

INFLUENCIA DE LA ENFERMERA COORDINADORA DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PROCESO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR
ISABEL CATOIRA DOMENECH

DIRIGIDA POR:
DRA. BEGOÑA BERMEJO DE LAS HERAS
DRA. MARÍA TERESA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA 

Facultat d'Infermeria i Podologia



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA



Facultat d'Infermeria i Podologia



DOCTORADO ENFERMERÍA CLÍNICA Y COMUNITARIA

**INFLUENCIA DE LA ENFERMERA COORDINADORA
DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PROCESO DE ATENCIÓN
DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Doctoranda:

ISABEL CATOIRA DOMÉNECH

Directoras de tesis:

Dra. BEGOÑA BERMEJO DE LAS HERAS

Dra. MARÍA TERESA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Dra. **Begoña Bermejo de las Heras**, Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, médica Adjunta del Servicio de Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valencia e investigadora del Grupo de Investigación en Biología en cáncer de mama del INCLIVA.

Dra. **María Teresa Martínez Martínez**, Médica Adjunta del Servicio de Oncología del Hospital Clínico Universitario de Valencia e investigadora del Grupo de Investigación en Biología en cáncer de mama del INCLIVA.

CERTIFICA/N:

Que la presente memoria, titulada “**INFLUENCIA DE LA ENFERMERA COORDINADORA DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PROCESO DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Isabel Catoira Doménech, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado de Enfermería Clínica y Comunitaria de la Universitat de València.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Fdo. Dra. Begoña Bermejo de las Heras.

Fdo. Dra. María Teresa Martínez Martínez

Valencia, octubre de 2023

Para Pau, Arnau y Mireia.

AGRADECIMIENTOS

La realización de una tesis doctoral es, sin duda, un proceso de crecimiento intelectual y personal pero también es un camino largo y costoso no exento de dificultades. La realización de esta tesis es, además, el punto final de mi etapa como enfermera coordinadora de ensayos clínicos de cáncer de mama. Una etapa que ha durado 15 años de mi vida y por eso, los agradecimientos de esta tesis lo son también a todas las personas que me han acompañado en esta etapa tan gratificante e intensa de mi vida.

En primer lugar, me gustaría expresar mi agradecimiento a Begoña y a Maite por su apoyo, confianza y orientación en el desarrollo de esta tesis. Gracias por compartir conmigo vuestra experiencia y motivación para llevar a cabo esta investigación y por tantos momentos y vivencias compartidas estos años.

Quiero expresar mi gratitud de manera muy especial a la Doctora Anna Lluch por ser una fuente inagotable de inspiración y motivación en estos años. Trabajar con ella ha sido un reto profesional y personal muy exigente pero siempre he sentido estar haciéndolo al lado de alguien excepcional que un día se propuso mejorar la vida de las pacientes con cáncer de mama y utiliza todo su empeño y capacidad extraordinaria para lograrlo.

En el despacho de la unidad de ensayos clínicos hemos vivido momentos de todo tipo por eso mi mayor agradecimiento a mi etapa como enfermera coordinadora de ensayos clínicos es para mis compañeras de la unidad. Gracias Amparo, Patri, Inma, Estela, Julia, Luci, Ana y Silvia por ser unas enfermeras increíbles, unas grandes compañeras y unas personas maravillosas. Gracias por compartir vuestra vida conmigo durante estos años. Me llevo una gran cantidad de anécdotas, recuerdos y cariño que siempre irán conmigo.

En la realización de esta tesis han habido dos personas que han sido cruciales y sin las cuales este proyecto no hubiera sido posible y, por tanto, les quiero dar las gracias. A Inma, por su fuerza, su tesón y su impulso a la hora de involucrarse en este y en todos los proyectos que hemos iniciado juntas y por ser una gran enfermera y amiga. Sus llamadas motivadoras, sus

audios infinitos y su gran diligencia me han sacado muchas veces de la desidia y el abandono en el propósito de ser doctora. Las tesis las empezamos juntas y las acabaremos juntas, te espero con la certeza de saber que lo conseguirás.

Y no podía falta la persona a la que más le he hablado de la tesis, la que me ha escuchado siempre con esa capacidad increíble que tiene de comprender, de dialogar y de proponer. Gracias Luci por ser una enfermera extraordinaria, por ser una compañera increíble y por ser una gran amiga. Hemos llorado, sufrido, reído, hemos aprendido, crecido personal y profesionalmente y nos hemos apoyado siempre, gracias por seguir a mi lado e inspirarme. Al igual que Inma, te espero con la tesis acabada, si alguien merece ser doctora en enfermería eres tú.

Los últimos agradecimientos son para las personas responsables de que yo sea la persona que soy. A mi madre por enseñarme que la única manera de conseguir las cosas es mediante la perseverancia, el trabajo y el amor. A mi hermana por apoyarme y quererme siempre. Gracias por Toni, Elsa y Mario. Y a mi mujer Mireia por ser mi compañera de vida perfecta, por crear conmigo la familia que siempre soñé y por Pau, el motor de mi vida, mi nueva perspectiva, el responsable de mi nuevo Yo.

A todos y todas, de nuevo, gracias.

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en todo el mundo y es la primera causa de muerte por neoplasia maligna entre las mujeres. El tratamiento de elección para diferentes tipos de cáncer de mama es la quimioterapia cuyo mecanismo de acción provoca gran cantidad de efectos adversos. El seguimiento y registro preciso de los eventos adversos derivados de la quimioterapia son fundamentales para evaluar y garantizar la seguridad del paciente. En oncología, la escala CTCAE (Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos) publicada por El Instituto Nacional del cáncer (NCI) es una terminología descriptiva ampliamente aceptada por toda la comunidad oncológica como la escala de clasificación estándar para los eventos adversos.

La calidad asistencial en sanidad no es un concepto que cuente hoy en día con una definición consensuada. En el ámbito sanitario se adoptó el modelo industrial y se afirmó que podemos medir la calidad asistencial evaluando su estructura, proceso y resultado. Tomando como referencia esta estructura, la evaluación de la calidad asistencial puede realizarse mediante indicadores de resultado. Estos indicadores permiten medir el grado o nivel de la calidad, de manera que se puedan hacer comparaciones entre las diferentes instituciones, servicios, procesos de atención y evaluar el impacto de ciertas intervenciones o profesionales intervinientes.

En la unidad de ensayos clínicos del HCUV se instauró la consulta de enfermería de ensayos clínicos para entrevistar a las pacientes participantes en ensayos clínicos con el objetivo principal de registrar en las historias clínicas los eventos adversos producidos por los fármacos estudiados. La enfermera de ensayos clínicos también realiza diferentes acciones en el ámbito educativo sobre todo relacionado con los tratamientos quimioterapéuticos, posibles reacciones adversas durante la administración de fármacos, los efectos secundarios y cómo minimizarlos con medidas no farmacológicas, así como reforzar la educación del tratamiento farmacológico.

El proceso de atención de las pacientes con tratamiento para el cáncer de mama dentro de ensayos clínicos difiere del de las de tratamiento asistencial en la adhesión al proceso atención de una enfermera coordinadora de ensayos clínicos.

Objetivos

En la presente investigación se analizó la influencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos en el proceso de atención de pacientes con cáncer de mama.

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico de casos y controles con un enfoque cuantitativo del número de acontecimientos adversos, hospitalizaciones, visitas a urgencias, retrasos de tratamientos y disminución de dosis de tratamiento de los pacientes con cáncer de mama localizado de reciente diagnóstico que participaron en ensayos clínicos y los que son atendidos en el contexto asistencial en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019.

Metodología

Se identificaron todos los ensayos clínicos llevados a cabo en la unidad de ensayos clínicos de cáncer de mama del HCUV desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019 para pacientes de reciente diagnóstico de cáncer de mama localizado que en su diseño comparara una rama experimental con una rama control y cuyo tratamiento se administrara de manera intravenosa. Se seleccionaron 10 ensayos clínicos y se recogió la información de todas las pacientes que habían sido aleatorizadas a la rama asistencial de tratamiento quedando una muestra de 52 pacientes que formaron la muestra de casos. Para seleccionar la muestra de controles se emparejaron a las pacientes una a una mediante un muestreo no probabilístico intencional en función del esquema de tratamiento, de la edad al diagnóstico y de la fecha de inicio del tratamiento. Así se obtuvieron la muestra de controles o pacientes asistenciales formada por 52 pacientes. De la muestra total de 104 pacientes se recogieron de las historias clínicas los siguientes indicadores de resultado de calidad asistencial: número de acontecimientos adversos derivados de los tratamientos y el grado según la escala CTCAE, el número y el motivo de las visitas de las pacientes a urgencias, los retrasos de tratamientos y sus causas, las disminuciones de dosis y sus motivos, y las hospitalizaciones. Posteriormente se compararon los resultados de ambas muestras para valorar la influencia de la figura de enfermería de ensayos clínicos.

Resultados

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables número de eventos adversos y visitas a urgencias. Se registraron un mayor número de eventos adversos derivados del tratamiento en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico, pero de menor gravedad. En la muestra de pacientes con tratamiento asistencial la media de eventos adversos con grados 2 y 3 fue mayor que en la muestra de pacientes dentro de ensayo clínico. Las visitas al servicio de urgencias fueron menores en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico. El 71,1% de las pacientes de la rama asistencial acudieron en algún momento de su tratamiento al servicio de urgencias frente al 46,2% de las pacientes que participan en ensayos clínicos y tiene asociada una enfermera coordinadora. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de retrasos de tratamiento, de reducción de dosis y de hospitalizaciones. Sin embargo, se detectó que las causas para todas las reducciones de dosis y para todos los retrasos de inicio de tratamiento de las pacientes dentro de ensayo clínico fueron debidas a alteraciones de parámetros analíticos frente al 60% de las reducciones de dosis y el 22 % de retrasos de inicio del tratamiento de la rama de pacientes asistenciales que fueron debidas a eventos adversos distintos a alteraciones de parámetros analíticos.

Conclusiones

La intervención de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos mejora los indicadores de resultado de calidad asistencial del proceso de atención de pacientes con cáncer de mama. La gestión de casos y las intervenciones de práctica avanzada realizada por la enfermera coordinadora de ensayos clínicos produce un efecto protector sobre la gravedad de los eventos adversos derivados del tratamiento lo que se manifiesta en un menor número de visitas al servicio de urgencias, menor número de reducciones de dosis del tratamiento y menor número de eventos adversos más graves. A pesar de los beneficios observados sobre la calidad asistencial, las enfermeras oncológicas deben registrar sus intervenciones para poder valorar con mayor evidencia su aportación y poder desarrollar estudios comparativos. Se requiere mayor conocimiento y reconocimiento de la contribución de las enfermeras oncológicas para promover figuras de enfermería especialistas en pacientes oncológicos.

Palabras clave: enfermería, calidad asistencial, ensayos clínicos, eventos adversos, indicadores de resultado, enfermera coordinadora de ensayos clínicos, cáncer de mama.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Desarrollo del cáncer.....	7
2.1.1. Control de proliferación celular	7
2.1.2. Regulación del ciclo celular	10
2.1.3. Inmunidad y cáncer.....	13
2.1.4. Metabolismo de las células cancerosas	14
2.1.5. Envejecimiento	15
2.1.6. Otros mecanismos implicados en la patogenia del cáncer.....	16
2.2. Epidemiología del cáncer.....	16
2.2.1. Factores de riesgo	19
2.3. El cáncer de mama	23
2.3.2. Embriología y anatomía general de la mama	23
2.3.3. Epidemiología.....	25
2.3.4. Patogenia	29
2.3.5. Características clínicas y mamográficas	30
2.3.6. Clasificación histológica y molecular	31
2.3.6.1. Clasificación histológica	32
2.3.6.2. Clasificación molecular.....	34
2.3.7. Evaluación y diagnóstico.....	35
2.3.8. Estadificación	36
2.3.9. Principios del tratamiento	37
2.3.10. Quimioterapia en el CM.....	40
2.3.11. Retrasos de administración y reducción de dosis	42

2.4. La calidad asistencial	42
2.4.1. Definición y dimensiones de la calidad asistencial	42
2.4.2. Historia de la calidad asistencial	45
2.4.3. Evaluación y medición de la calidad asistencial.....	54
2.4.4. La calidad asistencial en oncología	58
2.4.5. La calidad asistencial en enfermería	63
2.5. El proceso de atención del paciente oncológico	71
2.5.1. Gestión por procesos asistenciales	71
2.5.2. Organización por procesos asistenciales de las unidades de oncología	73
2.5.3. Fases del proceso de atención del paciente con cáncer de mama.....	77
2.5.4. El proceso de atención del paciente con cáncer de mama en el HCUV.....	78
2.6. Ensayos clínicos	83
2.6.1. Antecedentes históricos de los ensayos clínicos.....	83
2.6.2. Fases y metodología de los ensayos clínicos.....	84
2.6.3. Aspectos legales de los ensayos clínicos	85
2.6.4. Criterios terminológicos comunes para eventos adversos.....	87
2.6.5. Norma de buenas prácticas clínicas	89
2.7. Enfermería.....	90
2.7.1. La enfermera coordinadora de ensayos clínicos	90
2.7.2. Recolección de acontecimientos adversos.....	93
2.7.3. Enfermería de Práctica Avanzada	95
2.7.4. Enfermera Gestora de casos	97
2.7.5. Enfermera navegadora	100
2.7.6. Enfermería Oncológica.....	101
2.7.7. La consulta de enfermería de ensayos clínicos del HCUV	103
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	105
3.1. Hipótesis.....	107
3.2. Objetivos	108
3.2.1. Principal	108
3.2.2. Secundarios.....	108

4. MATERIAL Y MÉTODOS	109
4.1. Diseño.....	111
4.2. Selección de la población de estudio	111
4.3. Descripción de la muestra.....	117
4.4. Variables del estudio	118
4.5. Análisis estadístico.....	121
5. RESULTADOS	125
5.1. Resultados de la muestra de pacientes dentro de ensayo clínico.....	127
5.2. Resultados de la muestra de pacientes con tratamiento asistencial.....	132
5.3. Comparación de las muestras.....	136
5.3.1. Número de eventos adversos	137
5.3.2. Visitas a Urgencias	145
5.3.3. Reducción de dosis	146
5.3.4. Hospitalización	148
5.3.5. Retraso en el inicio del tratamiento.....	149
5.4. Resumen de los resultados.....	150
6. DISCUSIÓN	153
6.1. Número de eventos adversos	156
6.2. Visitas a urgencias	159
6.3. Reducciones de dosis	160
6.4. Hospitalizaciones	161
6.5. Retrasos en el inicio del tratamiento.....	161
7. CONCLUSIONES.....	165
8. BIBLIOGRAFÍA	169
9. ANEXOS.....	195
ANEXO I. Índice de figuras.....	197
ANEXO II. Índice de tablas.....	199
ANEXO III. Consentimiento informado muestra pacientes ensayo	201
ANEXO IV. Consentimiento informado muestra pacientes rama asistencial	207

LISTADO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS

ACS	American College of Surgeons.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AES	Adverse Event System.
ANA	Asociación Americana de Enfermería.
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATP	Trifosfato de adenosina.
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad.
BCN	Breast Cancer Nurse.
BPC	Buena práctica clínica.
BRCA1	Breast cancer associated gene 1.
BRCA2	Breast cancer associated gene 2.
CBO	Control de la calidad.
CCAA	Comunidades Autónomas.
CDI	Carcinoma ductal infiltrante.
CDIS	Carcinoma ductal in situ.
CDK	Cyclin-dependent kinases
CIOMS	Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.
CM	Cáncer de mama.
CMC	Cultura de mejora continua de calidad.
CNT	Clinical Trial Nurse.
CQI	Continuous Quality Improvement.
CTCAE	Criterios terminológicos comunes para eventos adversos.
cTNM	Sistema de clasificación para estadificación del cáncer, basado en las características clínicas del tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M).
CV	Comunidad Valenciana.
CVRS	Calidad de vida relacionada a la salud.
DS	Desviación Estándar.
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados.
ECG	Electrocardiograma.
EGCC	Enfermera Gestora de Casos Comunitaria.
EGCH	Enfermera Gestora de Casos Hospitalaria.

EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor.
EPA	Enfermera de Práctica Avanzada.
ESMO	European Society of Medical Oncology.
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists.
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
GCO	Global Cancer Observatory.
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia.
HD	Hospital de día.
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICH	International Conference on Harmoniation.
IL-1	Interleuquina 1.
IMC	Índice de masa corporal.
INSALUD	Instituto Nacional de la Salud.
IOM	Instituto de Medicina de Estados Unidos.
ISE	Indicadores sensibles a la enfermería.
JCAH	Joint Commission on Accreditation of Hospital.
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.
LLC	Leucemia linfocítica crónica.
LPN	Enfermeros prácticos con licencia.
LVN	Enfermeras vocacionales con licencia.
MAQSI	Método de Evaluación de la Calidad de Enfermería.
MHCI	Moléculas principales de histocompatibilidad clase I.
MHCII	Moléculas principales de histocompatibilidad clase II.
MiARN	MicroARN
NCI PRO-CTCAE	Resultados informados por el paciente de los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer
NDNQI	Base de Datos Nacional de Indicadores de Calidad de Enfermería.
NIC	National Institute of Cancer.
NICCQ	Iniciativa Nacional sobre la Calidad de la Atención del Cáncer.
NOS	Carcinoma infiltrante no especificado de otra manera.
NQF	Foro Nacional de Calidad.
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.
OCTN	Oncology Clinical Trial nurse.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONN	Enfermera navegadora de oncología.
ONS	Oncology Nurse Society.
PAU	Personal de asistencia sin licencia.

PES	Escala de entorno de práctica.
PICC	Catéter central de inserción periférica.
pRb	Proteína del retinoblastoma.
PRO	Patient-Reported Outcomes.
PRO-CTCAE™	Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events.
PSRO	Organizaciones de revisión de estándares profesionales
pTNM	Sistema de clasificación para estadificación del cáncer, basado en las características patológicas del tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M).
QT	Quimioterapia.
RAE	Real Academia Española de la Lengua.
RDI	Intensidad relativa de dosis.
RE	Receptor de estrógeno.
RECALOM	Recursos y Calidad en Oncología Médica.
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer.
RN	Enfermeras Registradas.
RP	Receptor de progesterona.
RR	Riesgo relativo.
SC	Superficie corporal.
SECA	Sociedad Española de Calidad Asistencial.
SEEO	Sociedad Española de Enfermería Oncológica.
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica.
SG	Supervivencia global.
SLP	Supervivencia libre de progresión.
SNS	Sistema Nacional de Salud.
SOC	Clasificación de órganos.
SPSS	Statistical Package for Social Sciences.
STAR	Symptom Tracking and Reporting
T	t de Student.
TCM	Terapia de conservación de la mama.
TNF	Factor de necrosis tumoral.
TNM	Sistema de clasificación para estadificación del cáncer, basado en las características del tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M).
UE	Unión Europea.
UFCASP	Unidades Funcionales de Calidad Asistencial y Seguridad del Paciente.
UPCM	Unidades de Prevención de Cáncer de Mama.
ypTNM	Sistema de clasificación para estadificación del cáncer, basado en las características patológicas del tumor (T), ganglios (N) y metástasis (M), para pacientes que se someten a un tratamiento neoadyuvante.

1. INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer puede definirse como un grupo de enfermedades caracterizadas por la expansión anormal de células con capacidad para invadir órganos adyacentes y/o diseminarse a distancia (1,2,3). En la génesis del cáncer ocurren fundamentalmente dos eventos. Primero, existe una transformación de una célula normal a una cancerosa. Segundo, ocurre una incapacidad de las células inmunitarias del organismo para identificar y destruir estas células neoplásicas, sobre todo al inicio (4).

Puntualmente, el cáncer de mama (CM), uno de los tumores más frecuentes en todo el mundo, afecta a un número creciente de mujeres. Si bien en las últimas décadas ha existido un importante avance en el diagnóstico, pronóstico y el tratamiento, aun no puede considerarse una batalla ganada. Múltiples agentes farmacológicos continúan investigándose en el contexto de los ensayos clínicos, estudios necesarios para la mayor comprensión de las intervenciones que se ofrecen a estos pacientes.

La calidad asistencial en sanidad no es un concepto que cuente hoy en día con una definición consensuada. Donabedian adaptó el modelo industrial a la realidad sanitaria y afirmó que podemos medir la calidad asistencial evaluando su estructura-proceso-resultado. Tomando como referencia esta estructura, la evaluación de la calidad asistencial puede abordarse desde el punto de vista de los resultados que obtenemos. Para ello es necesario desarrollar unos indicadores que permitan medir el grado o nivel de la calidad, de manera que resulte útil para hacer comparaciones entre las diferentes instituciones, servicios, procesos de atención y evaluar el impacto de ciertas intervenciones o profesionales intervinientes.

La complejidad de la atención oncológica ha provocado que los nuevos modelos organizativos utilicen el diseño del itinerario asistencial del paciente en forma de procesos. El proceso oncológico principalmente en los cánceres con mayor prevalencia y supervivencia ha ido evolucionando hasta conseguir un abordaje similar al de otros procesos crónicos de salud. En estos procesos se está realizando un refuerzo en el empoderamiento y en los autocuidados de la persona convirtiéndola en la protagonista activa de su proceso.

Las enfermeras son el colectivo profesional que mayor implicación sostienen en los procesos asistenciales, lo que permite que estos profesionales, por su mayor cercanía con los pacientes, tengan un rol relevante en la calidad asistencial.

Los indicadores sensibles a la enfermería (ISE) son aquellos indicadores para los cuales existe evidencia empírica que vincula los aportes y las intervenciones de enfermería con los resultados para los pacientes. La variedad de métodos utilizados en la investigación de los indicadores sensible de enfermería demuestra que no existe una manera correcta y normalizada de medir la contribución que hacen las enfermeras a los pacientes.

La presente investigación tiene como propósito analizar el efecto de las intervenciones realizadas por las enfermeras coordinadoras de ensayos clínicos sobre la calidad asistencial del proceso de atención de los pacientes recientemente diagnosticados de CM localizado.

A fin de cumplir con este propósito, primeramente, se ha realizado una revisión de la bibliografía acerca del cáncer, con especial énfasis en el CM. También se ha desarrollado un marco teórico de la calidad asistencial en sanidad y de los procesos de atención de los pacientes oncológicos. Además, se revisa el papel del profesional de enfermería, especialmente de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos y su equiparación con las figuras de enfermeras gestora de casos, de práctica avanzada y enfermera navegadora.

En base a esta revisión, se plantea un estudio retrospectivo y analítico de indicadores de resultado de calidad asistencial del proceso de atención del paciente oncológico de cáncer de mama (hospitalización, visitas a urgencias, eventos adversos y su grado según el CTCAE, los retrasos de tratamientos y disminución de dosis) y la influencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos sobre dichos indicadores.

2. MARCO TEÓRICO



2. MARCO TEÓRICO

2.1. Desarrollo del cáncer

2.1.1. Control de proliferación celular

En condiciones normales, las células eucariotas presentan un ciclo celular establecido (Figura 1). Este proceso permite que la célula crezca y se divida para generar una copia de sí misma, manteniendo así el equilibrio de los tejidos. Este proceso es el resultado de la interacción de mecanismos bioquímicos, moleculares y genéticos (5). Requiere un proceso impecable y bien ordenado para no tener ni una ganancia ni una pérdida de material genético en dos nuevas células después de la mitosis (6).

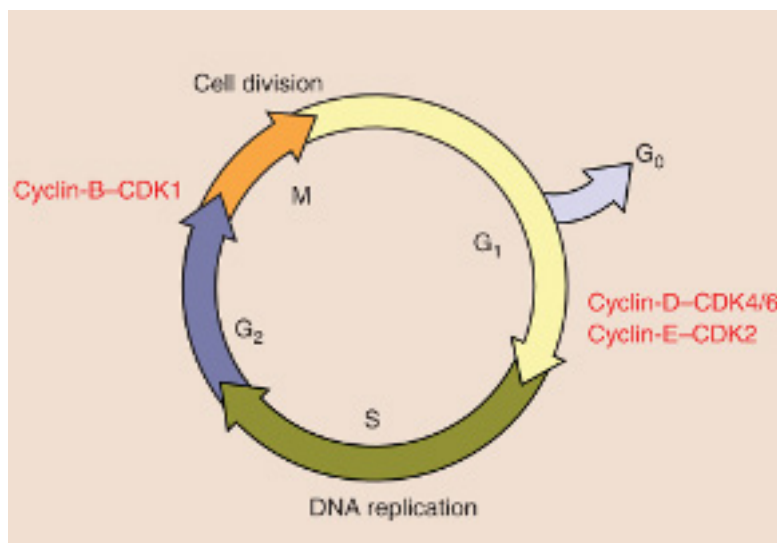


Figura 1. Ciclo celular eucariota clásico.

Fuente: (Duronio & Xiong, 2013) (7).

Este ciclo comprende cuatro fases, G_1 , S, G_2 y M, y está controlado por quinasas dependientes de ciclina (CDK). El compromiso de dividir ocurre en la fase G_1 (*growth 1*), que está controlada por ciclinas en la llamada transición G_1 / S. Durante esta fase, la célula se prepara mediante el almacenamiento de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP), necesario para la siguiente fase. También puede ocurrir que las células salgan en la fase G_1 y entren en la fase G_0 (quiescencia) (5,7).

Luego, el ADN se replica en la fase S. A esto le sigue una segunda fase de brecha, G_2 , donde el material genético se condensa y se organiza en cromosomas y existe un mayor almacenamiento de ATP (5,7).

Al final de esta fase, la ciclina-B-CDK1 controla la entrada en la fase M (mitosis), momento en el cual ocurre la división celular, que se subdivide en cinco fases (profase, prometafase, metafase, anafase y telofase) y termina en citocinesis, que da como resultado dos células hijas independientes e idénticas (5,7,8).

La decisión de entrar en la fase S desde G_1 representa un punto sin retorno que, en ausencia de estrés como el daño del ADN, compromete a las células a completar el ciclo celular y dividirse y, por lo tanto, está estrictamente controlado (7). En los organismos multicelulares, la mayoría de las células diferenciadas salen del ciclo celular durante la fase G_1 y entran en G_0 , en la que permanecen metabólicamente activas durante días o incluso años, realizando funciones especializadas (7).

A lo largo de todas las fases, la regulación es esencial para la correcta producción de células hijas. La principal regulación radica en las proteínas de ciclina y las CDK, que forman complejos y catalizan la progresión a través del ciclo (8). Como resultado de la síntesis y destrucción sistemática de ciclina a lo largo del ciclo, las CDK solo se activan en ciertos momentos dentro del ciclo celular, un factor clave en la regulación del ciclo celular. Una vez activadas por las ciclinas, las CDK fosforilan sustratos específicos que impulsan los eventos del ciclo celular y la división celular (8).

Desde 1960 se reconoce la existencia de “puestos de control” en el ciclo celular, que aseguran la calidad del contenido genético en la descendencia. Esta regulación obedece fundamentalmente a la función reguladora de los complejos ciclina-CDK (9). Los puntos de control del ciclo celular son responsables de garantizar que cada proceso anterior se haya completado antes de que la célula pase a la siguiente fase del ciclo (8).

La activación de un punto de control, que implica la detección de un posible error, detiene el ciclo celular en su fase actual a través de cambios en los niveles de CDK y activación, evitando una reproducción celular inadecuada (8).

Existen cuatro clases de ciclinas (A, B, D y E), una CDK de mitosis (CDK1 o CDC2) y tres CDK de interfase (2, 4 y 6) (9). Éstas últimas regulan la salida y entrada de subfases (8).

Al mismo tiempo, los complejos CDK-ciclina son regulados por inhibidores específicos de CDK, conocidos como CKI, representados por dos familias: INK4 (p16, p15, p18 y p19) y KIP (p21/WAF1, p27/K1P1 y p57). Otro mecanismo de control se realiza mediante la degradación de la ligasa de ubiquitina (9).

Una de las proteínas reguladoras más importantes es la p53, una proteína supresora de tumores que induce la respuesta ante el daño del ADN. A través de diversos mecanismos, detiene el ciclo celular en el punto de restricción G_1/S para ser reparado y evitar que se acumulen mutaciones o, en el caso de daño severo, conducir a la apoptosis celular (10,11). Debido a su importancia en la génesis del cáncer, esta proteína se describe con más detalle en el apartado siguiente. Otra proteína relevante es la proteína del retinoblastoma (pRb) (10,11).

De esta manera, pueden describirse tres principales mecanismos de control del ciclo celular:

- 1) Punto de control G_1/S : ocurre la fosforilación de la pRb por parte de las CDK 4 y 6 que desencadena la liberación del factor de transcripción E2F. Esto determina la creación de CDK2 y ciclina E, que ejercerán su función en la fase S. Si existe alguna anomalía, la p16 y la p27 son las proteínas encargadas de inhibir las ciclinas y CDK, lo que bloquea el paso de la célula a la fase S.
- 2) Punto de control G_2/M : involucra la ciclina E y la CDK2, las cuales activan la pRb permitiendo que la E2F comience la síntesis del ADN. Si se presentan errores en el ADN, las proteínas inhibidoras que regularán el proceso serán la p53 y la p21, que actuarán bloqueando la CDK2 y la ciclina E.
- 3) Punto de control M: la CDK1 y las ciclinas A y B son las encargadas del control de la mitosis, y serán inhibidas por la p53 y la p21 en caso de corroborarse anomalías en el material genético.

Si algún proceso se encuentra incompleto, o si el daño es evidente en estos puntos de control, la actividad reguladora de ciclina-CDK se bloquea, lo que evita que la célula progrese a través del ciclo hasta que estos problemas se resuelvan y la célula esté preparada para la siguiente fase (8).

En conclusión, en el ciclo celular, la transición a través de las diferentes fases está estrictamente controlada por las ciclinas, sus parejas CDK, los inhibidores de CDK y la familia de proteínas del retinoblastoma (12). Las mutaciones o deficiencias en la regulación del ciclo celular pueden conducir a enfermedades graves como el cáncer (8,12).

2.1.2. Regulación del ciclo celular

Los tumores humanos resultan de una expansión clonal aberrante, lo que implica que la población de células malignas representa el crecimiento desregulado de una única célula (13).

