

CÁNCER DE MAMA:

FATIGA COMO INDICADOR DE CALIDAD DE VIDA

MENCIÓN HONORÍFICA PREMIO "DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET"

GLORIA MÁRQUEZ GÁFFARO¹, DIMAS HERNÁNDEZ¹, JOSÉ RICARDO PÉREZ², JULIO CASTRO³,
CAROLINA FREDERICO¹, MARÍA ALEJANDRA MERCHAN¹

¹HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, ²INSTITUTO ONCOLÓGICO LUIS RAZETTI, ³POLICLÍNICA METROPOLITANA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El tratamiento sistémico indicado para el cáncer de mama está asociado con varios síntomas. La fatiga relacionada con cáncer es uno de los más frecuentes. **OBJETIVOS:** Evaluar la relación de fatiga relacionada con cáncer con distintas variables, evaluar su variación durante el ciclo de quimioterapia y formular una encuesta válida para el estudio de la fatiga relacionada con cáncer. **MÉTODOS:** Se formuló una encuesta para evaluar la intensidad de la fatiga relacionada con cáncer, durante los 21 días del ciclo de la quimioterapia. Se encuestaron 51 pacientes, en tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia. **RESULTADOS:** El mayor número de eventos de fatiga importante fue entre el día 3 y el día 8 del ciclo. La aparición de fatiga se asoció de una manera significativa, con el esquema de tratamiento y el número de ciclos cumplidos. El esquema que produjo mayor índice de fatiga severa fue: Ciclofosfamida-Metotrexate-5 Fluoracilo. La encuesta para fatiga relacionada con cáncer resultó fiable. Conclusiones: Se identificaron variaciones de intensidad de la fatiga a lo largo del ciclo y diferencias entre los distintos esquemas de quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, quimioterapia, efectos colaterales, fatiga.

SUMMARY

The systemic treatment indicated for breast cancer is associated with a lot of symptoms; the fatigue in relation with cancer is one of the most common. **OBJECTIVES:** Evaluated the relation of cancer fatigue with different variables and his evaluation during the chemotherapy cycles and elaborated a valid test to evaluate the intensive of fatigue in relation with cancer. **METHODS:** We formulated a test to value and study the intensity of fatigue in relation with cancer during 21 days of chemotherapy cycle and inquiry a 51 patients in treatment with different chemotherapy schemes. **RESULTS:** The mayor number of fatigue events was between the 3 day and 8 day of the cycle. The apparition of fatigue was associated in significance form with the treatment scheme and the number of administrated cycles. The cycle which produce more symptoms and indices of sever fatigue was: Cyclophosphamide, methotrexate, 5 fluouracilo. We found our test to fatigue in relation with cancer very trust worthy. **CONCLUSIONS:** We identify variations in the intensities of fatigue during the cycle duration and found a different between the chemotherapy schemes.

KEY WORDS: Breast cancer, chemotherapy, collateral effects, fatigue.

INTRODUCCIÓN

E

l tratamiento del cáncer de mama localizado es la cirugía conservadora más radioterapia o mastectomía con o sin reconstrucción mamaria⁽¹⁻⁷⁾. Las terapias

Recibido: 15/07/2002 Revisado: 11/08/2002

Aceptado para publicación: 10/09/2002

Correspondencia: Dra. Gloria Márquez Gáffaro
Policlínica Santiago de León, Av. Libertador,
Edif. Angostura piso 8 cons. 8-B, Caracas, Venezuela.
E-mail: gloriang@telcel.net.ve

adyuvantes sistémicas han sido diseñadas para erradicar los depósitos microscópicos de células tumorales que puedan dar metástasis, por lo que se ha demostrado un incremento en la sobrevida a largo plazo con el uso de las mismas ⁽⁷⁻²⁰⁾.

A pesar de que se obtiene beneficio en la sobrevida en la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante, el riesgo y los efectos colaterales del uso de ésta, deben ser tomados en cuenta. La toxicidad incluye: náusea, vómito, mucositis, alopecia y neutropenia, leucemia, neuropatías, menopausia prematura, ganancia de peso y fatiga, siendo este último efecto el que se documenta con mayor frecuencia ^(7,18,19).

La fatiga ha sido conceptualizada como un fenómeno multifactorial, caracterizado por manifestaciones físicas, emocionales y cognitivas ⁽⁶⁾. La fatiga que experimenta la población general se diferencia de aquella relacionada con cáncer (FRC) o con su tratamiento, en que esta última se caracteriza por sensación de cansancio y debilidad a pesar de disfrutar de un adecuado descanso ^(20,21). Esta última es definida por algunos autores como una sensación subjetiva descrita por los pacientes como debilidad, cansancio, falta de energía, astenia y letargo ⁽²²⁾. Es más desestabilizador para el paciente con cáncer que el propio dolor, no hay edad ni género exclusivo para su aparición, afecta el 30 % a 60 % de los sobrevivientes de cáncer aun después de recibir tratamiento ^(1,22-27). Es probablemente multifactorial, con componentes físicos y psicológicos. Existen muchos factores que contribuyen con la aparición de fatiga, tales como condiciones preexistentes: fibromialgia reumática, insuficiencia cardíaca o esclerosis múltiple ⁽⁶⁾. El cáncer por sí mismo puede inducir fatiga y casi todo tratamiento utilizado para la lucha contra el cáncer también la produce, tal como cirugía, quimioterapia y radiación ⁽⁶⁾. La radioterapia adyuvante está relacionada con la aparición de fatiga en un 60 % a 93 % de los

pacientes que la reciben ⁽²⁰⁻²⁷⁾.

