reaction conditions described, 1 mg/dl of glucose gives an absorbance of 0.002.

References

- Keston A.S., Abstr., 129th Meeting Amer. Chem. Soc., p 31 (1956).
- Teller, J.D., Abstr., 130th Meeting Amer. Chem. Soc., Atlantic City, N.J., p 80c (1958).
- Tinder, P., Am. Clin. Biochem. 8:24 (1968).
- Emanuel, E.J., et al. J. Org. Chem. 3:153 (1938) and 8:417 (1943).
- NCCLS document "Protection of Laboratory Workers from Infectious Diseases Transmitted by Blood, Body Fluids, and Tissue", 2nd Ed. (1991).
- Tietz, N.W., Fundamentals of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B. Saunders, p 243 (1976).
- NCCLS document "Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Skin Punctures", 2nd Ed. (1991).
- Young D.S., et al. Clin. Chem. 21:10 (1975).
- Tietz, N.W., Fundamentals of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B. Saunders, p 155 (1976).
- NCCLS document "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices", 2nd Ed. (1992).

Manufactured by Pointe Scientific, Inc.
5449 Research Drive, Canton, MS 48188



European Authorized Representative:

Obelis s.a.

Boulevard Général Walle 53

1000 Brussels, BELGIUM

Tel: (32)2.732.59.54 Fax:(32)2.732.60.03 email: mail@obelis.net

Rev. 12/00 P805-G7521-01

Anexo 9



HDL Cholesterol Precipitating Reagent Set

Intended Use

For the quantitative determination of High Density Lipoprotein (HDL) in Cholesterol in serum.

Method History

Early methods of HDL determination involved preparative ultracentrifugation.¹ Even though this method has undergone several modifications² and is considered the reference method today, it remains a tedious, time-consuming procedure requiring expensive equipment and highly trained personnel. Electrophoresis has long been used for separation and qualitative estimation of lipoproteins but has not been used as a quantitative tool due to problems of standardization and poor precision.^{3,4} The most recent separation methods involved the use of polyanions and divalent cations to precipitate low density lipoproteins leaving the HDL in the supernatant.⁵ Some of the reagents used included: Heparin-Mn,⁶ Sodium Phosphotungstate-Mg,⁸ Dextran Sulfate⁹ and others. The above methods displayed certain drawbacks concerning lipemic serum, interferences with enzymatic cholesterol procedures, etc. Vikari described a method utilizing polyethylene glycol 6000 in 1976.¹⁰ This method has come under criticism and has since been revised.¹¹ Izzo et al¹² describe modifications on the original procedure that yield a simple, accurate procedure with values corresponding to the ultracentrifugation method with none of the interferences associated with the other reagents. The present procedure is based on that modification.

Principle

When serum is combined with the polyethylene glycol reagent, all beta-lipoproteins (LDL and VLDL) are precipitated. The HDL fraction (alpha-factor) remains in the supernatant. The supernatant is then treated as a sample and assayed for cholesterol by an enzymatic method. The value obtained is the HDL cholesterol value.

Reagents

HDL Cholesterol Precipitating Reagent: 20% w/v polyethylene glycol in glycine buffer at pH 10.5 (25°C)

Reagent Preparation

Reagent is ready to use as supplied.

Reagent Storage

Store at room temperature (15-30°C) tightly capped.

Reagent Deterioration

Do not use if:

1. Crystallization appear in the reagent.
2. The reagent does not meet stated performance parameters.

Precautions

This reagent is for *in vitro* diagnostic use only.

Specimen Collection and Storage

1. Fresh, unhemolyzed serum is recommended.
2. Patient should be fasting 12-14 hours before the sample is taken.
3. HDL in serum is reported stable for seven days at 2-8°C and for three months at -20°C.¹

Materials Provided

HDL Cholesterol Precipitating Reagent.

Materials Required but not Provided

1. Enzymatic Cholesterol Reagent Set
2. Centrifuge capable of 1000-3000g (standard lab centrifuge)
3. Accurate pipetting devices
4. Timer
5. Test tubes/rack
6. Heating Block (37°C)
7. Spectrophotometer capable of reading at 500nm.

Procedure

A. Separation of HDL Cholesterol

1. Label tubes for appropriate controls and patients.
2. Pipette 0.5 ml (500 μ l) sample into respective tubes.
3. Pipette 0.5 ml (500 μ l) reagent into each tube and mix using vortex.
4. Centrifuge at 1000-3000g for 10 minutes.