Como se ilustra en la Figura 2, no existe una única identidad biológica o genética, aunque es probable que la descendencia lleve un rastro de los primeros cambios genéticos o epigenéticos que impulsaron la expansión desregulada inicial (13). Las poblaciones clonales se vuelven cada vez más distantes genéticamente, ya que las células individuales acumulan mutaciones al azar durante el crecimiento del tumor (14).

El cáncer es una enfermedad que resulta de la adquisición y acumulación progresiva de mutaciones genéticas. Este concepto surgió a partir del descubrimiento de que los virus que causan cáncer eran capaces de transformar células normales, siendo los genes responsables de estos virus los denominados oncogenes (15). Actualmente, los oncogenes se definen como aquellos genes que tienen un alto riesgo de transformación celular neoplásica debido a su capacidad de mutar. Comprenden, por ejemplo, los genes para activar o estimular la proliferación celular como los factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, proteína quinasas y factores de transcripción (15).

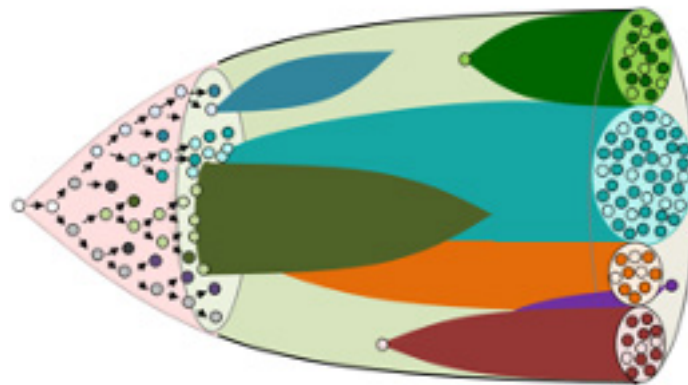


Figura 2. Representación esquemática de la evolución subclonal y la diversificación de las células en poblaciones malignas.

Fuente: Balani et al. (2017) (13).

En 1969, se describieron por primera vez los genes supresores de tumores, genes que disminuyen la probabilidad de transformación maligna de una célula (15). Tanto los oncogenes como los genes supresores de tumores son esenciales para el control del ciclo celular, particularmente los de las vías p53 y pRb, que están involucradas en el punto de control de restricción (8). Existen dos categorías de genes supresores, los que controlan el progreso a través de ciclos de crecimiento o división y los que mantienen la integridad del genoma.

Una de las proteínas más relevantes de esta familia de genes es la p53, presente en los organismos multicelulares hace más de mil millones de años (16). La proteína p53 proporciona funciones esenciales en la respuesta celular a diversos estresores y mantiene la integridad genómica, lo que se manifiesta en su papel fundamental en la supresión de tumores (16).

Si bien no se reconocen los mecanismos específicos por los cuales la p53 actúa como supresor de tumores, se sabe que, en modelos animales, una p53 defectuosa conduce al desarrollo del cáncer (16). El síndrome de Li-Fraumeni representa la función imprescindible de la proteína p53. En esta enfermedad, caracterizada por la herencia de una mutación de pérdida de función de la línea germinal en un alelo p53, los pacientes suelen desarrollar cáncer antes de los 45 años (17).

La activación de la p53 ocurre ante diversos estresores celulares como la expresión de oncogenes, daño al ADN, hipoxia, disfunción metabólica y estrés replicativo. Tras su activación, pueden ocurrir múltiples respuestas que incluyen la apoptosis (mecanismo regulado de muerte celular), senescencia celular (disminución de la capacidad de la célula para proliferar), detención del ciclo celular, reparación del ADN, adaptaciones metabólicas y cambios en las características celulares, como el estado de diferenciación (18).

La inducción de la apoptosis fue uno de los primeros componentes estudiados de la respuesta supresora de tumores mediada por la p53. La apoptosis alterada es una característica fundamental de los tumores y las alteraciones genéticas, que resultan en la evasión de la apoptosis y aceleran el desarrollo del tumor (8).

El control del ciclo celular y la reparación de daños en el ADN también es un papel destacado de la p53. Uno de los principales mecanismos de reparación del ADN se llama reparación por escisión de bases, que es responsable de reparar las bases que no coinciden a lo largo de todo el ciclo celular (3). Durante G_1 , la p53 responde al daño del ADN mediante el inicio de la transcripción de p21, una proteína que interactúa con CDK que inhibe la activación de las CDK necesarias de G_1 para fosforilar pRb y, por lo tanto, prevenir la progresión a la síntesis de ADN (3,8).

En muchas células, la respuesta inicial mediada por p53 al daño agudo del ADN es un estímulo para la detención transitoria en G_1 , lo que da tiempo para la detección y reparación del daño del ADN antes de la replicación del genoma en la fase S y la posterior división celular (18).

Las mutaciones en p53 son extremadamente comunes en el cáncer y dan como resultado la falta de transcripción de p21 y, por lo tanto, una falta de detención de G_1 en presencia de daño en el ADN, lo que permite que este daño continúe en el ciclo sin reparación (8).

Relacionado con el gen supresor de tumores p53, el oncogén MDM2 también está involucrado en el punto de control del daño del ADN. Las proteínas MDM2 anulan el punto de control

al unirse a p53 mutado de tipo salvaje e inhibir su función a través de estas interacciones (8). Los genes cip/kip son otros genes reguladores importantes que inhiben la interacción quinasa en la célula, lo que conduce a una interrupción del crecimiento (3).

La pRb, mencionada previamente, es una proteína supresora de tumores que regula negativamente la progresión del ciclo celular (12). La función pRb defectuosa da como resultado una falta de unión a E2F, que luego puede transcribir tales proteínas sin regulación y promover la célula a lo largo del ciclo (19).

El cáncer también puede surgir de genes protooncogénicos, que luego mutan para convertirse en genes oncogénicos o promotores de tumores. La reparación de los desajustes durante la síntesis de ADN en el ciclo celular es un mecanismo importante que puede detener la continuación del ciclo para que los pares de bases sean reemplazados antes de la división celular (3). Las proteínas llamadas proteínas de reparación de desajustes son un grupo de 7 proteínas que son importantes en la reparación de estas secuencias de desajustes para prevenir un crecimiento excesivo (3). Estas proteínas juegan un papel crucial en la estabilización del ADN y, a menudo, pueden conducir a una inestabilidad genética, causando formas de cáncer específicas (3).

Otra fuente de desarrollo de cáncer y tumorigénesis radica en la regulación defectuosa durante la mitosis. La aneuploidía implica la presencia de un número anormal de cromosomas en una célula y es una característica extremadamente común de las células tumorales que implican inestabilidad cromosómica (8). La inestabilidad cromosómica se refiere a un aumento de la tasa de anomalías cromosómicas, como deleciones o duplicaciones, lo que conduce a una distribución desigual del ADN en las células hijas (8).

Una hipótesis de por qué esta segregación anormal de cromosomas puede conducir al desarrollo de tumores es que, si a una célula le faltan partes o cromosomas completos, también pierden genes reguladores incluidos en esas partes, como los genes supresores de tumores (8). Se desconoce si la aneuploidía es una causa o una consecuencia del cáncer (8).

Una vez que se produce una mutación o no se detecta un error, la célula evitará los elementos reguladores del ciclo celular que conducen a la progresión de la mutación en todas las células hijas, lo que demuestra la importancia de detener el ADN mutado antes de que se formen otras células (3).

Muchos medicamentos de quimioterapia funcionan para romper hebras de ADN para detener la replicación de las células una vez que se ha pasado por alto la supresión; sin embargo, los medicamentos no pueden distinguir entre ADN sano y ADN dañino, lo que lleva a la pérdida de muchas otras células, a menudo asociadas con la caída del cabello (3).

2.1.3. Inmunidad y cáncer

La acumulación de alteraciones genéticas y la pérdida de los procesos reguladores celulares conducen a la expresión de neoantígenos que pueden inducir la presentación de péptidos unidos a moléculas principales de histocompatibilidad clase I (MHCI) en la superficie de las células cancerosas, distinguiéndolas de las células normales (20). Estos complejos de péptido-MHCI específicos del cáncer pueden ser reconocidos por las células T CD8+, producidas en pacientes con neoplasias, que desencadenan una respuesta de células T, aunque raramente proporcionan inmunidad protectora (20).

Para que una respuesta inmune contra el cáncer asegure la destrucción eficaz de las células cancerosas, deben existir una serie de eventos escalonados identificados en el ciclo de inmunidad al cáncer (Figura 3).

En el primer paso, los antígenos liberados por las células cancerosas o neoantígenos son liberados y capturados por las células dendríticas para su procesamiento (20). A continuación, en el paso dos, las células dendríticas presentan las MHCI y clase II (MHCII), lo que da como resultado la activación de las respuestas de las células T efectoras contra los antígenos específicos del cáncer (paso 3) que se identifican como moléculas extrañas (20).

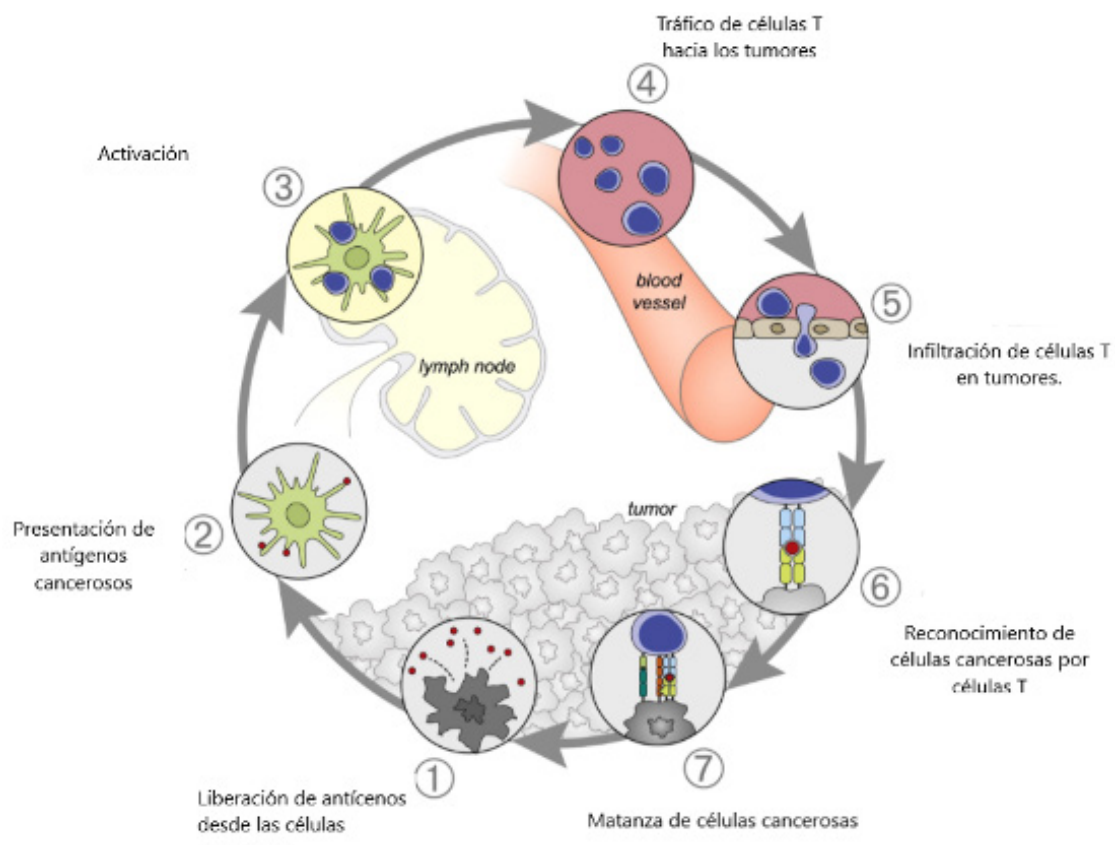


Figura 3. Ciclo de inmunidad al cáncer.

Adaptado de Chen et al. (2013) (20).

La naturaleza de la respuesta inmune se determina en esta etapa, siendo clave para el resultado final un equilibrio crítico que representa la proporción de células efectoras T frente a las células reguladoras T (20). Finalmente, las células T efectoras se liberan en el torrente sanguíneo (paso 4) e infiltran el lecho tumoral (paso 5), donde reconocen y se unen a las células cancerosas a través de la interacción entre el receptor de células T y su antígeno afín a través del MHC I y matan su célula cancerosa diana (paso 7) (20).

La muerte de la célula cancerosa libera antígenos adicionales asociados al tumor (paso 1 nuevamente) para aumentar la amplitud y profundidad de la respuesta en fases posteriores del ciclo (20).

En pacientes con cáncer, el ciclo de inmunidad al cáncer no funciona de manera óptima, lo que puede obedecer a diversas causas: falta de detección de los antígenos tumorales, las células dendríticas y las células T pueden tratar los antígenos como propios en lugar de extraños (creando así respuestas de células reguladoras T en lugar de respuestas efectoras), las células T pueden no albergar adecuadamente los tumores, pueden inhibirse y no infiltrar el tumor o puede ocurrir que los factores en el microambiente del tumor supriman las células efectoras que se producen (20).

Cada paso del ciclo de inmunidad al cáncer requiere la coordinación de numerosos factores, tanto de naturaleza estimulante como inhibitoria. Los factores estimulantes promueven la inmunidad, e incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-1 (IL-1), IL-12, interferón-alfa, entre otros, mientras que los inhibidores ayudan a mantener el proceso bajo control y reducen la actividad inmunológica y/o previenen la autoinmunidad (20).

El conocimiento de la relación entre inmunidad y cáncer es la base de la inmunoterapia, que tiene como objetivo iniciar un ciclo de inmunidad contra el cáncer, lo que permite que la respuesta inmunitaria se amplifique y propague, pero no exceso a fin de evitar respuestas autoinmunes desenfrenadas (20).

2.1.4. Metabolismo de las células cancerosas

Otra característica de los tumores es la proliferación infinita e incontrolada determinada por diferentes procesos metabólicos que ocurren entre las células cancerosas y las normales (21).

Las células tumorales deben adaptarse al microambiente, caracterizado por una vascularización deficiente con la consecuente privación de nutrientes y reducción de las concentraciones de oxígeno. Para sobrevivir y adaptarse a estas condiciones, las células cancerosas modifican sus vías metabólicas para capturar metabolitos externos y maximizar la eficiencia de las actividades de las enzimas metabólicas (21).

La primera adaptación metabólica descrita y más estudiada en las células cancerosas es el llamado efecto Warburg, caracterizado por un aumento del fenotipo glucolítico en condiciones aeróbicas (12). Las alteraciones metabólicas que se observan con frecuencia en el cáncer constituyen un sello distintivo de esta patología y ha contribuido al desarrollo de estrategias de tratamiento contra el cáncer que tienen como objetivo las vías metabólicas alteradas (12).

El metabolismo de la glucosa, la glutamina y los ácidos grasos son clave para la progresión del cáncer (21). En condiciones aeróbicas, las células normales metabolizan la glucosa en piruvato a través de la glucólisis en el citosol y luego en dióxido de carbono en las mitocondrias. Pero en condiciones anaeróbicas, se administra relativamente poco piruvato a las mitocondrias y, en cambio, se convierte en lactato. Cuando los nutrientes están disponibles, las células tienden a crecer y proliferar gracias a la activación de la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Bajo la privación de nutrientes, las células experimentan un cambio en su metabolismo para estimular las vías de producción de energía, como la fosforilación oxidativa. Las células cancerosas muestran un mayor consumo de glucosa y restringen su metabolismo a la glucólisis aeróbica mientras secretan lactato al medio extracelular (12). Además, la tumorigénesis se caracteriza por una mayor síntesis de novo de ácidos grasos (12).