La fatiga afecta aproximadamente a 79 % de los pacientes con cáncer de mama que reciben radioterapia y quimioterapia ⁽¹⁹⁾.

Para 1986 Knobf, ^(7,18,19) evaluó los síntomas más comunes en 28 mujeres con cáncer de mama que habían recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante tipo CMF, hallando a la fatiga y al insomnio como los principales causantes de malestar en dichas pacientes. En otro estudio, en 1991, Berglund y col. ⁽¹⁹⁾, evaluaron 201 mujeres quienes habían recibido quimioterapia adyuvante tipo CMF, 5 a 10 años previos al estudio, con el fin de evaluar la prevalencia de fatiga en estas pacientes. Los autores hallaron fatiga en un 68 % de las pacientes. Años más tarde, en 1997, Broeckel y col. ^(3,7), evaluaron la fatiga en pacientes recibiendo quimioterapia adyuvante tipo CMF para cáncer de mama en comparación a pacientes sin diagnóstico de cáncer de mama; estos autores, encontraron que, las pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, reportaron fatiga más severa, mayores síntomas físicos y mentales, relacionados con fatiga y peor calidad de vida, dado por la presencia de fatiga.

Un número importante de estudios han correlacionado fatiga en cáncer de mama con el estadio de la enfermedad, duración, tipo de administración y, esquema de quimioterapia o uso de tamoxifeno, evidenciando mayor frecuencia de percepción de fatiga en pacientes con cáncer de mama avanzado que, en pacientes con estadios tempranos, en pacientes asignados a quimioterapia intermitente, en comparación con quimioterapia continua y, entre aquellos pacientes bajo el uso del esquema CAF con mayor efecto de fatiga, en 86 %, según Greene y col. ⁽²⁰⁾, en comparación con aquellos bajo el régimen de CMF.

El abordaje de FRC ha sido difícil y muy cuestionado. La *Schwartz Cancer Fatigue Scale*, la *Pearson-Byars Fatigue Feeling Checklist*, la *Profile of Mood States (POMS) Fatigue and*

Vigor Subscales, la *Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue* (FACT-F), la *Fatigue Assessment Instrument* (FAI), la *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI), la *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory* (MFSI), el *RAND 36-Item Health Survey 1.0* (alternativamente conocido como *Medical Outcomes Study Short Form 36 –MOS SF-36-*)⁽¹⁹⁾, y el *Fatigue Symptom Inventory* (FSI)⁽²⁷⁾, son los recursos más utilizados por los investigadores. Ninguno de ellos está diseñado para pacientes latinoamericanos ni para ser utilizado como instrumento aplicable en y durante la administración de quimioterapia. Una excepción es la encuesta propuesta por Green y col.⁽²⁰⁾, para estudiar efectos colaterales en quimioterapia adyuvante para cáncer de mama, que evalúa estos síntomas durante los días 2 y 5 de cada ciclo, diferenciándose uno de otro, en el número de preguntas, la escala evaluativa, tal como escala verbal (ninguno, mediano, moderado y severo) o escala numérica (por ejemplo 0 a 10, donde 0 significa ninguna sensación de fatiga y 10 significa la peor sensación de fatiga), y la presentación del cuestionario. Cada una de ellas ha sido validada y probadas como efectivas en la obtención de la información⁽²⁰⁾. La calidad de vida se ve seriamente afectada en la medida que el paciente presente fatiga, existiendo entre ambas una relación importante, probada como una relación lineal. Cella y col.⁽⁶⁾, utilizaron una muestra de 1 586 pacientes con diagnóstico de cáncer en varios estadios de enfermedad, teniendo tumores en diferentes sitios. Estos autores encontraron una relación lineal y altamente significativa, entre fatiga y calidad de vida. Una exploración adicional de esta relación, reveló que el mayor impacto en fatiga, era percibido en el terreno físico y funcional del individuo más que en el dominio psicológico, sugiriendo que en esta población, la fatiga es primeramente una experiencia física, afectando directamente su desenvolvimiento diario.

Múltiples factores han demostrado relación directa con CdV durante y después de ser tratado el cáncer de mama, entre ellos se menciona el esquema de tratamiento el estadio de la enfermedad, la edad, el nivel educativo y status marital, lo que sugiere considerar distintos esquemas de tratamiento en condiciones de identificar variables desfavorables para la obtención de una adecuada calidad de vida durante y después del tratamiento.