B. HDL Cholesterol Determination

1. Label tubes "Blank", "Standard", "Controls", "Patients", etc.
2. Pipette 1.0ml enzymatic cholesterol reagent, prepared according to package insert instructions, into each tube.
3. Pipette 0.05 ml (50 μ l) standard or clear supernatants from step #4 above to respective tubes.
4. Incubate all tubes for 10 minutes at 37°C.
5. Zero spectrophotometer at 500 nm with reagent blank.
6. Read and record absorbances of all tubes at 500 nm.
7. To obtain values in mg/dl, see "Calculations".

Procedure Notes

Final HDL results must be multiplied by two to compensate for the sample/precipitating reagent dilution of 1:1. The volume of sample and precipitating reagent may be varied as long as the 1:1 ratio is maintained (e.g. 0.2ml of each).

Limitations

1. Hemolyzed and icteric specimens should not be used since they may falsely elevate the results.
2. Ascorbic acid inhibits the enzymatic cholesterol determination.

Calibration

The test is calibrated with a serum based calibrator or an aqueous cholesterol standard (50mg/dl). Control serums with known HDL values should be run routinely to monitor the stability of the procedure.

Calculations

$$\text{HDL Cholesterol (mg/dl)} = \frac{\text{Abs. Sample}}{\text{Abs. Std.}} \times \text{Conc.} \times 2$$

Where 2 is the dilution factor.

Sample calculation: If Abs. Sample = 100, Abs. Std. = 250, and concentration of Standard = 50 mg/dl then:

$$\frac{100}{250} \times 50 \times 2 = 40 \text{ mg/dl} \\ 0.250$$

HDL Cholesterol Precipitating Reagent Set

Expected Values¹⁴

HDL Cholesterol	30-75mg/dl
LDL	85-175mg/dl

LDL can be calculated using the following formula:

$$\text{LDL} = \text{Total Cholesterol} - \text{HDL Cholesterol} - \frac{\text{Triglycerides}}{5}$$

When: Total Cholesterol = 250, HDL = 40, and Triglycerides = 120

$$\text{Then: } 250 - 40 - \frac{120}{5} = 188 \text{ mg/dl LDL}$$

This equation holds true only if the triglycerides value is below 400 mg/dl and the patient does not have type III hyperlipoproteinemia.

Performance

1. Comparison: A study was done between the polyethylene glycol reagent and a Phosphotungstate/Mg method yielding a correlation coefficient of 0.982 with a linear regression equation of $y=0.85x+5.5$.
2. Precision:

Within Run			Run to Run		
Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
37	1.9	5.1	36	1.7	4.7
72	0.9	1.3	73	1.1	1.5

References

1. Havel, R.J., *J. Clin. Invest.* 34:1345 (1955)
2. Erving, A.M., et al. *Adv. Lipid Res.* 3:35 (1965)
3. Albers, J.J., Wernick, G.R., *Lab. Management Mgr.*, pp. 31-35 (Feb. 1981)
4. San, D.P., et al. *Am. J. Med.* 11:480 (1951)
5. Dyerberg, J., *Clin. Chem. Acta* 61:103 (1975)
6. Wernick, G.R., et al. *Clin. Chem.* 25:596 (1979)
7. Wilson, D.E., Spizer, M.J., *J. Lab. Clin. Med.* 82:473 (1973)
8. Burstein, M., et al. *J. Lipid Res.* 11:583 (1970)
9. Frisley, P.R., et al. *Clin. Chem.* 34:931 (1978)
10. Vikari, J., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 38:265 (1976)
11. Demacker, P.A.M., et al. *Clin. Chem.* 26/13:1775 (1980)
12. Izzo, C., et al. *Clin. Chem.* 27/3:571 (1981)
13. Castell, W.F., et al. *Circulation* 55:767 (1977)
14. Friedewald, W.T., et al. *Clin. Chem.* 18:499 (1972)

Manufactured by Pointe Scientific, Inc.
5449 Research Drive, Canton, MI 48108



European Authorized Representative:

Obels s.a.
Boulevard General Waels 53
1030 Brussels, BELGIUM
Tel: (32)2 732 49 54 Fax: (32)2 732 60 05 email: mail@obels

Rev. 02/12 P803-H7511-01

Anexo 10



Triglyceride (GPO) (Liquid) Reagent Set

Intended Use

For the *in vitro* quantitative determination of Triglycerides in serum or plasma.

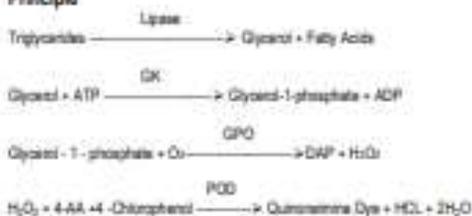
Clinical Significance

Triglycerides determinations are of interest in the diagnosis and treatment of atherosclerosis, poorly controlled diabetes mellitus, nephrosis, liver disease, or other diseases involving lipid metabolism.