Asimismo, las vías de señales oncogénicas también regulan el metabolismo del cáncer. Ejemplos de estas vías son la *hippo*, que controla la proliferación celular, el tamaño de los órganos y la homeostasis de los tejidos; la vía PI3K-AKT y mTOR, que inducen la progresión del ciclo celular; la vía Myc, que regula la expresión génica y constituye uno de los genes más hiperactivos en las células cancerosas; y, como se mencionó previamente, la vía de la Tp53 (21,22).

2.1.5. Envejecimiento

Para la mayor parte de los cánceres, se reconoce que la incidencia aumenta durante la edad adulta (23). Además de acumular mutaciones, el envejecimiento normal provoca muchos cambios que pueden incrementar la susceptibilidad al inicio del cáncer y crear un microambiente tisular más propicio para el crecimiento de células malignas, favoreciendo así la progresión del cáncer y las metástasis (24).

Es importante reconocer que el envejecimiento puede definirse cronológica o biológicamente (25). El envejecimiento cronológico contribuye al cáncer al proporcionar tiempo para el riesgo intrínseco, así como para que los factores exógenos y endógenos, incluidos los mutágenos, ejerzan sus efectos. Por el contrario, los procesos de envejecimiento biológico son más difíciles de definir o cuantificar, ya que no se comprende completamente su espectro (25,26).

Se postula que la asociación positiva entre el envejecimiento y el cáncer refleja la disminución generalizada de las funciones del sistema celular y molecular. Existen nuevos aspectos que caracterizan al envejecimiento que pueden asociarse con el cáncer: inestabilidad genómica, atrición de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de las células madre y comunicación intercelular alterada (23,24,27).

Sin embargo, no todo el envejecimiento biológico favorece la tumorigénesis. La tasa y el momento pico del riesgo de cáncer relacionado con la edad varía de un cáncer a otro, e incluso dentro de subgrupos de cánceres específicos (23,24).

2.1.6. Otros mecanismos implicados en la patogenia del cáncer

La expresión aberrante o alterada de los microARN (miARN) también contribuyen a la patogenia del cáncer. Los miARN son pequeños ARN no codificantes, que tienen de 18 a 25 nucleótidos de longitud y cumplen una función relevante en la regulación génica (28). El control de la expresión génica mediante miARN es un proceso que se observa en prácticamente todas las células cancerosas (14,28).

Otros mecanismos que contribuyen a la diversificación variable de los clones malignos incluyen el tejido y genotipo de la célula en la que se inicia el proceso de transformación, la edad del individuo en que se inicia este proceso y numerosos factores ambientales.

2.2. Epidemiología del cáncer

El cáncer constituye una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Para las estimaciones de incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer se utilizan los datos del *Global Cancer Observatory* (GCO) elaborado por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que reportan las estadísticas mundiales a través de una base de datos en línea. A través de esta base de datos llamada GLOBOCAN, se proporcionan datos de incidencia y mortalidad en 185 países para 36 tipos de cáncer y para todos los sitios de cáncer combinados (29).

De acuerdo con los últimos datos disponibles estimados dentro del proyecto GLOBOCAN, el número de casos continúa creciendo, habiendo aumentado desde los 14 millones en el año 2012 a los 18,1 millones en 2018 (30). La misma agencia ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo (30). Los tumores más prevalentes en el mundo en el año 2020 fueron los de mama (que ocupa la primera posición), pulmón, colon y recto, próstata y estómago, todos ellos con más de un millón de casos (31).

Sin embargo, la pandemia de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) ha afectado el número de diagnósticos de cáncer en muchos países por lo que probablemente el número real de cánceres diagnosticados en 2020 haya sido menor (32). Durante la pandemia por la COVID-19, existieron caídas importantes en las derivaciones oncológicas, las primeras visitas ambulatorias, los programas de cribado de cáncer, así como las notificaciones de cáncer en los centros oncológicos. Las razones son múltiples y, en ocasiones, difícil de evaluar, pero se presume que son una combinación de factores relacionados con la COVID-19 del lado de los pacientes y médicos, así como del sistema de salud y su manejo durante el apogeo de la pandemia (33,34).

Las estimaciones a nivel mundial también indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones en el año 2040 (35). Aun así, se debe tener precaución al interpretar estas estimaciones, debido a la calidad limitada y la falta de cobertura de los datos sobre el cáncer en todo el mundo en la actualidad, particularmente en países de ingresos bajos y medianos (35).

En España, las estimaciones de incidencia del cáncer son elaboradas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), a partir de los datos más actualizados proporcionados por los registros de cáncer de España (34). En la población general, la primera causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares, seguidas del cáncer. Sin embargo, desde el año 2000, el cáncer constituye la primera causa de mortalidad en hombres (34).

Mientras que la incidencia de una enfermedad mide la velocidad a la que se producen casos nuevos durante un periodo determinado en una población especificada, la prevalencia es la frecuencia de casos de enfermedad en una población y en un momento dado (36). La prevalencia está determinada por la supervivencia ya que aquellos tumores que se asocian con un mejor pronóstico serán más frecuente y, por tanto, tendrán una prevalencia más elevada (36).

En España se estima que, en el año 2023, la incidencia de cáncer alcanzará los 279.260 casos (158.544 en hombres y 120.715 en mujeres). El tumor más frecuentemente diagnosticado fue el de colon y recto, seguido del de mama, pulmón, próstata y vejiga urinaria. En cuanto a la distribución según el grupo de edad, el 5,6% corresponde a la edad entre 0 y 44 años, el 33,2% a adultos de mediana edad (45-64 años) y del 61,1% entre las edades más avanzadas (34).

En el año 2020, la prevalencia total y a los cinco años de cáncer en mujeres fue de 1.198.193 casos, siendo el de mama el más frecuente con 516.827 personas afectadas (30).

En general, el cáncer representa la carga clínica, social y económica más alta en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por causas específicas entre todas las enfermedades humanas (37).

El riesgo general de 0 a 74 años de desarrollar cáncer es del 20,2% (22,4% en hombres y 18,2% en mujeres, respectivamente) (37). El mayor riesgo de malignidad es de pulmón (3,19%), hígado (1,46%) y estómago (1,36%) en hombres y de mama (1,41%), pulmón (1,32%) y cuello uterino (0,77%) en mujeres (37). Del total de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2018, los más frecuentes son los de pulmón 2,09 millones de casos), de mama (2,09 millones de casos) y de próstata (1,28 millones de casos) (37).

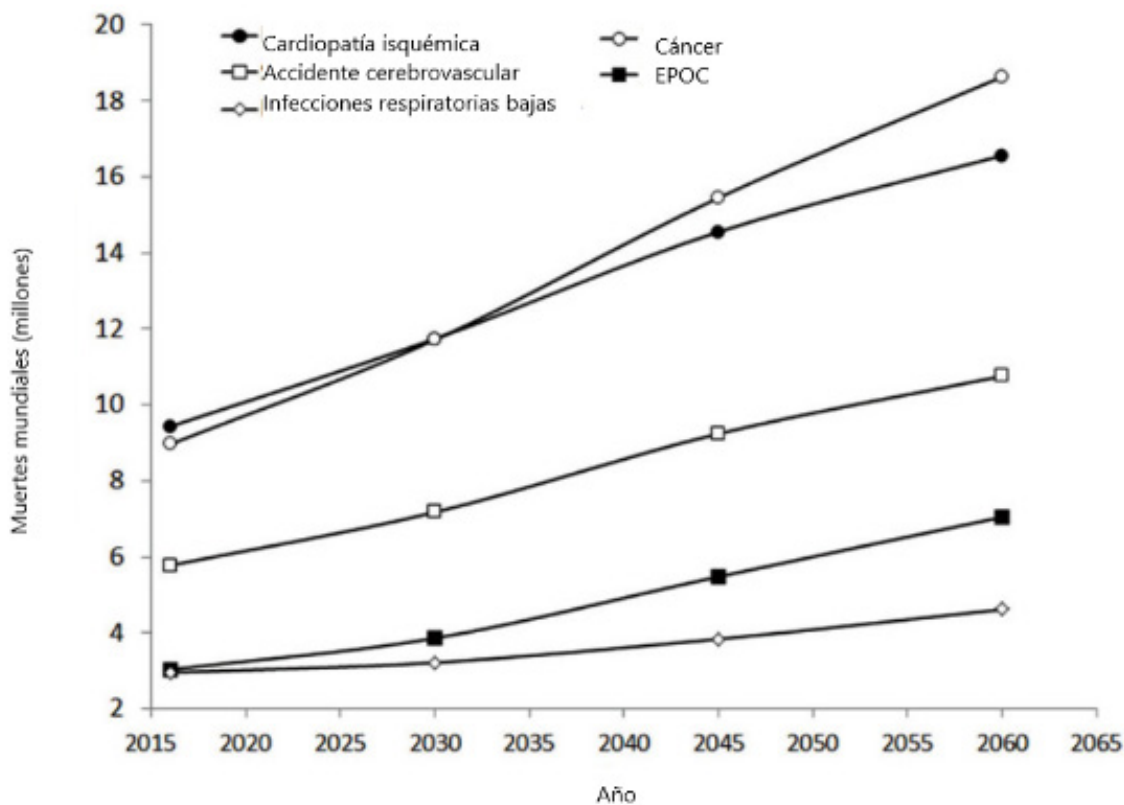


Figura 4. Tendencia epidemiológica estimada de las causas de mortalidad entre 2016 y 2060. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Fuente: adaptado de Mattiuzzi & Luppi (2019) (37).

En cuanto a la mortalidad, el cáncer es la segunda causa mundial de muerte (8,97 millones de muertes) después de la cardiopatía isquémica, pero probablemente se convertirá en la primera en 2060 (~18,63 millones de muertes) (Figura 4). Los cánceres de pulmón, hígado y estómago son los tres cánceres más mortales en la población general, mientras que los cánceres de pulmón y mama son las principales causas de mortalidad relacionada con el cáncer en hombres y mujeres, respectivamente (37).

Esta magnitud cada vez mayor del cáncer es una consecuencia del crecimiento y el envejecimiento de la población, pero es probable que los cambios sociales, económicos y de estilo de vida, vinculados al aumento del desarrollo humano, aumenten adicionalmente la escala

y alteren el perfil del cáncer en las próximas décadas (38). Actualmente, la incidencia de cáncer es mayor en los países con un índice de desarrollo humano más alto, además, existe una mayor mortalidad global en los países menos desarrollados (38). En el futuro, se espera que la incidencia del cáncer sea mayor en los países menos desarrollados (38).

2.2.1. Factores de riesgo

En las últimas décadas se ha realizado un progreso significativo en la comprensión de la etiología del cáncer, así como avances en la detección temprana, la prevención y el tratamiento. Pese a este progreso, ciertos cánceres continúan en aumento debido, en parte, a una mayor esperanza de vida y a cambios en los patrones de los factores de riesgo de cáncer (39).

Para diversos cánceres, se han identificado factores de riesgo ambientales relacionados de forma convincente con la etiología como, por ejemplo, tabaquismo y cáncer de pulmón, exposición al sol y cáncer de piel, virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino, *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, y hepatitis viral y cáncer hepatocelular (39).

Los factores ambientales e individuales contribuyen al desarrollo del cáncer (40). Estos factores pueden categorizarse en función de su naturaleza biológica y su modificabilidad (Tabla 1).

El riesgo intrínseco no modificable hace referencia a las mutaciones espontáneas inevitables que surgen por errores en la replicación del ADN. Estos errores ocurren en todos los organismos, y la tasa de error de replicación aleatoria es específica de la especie (39).

El riesgo no intrínseco puede dividirse en dos: los factores exógenos y endógenos. Los primeros son modificables e incluyen también los factores relacionados con el estilo de vida (39).

Tabla 1. Tipos de factores de riesgo para el cáncer.

Factores de riesgo intrínsecos	Factores de riesgo no intrínsecos	
	Factores de riesgo endógenos	Factores de riesgo exógenos
Errores aleatorios de replicación del ADN	<ul style="list-style-type: none"> • Edad biológica. • Susceptibilidad genética. • Maquinaria de reparación del ADN. • Hormonas. • Factores relacionados con el crecimiento. • Inflamación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiación. • Carcinógenos químicos. • Virus causantes de tumores. • Estilos de vida (tabaquismo, sedentarismo, desequilibrio en la dieta).
NO MODIFICABLE	PARCIALMENTE MODIFICABLE	MODIFICABLE

Fuente: Wu et al. (2018) (39).

Los factores endógenos son parcialmente modificables y se relacionan con las características del individuo e influyen en aspectos clave del control del crecimiento celular y la integridad del genoma (39).

Pese a la utilidad de esta categorización de los factores de riesgo, cabe señalar que el cáncer presenta una etiopatogenia compleja y que los factores interactúan en la evolución del tumor (interacciones gen-gen o gen-ambiente) (23,39).

Factores de riesgo intrínsecos

Como se mencionó previamente, el riesgo intrínseco surge de la tasa de mutación basal que ocurre en todas las células en división (39). Las mutaciones que ocurren pueden ser “mutaciones impulsoras” necesarias para el desarrollo del cáncer o “mutaciones pasajeras” que no afectan la formación del cáncer pero que se encuentran comúnmente en los cánceres (39). Si bien la cifra es controvertida, se ha propuesto que más del 60% de la carga de cáncer puede deberse a factores que son intrínsecos a la biología celular humana y, por ende, no modificables (39).

El empleo de la tecnología de secuenciación del ADN ha permitido estudiar las mutaciones del genoma de las células somáticas en el cáncer. A partir de esto, se ha sugerido que, para algunos cánceres, las mutaciones no son aleatorias y se desarrollan en patrones de secuencia característicos, conocidos como “firmas mutacionales” (41). Se reconocen alrededor de 30 firmas distintas, y algunas de ellas se han asociado con factores de riesgo conocidos como la radiación ultravioleta y el tabaquismo (39,41).

Entre los genes asociados a aumento de riesgo de CM se encuentran los genes BCRA1 y BCRA2. Estos genes son supresores de tumores. Se encuentran en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente (66). La deficiencia de BRCA1 conduce a la desregulación del punto de control del ciclo celular, inestabilidad genética y eventual apoptosis (66). La proteína BRCA2 regula la reparación del ADN (66). El riesgo de cáncer de CM podría aumentar considerablemente si un individuo hereda mutaciones deletéreas en los genes BRCA1 o BRCA2 (66). Las mutaciones en BCRA1 y 2 se heredan de forma autosómica dominante (66). Alrededor del 20-25% de los CM son hereditarios y 5-10% de todos los cánceres de mama son causados por mutaciones por BRCA1 y 2 (66).

Factores de riesgo no intrínsecos

Estos factores de riesgo que impulsan el desarrollo del cáncer son diversos. Algunos pertenecen a la familia de productos químicos que inducen nuevas mutaciones (mutágenos) mientras que otros, como los virus, inducen cánceres mediante la activación o represión de genes moduladores del cáncer (activando oncogenes o inhibiendo genes supresores de tumores) además de inducir mutaciones (39).