MÉTODOS

Los objetivos generales de este estudio comprenden evaluar la fatiga como indicador de calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama, estadio II, estadio III y estadio IV, que reciben quimioterapia adyuvante o para enfermedad metastásica y, formular una encuesta útil y válida para el estudio de la fatiga como indicador de calidad de vida. Por lo que nos planteamos como hipótesis que se puede evaluar la fatiga como indicador de calidad de vida en aquellas pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia y se puede establecer relación entre la fatiga como indicador de calidad de vida y los niveles de hemoglobina, hematocrito y proteínas totales. Además, se puede establecer relación entre la fatiga como indicador de calidad de vida y la presencia de vaciamiento ganglionar en las pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia.

Se formuló una encuesta con la imagen visual de una escalera de 4 peldaños, que estaban numerados en sentidos ascendentes y categorizados con distintas intensidades de FRC, para cada día del ciclo de quimioterapia. Esta encuesta contenía en la primera página un cuestionario acerca de identificación personal e información concerniente al tratamiento recibido para el cáncer de mama. El modelo que se utilizó puede ser detallado en los Cuadros 1 y 2.

Cuadro 1.

INSTITUTO ONCOLÓGICO LUIS RAZETTI/HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL VARGAS DE CARACAS
DATOS DE IDENTIFICACIÓN PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
EVALUACIÓN DE FATIGA COMO INDICADOR DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

Nombre y Apellido: _____ Edad: _____ Ocupación: _____
 Grado de Instrucción: _____ Estado Civil: _____ Dirección de Habitación: _____
 Teléfono Habitación: _____ Teléfono Celular: _____ Otro Teléfono: _____
 Estadio: _____ Fecha de inicio de síntomas previo a la Qt: _____ N° de Ciclos cumplidos: _____
 Fecha de Intervención Quirúrgica: _____ Técnica Quirúrgica _____
 Vaciamiento ganglionar? _____ Esquema de QT: _____ Fecha de Inicio 1ra Qt: _____
 HB: _____ Hcto: _____ Prot Total: _____
 Número de ciclo a iniciar: _____ Peso: _____ Talla: _____ Superficie corporal: _____

Cuadro 2.

ENCUESTA PARA EVALUACIÓN DE FATIGA
COMO INDICADOR DE CALIDAD DE VIDA

INSTRUCCIONES:
 Encierre con un círculo en el almanaque anexo, la fecha correspondiente al día de hoy.
 Entendiendo fatiga como sensación o estado del cuerpo posterior a una actividad física y/o intelectual excesiva, también denominada como agotamiento, cansancio o ningún deseo de realizar actividad alguna, visualice el modelo de escalera impreso a continuación y encierre con un círculo el número correspondiente al escalón de dicha escalera con el cual se siente más identificado en cuanto a su percepción de fatiga para el día de hoy.

_____4_____	Ninguna
_____3_____	Sensación
Poca	de fatiga
_____2_____	moderada
_____1_____	Importante
	Sensación
	De fatiga

Las pacientes con cáncer de mama, todas del sexo femenino, fueron reclutadas en el Distrito Metropolitano de Caracas, a través de las consultas externas, del Servicio de Oncología Médica de los hospitales oncológicos Luis Razetti (IOLR) y Padre Machado (HOPM), en la zona de Cotiza y el Cementerio, respectivamente, desde agosto de 2000 hasta septiembre de 2001.

Se estudió prospectivamente un total de 57 pacientes de las cuales fueron elegibles sólo 51, según los siguientes criterios:

a. Edad mayor de 18 años. B. Cáncer de mama diagnosticado, único o bilateral, estadio II, III o IV bajo tratamiento médico con cualquiera de los esquemas de quimioterapia adyuvante o para enfermedad metastásica. c. No presentar evidencias clínicas o paraclínicas, o ser conocida por antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) nivel funcional II, III o IV (NYHA), insuficiencia renal de cualquier etiología, inmunosupresión primaria o adquirida, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, infecciones crónicas como osteomielitis o malaria, enfermedad bronco pulmonar obstructiva crónica (EBPOC), cáncer de pulmón y enfermedad neurológica o psiquiátrica pre existente, de cualquier etiología. d. No estar bajo tratamiento por otro tipo de cáncer. e. No presentar evidencias clínicas o paraclínicas de metástasis pulmonar de primario de mama. f. Saber leer y escribir en idioma español. g. Expresar de manera escrita su aceptación a participar en el programa de investigación, mediante el consentimiento informado.

El contacto inicial con las pacientes se realizó los días lunes, miércoles y jueves en horas de la mañana en la consulta externa en el Servicio de Oncología Médica del HOPM y, de lunes a jueves en horas de la mañana, en la consulta externa del Servicio de Oncología Médica del IOLR. Según los registros médicos de citas, se obtuvo la información de quienes serían potenciales pacientes para el estudio.

Se abordó a la paciente una vez que había terminado su consulta, mientras recibía la dosis de quimioterapia correspondiente. Mediante el contacto y presentación personal se le expuso el propósito del trabajo de investigación y el valor de su colaboración además del beneficio o riesgos para la paciente, analizando todos los requisitos exigidos en los códigos internacionales sobre investigación con seres humanos (Declaración de Helsinki) y en el Código de Deontología Médica de Venezuela.

A la paciente se le presentó la encuesta a llenar y se procedió con la explicación de cómo completarla, tomando como ejemplo la primera página de la encuesta que correspondía con el primer día del ciclo de quimioterapia que se estaba iniciando en ese momento.