Test Summary

The triglycerides (GPO) method is based on the enzymatic determination of glycerol using the enzyme glycerol phosphate oxidase (GPO) after hydrolysis by lipoprotein lipase. The principle of this method was described by Fossati¹ who coupled the reaction with the classical Trinder² reaction sequence. This single reagent procedure quantitates the total glycerides in serum including the mono and diglycerides, and the free glycerol fractions. This approach is the basis for this method.

Principle



Serum triglycerides are hydrolyzed to glycerol and free fatty acids by lipase. In the presence of ATP and glycerol kinase (GK), the glycerol is converted to glycerol-1-phosphate. The glycerol-1-phosphate is then oxidized by glycerol phosphate oxidase (GPO) to yield hydrogen peroxide. The condensation of hydrogen peroxide with 4-chlorophenol and 4-aminophenazone (4-AA) in the presence of peroxidase (POD) produces a red colored quinonimine dye which absorbs at, or near 500nm. The intensity of the colored complex formed is directly proportional to the triglycerides concentration of the sample.

Reagent Composition

4-Chlorophenol 3.5mM, ATP >0.5mM, Magnesium salt 10 mM, 4-Aminophenazone 0.5mM, Glycerol Kinase (microbial) >250 U/L, Glycerol Phosphate Oxidase (microbial) >4500U/L, Peroxidase (horse radish) > 2000 U/L, Lipase (microbial) >200,000 U/L, buffer (pH 7.3 ± 0.1), surfactants, stabilizers, and preservatives, including sodium azide (0.01%).

Reagent Preparation

The reagent is ready to use.

Reagent Storage and Stability

Store the reagent at 2-8°C. The reagent is stable until the expiration date appearing on the label when stored as directed. Protect from direct light. Avoid microbial contamination.

Do not use the reagent if:

1. The initial absorbance of the reagent is greater than 0.350 when measured at 500nm against water in a cuvette with a one centimeter path length.
2. The reagent is turbid or displays evidence of bacterial contamination.

Precautions

1. This reagent set is intended for *in vitro* diagnostic use only.
2. This reagent contains sodium azide (0.01%) as a preservative. Do not ingest. Avoid skin and eye contact. Sodium azide may react with copper or lead plumbing to form explosive metal azides. Upon disposal flush with large amounts of water.
3. All specimens and controls should be handled as potentially infectious. Use safe laboratory procedures. (NCCLS M29-T2)³

Specimen Collection and Storage

1. Fresh, clear, unhemolyzed serum is the specimen of choice. The specimen should be collected following the guidelines of NCCLS document H4-A3.⁴
2. The serum should be collected following a 12 hour fast, and separated from the clot as soon as possible. Avoid anticoagulants containing fluoride or oxalate.
3. Serum of plasma may be stored for one week at 2-8°C or for three months at -20°C.⁵
4. Frozen samples should be thawed at room temperature and mixed completely before analysis. Thawed samples should not be refrozen.

Interferences

1. A number of drugs and substances affect the determination of triglycerides.^{6,7} Young, et al have published a comprehensive list of these substances.
2. The method is not influenced by hemoglobin values up to 130mg/dl or by bilirubin levels up to 12mg/dl (<5%).
3. Detergents can interfere with the action of lipase. Care should be taken to avoid contamination of laboratory equipment with detergents.

Materials Provided

Triglyceride (GPO) reagent

Materials Required but not Provided

1. Accurate pipetting device for delivering required sample and reagent volumes.
2. Test tubes and racks
3. Timer
4. Heating block or water bath (37°C)
5. Spectrophotometer able to read at 500 nm
6. Triglyceride standard or calibrator

Procedure (Automated-General)

Wavelength:	500nm
Assay Type:	Endpoint
Sample/Reagent Ratio:	1:101
Reaction Direction:	Increasing
Temperature:	37°C
Incubation Time:	300 sec
Low Normal:	48mg/dl
High Normal:	148mg/dl

Triglyceride (GPO) (Liquid) Reagent Set

Instrument Application Procedures describing the use of this reagent on automated analyzers are available. Please contact our Technical Service department for specific information.