- Factores físicos

La exposición a campos electromagnéticos de 50/60 Hz podría tener una relación con el desarrollo del cáncer. Se ha propuesto que una exposición a una frecuencia baja de campo magnético (0-300 Hz) podría conllevar un riesgo aumentado de cáncer de mama (40,42). Las fuentes comunes de campos electromagnéticos incluyen la radiación de radiofrecuencia emitidas desde antenas de transmisión de radio y televisión, puntos de acceso Wi-Fi, dispositivos inalámbricos y teléfonos móviles (42).

La radiación ionizante es uno de los carcinógenos más mencionados debido a su capacidad para inducir cáncer en todos los órganos de forma espontánea. Las primeras investigaciones de esta relación se basaron en los niños que sobrevivieron a las explosiones de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki que presentaron mayor riesgo de leucemia y cáncer de tiroides. Además, se encontró que la radiología de diagnóstico realizada en mujeres embarazadas aumenta el riesgo de cánceres infantiles. Este riesgo depende de la dosis de radiación y el número de exposiciones (40).

La radiación ultravioleta es uno de los factores ambientales más comunes que afectan la piel. La exposición crónica y excesiva a la luz del sol se asocia con efectos adversos reversibles, como eritema y quemaduras solares, y tardíos como envejecimiento cutáneo y alteraciones en el ADN que pueden conducir a la carcinogénesis (43,44).

- Factores químicos

En el mundo, el consumo de tabaco es uno de los factores de riesgo de muerte evitables causadas por cáncer, y genera alrededor de 6 millones de muertes por año (45).

Algunos carcinógenos son ingredientes de la propia planta de tabaco, incluidas las nitrosaminas, N-nitrosornicotina, 4- (metilnitrosamino)-1- (3-piridil) -1-butanona, la mayoría de los cuales se forman cuando se quema tabaco. El procesamiento, conservación y el almacenamiento de tabaco también puede causar la formación de carcinógenos, es decir, aldehídos volátiles, incluidos acetaldehído y formaldehído (45,46).

Según la Agencia Internacional del Estudio del Cáncer (IARC), existen más de 70 compuestos cancerígenos en el humo de tabaco, de los cuales 16 son conocidos carcinógenos para los humanos. La actividad más fuerte se demuestra por benceno, dimetilnitrosamina, etilmetilnitrosamina, dietilnitrosamina, nitrosopirrolidina, hidrazina y cloruro de vinilo (45,46).

La IARC clasificó el tabaquismo como la causa de tumores hematopoyéticos, laringe, carcinoma de células escamosas de la boca, cáncer de garganta, bronquitis, cáncer de esófago, páncreas, riñón, vejiga, pulmón, intestino grueso, cavidad nasal y senos paranasales, esófago, estómago, páncreas, cáncer de hígado, vejiga y cuello uterino (45,46).

El tabaquismo pasivo también es cancerígeno, el humo que sale de la punta incandescente del cigarrillo es cuatro veces más dañino que el inhalado por el fumador (45,46).

El alcohol es otro carcinógeno conocido, sobre todo de boca, garganta, laringe, esófago, hígado y mama. La magnitud del riesgo depende de la cantidad de alcohol que se consume, y se ha propuesto que 6-8 gr de etanol puro diarios aumentan en un 11% el riesgo de cáncer. El hígado es el órgano más vulnerable frente al consumo excesivo de alcohol. En fumadores que consumen alcohol, el riesgo de cáncer aumenta aún más, probablemente debido a que el humo del tabaco aumenta la permeabilidad de las sustancias cancerígenas a través de la mucosa oral en presencia de alcohol (47,48).

Finalmente, se debe tener en cuenta la exposición a diversos productos químicos empleados en el hogar, agricultura y medio ambiente, que son una causa de mutación genética, sobre todo en niños (40). Las emisiones de escapes de automóviles, contaminantes industriales y desechos industriales tóxicos provocan una mayor incidencia de cáncer entre los niños (40).

La alta exposición a pesticidas, humo, incienso o tintes para el cabello, así como la química agrícola, también pueden aumentar el riesgo de cáncer. Ciertos medicamentos también pueden tener efectos cancerígenos: derivados del estilbestrol administrados en casos de abortos con riesgo de muerte, derivados aromáticos de benceno, sustancias cloroorgánicas, derivados del ácido fenoxiacético y antibióticos mielosupresores (40).

- Factores biológicos

Se estima que el 35% de las incidencias de cáncer en todo el mundo se puede atribuir a la nutrición y la falta de actividad física. Entre estos se encuentran: cáncer colorrectal, cánceres de mama, esófago, estómago y páncreas (49).

Los factores relacionados con la dieta incluyen la alta ingesta calórica y el desarrollo de obesidad, alta ingesta de grasas, cantidad insuficiente de fibra dietética, baja ingesta de calcio y vitaminas y alta ingesta de sodio (40). Una dieta mal equilibrada conduce al sobrepeso y la obesidad, enfermedades que se están convirtiendo en una grave amenaza epidemiológica en los países desarrollados (50). Existe una correlación entre el sobrepeso, el índice de masa corporal y un mayor riesgo de cáncer, particularmente del intestino grueso y mama (51,52).

Los productos alimenticios pueden contener compuestos mutagénicos y cancerígenos. Estos pueden ser sustancias naturales o formadas como resultado del almacenamiento y procesamiento de alimentos. La mayoría de ellos se clasifican como genotoxinas, es decir, formas activas de mutágeno, que se unen a la molécula de ADN, modificando la base nitrogenada, lo que conduce a la síntesis de una proteína con la secuencia sustituida.

Las micotoxinas son compuestos cancerígenos altamente tóxicos producidos por el moho, principalmente *Penicillium*, *Asparagillus* y *Fusarium*. Actualmente, alrededor de 400 micotoxinas se han identificado, de las cuales es probable que las aflatoxinas, ocratoxinas, fumonisinas y cearalenona estén involucradas en la inducción de cáncer de mama, hígado, esófago y próstata. Estas pertenecen a los contaminantes más fuertes que aparecen principalmente durante el almacenamiento de numerosos productos alimenticios, más comúnmente en el maíz y el maní (40,53).

Las nitrosaminas son compuestos con fuertes propiedades carcinogénicas, que se encuentran presentes en múltiples productos, sobre todo en carnes en escabeche y pescado ahumado, pero también en cerveza, salsa de soja y otros (40).

El sedentarismo tiene una influencia sobre el riesgo de cáncer debido a su asociación con la obesidad que, a su vez, aumenta los niveles de estrógenos circulantes, andrógenos, insulina y factores de crecimiento similares a la insulina. Estos últimos se asocian con el crecimiento de las células y tumores. Si bien la actividad física parece afectar directa o indirectamente el riesgo de cáncer, aun el conocimiento de esta relación es insuficiente (54,55).

Los agentes infecciosos tienen un rol etiológico en un número importante de enfermedades. Por ejemplo, *Helicobacter Pylori* se asocia con cáncer gástrico, *C. Pneumoniae* con cáncer de pulmón, y *Chlamydia trachomatis* se considera un factor predisponente para el desarrollo de cáncer cervical. En ciertos virus se han documentado propiedades oncogénicas. El virus de Epstein Barr podría asociarse al carcinoma nasofaríngeo y al linfoma de Burkitt, mientras que el virus del papiloma humano se considera la principal causa infecciosa del cáncer cervical. Las infecciones por el virus de la hepatitis B y C aumentan el riesgo de carcinogénesis, particularmente de hepatocarcinoma (40).

2.3. El cáncer de mama

2.3.2. Embriología y anatomía general de la mama

La mama se desarrolla bajo la influencia genética y hormonal de las células precursoras de la piel (ectodermo) durante la cuarta semana de vida embrionaria. Los engrosamientos ectodérmicos, también llamados crestas mamarias, evolucionan en el pecho al nivel del cuarto espacio intercostal y forman una yema mamaria hacia la quinta semana de gestación (Fig. 5A) (56).

Desde la quinta hasta la duodécima semana de gestación, la yema mamaria primaria crece hacia el pecho, formando yemas secundarias y lóbulos mamarios (Fig. 5B-D). El estroma

mamario de fondo (grasa, ligamentos, nervios, arterias, venas y linfáticos) se desarrolla a lo largo de la gestación. Luego de la duodécima semana, las yemas secundarias continúan alargándose y ramificándose, formando una red de conductos mamarios dispuestos radialmente que conectan el pezón en desarrollo (invertido) con los lóbulos mamarios en crecimiento (Fig. 5E) (56).

El pezón generalmente se evierte después del nacimiento debido a la proliferación de glándulas sebáceas lubricantes (de Montgomery) y al desarrollo de tejido eréctil, mientras que la areola circundante aumenta en pigmentación. Después del cese de los efectos de las hormonas maternas tras del nacimiento, los senos se vuelven inactivos hasta el inicio de la pubertad (56).

Con el inicio de la pubertad y el consecuente aumento de los estrógenos circulantes, la mama femenina crece a expensas de la grasa y del tejido conectivo periductal. Con la madurez final, la mama femenina contiene un equilibrio de conductos, tejido estromal fibroglandular y grasa (Figura 5, derecha) (56).

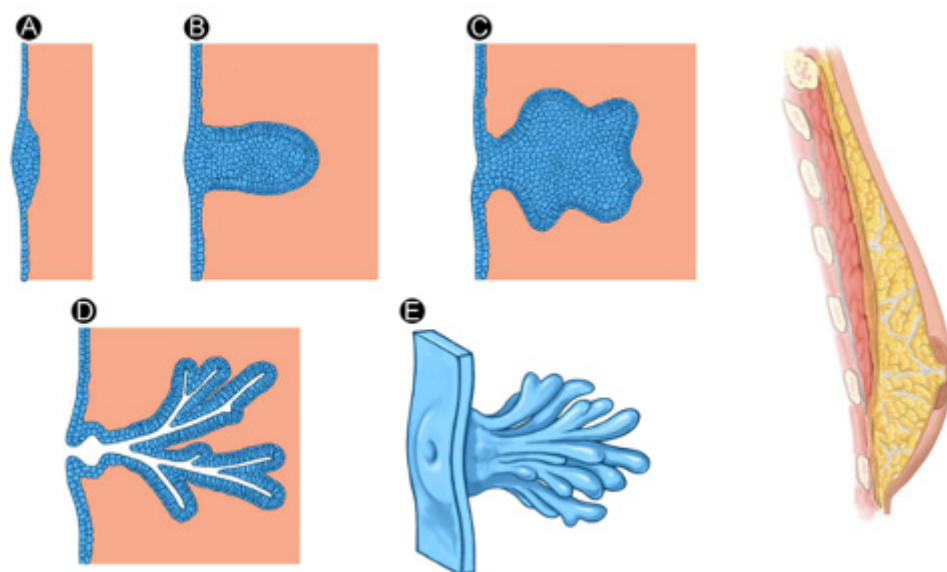


Figura 5. Embriología y anatomía de la mama.

Fuente: Jesinger, R (2014) (56).

Uno o dos años después del inicio de la menstruación ocurre la formación de lóbulos en la mama, momento a partir del cual el desarrollo glandular es variable. De esta forma, se definen los lóbulos tipo 1, 2 y 3, que presentan diferentes características microanatómicas y responden a los niveles variables de estrógeno y progesterona durante el ciclo menstrual (57).

La mama adulta se compone de tres estructuras principales: piel, tejido mamario y tejido subcutáneo, que presenta elementos tanto epiteliales como estromales. Los primeros son conductos ramificados que conectan los lóbulos (las unidades estructurales y funcionales de la mama) con el pezón. El tejido estromal comprende la mayor parte del volumen de la mama y está formado por tejido conectivo adiposo y fibroso (58). El principal suministro de sangre de la mama es otorgado por la arteria mamaria interna. El drenaje linfático se realiza a través de vasos linfáticos superficiales y profundos hacia los ganglios axilares, mamarios internos y claviculares (58).

Durante el desarrollo mamario, el crecimiento y la diferenciación resultan de la interacción entre las hormonas y las células locales, que a su vez están mediadas por ciertos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento transformante y el factor de crecimiento de fibroblastos (59).

Los estrógenos promueven la proliferación del epitelio mamario. El estradiol actúa localmente en la glándula, estimulando la síntesis del ADN y promoviendo la formación de yemas. Estas actividades están mediadas principalmente por un receptor de estrógeno (RE), que activa la transcripción de genes específicos que contienen los elementos de respuesta a los estrógenos (59).

Otra hormona involucrada en el desarrollo normal de la mama es la progesterona, que actúa junto con el estrógeno para regular el desarrollo de la mama a través de su receptor específico en las células epiteliales (59).

El contenido de los RE alfa y receptores específicos de progesterona en las estructuras lobulilares de la mama es directamente proporcional a la tasa de proliferación celular. Los lóbulos tipo 1 tienen un porcentaje más alto de células positivas para RE y receptores de progesterona (RP) que los lóbulos tipo 2 o 3 (57). Estas diferencias pueden tener una implicación en el riesgo de cáncer, ya que la mayor capacidad proliferativa de los lóbulos tipo 1 podría explicar una mayor susceptibilidad de estas estructuras a ser transformadas por carcinógenos (57).

2.3.3. Epidemiología

Tanto mundialmente como en España, el CM se ubica entre los tumores más frecuentemente diagnosticados, junto con el cáncer de pulmón y colon (30). Además de ser el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia, el CM es, mundialmente, la primera causa de muerte por neoplasia maligna entre las mujeres, representando el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de las muertes por cáncer (60).

La incidencia mundial de CM se ha incrementado a lo largo del tiempo, con aumentos anuales del 3,1%, comenzando con 641.000 casos en 1980 y aumentando a más de 1,6 millones en 2010, siendo probable que esta tendencia continúe (61). La carga mundial de cáncer en

las mujeres se encuentra en aumento, independientemente del nivel de ingresos del país, debido al crecimiento de la población y al envejecimiento (61).

En 28 países de la Unión Europea, la incidencia anual estimada de CM ajustada por edad fue de 144,9/100.000 y una mortalidad de 32,9/100.000 (62). En España, la estimación de la prevalencia del CM en el año 2018 fue del 36,2% del total de tumores registrados (30).

La tasa general de mortalidad por CM aumentó en un 0,4% por año desde 1975 a 1989, pero desde entonces ha disminuido rápidamente, para una disminución total del 40% hasta 2017. Como resultado, se evitaron 375,900 muertes por CM en mujeres estadounidenses de 1989 a 2017. Sin embargo, la disminución de la mortalidad por CM se ha desacelerado ligeramente en el período de tiempo más reciente, de una disminución anual del 1,9% durante 1988-2011 al 1,3% durante 2011-2017. La disminución de la mortalidad por CM se ha atribuido tanto a las mejoras en el tratamiento como a la detección más temprana (63).

Según los datos más recientes, las tasas de supervivencia relativa para las mujeres diagnosticadas con CM son del 91% a los 5 años después del diagnóstico, 84% después de 10 años y 80% después de 15 años (63). Como es de esperar, las tasas de supervivencia varían en función del estadio del cáncer al momento del diagnóstico. A los cinco años, las tasas de supervivencia se estiman en 99% para enfermedad localizada, 86% para enfermedad regional y 27% para pacientes diagnosticados con enfermedad metastásica (63,64).