Si la paciente estaba de acuerdo con participar, se le solicitaba su consentimiento informado, mediante la firma de la planilla diseñada para tal fin como muestra de aceptación. Seguidamente se procedía a interrogar los datos personales y de identificación del paciente para luego hacerle entrega del instrumento evaluador a ser llenado por el mismo paciente. Esta encuesta sería llenada diariamente durante los 20 días siguientes del ciclo, con el fin de ser entregado el día correspondiente a su siguiente consulta y administración de nuevo ciclo de quimioterapia. Durante esa nueva cita, a cada paciente previamente entrevistada, se le dio una nueva encuesta a ser llenada de la misma forma, hasta completar un mínimo de 2 ciclos o un máximo de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante o para enfermedad metastásica. A su vez, se le pidió a cada paciente encuestada, el resultado del examen de laboratorio correspondiente a hemoglobina, hematocrito y proteínas totales, que había sido previamente solicitado por su médico tratante y cuya muestra fue tomada el primer día del ciclo de quimioterapia. Estas muestras eran procesadas en el laboratorio del HOPM o del IOLR, según fuese el caso.

Las pacientes estudiadas, recibieron uno de los siguientes esquemas de poliquimioterapia adyuvante: a) adriamicina-ciclofosfamida (AC) a dosis de 60 mg/m² de superficie corporal (SC)/(VEV)/día 1 de adriamicina y 600 mg/m² de (SC)/(VEV)/ día 1 de ciclofosfamida, cada 3 semanas. b) ciclofosfamida-adriamicina y 5-fluoracilo (CAF) a dosis de 500 mg/m² de SC/(VEV)/día 1 de ciclofosfamida, 50 mg/m² de SC/(VEV)/día 1 de adriamicina y 500 mg/m² de SC/(VEV)/día 1 de 5-fluoracilo, cada 3 semanas. c) ciclofosfamida-metotrexate y 5-fluoracilo (CMF) a dosis de 500 mg/m² de SC/(VEV)/día 1 cada 4 semanas, 40 mg/m² de SC/(VEV)/día 1 y 8 de metotrexate y 600 mg/m² de SC/(VEV)/día 1 y 8 de 5-fluoracilo.

Las pacientes con estadio IV (enfermedad metastásica) recibieron uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: a) Paclitaxel (Taxol®) a dosis de 135 mg/m²/(VEV) cada 3 semanas. b) Docetaxel (Taxotere®) a dosis de 60 a 100 mg/m² (VEV) cada 3 semanas. c) Trastuzumab (Herceptin®) a dosis de 2 mg/kg de peso (VEV) cada semana. d) Anastrozole (Arimidex®) a dosis de 1 mg /vía oral/ cada día. e) Tartrato de vinorelbine (Navelbine®) a dosis de 30 mg/m² (VEV) cada semana.

Los resultados fueron evaluados bajo análisis estadístico tipo test de Student. Se calcularon las medias y desviación típicas de las variables numéricas. Para las variables categóricas, se calcularon su frecuencia y porcentaje. Se consideró un valor estadístico significativo si $P < 0,05$ y altamente significativo si $P < 0,01$. Para evaluar la medida de fatiga a lo largo del número de sesiones (21 en total) se empleó el coeficiente de auto correlación parcial (CAF). Un $CAF > 0,50$ indica una medida de asociación entre la variable y el puntaje de fatiga; valores de $CAF \leq 0,50$ indica escasa asociación entre puntaje de fatiga y la variable. Estos datos fueron procesados con SAS 6.01 Netserver TM.

Bajo el modelo de regresión lineal de Kaplan Meier (análisis univariado y análisis

multivariado)-*Step Wise*- y de regresión logística, con grado significativo de 0,05, utilizando software estadístico STATA PROFESIONAL 5.0, se evaluaron las medidas de fatiga y la correlación con las distintas variables, donde la probabilidad de fatiga es 100 – valor del acumulado. Este modelo permite evaluar variables dicotómicas. A dicha prueba se le realizó la prueba de significancia *Log Rank Test*. Para la elaboración del modelo final para el evento final: fatiga severa, identificado ésta como grado 3 y 4 de la encuesta propuesta, se utilizó la técnica de modelo proporcional de Cox con inclusión de variables paso a paso en aquellas variables que fueran significativas en el análisis univariado o que fueran consideradas a priori como biológicamente importantes (Número de ciclos recibidos y estadio de la enfermedad). Este modelo consiste en un análisis de sobrevivencia para variables continuas que mide numéricamente el riesgo de cada variable, el -Hazard Ratio-(HR). El $HR < 1$ se interpreta como disminución de la probabilidad del evento final a medida que aumenta la variable en cuestión. Debe haber $P < 0,05$ para hablar de significancia.