Test Procedure (Manual)

1. Label test tubes: "Blank", "Calibrator/Standard", "Patient", "Control", etc.
2. Pipette 1.0 ml of reagent into the appropriate tubes and pre-warm to 37°C.
3. Add 0.010ml (10 μ l) of the appropriate sample to their respective tubes. Swirl gently to mix.
4. Incubate all tubes for five (5) minutes.
5. After incubation, zero the spectrophotometer with "Blank" tube, at 500nm. (500-520 nm is acceptable)
6. Read and record the absorbance (Abs.) of all the tubes. The final color is stable for at least 60 minutes.

Limitations

The procedure is linear to 1000 mg/dl (11.3 mmol/L). Specimens above this limit must be diluted 1:1 with saline and re-assayed. Multiply the result by 2 to compensate for the dilution.

Calibration

Use an NIST-traceable Triglycerides standard or serum calibrator. The procedure should be calibrated according to the instrument manufacturer's calibration instructions. If control results are found to be out of range, the procedure should be re-calibrated.

Quality Control

Standard practice for Quality Control should be applied to this procedure. Commercially available controls (2 levels) should be used to monitor the daily acceptable variations. Controls should be assayed at the beginning of each shift, whenever a new lot number of reagent is used, or following any instrument maintenance. A satisfactory level of performance is achieved when the analyte values obtained are within the "acceptable" range established by the laboratory.

Calculation

Triglycerides results are expressed as mg/dl or mmol/L.

$$\text{Triglycerides} = \frac{\text{Abs. Ust}}{\text{Abs. Std}} \times \text{Conc. Std}$$

Example
Abs. Ust = 0.243
Abs. Std = 0.510
Conc. Std = 200 mg/dl

$$\text{Triglycerides} = \frac{0.243}{0.510} \times 200 \text{ mg/dl}$$

$$\text{Triglycerides} = 95.7 \text{ mg/dl}$$

Note: To convert the results into SI units (mmol/L), multiply the result (mg/dl) by 0.0113.

Expected Values

44-148 mg/dl (0.50-1.67 mmol/L)¹

Due to a wide range of conditions (dietary, geographical, age, etc.) believed to affect normal ranges, it is recommended that each laboratory establish its own reference range.

Performance

1. Assay range: 0-1000mg/dl (0-11.3 mmol/L). Samples that exceed 1000 mg/dl should be diluted with an equal volume of saline and re-assayed. Multiply the result by ten.
2. Comparison: A comparison was made between this method and a similar GPO method using 167 samples ranging from 41 mg/dl to 1026 mg/dl. The correlation coefficient was 0.999. Linear regression analysis gave the following equation: This method $y = 0.97x - 4.5$ $Sy.x = 5.84$.
3. Precision: Precision studies were performed following a modification of the guidelines which are contained in NCCLS document EP5-C2.¹¹

Within Day			Day to Day		
Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
22.6	1.14	1.82	50.1	1.72	1.90
162.4	1.73	1.07	158.1	2.83	1.66
301.9	3.24	1.07	299.5	3.85	1.22

4. Sensitivity: The sensitivity to this product was investigated by reading the change in absorbance at 500nm for a saline sample, and serum samples with known concentrations. Ten replicates were performed. The results of this investigation indicated that, on the analyzer used, this product showed little or no drift on a zero sample. Under the reaction conditions described, 1mg/dl of triglycerides gives an absorbance of 0.001.

References

1. Fossel, P., Lorenzo, P., Clin. Chem. 26:2077 (1982).
2. Trinder, P., Ann. Clin. Biol. Chem. 6:24 (1968).
3. NCCLS Document M29-T2, 2nd Ed. (1991).
4. NCCLS Document H4-A3, 3rd Ed. (1991).
5. Tietz, N.W., Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, PA, WB Saunders Co. p688 (1986).
6. Martin, E., Hazards of Medication, Philadelphia, PA, J.B. Lippincott Co. pp 168-189 (1971).
7. Constantino, N.V., Kabal, H., Am. J. Hosp. Pharm. 30:34 (1973).
8. Young, D.S., 3rd Ed. AACCP Press, Washington DC (1990).
9. Rifkin, S.M., JAMA 250:1888 (1983).
10. NCCLS document "Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices", 2nd Ed. (1992).

Manufactured by Pointe Scientific, Inc.
5448 Research Drive, Canton, MA 01818



European Authorized Representative:
Obelis s.a.
Boulevard Général Watis 53
1030 Brussels, BELGIUM
Tel: (32)2.732.59.94 Fax:(32)2.732.60.03 e-mail: mail@obelis.net

Rev. 12/99 P683-T7532-01

Anexo 11

Según la PLM Líder en Información sobre Ciencias de la Salud.

Medicamento:

Tamoxifeno.