Factores asociados con un aumento en el riesgo

- Envejecimiento

A mayor edad existe un riesgo aumentado de padecer CM. Según datos de Estados Unidos, la probabilidad de que una mujer desarrolle CM en este país durante 2013 y 2015 fue: desde el nacimiento hasta los 49 años, 2,1% (1 de cada 49 mujeres); de 50 a 59 años, 2,4% (1 de cada 42 mujeres); de 60 a 69 años, 3,5% (1 de cada 28 mujeres); mayores de 70 años, 7,0% (1 de cada 14 mujeres); y, desde el nacimiento hasta la muerte, 12,9% (1 de cada 8 mujeres) (31).

- Género

En comparación con los hombres, el CM se presenta con una frecuencia 100 veces mayor (31). La raza blanca también se asocia con un mayor riesgo, aunque es una enfermedad frecuente entre las mujeres de todos los grupos étnicos (31). Se cree que las diferencias étnicas se asocian con el estilo de vida. Pese a que las tasas de cáncer recién diagnosticado son mayores en las mujeres de raza blanca, las mujeres negras presentan

con más frecuencia enfermedades regionales o avanzadas (46% vs. 36%) y tienen una tasa de mortalidad por CM un 41% más alta (65).

- Estrógeno

Tanto los estrógenos endógenos como los exógenos están asociados con el riesgo de CM. El estrógeno endógeno generalmente es producido por el ovario en mujeres premenopáusicas, mientras que las principales fuentes de estrógeno exógeno son los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal (66).

El uso de anticonceptivos orales puede aumentar el riesgo, aunque esta asociación desaparece entre dos y cinco años luego de la interrupción (67). La terapia de reemplazo hormonal implica la administración de estrógenos exógenos u otras hormonas para las mujeres menopáusicas o posmenopáusicas. Se ha observado en estudios longitudinales que su uso puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, aunque este riesgo disminuye luego de dos años de suspenderla (66,67). El reemplazo combinado de estrógeno/progesterona en mujeres con útero intacto aumenta el riesgo de CM (67).

- Historia personal o familiar

El antecedente personal de CM aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo en la mama previamente sana. La incidencia de CM contralateral invasivo es del 4% durante un período de 7,5 años. Asimismo, los antecedentes familiares afectan fundamentalmente a los parientes femeninos de primer grado. Si un pariente de primer grado es afectado por CM, existe casi el doble de riesgo para una mujer de padecerlo, y se triplica si existen dos familiares de primer grado afectados. La edad al momento del diagnóstico del familiar de primer grado también influye en el riesgo. Las mujeres tienen un riesgo tres veces mayor si el familiar de primer grado presentó el tumor antes de los 30 años (RR 3,0; IC del 95%: 1,8-4,9), pero el riesgo es 1,5 veces mayor si el familiar afectado es diagnosticado después de los 60 años (68).

- Factores reproductivos

La menarquía precoz y la menopausia tardía se asocian con un mayor riesgo. Las mujeres que no han tenido hijos tienen un mayor riesgo en comparación con aquellas que han tenido hijos, aunque el efecto de la paridad difiere según la edad del primer parto a término, ya que las mujeres que quedan embarazadas a edades mayores de los 35 años tienen más riesgo.

Esto puede explicarse porque durante y después del embarazo tiene lugar la diferenciación celular completa de la glándula, lo que podría proteger a la mama del desarrollo del CM (69). Hacia el final de la quinta década, las mamas de las mujeres que tuvieron hijos y las nulíparas está compuesta predominantemente por lóbulos tipo 1. Sin embargo,

pese a su similitud, los lóbulos tipo 1 de las mujeres nulíparas tienen un estroma interlobulillar muy activo, mientras que los de las mujeres que han tenido hijos presentan mayor hialinización y signos de una estructura en regresión. Además, las mamas de las mujeres nulíparas tienen una mayor actividad proliferativa en los lóbulos tipo 1. Las células de los lóbulos tipo 1 y tipo 3 en la mama parida se encuentran predominantemente en la fase G_0 , mientras que en los lóbulos tipo 1 de la mama nulípara predominan las células en proliferación y la fracción de células en G_0 es bastante baja. Estas diferencias biológicas pueden proporcionar alguna explicación para la mayor susceptibilidad de la mama de las mujeres nulíparas a desarrollar CM (57,66).

- Estilo de vida

La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Se ha observado que un aumento de peso en la etapa perimenopáusica aumenta el riesgo en la etapa posmenopáusica. Es probable que esto sea secundario a una mayor conversión periférica de los precursores de estrógenos en el tejido adiposo (67). Por el contrario, un aumento del IMC en mujeres premenopáusicas se asocia con un menor riesgo de CM (70).

Existe evidencia de que el riesgo de CM es mayor en mujeres que consumen alcohol, tanto en niveles bajos (1 bebida por día) como altos (más de 3 bebidas por día) en comparación con las abstemias (71). Existe controversia en la asociación entre tabaquismo y CM, algunos estudios sugieren que existe un incremento moderado del riesgo de CM en mujeres fumadoras (72).

- Otros factores

Otros factores incluyen enfermedades benignas de la mama (especialmente aquellas con atipia histológica) y el tejido mamográficamente denso. La densidad mineral ósea también se considera como un factor de riesgo de CM, ya que constituye una exposición a largo plazo a estrógenos (73).

Factores asociados con menor riesgo de CM

La lactancia materna confiere un efecto protector. Se ha estimado que por cada 12 meses de lactancia existe una reducción del 4,3% en el riesgo relativo de CM, sobre todo para los que presentan receptores hormonales negativos. Se postula que esta disminución del riesgo se debe a que la lactancia retrasa el restablecimiento de los ciclos ovulatorios (74).

La actividad física, ligera o de alta intensidad, parece reducir la probabilidad de desarrollar CM, independientemente del estado menopáusico. La pérdida de peso y un patrón dietético con énfasis en la reducción de la ingesta de grasas en mujeres posmenopáusicas puede reducir el riesgo de CM. Las dietas mediterráneas, caracterizadas por el mayor consumo de

alimentos vegetales, pescad y aceite de oliva, podría disminuir el riesgo de cáncer de mama, aunque se necesitan más estudios para corroborarlo. En la Tabla 2 se resumen los factores de riesgo comentados y su riesgo relativo asociado.

Tabla 2. Factores de riesgo frecuentes asociados con el cáncer de mama.

Factor	Riesgo relativo	Parámetros exclusivos
Edad	>10	Más allá de los 50 años.
Menarquía	3	Antes de los 11 años.
Menopausia	2	Después de los 54 años.
Embarazo tardío	3	Primer niño después de los 35 años.
Historia familiar	>2	Familiar de primer grado.
Dieta	1,5	Rica en grasas saturadas.
Alcohol	1,3	Excesivo.
IMC premenopausia	0,7	IMC>35.
IMC postmenopausia	2	IMC>35.
Terapia de reemplazo hormonal	1,35	Más de 10 años.
Radiación ionizante	3	Exposición anormal a edades tempranas.
Área geográfica	5	Naciones desarrolladas.

Fuente: Ullah, M. (2019) (75).

2.3.4. Patogenia

- Teorías sobre el origen del cáncer de mama

Hay dos teorías hipotéticas para explicar la forma en que surge y se desarrolla el CM: la teoría de las células madre y la teoría estocástica (66,76).

La primera teoría sostiene que una única célula madre o progenitora es el origen de todos los subtipos de tumores. Los distintos fenotipos tumorales podrían explicarse, según esta teoría, a través de la presencia de mutaciones genéticas y epigenéticas adquiridas (66,76).

Por otro lado, la teoría estocástica se basa en la variabilidad de la habilidad de las células para proliferar. Sostiene que las mutaciones producidas de manera aleatoria pueden acumularse y transformarse en células cancerígenas (66,76).

Aunque ambas teorías están respaldadas por muchos datos, ninguna puede explicar completamente el origen del cáncer de mama humano (66).

- Genes relacionados con el cáncer de mama

Múltiples genes se han identificado en relación con el cáncer de mama. Las mutaciones y la amplificación anormal de oncogenes y antioncogenes juegan un papel clave en los procesos de iniciación y progresión del tumor (66).

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) es un oncogén importante en el CM y se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12). La proteína HER2 es un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su sobreexpresión se detecta en aproximadamente el 20% de los CM primarios y se asocia con mayor agresividad, proliferación celular y angiogénesis, por todo ello, se asocia con un pronóstico desfavorable (66).

Otros genes relacionados incluyen el gen c-Myc, que codifica la proteína Myc y la familia de genes Ras (H-ras, K-ras y N-ras) (66).

2.3.5. Características clínicas y mamográficas

Una mamografía anormal suele ser la forma de presentación de la mayor parte de las mujeres (77). Otras formas incluyen la presencia de una masa mamaria que no se detecta en la mamografía (enfermedad mamográficamente oculta) o una masa mamaria en el intervalo entre mamografías (cánceres de intervalo) (77,78).

Las características clásicas que definen a una masa mamaria sospechosa de malignidad incluyen una lesión única, dura, inmóvil y con bordes irregulares. Sin embargo, estas características también pueden corresponder a un tumor benigno (78,79).

En la mamografía, existen fundamentalmente dos categorías de hallazgos que sugieren un cáncer de mama: masa de tejido blando o asimetría y microcalcificaciones sospechosas (80). La característica mamográfica más específica de la malignidad es una masa de tejido blando espiculada (Figura 6), que se corresponde en casi el 90% con cáncer invasivo (80).

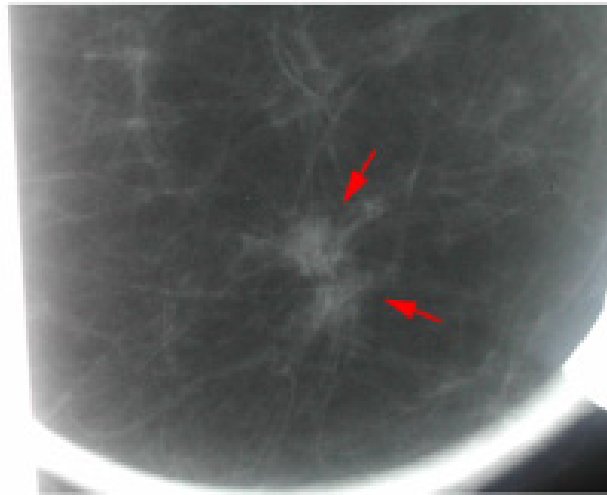


Figura 6. Mamografía que muestra dos masas espiculadas compatibles con carcinoma tubular por histología.

Fuente: Esserman & Joe (2021) (81)

Las microcalcificaciones corresponden a células necróticas que se ubican en el centro de un grupo de células tumorales. Este hallazgo se encuentra presente en el 60% de los cánceres detectados por mamografía. En condiciones normales, es habitual que existan pequeños depósitos de calcio que aparecen en la mamografía como microcalcificaciones individuales de 0,1-1 mm dispersas. Los patrones en los que las calcificaciones se agrupan pueden sugerir la presencia de una neoplasia subyacente (78,80).

También puede presentarse como una enfermedad localmente avanzada que incluye adenopatía axilar, lo que sugiere enfermedad loco regional, o hallazgos en la piel como eritema, engrosamiento o formación de hoyuelos en la piel (piel de naranja), lo que sugiere cáncer de mama inflamatorio. En la enfermedad metastásica, los síntomas dependen de los órganos afectados, siendo los sitios más comunes de afectación el hueso (dolor de espalda o piernas), hígado (dolor abdominal, náuseas, ictericia) y pulmones (tos) (61).

2.3.6. Clasificación histológica y molecular

Los tumores de la mama pueden clasificarse desde un punto de vista histológico y/o molecular (75). La mayor parte de las neoplasias malignas de la mama se originan en elementos epiteliales y se clasifican como carcinomas. Si hay ausencia de invasión del estroma circundante se denomina carcinoma in situ, que puede ser ductal o lobular. Si existe invasión, se denomina carcinoma infiltrante o invasivo, el cual puede dividirse en varios subtipos (61). La clasificación molecular depende de la ausencia o presencia de ciertos receptores, y tiene una importante utilidad pronóstica y terapéutica (61).

2.3.6.1. Clasificación histológica

CARCINOMA IN SITU

El carcinoma in situ puede ser ductal (CDIS) o lobular. Esta definición hace referencia sobre todo al patrón de crecimiento y las características de la lesión, más que a su ubicación anatómica dentro del sistema lobulillar ductal mamario. El CDIS se caracteriza por el desarrollo de células epiteliales dentro del sistema ductal mamario y no invade el estroma circundante (61,82). El diagnóstico de CDIS aumentó notablemente después de la introducción de la mamografía de detección y ahora comprende aproximadamente el 25% de todos los cánceres de mama recién diagnosticados (63).

Según el patrón de crecimiento y sus características histológicas, los CDIS pueden dividirse en cinco tipos principales: comedón, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido (75). Otras variantes menos comunes incluyen el carcinoma adherente, de células en anillo de sello intraductal y el carcinoma quístico del conducto hipersecretor. Existen otros sistemas alternativos para la clasificación de los CDIS que, si bien incorporan otras características, tienen en común el reconocimiento de tres categorías: grado alto, intermedio y bajo (61,82).

Las lesiones de alto grado presentan una alteración en el número de cromosomas, carecen de RE y de receptores de progesterona, tienen una alta tasa de proliferación, sobreexpresión del oncogén HER2, mutaciones en la p53 y angiogénesis en el tejido circundante (82,83).

Las lesiones de bajo grado son diploides, tienen RE y progesterona positivos, una tasa de proliferación baja a nula y tienen anomalías de los oncogenes HER2 o p53 (82,83).

Finalmente, las lesiones categorizadas histológicamente como de grado intermedio tienen características entre las lesiones de alto y bajo grado con respecto a las alteraciones de los marcadores biológicos (82,83).

CARCINOMA INFILTRANTE

Por otro lado, los carcinomas de mama invasivos o infiltrantes se componen de varios subtipos histológicos que se enuncian en la Figura 7 junto con su frecuencia.

FRECUENCIA Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LOS CARCINOMAS DE MAMA INVASIVOS

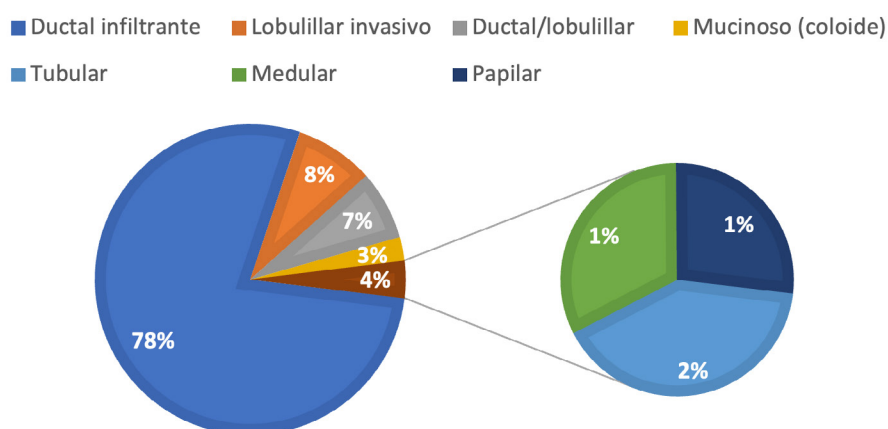


Figura 7. Frecuencia de los subtipos de carcinomas de mama invasivos.