Para evaluar la encuesta de fatiga propuesta, se utilizó una técnica estadística conocida con el nombre de *Reliability Analisis* o Análisis de Fiabilidad, con el fin de calcular un coeficiente estadístico que mide si la consistencia y reproducibilidad de los resultados obtenidos son confiables en cuanto a lo que se quiere medir, llamado coeficiente *Split-half reliability* (SPR). Dicho coeficiente mide medidas exactas de reproducibilidad cuando la variable esta medida en escala ordinal, a su vez, se estimaron las correlaciones ínter categorías. Este coeficiente varía entre 0 y 1; valores cercanos a 1 indican alta consistencia y validez mientras que valores cercanos a 0 indica que la prueba no es consistente ni valida

El procedimiento para estimar la probabilidad máxima de confiabilidad se empleó a través de

la prueba de ANOVA de Chi-cuadrado de Friedman.

RESULTADOS

Las características demográficas y de identificación personal están mencionadas en el Cuadro 3.

Se recibió un total de 57 encuestas de las cuales quedaron 6 pacientes excluidas, por no cumplir con el protocolo de inclusión. Tres pacientes por presentar diagnóstico de metástasis pulmonar de primario de mama, 2 pacientes por presentar EBPOC y 1 paciente por presentar IC clase funcional III (NYHA). En total se obtuvo 51 encuestas de las cuales, 27 correspondían a pacientes controlados en el HOPM y 24 a pacientes procedentes del IOLR.

Cuadro 3. Características demográficas del grupo total de pacientes (pacientes en tratamiento adyuvante y para enfermedad metastásica)

Categorías	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (Años)	51	34	68	50,76	8,58
Talla (Metros)	51	1,46	1,78	1,5870	6,19
Peso (Kilogramos)	51	37	100	63,04	12,85
Superficie corporal (m ²)	51	1,31	2,11	1,6300	0,1685
Proteínas totales (mg/dL)	51	6,1	8,6	7,350	0,485
Hemoglobina (g/dL)	51	8,9	14,5	12,469	1,239
Hematocrito (%)	51	27	46	38,38	4,09
Ciclos Cumplidos	97	0	17	2,28	3,00
Ciclos por cumplir	97	1	18	3,31	2,99
Día 1	97	1	4	1,32	0,61
Día 2	97	1	4	1,83	0,87
Día 3	97	1	4	2,15	1,02
Día 4	97	1	4	2,44	0,99
Día 5	97	1	4	2,34	0,96
Día 6	97	1	4	2,27	1,06
Día 7	97	1	4	2,05	0,94
Día 8	97	1	4	1,96	1,03
Día 9	97	1	4	1,74	1,00
Día 10	97	1	4	1,68	0,99
Día 11	97	1	4	1,55	0,92
Día 12	97	1	4	1,48	0,81
Día 13	97	1	4	1,43	0,78
Día 14	97	1	3	1,30	0,56
Día 15	97	1	3	1,29	0,54
Día 16	97	1	3	1,26	0,57
Día 17	97	1	3	1,19	0,53
Día 18	97	1	3	1,20	0,54
Día 19	97	1	3	1,11	0,38
Día 20	97	1	3	1,10	0,34
Día 21	97	1	2	1,08	0,28

La edad promedio de la muestra fue 50,76 años con una edad mínima de 34 años y una edad máxima de 68 años. El promedio de talla fue 1,58 metros mientras que el peso varió entre 37 kg y 100 kg con una media de 63,04 kg. Más de la mitad de las pacientes estaban casadas, con un total de 34, es decir, 66,6 %. Sólo 2 pacientes vivían en concubinato, para un total de 36 pacientes con pareja fija. El resto de las mujeres estaban sin pareja (solteras, viudas o divorciadas). La mayoría de las mujeres había completado la escuela primaria y se ocupaba de oficios del hogar. Sólo 9 pacientes correspondiente a un 4,59 % habían cursado estudios universitarios.

La mayoría de las pacientes encuestadas fueron sometidas a cirugía de la mama con vaciamiento ganglionar en un 66,6 %. El estadio preponderante fue el IV con 18 pacientes (35,29 %), siguió el III-B con 11 pacientes (21,56%) y el II-B con 10 pacientes (19,6 %), para un total de 33 mujeres que recibieron tratamiento de quimioterapia adyuvante (64,7 %) y, 18 mujeres en enfermedad metastásica. En total sólo 9 pacientes recibieron radioterapia adyuvante y 4 mujeres recibieron terapia hormonal con tamoxifeno. El número de pacientes que recibió AC, CAF y CMF, como quimioterapia adyuvante y, el número de pacientes que recibió quimioterapia para enfermedad metastásica, según el tipo de esquema, se detalla en el Cuadro 4.