Composición química:

Cada tableta contiene:

- Citrato de tamoxifeno equivalente a 10 mg de tamoxifeno, excipiente, c.b.p. 1 tableta.
- Citrato de tamoxifeno equivalente a 20 mg de tamoxifeno, excipiente, c.b.p. 1 tableta.

Reacciones adversas:

- Los efectos colaterales pueden clasificarse ya sea como debidos a la acción antiestrogénica de la droga como bochornos, sangrado vaginal, flujo vaginal, exacerbación de los brotes tumorales y prurito vulvar, o bien como efectos colaterales generales como la intolerancia gastrointestinal, dolor de cabeza, mareo y ocasionalmente retención de líquidos y alopecia.
- Erupción cutánea, así como escasas reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.
- Trastornos visuales incluyendo alteraciones de la córnea y retinopatía así como un incremento en la incidencia de cataratas.
- Neuropatía óptica y neuritis óptica. En un reducido número de casos, se presentó ceguera.
- Miomatosis uterina, endometriosis y otros cambios endometriales incluyendo hiperplasia y pólipos.
- Caídas en el conteo de plaquetas, usualmente sólo a 80,000-90,000 por c/mm³ pero ocasionalmente menores.
- Leucopenia, en ocasiones en asociación con anemia y/o trombocitopenia. Se ha reportado neutropenia en raras ocasiones; esto puede ser a veces severo, y se han reportado casos raros de agranulocitosis.
- Aumento en la incidencia de eventos cerebrovasculares y de incidentes tromboembólicos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.
- Calambres en las piernas y mialgia.
- Aumento de volumen de quistes ováricos en mujeres premenopáusicas.
- Cambios en los niveles de las enzimas hepáticas y con un espectro de anormalidades hepáticas más severas que en algunos casos fueron fatales,

incluyendo esteatosis hepática, colestasis y hepatitis, insuficiencia hepática, cirrosis y lesión hepatocelular (incluyendo necrosis hepática).

- Elevación en los niveles de triglicéridos y, en algunos casos pancreatitis.
- Incremento en la incidencia de cáncer endometrial y sarcoma uterino.

Precauciones y advertencias:

La menstruación se suprime en una proporción de mujeres premenopáusicas que reciben NOLVADEX®. Se ha reportado un incremento en la incidencia del cáncer endometrial, sarcoma uterino (principalmente tumores Mullerianos mixtos malignos) asociado con el tratamiento de NOLVADEX. El mecanismo se desconoce, pero puede estar relacionado con el efecto estrogénico-agonista. Cualquier mujer que está tomando o ha tomado NOLVADEX y reporta síntomas ginecológicos anormales, especialmente sangrado vaginal, deberá ser investigada de inmediato.

En estudios clínicos se han reportado, después del tratamiento con tamoxifeno para cáncer de mama, segundos tumores primarios que aparecen en otros lugares diferentes al endometrio o al seno opuesto. No se ha establecido ninguna relación causal y la significancia clínica de estas observaciones permanece sin aclarar.

En un estudio clínico no controlado en 28 niñas cuyas edades oscilaron entre 2 y 10 años con síndrome McCune Albright (SMA), recibieron 20 mg de tamoxifeno una vez al día hasta una duración de 12 meses, el incremento del volumen uterino medio aumentó después de 6 meses de tratamiento y se duplicó al final de un año de estudio. Mientras que este hallazgo está en línea con las propiedades farmacodinámicas de tamoxifeno, no se ha establecido una relación causal.

Efectos en la habilidad para conducir u operar maquinaria: No existe evidencia de que NOLVADEX produzca impedimento alguno en cuanto a estas actividades.

Medicamento:Letrozol**Composición química:**

Cada tableta contiene:

- Letrozol 2.5 mg, excipiente, c.b.p. 1 tableta.

Reacciones adversas:

- En los entornos metastásicos y neoadyuvantes: bochornos, náuseas y fatiga.
- En el tratamiento adyuvante extendido (de continuación): artritis, osteoporosis y fracturas óseas.
- Trastornos del sistema circulatorio y linfático: leucopenia.
- Trastornos metabólicos y de la nutrición: anorexia, aumento de apetito, hipercolesterolemia, edema generalizado.
- Trastornos psiquiátricos: depresión, ansiedad.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, pérdida de memoria, disestesia, cambios en el sentido del gusto, accidente cerebrovascular.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia.
- Trastornos vasculares: tromboflebitis, hipertensión, embolia pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebral.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.
- Trastornos hepatobiliares: enzimas hepáticas elevadas.
- Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos: mialgia, dolor óseo artralgia, artritis.
- Trastornos generales y afección del sitio de administración: fatiga, edema periférico.
- Aumento de peso.