Fuente: Li et al. (2005) (84)

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) también se denomina carcinoma infiltrante de ningún tipo especial o carcinoma infiltrante no especificado de otra manera (NOS). Macroscópicamente, estas lesiones suelen ser masas duras que invaden el tejido circundante de forma desordenada para crear la característica forma estrellada irregular. Microscópicamente, presentan cordones y nidos de células tumorales con diferentes cantidades de formación de glándulas y características citológicas variables. Las células malignas inducen una respuesta fibrosa cuando se infiltran en el parénquima mamario y esta reacción es, en gran parte, responsable de la masa palpable clínica (61,82).

Estos carcinomas se dividen en tres grados teniendo en cuenta ciertas características arquitectónicas y citológicas. El carcinoma bien diferenciado, o de grado 1, tiene células que se infiltran en el estroma como nidos sólidos de glándulas. Presentan núcleos uniformes casi sin evidencia de actividad mitótica. Los tumores moderadamente diferenciados (grado 2) tienen células que se infiltran como nidos sólidos con cierta diferenciación glandular, y presentan una tasa mitótica moderada. Por último, los tumores poco diferenciados (grado 3) se componen de nidos sólidos de células neoplásicas sin evidencia de formación de glándulas. Hay una marcada atipia nuclear y una considerable actividad mitótica (61,82).

2.3.6.2. Clasificación molecular

Los marcadores antes mencionados, como el RE, RP, HER2 se emplean para clasificar los subtipos de CM debido a su utilidad pronóstica y predictiva, especialmente para los carcinomas invasivos (75). La clasificación de los CM según inmunohistoquímica se encuentra en constante revisión (85).

Mediante el uso de técnicas inmunohistoquímicas, se determina la presencia o ausencia de estos receptores, lo que permite clasificar al CM como: luminal A, RE y/o RP positivos y HER2 negativos; luminal B, RE y/o RP positivo y HER2 positivo; enriquecido con HER2, RE y RP negativo, y HER2 positivo; y tipo basal o cáncer de mama triple negativo (RE, RP y HER2 negativo) (75,86). Si además se tiene en cuenta el grado histológico del tumor y el Ki-67 (una proteína nuclear empleada como marcador de proliferación celular) se pueden definir de 5 a 6 subtipos de cáncer mamario con diferencias terapéuticas y pronósticas (Tabla 3).

Los CM triple negativos crecen y se propagan más rápido que el resto de los otros tipos de CM. Los pacientes con tumores con subtipos luminal A y B, y enriquecidos con HER2 son sensibles a los tratamientos dirigidos, mientras que los pacientes con tumores triples negativos muestran un pronóstico precario. El estado de estos marcadores ayuda a determinar qué pacientes probablemente responderán a las terapias dirigidas (como se explica más adelante, tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa para pacientes con RE +/-receptores de progesterona + y trastuzumab o lapatinib para pacientes con HER2/neu) mientras que los pacientes triple negativos reciben quimioterapia e inmunoterapia (62,75,86,87).

Tabla 3. Subtipos moleculares del cáncer de mama y sus principales características

	Luminales		HER2		Triple negativo	
Tipo molecular	Luminal A	Luminal B	Luminal	Enriquecido	No basal like	Basal like
Frecuencia	50%	15%	20%		15%	
RE	+++	++	++	-	-	-
RP	+++ (>20%)	+/-	+/-	-	-	-
HER2	-	-	+++	+++	-	-
Ki67	<14%	14-30%	>14%	Alto	Alto	Alto
Mutaciones	BRCA2		En p53 (40-80%)		En p53 (100%) en BRCA1 85%	
Pronóstico	Bueno	Intermedio	Intermedio	Malo	Malo	
Tratamiento	HT	HT QT	HT QT Herceptin	QT Herceptin	QT Inmunoterapia	
Respuesta a QT	Baja	Intermedia	Alta	Alta	Alta	

Nota: RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia . Fuente: Horvath, E. (2021) (85)

2.3.7. Evaluación y diagnóstico

El diagnóstico de CM se basa en el examen clínico y los métodos por imágenes y se confirma mediante la evaluación patológica que demuestre la presencia de células epiteliales malignas (62,88).

En el caso de un CM temprano, la evaluación diagnóstica se compone de una serie de pasos que se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4. Evaluación diagnóstica del cáncer de mama temprano.

Evaluación del estado general	Anamnesis Estado menopáusico Examen clínico Análisis clínicos: hemograma, función renal, hepática y calcio. Valoración cardiológica en pacientes que recibirán antraciclina o trastuzumab.
Evaluación del tumor primario	Examen físico Mamografía Ultrasonido Resonancia magnética en casos seleccionados Biopsia con determinación de la histología, grado, receptores de estrógeno y progesterona, HER2 y Ki67
Evaluación de ganglios linfáticos regionales	Examen físico Ultrasonido +/- biopsia si hay sospecha
Evaluación de enfermedad metastásica	Examen físico No se recomiendan de forma rutinaria otras pruebas, a menos que haya una gran carga tumoral, biología agresiva o cuando haya síntomas que sugieran metástasis

Fuente: Cardoso et al. (2019) (62)

2.3.8. Estadificación

El CM se clasifica según el sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer y de la Unión Internacional para el Control del Cáncer. En el sistema TNM, a los pacientes se les asigna una etapa clínica (cTNM) antes de la operación. Después de la cirugía, se determina el estadio patológico (pTNM). Para los pacientes que se someten a un tratamiento neoadyuvante, la etapa patológica final se designa con la letra y (ypTNM) (88,89).

El estadio clínico del tumor primario (T) se evalúa mediante un examen clínico y/o imágenes. Si bien la mayoría de los cánceres de mama se asocian con hallazgos mamográficos anormales, es posible que se requiera una ecografía de mama o imágenes de resonancia magnética para evaluar con precisión el tamaño del tumor, particularmente en pacientes que presentan una masa mamaria que no se identifica en la mamografía (62).

El examen microscópico de los ganglios linfáticos regionales (N) extirpados es el método más exacto para evaluar la propagación de la enfermedad a estos ganglios, lo que constituye uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama en la etapa inicial (90).

Los ganglios linfáticos axilares reciben el 85% del drenaje linfático de la mama, el resto drena a los ganglios linfáticos mamarios internos, infraclaviculares y supraclaviculares. La probabilidad de afectación de los ganglios axilares depende del tamaño y la ubicación del tumor, el grado histológico y la presencia de invasión linfática (90).

El examen físico no se considera una herramienta eficaz para su diagnóstico debido que los ganglios metastásicos no suelen ser palpables, y los ganglios reactivos pueden ser confundidos con metástasis. Debido a esto, debe realizarse una estadificación axilar (90,91).

La evaluación de los ganglios linfáticos puede realizarse mediante ecografía axilar con aspiración con aguja fina o biopsia *core*. Esto se realiza fundamentalmente en pacientes que tienen ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos, lo que evita la necesidad de una cirugía más extensa (90–92).

Otra opción es la biopsia de los ganglios linfáticos axilares. Ésta última está indicada, en términos generales, para la mayoría de los pacientes con ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos y no se indica en pacientes con CDIS (92).

Finalmente, para la estadificación es necesario confirmar o descartar la presencia de metástasis (M). La mayor parte de los pacientes con cáncer de mama tienen la enfermedad confinada a la mama (estadio I a II) con escasa afectación ganglionar (menos de tres) (62).

2.3.9. Principios del tratamiento

El CM se trata con un enfoque multidisciplinario que involucra la oncología quirúrgica, oncología radioterápica y oncología médica, que se ha asociado con una reducción de la mortalidad por cáncer de mama (88,93,94). Es de gran importancia informar y hacer partícipe a la mujer que ha recibido el diagnóstico de cáncer de mama, por lo que se recomienda que la información sobre el diagnóstico y las posibilidades de tratamiento siempre se proporcionen de forma completa, comprensible y las veces que sea necesario (62).

Ya que el CDIS y el cáncer de mama invasivo se tratan de manera diferente, a continuación, se exponen los principios básicos de tratamiento.

Enfoque del tratamiento en CDIS

El objetivo de la terapia para CDIS es prevenir el desarrollo de cáncer de mama invasivo. Los enfoques terapéuticos incluyen cirugía, radioterapia y terapia endocrina adyuvante (95).

Los pacientes con diagnóstico de CDIS se someten a un tratamiento local con terapia de conservación de la mama (TCM) o mastectomía. La TCM consiste en una cirugía que conserva la mama, escisión amplia o mastectomía parcial, seguida mayormente por radiación adyuvante (96).

Las mujeres con CDIS son candidatas para la TCM si se pueden lograr márgenes histológicamente negativos con tumorectomía. La presencia de enfermedad multifocal, es decir, dos o más focos contenidos dentro de un área limitada no suele ser una contraindicación de la TCM. Además, es necesario que se logre una resección cosméticamente aceptable en función del tamaño de la mama y del tumor (95).

Generalmente, luego de la TCM sobreviene la radioterapia para erradicar cualquier enfermedad residual oculta. La radioterapia después de la tumorectomía disminuye el riesgo de recurrencias locales invasivas y no invasivas. Aun así, tratar con radioterapia a todas las mujeres que se sometieron a un TCM por CDIS puede resultar excesivo, por lo que su aplicación debe analizarse en cada caso (96).

El estándar de atención para las pacientes que se someten a un TCM es administrar radioterapia adyuvante de toda la mama, generalmente dentro de las ocho semanas posteriores a la cirugía. La radioterapia dosificada convencionalmente consiste en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy durante 4,5 a 5 semanas hasta una dosis total de 45 a 50 Gy, a menudo seguida de un refuerzo en el lecho quirúrgico (97).

La mastectomía resulta curativa en el 98% de las mujeres con CDIS, y la recurrencia es poco frecuente. Generalmente, se realiza una reconstrucción mamaria inmediata. La radioterapia posterior a la mastectomía no suele indicarse de rutina en personas con CDIS, pero puede considerarse si hay márgenes positivos en la investigación histopatológica posquirúrgica (95).

El tratamiento sistémico tiene como objetivo reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en la mama ipsilateral o contralateral. La quimioterapia no se emplea en el tratamiento de estos pacientes debido al bajo riesgo de enfermedad metastásica a distancia y el buen pronóstico general (95).

La terapia endocrina se ofrece a la mayoría de las pacientes con CDIS con receptor hormonal positivo. La decisión de administrar terapia endocrina para reducir el riesgo de cánceres

posteriores depende de la elección de la terapia local y del estado del receptor de hormonas tumorales (98).

Alrededor del 75% de los CDIS tienen RE y de progesterona positivos. El tamoxifeno es uno de los agentes endocrinos empleados para la terapia adyuvante. El inhibidor de la aromatasa anastrozol es una alternativa razonable al tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con CDIS RE-positivo (98).

En los casos de tumores con RE y receptores de progesterona positivo suelen indicarse cinco años de terapia endocrina para el tratamiento y la reducción del riesgo, y la elección de la terapia depende del estado menopáusico de la mujer. En mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno es el agente más empleado. En las mujeres posmenopáusicas, tanto el tamoxifeno como el anastrozol son opciones aceptables (98).

Actualmente, no se aconseja el uso de la terapia dirigida contra HER2 en el CDIS (82).

Enfoque del tratamiento del cáncer de mama invasivo no metastásico recién diagnosticado

El CM localizado puede dividirse en dos categorías: etapa temprana o localmente avanzado, por lo que el enfoque de tratamiento variará si se trata de uno o de otro (62).

En general, las pacientes con CM en estadio temprano se someten a cirugía primaria (tumorectomía o mastectomía) en la mama y los ganglios regionales con radioterapia o sin esta. Después del tratamiento local definitivo, puede recibir terapia sistémica adyuvante, según las características del tumor primario, como el tamaño del tumor, el grado, el número de ganglios linfáticos afectados o el estado de los receptores. En aquellas pacientes que desean TCM, pero no son candidatas en el momento de la presentación, pueden recibir terapia neoadyuvante (62,99).

En estos casos de enfermedad temprana, la terapia adyuvante de elección se determina en función de las características del tumor. Las mujeres con receptores hormonales positivos se benefician del uso de terapia endocrina, mientras que los cánceres positivos para HER2 se benefician del tratamiento dirigido a este receptor. Asimismo, en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos se debe considerar el empleo de quimioterapia si presentan características de alto riesgo como un tumor de alto grado, gran tamaño (≥ 2 cm), ganglios linfáticos afectados y/o alta recurrencia. En ausencia de estas características de alto riesgo, es preferible no administrar quimioterapia (62,99).

Para aquellas pacientes con CM triple negativo en general se administra quimioterapia adyuvante si el tamaño del tumor es $\geq 0,5$ cm. Debido a que estos pacientes no son candidatos para la terapia endocrina o el tratamiento con agentes dirigidos a HER2, la

quimioterapia es la única opción de tratamiento adyuvante, después o antes de la radioterapia (62,99).

Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con un tamaño de tumor mayor a 1 cm generalmente reciben una combinación de quimioterapia más terapia dirigida a HER2 (62,99).

En el caso del cáncer de mama localmente avanzado, la mejor manera de abordarlo es con terapia multimodal que se basa en terapia sistémica y locorregional (62,100).

La mayor parte de los pacientes de este grupo reciben terapia sistémica neoadyuvante con el objetivo de inducir una respuesta tumoral antes de la cirugía y permitir la conservación de la mama. Para la mayor parte de los pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos, se recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante en lugar de terapia endocrina, ya que se asocia con tasas de respuesta más altas en un período de tiempo más corto. Para los pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, un agente dirigido-HER2 (por ejemplo, trastuzumab con o sin pertuzumab) debe ser añadido al régimen de quimioterapia. Para los pacientes con enfermedad con receptor hormonal negativo, HER2 negativo, la terapia neoadyuvante consiste únicamente en quimioterapia. Luego del tratamiento neoadyuvante, todos los pacientes deben someterse a cirugía (62,100).

2.3.10. Quimioterapia en el CM

La quimioterapia hace referencia al uso de preparaciones farmacéuticas para tratar una enfermedad o sus síntomas. Este tratamiento ofrece la posibilidad de mejorar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento y de mejorar los resultados de los pacientes.

Como se mencionó previamente, la quimioterapia en el CM puede implicar el uso de quimioterapia neoadyuvante inicial antes del inicio de la quimioterapia adyuvante posterior a la terapia quirúrgica y/o radioterapia apropiadas (101). En la Tabla 5 se enumeran los fármacos quimioterápicos empleados en la práctica clínica.

Tabla 5. Medicamentos de quimioterapia empleados en el tratamiento del cáncer de mama.

Medicamento	Nombre genérico
Abraxane	Paclitaxel unido a albúmina
Adriamicina, doxil	Doxorrubicina
Paraplatin	Carboplatino
Cytoxan	Ciclofosfamida
Cerubidine, daunoXome	Daunorrubicina
Ellence	Epirubicina
Adrucil	Fluorouracilo (5-fluorouracilo)
Gemzar	Gemcitabina
Halaven	Eribulina
Ixempra	Ixabepilona
Amethopterin, mexate, folex	Metotrexato
Mitomycin	Mutamicina
Novantrone	Mitozantrona
Navelbine	Vinorelbina
Taxol	Paclitaxel
Taxtere	Docetaxel
Thioplex	Tiotepa
Oncovin, Vincasar PES, Vincrex	Vincristina
Xeloda	Capecitabina

Fuente: Fisusi & Akala (2019) (101).