El índice de fatiga, correspondiente a la intensidad de la fatiga según la encuesta propuesta, se cuantificó por número total de eventos de fatiga y no por número de pacientes, para un total de 97 eventos de fatiga, tomando en cuenta que para cada paciente existió entre 42 eventos a 84 eventos de fatiga según el número de ciclos cumplidos de 2 a 4. (Cada ciclo corresponde a 21 eventos de fatiga). Para el primer día del ciclo de quimioterapia, tomando este valor como nivel basal, correspondió a un total de 71 eventos en que se manifestó ninguna fatiga, 20 eventos en que se presentó poca fatiga,

Cuadro 4. Datos descriptivos del grupo total de pacientes (en tratamiento adyuvante y para enfermedad metastásica)

Variables	N	%
Estado civil		
Casada	34	66,6
Concubina	2	3,92
Viuda	5	9,80
Soltera	9	17,6
Divorciada	1	1,96
Estadio		
IIA	8	15,6
IIB	10	19,6
IIIA	4	7,84
IIIB	11	21,56
IV	18	35,29
Vaciamiento ganglionar		
Si	34	66,6
No	17	33,3
Esquema de quimioterapia		
Adyuvante		
Adriamicina-ciclofosfamida	33	64,7
Ciclofosfamida-adriamicina-5 fluoracilo	26	50,98
Ciclofosfamida-metotrexate-5 fluoracilo	2	3,92
Ciclofosfamida-metotrexate-5 fluoracilo	5	9,80
Esquema de quimioterapia para enfermedad metastásica		
Taxol	18	35,29
Taxotere	12	23,52
Herceptin	3	5,88
Herceptin	1	1,96
Navelbine	1	1,96
Arimidex	1	1,96

5 eventos en que se indicó moderada fatiga y, 1 evento en que manifestó importante fatiga. Para el número total de eventos (97), que fueron medidos a lo largo de 21 días para cada ciclo de quimioterapia, se evidenció mayor número de eventos de moderada fatiga entre los días 2 y 9 del ciclo y, de importante fatiga entre los días 3 y 8 del ciclo. Estos datos coinciden para ambos grados de fatiga, entre los días 3 y 6 del ciclo de quimioterapia y pueden ser evidenciados en el Cuadro 5 y la Figura 1.

Cuadro 5. Significancia estadística de la correlación del evento final (fatiga severa) con diversas variables en el grupo de pacientes en tratamiento adyuvante

Variable	HR	P
Edad	0,99	0,77
Talla	9,6	0,35
Peso	1,02	0,01
Superficie corporal	4,8	0,05
Proteínas totales	1,70	0,09
Hemoglobina	0,91	0,50
Hematocrito	0,97	0,46
Estadio de la enfermedad	1,12	0,33
Vaciamiento ganglionar	0,69	0,27
Ciclos cumplidos	1,28	0,038
Estado civil	1,12	0,56
Esquema de tratamiento	1,75	0,0001

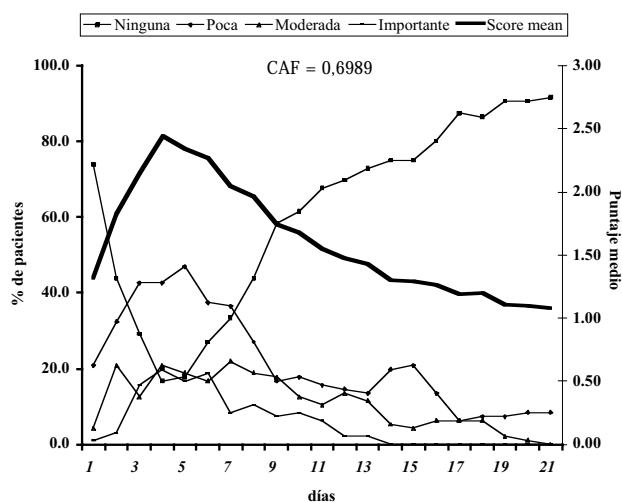


Figura 1. Puntaje de fatiga según los días de tratamiento.

Se analizó la significancia estadística (mediante el valor de $P < 0,05$) de la correlación de las variables experimentales con el evento final que se denominó fatiga severa, dividiéndose los pacientes en dos grupos. Aquellos

en tratamiento adyuvante y aquellos con enfermedad metastásica. Para el grupo con enfermedad metastásica no se realizó análisis estadístico entre la variable esquema de tratamiento y fatiga por tratarse de una muestra reducida. Se realizó estimación de significancia estadística y se investigó el valor de P para el resto de las variables, en las que no se evidenció significancia estadística.

Para el grupo de mujeres en tratamiento de quimioterapia adyuvante, se realizó el análisis de significancia para la relación de fatiga con todas las variables señaladas. Se obtuvo significancia estadística de la correlación de fatiga severa sólo con la variable peso, con un HR de 0,99 y $P = 0,01$, superficie corporal con HR igual a 4,8 y P igual a 0,05 y con la variable ciclos cumplidos de tratamiento HR de 1,75 y P de 0,0001. Al variable esquema de tratamiento se le realizó el análisis de correlación de la medida de fatiga a lo largo del número de sesiones (21 en total) con el coeficiente de auto correlación parcial (CAF). Se obtuvo un CAF de 0,7856 ($CAF > 0,50$) lo que indica una medida de asociación entre la variable y el puntaje de fatiga. Además se estimó el $HR = 1,28$ y $P = 0,038$ con fuerte significancia estadística. Estos datos son especificados en los Cuadros 6 y 7, y en la Figura 2.

En el caso del test de fatiga el coeficiente SPR resultó ser 0,8658 con un valor de $P = 0,0001$. El SPR con un valor cercano a uno resulta significativamente estadístico. Estos resultados indican que la encuesta superó el análisis de fiabilidad a la que fue sometida.