Precauciones y advertencias:

Letrozol no ha sido estudiado en pacientes con depuración de creatinina < 10 mL/min. El potencial riesgo/beneficio en estas pacientes deberá ser cuidadosamente considerado previo a la administración de letrozol. En pacientes con disfunción hepática severa (calificación C de Child-Pugh), la exposición sistémica y la vida media terminal fueron de aproximadamente el doble en comparación a voluntarios sanas. Por lo tanto, dichas pacientes deben ser supervisadas estrechamente. Debe tenerse precaución ya que tiene efectos sobre la habilidad para manejar y utilizar maquinaria ya que se ha observado fatiga y mareos con el uso de letrozol; así como somnolencia en casos poco comunes.

Medicamento:Trastuzumab**Composición química:**

HERCEPTIN Vial Multidosis de 440 mg.

El frasco ampolla con POLVO contiene:

- Trastuzumab de 440 mg, excipiente cbp.

El frasco ampolla con diluyente contiene:

- Agua bacteriostática para uso inyectable de 20 mL.

Reacciones adversas:

- Trastornos de los sistemas circulatorio y linfático: anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, disminución de conteo de leucocitos/leucopenia y neutropenia.
- Trastornos de metabolismo y nutrición: aumento de peso.
- Trastornos vasculares: linfedema, hipertensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: asma, alteraciones en los pulmones, neumonía, sibilancias.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artritis, dolor de huesos, espasmos musculares, dolor de extremidades.
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración: fatiga, dolor.

Precauciones y advertencias:

La terapia con HERCEPTIN solo debe ser iniciada bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones Relacionadas con la Infusión (RRI):

Se han notificado RRI serios a HERCEPTIN incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria taquiarritmia supraventricular y urticaria. Los pacientes deberán ser observados en caso de RRI. La interrupción de una infusión IV podría ayudar a controlar tales síntomas y la infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol o un antihistamínico como difenhidramina. Las reacciones serias se han tratado exitosamente con terapia complementaria, como oxígeno, beta-agonistas y corticoesteroides. En casos poco comunes, estas reacciones se asocian con una evolución clínica que culminó en un desenlace mortal. Los pacientes que experimenten disnea en reposo debido a complicaciones de una enfermedad maligna avanzada o comorbilidades

pueden tener mayor riesgo de desarrollar una reacción mortal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben tratarse con extrema precaución y debe considerarse el riesgo contra el beneficio en cada paciente.

Reacciones Pulmonares:

Se han notificado reacciones pulmonares graves con el uso de HERCEPTIN posterior a la comercialización. En ocasiones, estos eventos han dado lugar a desenlaces mortales y pueden ocurrir como parte de una RRI o con una aparición tardía. Además, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Los factores de riesgo asociados a la enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapia previa o concomitante con otras terapias anti-neoplásicas que se conoce están asociados a esta, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo pueden estar en mayor riesgo de presentar eventos pulmonares por complicaciones a causa de una enfermedad maligna avanzada y comorbilidades. Por lo tanto, estos los pacientes no deben ser tratados con HERCEPTIN.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones Generales:

Los pacientes tratados con HERCEPTIN presentaron un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV según la New York Heart Association [NYHA, por sus siglas en inglés]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben monoterapia con HERCEPTIN® o en combinación con taxanos luego de una quimioterapia con antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Este puede ser moderado a grave y se ha asociado con la muerte (vea el numeral 7. Precauciones generales), debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardíaco (p. ej.: hipertensión, coronariopatía documentada, ICC, disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético de población indican que trastuzumab puede permanecer en la circulación por hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con HERCEPTIN IV. Los pacientes que reciban antraciclinas luego de suspender el tratamiento con HERCEPTIN® también presentan mayor riesgo de disfunción cardíaca. De ser posible, los médicos deberán evitar la administración de terapia basada en antraciclinas hasta por 7 meses después de suspender la administración de HERCEPTIN. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente deberá monitorearse de manera cuidadosa.