Se realizó un último análisis con inclusión de variables paso a paso en aquellas que fueron significativas en el análisis univariado, tales como peso, ciclos cumplidos y esquemas de tratamiento. Para este último se comparó el esquema CMF y CAF con el esquema AC.

Este procedimiento estadístico sólo identificó significancia para la variable esquemas de tratamiento.

Cuadro 6. Significancia estadística de la correlación del evento final (fatiga severa) con diversas variables en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica

Variable	Hr	P
Edad	0,97	0,43
Talla	140	0,46
Peso	1,03	0,32
Superficie corporal	56	0,21
Proteínas totales	0,36	0,33
Hemoglobina	1,07	0,79
Hematocrito	1,03	0,75
Vaciamiento ganglionar	1,33	0,59
Ciclos cumplidos	1,01	0,75
Estado civil	0,74	0,37

Cuadro 7. Análisis multivariado para variables, peso, ciclos cumplidos y esquema de tratamiento CAF y CMF en comparación con AC.

Variables	Hr	P
Peso	1,01	0,12
Ciclos cumplidos	1,13	0,27
Proteínas totales	1,79	0,094
Esquema CAF	7,12	0,001
Esquema CMF	5,16	0,006

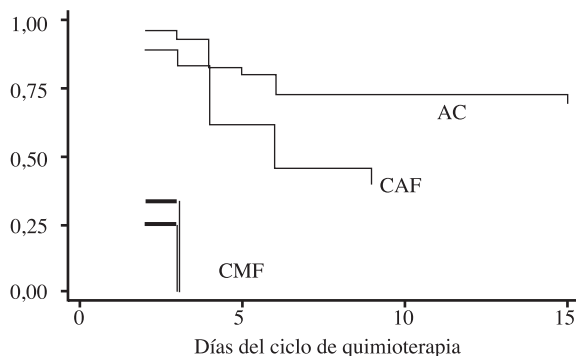


Figura 2. Estimación de sobrevida de los eventos de fatiga para cada uno de los esquemas administrados.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, la fatiga severa fue más común del 5^{to} al 8^{vo} día del ciclo de quimioterapia, tal y como lo reporta la literatura ⁽¹⁻¹²⁾.

A mayor número de ciclos cumplidos existió mayor porcentaje de incidencia de fatiga severa. Esto puede ser explicado por el mayor número de ciclos de quimioterapias cumplidas y no por el estadio de la enfermedad.

Al evaluar el tratamiento adyuvante, el esquema de CMF reportó mayor proporción de fatiga y menor porcentaje de sobrevida en comparación a los esquemas de tratamiento que contienen antraciclinas ^(7,18,19,21); este resultado es diferente a lo reportado en la literatura internacional. Una probable explicación de estos resultados podría deberse al esquema de administración, el cual corresponde a dos veces por ciclo (día 1 y día 8), a diferencia del resto de los esquemas, en los cuales, son colocados solo el día 1 del ciclo, lo que podría demostrar la estrecha relación que se supone existe entre la periodicidad de la administración del esquema de quimioterapia y la aparición más frecuente de fatiga ⁽²²⁾.

No hubo significancia estadística entre el estado civil y la fatiga. Esto sugiere que el estado civil no fue, en nuestro estudio, un condicionante *per se* para el hecho de estar más o menos fatigado. Estos resultados fueron contrarios a los descritos en la literatura, donde se reporta, que los pacientes con pareja estable padecen menor intensidad de fatiga ⁽⁴⁾. Sin embargo, se requeriría de otro método evaluativo del estado civil de la paciente y su relación con la aparición de fatiga.

No hubo relación entre fatiga y valores de hemoglobina, hematocrito y proteínas totales a diferencia de lo que reporta la literatura ^(6,27), probablemente por el número escaso de la muestra para el primer día del ciclo de quimioterapia (solo 51 y no 97 eventos como para fatiga) además, el procesamiento de la

muestra para algunos pacientes, no fue realizada como se planificó, en el laboratorio de la sede hospitalaria correspondiente, si no en laboratorios privados contactados por la propia paciente. Por otro lado, no se tomaron muestras de laboratorio para el resto de los días como para identificar la relación específica entre esta variable con la fatiga y su evolución en el tiempo.

Tampoco hubo relación entre la fatiga y el vaciamiento ganglionar, probablemente por la dispersión de la muestra, a diferencia de lo encontrado en la literatura ⁽¹⁷⁾, en los que se utilizaron muestras de pacientes mucho mayores que la nuestra.

Para enfermedad metastásica no hubo relevancia estadística en ninguno de los aspectos, lo que probablemente es atribuible al número escaso de pacientes en el grupo de estudio.

La encuesta propuesta resultó de alta fiabilidad para evaluar fatiga como indicador de calidad de vida. Esto puede indicar que se trata de un interesante aporte clínico para evaluar los pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento. Además, hasta donde sabemos, se trata de la primera encuesta sobre fatiga asociada al cáncer formulada en lengua española, elaborada a manera de escalera, con identificación visual de las preguntas y para ser respondida fácilmente por el propio paciente, a diario, según las recomendaciones de la literatura ⁽²⁰⁻²³⁾.