Los candidatos para el tratamiento con HERCEPTIN, en particular aquéllos con una exposición previa a alguna antraciclina, deberán someterse a una evaluación cardíaca en el periodo basal que incluya historial cardíaco y examen físico, así como electrocardiograma (ECG) ecocardiograma y/o angiografía con radionúclidos (MUGA). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de ICC. Las evaluaciones cardíacas, según se hayan llevado a cabo en el periodo basal, deberán repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses luego de la suspensión del tratamiento hasta que transcurran 24 meses desde la última administración de HERCEPTIN. Si el porcentaje de FEVI disminuye 10 puntos con respecto al valor observado en el periodo basal y a menos del 50%, deberá suspenderse la administración de HERCEPTIN® y deberá repetirse la evaluación de la FEVI dentro de un periodo de 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o si ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado una ICC clínicamente significativa, deberá considerarse la suspensión de la administración de HERCEPTIN, a menos que se considere que los beneficios para el paciente son mayores que los riesgos. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática pueden obtener beneficios de un monitoreo más frecuente (por ejemplo, cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución persistente en la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debería considerar suspender la terapia si no se ha observado ningún beneficio clínico con la terapia con HERCEPTIN.

La seguridad de la continuación o reanudación de la terapia con HERCEPTIN en pacientes que experimentan disfunción cardíaca no se ha estudiado previamente. En caso de desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con HERCEPTIN, ésta deberá tratarse con medicamentos estándar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). En los estudios clave, la mayoría de los pacientes que desarrollaron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con tratamiento estándar para la IC, compuesto por inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) y un β -bloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico con el tratamiento con HERCEPTIN continuaron con HERCEPTIN sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico (CMM):

HERCEPTIN y las antraciclinas no deberán administrarse de manera concomitante en cáncer de mama metastásico.

Cáncer de mama temprano (CMT):

En los pacientes con CMT, se deben realizar valoraciones cardíacas iguales a la realizada al inicio del tratamiento, y se deberán repetir cada 3 meses durante y cada 6 meses tras suspender el tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de HERCEPTIN. En los pacientes que reciben quimioterapia que contiene antraciclina, se

recomienda monitoreo adicional y se deberá realizar anualmente hasta por 5 años después de la última administración de HERCEPTIN; o más tiempo, si se observa una disminución continua en la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto agudo al miocardio, angina de pecho bajo tratamiento, antecedentes o presencia de ICC (NYHA Clase II-IV), otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca bajo tratamiento, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión no controlada adecuadamente (incluye hipertensión tratada con un medicamento estándar) y derrame pericárdico hemodinámicamente efectivo se excluyeron de los estudios clínicos de HERCEPTIN adyuvante en cáncer de mama.

Tratamiento adyuvante:

No se deben administrar simultáneamente HERCEPTIN y antraciclinas durante el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMT se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró HERCEPTIN luego de una quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas a base de docetaxel y carboplatino. La incidencia fue más marcada cuando se administró en forma concurrente HERCEPTIN y taxanos en comparación con administración subsecuente a taxanos. Sin importar el régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron durante los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo para eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala de uso como adyuvante incluyeron: edad avanzada (≥ 50 años), nivel bajo de la FEVI en el periodo basal y disminución ($\geq 55\%$), FEVI baja antes o después del inicio del tratamiento de paclitaxel, del tratamiento de HERCEPTIN y del uso previo o concurrente de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben HERCEPTIN después de terminar el tratamiento con quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa más alta de antraciclina administrada antes del inicio de HERCEPTIN® y un índice de masa corporal más elevado ($IMC > 25$ kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

En los pacientes con CMT elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se deberá emplear con precaución HERCEPTIN en forma concurrente con antraciclinas y únicamente en pacientes sin pretratamiento con quimioterapia. Las máximas dosis acumulativas de los esquemas de antraciclinas en dosis bajas no deberán exceder de 180 mg/m² (doxorrubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si los pacientes se trataron concurrentemente con antraciclinas en dosis bajas y HERCEPTIN en el ámbito neoadyuvante, no se deberá administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el ámbito neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años de edad.

Alcohol bencílico:

El uso de alcohol bencílico como conservador en el agua bacteriostática para inyectables en el frasco ampola multidosis de 440 mg ha sido asociado toxicidad en recién nacidos y niños menores de 3 años. Cuando se vaya a administrar HERCEPTIN a una paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir el medicamento con agua para inyectables y utilizarse una dosis única de HERCEPTIN por frasco ampola; el resto debe desecharse. El agua estéril para inyección, utilizada para reconstituir los viales de dosis únicas de 60 mg y 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos en la capacidad de conducir o de manejar maquinaria:

No se han hecho estudios para evaluar los efectos en la capacidad de manejar y utilizar maquinaria. A los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la infusión se les recomienda no conducir ni utilizar maquinaria hasta que los síntomas se hayan resuelto completamente.

Medicamento:

Anastrozol

Composición química:

Cada tableta contiene:

- Anastrozol 1 mg, excipiente, c.b.p. 1 tableta.

Reacciones adversas:

Reacciones gastrointestinales: El tratamiento con anastrozol se asocia muy frecuentemente a la aparición de náusea por lo general de intensidad leve a moderada. Con frecuencia se presenta vómito y diarrea de intensidad leve a moderada. Asimismo, puede presentarse pérdida del sentido del gusto o disgeusia, constipación, dispepsia o xerostomía.

Sistema nervioso central: La reacción asociada con mayor frecuencia al uso de anastrozol es la cefalea. Es común la presencia de somnolencia de intensidad leve a moderada y la asociación con el síndrome del túnel del carpo, aunque este último se ha presentado en pacientes que tienen factores de riesgo para el desarrollo de esta condición. Se ha reportado la presencia de insomnio, depresión, mareo, parestesias, ansiedad, nerviosismo, confusión, hipertonía y letargo.

Endocrinos y metabólicos: Con frecuencia puede presentarse anorexia de intensidad leve e hipercolesterolemia de intensidad leve a moderada. Es poco común presentar hipercalcemia (con o sin elevación de la hormona paratiroidea). Se han observado alteraciones en el peso corporal, ya sea ganancia o pérdida de peso.

Cardiovasculares: La reacción vasomotora reportada con mayor frecuencia son los bochornos, por lo general, de intensidad leve a moderada. El tratamiento con anastrozol ha sido asociado al desarrollo de eventos tromboembólicos; sin embargo, se ha señalado que los eventos tromboembólicos venosos y los eventos vasculares cerebrales ocurren con menor frecuencia en las pacientes tratadas con anastrozol en comparación con aquellas tratadas con tamoxifeno.

Hepáticas: Comúnmente se observa alteración de las enzimas hepáticas (incremento de fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa). Es poco frecuente el incremento de la gamma glutamil transpeptidasa, el aumento en la bilirrubina y la aparición de hepatitis.

Renales y genitales: Comúnmente se ha reportado irritación vaginal (p. e., resequedad) y sangrado vaginal de intensidad leve a moderada. El sangrado vaginal puede ser común en pacientes con cáncer de mama avanzado, principalmente durante las primeras semanas

después del cambio de una terapia hormonal previa al tratamiento con ANASA; en caso de que el sangrado persista se debe considerar su estudio.

Dermatológicas: Se han registrado algunos eventos dermatológicos durante el tratamiento con anastrozol, entre los síntomas más comunes se encuentran las erupciones cutáneas de intensidad leve a moderada. Es frecuente el adelgazamiento del cabello/alopecia de intensidad leve a moderada, así como las reacciones alérgicas. Puede presentarse prurito y diaforesis. Es poco común la aparición de urticaria. Es rara la aparición de eritema multiforme y vasculitis cutánea (incluyendo algunos reportes de púrpura de Henoch-Schönlein). Existen reportes aislados de síndrome de Stevens-johnson y angioedema.

Hematológicas: Con frecuencia puede presentarse linfedema, anemia y leucopenia.

Otros: Es muy frecuente la presentación de astenia de intensidad leve a moderada, así como algunas alteraciones musculoesqueléticas: artritis, artralgias, rigidez articular; es común presentar mialgias y dolor de huesos. Es poco común la presencia de dedo en gatillo. Anastrozol puede disminuir la densidad ósea incrementando el riesgo de fracturas (p. e., muñeca, cadera, columna). Se ha reportado el desarrollo de cataratas en pacientes en tratamiento con anastrozol.

Precauciones y advertencias:

No se recomienda el uso de ANASA en niños y en pacientes en edad premenopáusicas, ya que no se ha comprobado su seguridad y eficacia en esta población. Debido a que ANASA disminuye la concentración de estrógenos circulantes, puede causar una disminución en la densidad mineral ósea incrementando el riesgo de osteoporosis y en consecuencia, el riesgo de fracturas. Se recomienda que éste posible incremento de riesgo sea atendido de acuerdo a las guías de tratamiento para la salud ósea en mujeres postmenopáusicas.

La prescripción de ANASA en pacientes con antecedente de enfermedad isquémica cardíaca debe ser evaluada considerando el riesgo y el beneficio, ya que se ha detectado un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos en esta población. No se han llevado a cabo estudios con ANASA en pacientes con insuficiencia hepática severa o insuficiencia renal severa, por lo que el riesgo potencial/beneficio para esta población debe ser evaluado cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento.

Debido a que existen reportes de letargo y somnolencia relacionados con el uso de anastrozol, los pacientes cuyas actividades laborales requieran de la operación de maquinaria de precisión y/o conducción de vehículos deben ser advertidos, con la finalidad de tener precaución mientras los síntomas persistan.