Por los datos obtenidos, podemos concluir:

- Si se puede evaluar la fatiga como indicador de calidad de vida en aquellos pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia.
- Si existen diferencias entre la intensidad de fatiga, entre los pacientes que reciben diferentes esquemas de quimioterapia.
- Si existe diferencia en la intensidad de fatiga que se percibe entre los días del ciclo de quimioterapia.
- La fatiga severa se presenta en mayor proporción durante los primeros 8 días del ciclo de quimioterapia en comparación con el nivel de fatiga que presenta el paciente durante el primer día del ciclo.
- Si se puede formular una nueva encuesta fiable para evaluar fatiga en idioma español, en pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia.

Asimismo, nuestras recomendaciones son:

- Ampliar la muestra de pacientes para enfermedad metastásica y, elaborar un modelo de evaluación de fatiga para dichos pacientes que involucre análisis de diferentes esquemas de quimioterapia.
- Elaborar un modelo de evaluación diaria de los valores de hemoglobina, hematocrito y proteínas totales y, su relación con la sensación de fatiga severa también evaluada a diario para procesarlos bajo similares técnicas como variable controlada.
- Elaborar un modelo de evaluación de fatiga en pacientes bajo esquemas de quimioterapia que varíen según la periodicidad de su administración.

REFERENCIAS

- Nail L, Winningham M. Fatigue. En: Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, editores. Cancer nursing: Principles and practice. Boston, MA, Jones and Bartlett; 1993.p.608-619.
- Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Huntingt)* 1998;12(11A):369-377. Review.
- Eifel P, Axelson J, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer*

- Inst 2001;93(13):979-989.
4. Fisher B, Wickerham L, Redmond C. Recent developments in the use of systemic adjuvant therapy for the treatment of Breast Cancer. *Semin Oncol* 1992;19(3):263-277.
 5. Jacobsen PB, Stein K. Is fatigue a long-term side effect of breast cancer treatment? *Cancer Control* 1999;6(3):256-263.
 6. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G, Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3385-3391.
 7. Berglund G, Bolund C, Formander T, Rutquist L, Sjöden PO. Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1991;27(9):1075-1081.
 8. Jacobsen PB, Hann D, Azzarello L, Horton J, Balducci L, Lyman G. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Characteristics, course and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999;18(4):233-242.
 9. Blesch K, Paice J, Wickman R, Harte N, Schnoor DK, Purl S, et al. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 1991;18(1):81-87.
 10. Meyerowitz B, Watkins I, Sparks F. Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Nurs* 1983;83(2):232-235.
 11. Jamar S. Fatigue. En: Funk S, Tornquist E, Campagne M, editores. *Women receiving chemotherapy for ovarian cancer. Key aspects of comfort, management of pain, fatigue and nausea*. New York, NY: Springer Verlag; 1989.
 12. Sitzia J, Dikken C. Survey of the incidence and severity of side effects reported by patients receiving six cycles of FEC chemotherapy. *J Cancer Nurs* 1997;1:61-76.
 13. King K, Nail L, Kreamer K, Strohl RA, Johnson JE. Patients descriptions of the experience of receiving therapy. *Oncol Nurs Forum* 1985;12(4):55-61.
 14. Vadhan-Raj S. Cytokines and fatigue: Potencial mechanisms. *Workshop Cancer – Related fatigue*. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center. 2001:24-25.
 15. Bower J, Ganz P, Desmond K, Rowland J, Meyerowitz B, Belin T. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18(4):743-753.
 16. Knobf MT. Physical and psychological distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986;4(5):678-684.
 17. Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE, Sjöden PO. Late effects of adjuvant chemotherapy and postoperative radiotherapy on quality of life among breast cancer patients. *Eur J Cancer* 1991;27(9):1075-1081.
 18. Coates A, Gebiski V, Stat M, Bishop J, Jeal PN, Woods RL, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer: A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987;317(24):1490-1495.
 19. Greene D, Nail L, Fieler V, Dudgeon D, Jones L. A comparison of patient-reported side effects among three chemotherapy regimens for breast cancer. *Cancer Practice* 1994;2(1):57-62.
 20. Cella D, Tulskey D, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
 21. Yellen S, Cella D, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and the other anemia related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.
 22. Levine MN, Guyatt GH, Gent M, De Pauw S, Goodyear MD, Hryniuk WM, et al. Quality of life in state II breast cancer: An instrument for clinical trials. *J Clin Oncol* 1988;6(12):1798-1810.
 23. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Psychological distress after initial treatment for breast cancer: A comparison of partial and total mastectomy. *J Clin Epidemiol* 1989;42(8):765-771.
 24. Pozoc, Carver CS, Noriega V, Harris SD, Robinson DS, Ketcham AS, et al. Effects of mastectomy versus lumpectomy on emotional adjustment to breast cancer: A prospective study of the first year postsurgery. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1292-1298.
 25. Ganz PA, Schag CAC, Lee JJ, Polinsky ML, Tan SJ. Breast conservation versus mastectomy: Is there a difference in psychological adjustment or quality of life in the year after surgery? *Cancer* 1992;69(7):1729-1738.
 26. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;16:191-197.