Si bien los regímenes de quimioterapia actuales se dirigen, en su mayoría, específicamente a las células tumorales sin afectar a las células normales, esta terapia no está exenta de acontecimientos adversos (102,103). Según el *National Cancer Institute*, un efecto o evento adverso es “*cualquier signo, síntoma o enfermedad temporal desfavorable y no intencionada asociada con el uso de tratamientos o procedimientos médicos...*” (104). La monitorización y el registro de los eventos adversos durante la quimioterapia debe realizarse de forma rutinaria debido a que influyen en la calidad de vida de los pacientes (105).

2.3.11. Retrasos de administración y reducción de dosis

Los pacientes que recibe tratamientos de quimioterapia experimentan una gran cantidad de efectos adversos derivados de la toxicidad de estos. La neutropenia, plaquetopenia, anemia e infección son los efectos adversos que producen mayor número de retrasos de administración del tratamiento y disminución de la dosis del tratamiento (282).

Cuando un paciente acude a administrarse un ciclo de quimioterapia deben comprobarse sus parámetros analíticos para valorar la idoneidad de su administración. Si existe algún valor que impida la administración del tratamiento, se anula y se recita una nueva fecha en los días posteriores, es lo que se considera retrasar un ciclo de tratamiento. En el siguiente ciclo posterior al retraso el oncólogo puede valorar administrar la dosis inicial o llevar a cabo una disminución de dosis en función del motivo del retraso y del estado general del paciente (283).

Existen numerosos estudios que hablan de la relación entre los retrasos de ciclos de tratamiento y la disminución de la dosis de tratamiento con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de los pacientes con cáncer de mama. Estos estudios mostraron que aquellos pacientes con retrasos en la quimioterapia programada o que recibieron una dosis relativa reducida tenían una probabilidad significativamente menor de estar vivos, con o sin recurrencia de la enfermedad, a los 10 años (284). Por lo tanto, se deben evitar los retrasos y/o reducciones de la quimioterapia siempre que sea posible para lograr el máximo beneficio.

2.4. La calidad asistencial

2.4.1. Definición y dimensiones de la calidad asistencial

No existe un consenso claro sobre la definición de calidad asistencial en los sistemas sanitarios. La variabilidad en las definiciones de calidad asistencial tiene su origen en la relación con los valores de la sociedad del momento histórico en el que se intenta definir. Dependiendo de la estructura disciplinar, la calidad asistencial puede entenderse de diversos modos, utilizando distintos términos, clasificaciones y modelos.

Según la definición de la Real Academia Española de la Lengua (RAE) la calidad es “el conjunto de propiedades inherente a una cosa que permite juzgar su valor, es decir, apreciarla como igual, peor o mejor que las restantes de su misma especie” (106). De esta definición podemos extraer tres características inherentes al concepto de calidad: su relatividad, la comparabilidad intrínseca y la existencia de una norma o estándar con la que cotejarse.

Extrapolar las definiciones de calidad al sector sanitario conlleva realizarse preguntas como ¿cuál es el producto final de la atención?: ¿la mejoría?, ¿la satisfacción del paciente?, ¿la curación? ¿Quién establece cuál es el menor coste posible? ¿Quién determina cuál es el producto final de la atención? ¿el médico? ¿los pacientes? Para establecer una definición de calidad asistencial se requiere un análisis de los componentes de la atención y de las peculiaridades que cada uno de ellos debe contener (107).

En 1980, Donabedian definía la calidad de la atención sanitaria como “aquella clase de atención que se espera pueda proporcionar al paciente el máximo y más completo bienestar, después de haber tomado en cuenta el balance de ganancias y pérdidas esperadas que acompañan al proceso de atención en todas sus partes, es decir, cuanto menos no dañar, hacer el bien e, idealmente realizar el mayor beneficio que sea posible alcanzar en cualquier situación dada” (108).

El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) define la calidad asistencial como “el grado en que los servicios de salud aumentan la probabilidad de obtener los resultados deseados y son al mismo tiempo consistentes con el conocimiento científico actual” (109).

La calidad asistencial es ciertamente una preocupación constante para todos los profesionales involucrados en el proceso de atención sanitaria. Ya sea por motivos éticos, de compromiso profesional, de salud o por la necesidad de dar una respuesta eficaz y eficiente, la calidad es un tema importante y presente en la realidad de todos ellos. Sin embargo, no existe un consenso total en la definición y cada uno de los colectivos profesionales incide en un aspecto diferente a la hora de afrontar la evaluación y mejora de la calidad asistencial.

A lo que si se ha llegado a un consenso es a considerar a Avedis Donabedian como el referente fundamental de la calidad asistencial en el ámbito sanitario. Este autor, adaptó el modelo industrial de inversión-proceso-rendimiento a la realidad sanitaria y afirmó que podemos medir la calidad asistencial evaluando su estructura-proceso-resultado (110). Esta definición del proceso asistencial ha marcado la evolución del concepto y del método a utilizar en términos de calidad en el sector sanitario.

Donabedian define **estructura** (o inversión) como las características de los establecimientos donde se brinda atención y los recursos necesarios para brindar esa atención sanitaria. Esto debe incluir recursos físicos (instalaciones, capital, equipos, medicamentos, etc.), recursos intelectuales (conocimientos médicos y enfermeros, sistemas de información) y recursos humanos (profesionales de la salud). Los **procesos** son la forma de organizar, diseñar y planificar y prestar una determinada asistencia a un paciente. Es más probable obtener un buen resultado si aplicamos todo conocimiento más actual y disponible con la tecnología más adecuada. En el ámbito sanitario la variabilidad de la práctica clínica se intenta homogeneizar mediante protocolos o guías prácticas. Los **resultados** describen el impacto de la asistencia sanitaria

en el estado de salud de los pacientes y las poblaciones, e incluyen criterios de valoración, por ejemplo, mortalidad, morbilidad, hospitalizaciones, discapacidad o calidad de vida, y resultados intermedios, por ejemplo, presión arterial, peso corporal, salud personal, capacidad funcional, etc. Cuando hablamos de resultados es habitual incluir indicadores clínicos, pero también económicos, de satisfacción del paciente y del profesional.

Las dimensiones de la calidad asistencial son aquellos elementos que sumados forman parte de la calidad. Aunque existe acuerdo sobre el carácter multidimensional de la calidad asistencial, no todos los autores sitúan el énfasis en las mismas dimensiones. Con respecto a la calidad, existen una serie de aspectos importantes que constituyen las dimensiones principales de la calidad asistencial (106):

- **Efectividad:** Se refiere a la capacidad de una actividad, procedimiento o servicio para mejorar el estado de salud de un paciente y/o población en condiciones normales de aplicación. Esto significa que se basa en la mejor evidencia científica disponible.
- **Eficiencia:** Entendida como el grado con el que se logra obtener el nivel más alto de calidad con unos recursos determinados.
- **Adecuación:** Es el grado en el que las acciones sanitarias se adecuan a las necesidades del paciente.
- **Calidad científico-técnica:** entendida como las competencias de los diferentes profesionales de la salud para utilizar de forma correcta los conocimientos más actuales y avanzados, así como los recursos necesarios para producir salud y satisfacción en la población atendida.
- **Equidad:** Esto incluye brindar igual atención y cuidado a problemas de salud similares, sin diferencias sociales, económicas, geográficas, culturales o culturales bajo ninguna forma.
- **Atención centrada en la persona:** La atención sanitaria debe ser personalizada, se debe realizar con transparencia y respeto a la dignidad, creencias y valores de la persona.
- **Seguridad del paciente:** se refiere al grado en que la asistencia que se presta está exenta de peligros. Es la capacidad de reducir los riesgos propios de la atención sanitaria y el entorno.
- La seguridad y la atención centrada en el paciente se consideran dos aspectos transversales de la calidad por su relación e impacto en las demás dimensiones.



Figura 8. Dimensiones de la calidad asistencial.

Fuente: Vallejo et al. (2009) (111).

2.4.2. Historia de la calidad asistencial

La historia de la calidad asistencial comienza con estudios dirigidos a regularizar el proceso de la práctica clínica. En Babilonia, en el año 2000 antes de Cristo (a. C.) el Código de Hammurabi regulaba la atención médica y normalizaba pagos que debían aportar los “sanitarios” si devenían malos resultados de sus atenciones. En Egipto existían algunas normas tempranas de práctica médica. En el año 500 a. C. en el tratado de Hipócrates de Cos enumeraba los primeros fundamentos éticos y jurídicos que debían seguir los médicos, y que siguen vigentes en la actualidad. Esencialmente, estos tratados estaban diseñados para estandarizar la práctica clínica. En el año 200 el tratado de Galeno estandarizaba el conocimiento médico de la época. En 1600 Vesalio aúno los conocimientos existentes en el ámbito de la Anatomía Humana (112).

Estos primeros escritos son realizados por epidemiólogos y van orientados a evaluar y conocer los resultados de la atención sanitaria y a realizar una evaluación sistemática de la práctica clínica. La primera evaluación del cuidado de la salud fue realizada en el siglo XVII, por el epidemiólogo W. Petty conocido como el padre de la epidemiología moderna. En su tratado llamado *The Arithmetic Policy of the 17th Century* incluía comparaciones entre dos hospitales de París y Londres, y escribía en sus informes: “Los hospitales de Londres son mejores que los hospitales

de París porque 2 de cada 15 pacientes mueren en los mejores hospitales de París, mientras que 16 de 16 pacientes mueren en las peores condiciones del de Londres” (113).

La mayoría de los autores coinciden en que la figura de la enfermera británica Florence Nightingale y su trabajo en el Hospital Barak durante la Guerra de Crimea (1854) fue uno de los primeros hitos de la calidad en el trabajo en un medio sanitario. Cuando ella y las enfermeras llegaron al hospital, la tasa de mortalidad era del 40 por ciento. Seis meses después de tomar medidas para mejorar la atención como la higiene de instalaciones, la alimentación adecuada, el medio ambiente limpio y los materiales higiénicos se redujo la tasa de mortalidad a un 2%. Nightingale usó estadísticas de mortalidad para cada categoría de enfermedad para mostrar que la atención al paciente en términos de higiene, condiciones sanitarias y cuidado mejoraba los datos de mortalidad. Ella aboga por una enfermería moderna y en su publicación de 1860 “Apuntes de Enfermería”, instauró el primer estándar de la práctica enfermera con respecto a las condiciones estructurales en las que se debía desempeñar la enfermería. (114).

A principio del siglo XX se inició la evaluación sistemática de la calidad de la atención, dando paso a una era en la que convivieron diferentes estrategias y modelos. A nivel cronológico destacan diferentes personas y hechos que tuvieron impacto e influencia sobre la evaluación de la calidad asistencial actual.

El Dr. Ernest Codman era un cirujano del Massachusetts General Hospital que en 1914 perdió su trabajo tratando que la atención a todos los pacientes cumpliera una serie de estándares mínimos. Estos principios crearon el llamado “Programa de Normalización Hospitalaria” y contenían los requisitos mínimos para una atención de alta calidad: calificaciones del personal, calidad y uso de registros clínicos y revisión de la asistencia por colegas (peer review o revisión por pares) del tratamiento. Codman propone que todo hospital debiera realizar un seguimiento de los pacientes tratados durante un tiempo para saber si el tratamiento ha sido efectivo para el paciente y, si no lo ha sido, buscar las razones (115).

Estos primeros años de este siglo se caracterizan por el interés de los profesionales por la calidad de sus trabajos, la preocupación por los resultados obtenidos tras la atención y los problemas para medir los resultados globales en los centros. Un documento de Lee y Jones publicado en los años 30 informaba del coste de la atención médica. Este informe contenía un listado de gastos de las diferentes acciones sanitarias de acuerdo con los cuales se debía evaluar la calidad de la atención proporcionada por los profesionales y los centros. Estos criterios fueron el punto de referencia de la calidad asistencial durante muchos años. Este informe concluye que los criterios de la atención sanitaria de calidad deben ser: que la práctica de la medicina se base en la mayor evidencia posible; que hay que enfatizar la prevención; que se requiere cooperación inteligente entre el paciente y los profesionales; trata a los individuos a los que atiende como un todo; hay una relación estrecha y continua entre médico y

paciente; coordinar todos los servicios médicos; y necesita la aplicación de todos los servicios necesarios de la medicina moderna y científica (116).

Se considera que de 1940 a 1950 fueron unos años de expansión y desarrollo tecnológico y fue la época en que aparecieron los mejores hospitales y servicios tecnológicos sobre todo en Estados Unidos.

Destaca en este período Paul Lembcke, cirujano de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, quien desarrolló “la auditoria médica”, un nuevo método para evaluar la calidad en los hospitales. Lembcke estaba muy interesado en la diferencia de los resultados que observaba en la práctica diaria entre profesionales y buscaba establecer estándares claros para comparar centros y expertos y para recopilar información de manera sistemática (117).

En los años 50 se empezó a dar importancia al programa de acreditación de hospitales. En 1951 ya se revisaban unos 3.000 centros y el programa de acreditación era financiado por la American College Of Surgeons. Fue tal el crecimiento de este proyecto que en 1952 la American College of Surgeons (ACS) crea la Joint Commission on Accreditation of Hospital (JCAH). La JCAH empezó a exigir estándares de calidad a los hospitales y acreditaba a aquellos centros que los cumplían (106).

En 1964 la acreditación de los hospitales se volvió más compleja y requería un número determinado de auditorías y una evaluación de los auditores no sólo de los aspectos estructurales de la institución si no también aspectos modales del desarrollo de las actividades sanitarias. Estas auditorias fueron el origen de las comisiones clínicas.

En el campo de la enfermería destacan los trabajos de Marie Phaneuf. Era profesora de la Universidad Estatal de Wayne en Detroit, Michigan, y comenzó a trabajar en su método de auditoría ya en 1952. Ella inició el desarrollo de su método debido a la creencia de que las enfermeras eran responsables de brindar cuidados de la calidad y, ofreciéndoles un método de auditoría que pudiera utilizarse de manera segura y válida, eran capaces de emitir un juicio sobre la calidad de sus cuidados.

En los años 50, el proceso de atención de enfermería se estaba introduciendo en Estados Unidos como un medio para organizar los cuidados de enfermería. Phaneuf afirmó que uno de sus objetivos era desarrollar una herramienta que ayudara a las enfermeras a conocer este proceso y su aplicación. Además, Phaneuf reconoció la necesidad de valorar la calidad de la atención como un medio para garantizar que los estándares de atención no disminúan a medida que aumentaba la demanda de atención médica. Ella afirmaba que el desafío en el cuidado de la salud era ofrecer atención personalizada a un gran número de personas, combinada con la eficiencia en la utilización de recursos, todo ello sin disminuir la calidad. El objetivo de Phaneuf era desarrollar una herramienta que proporcionara a las enfermeras datos cuantitativos que les ayudaran a obtener recursos en un sistema de salud cambiante (118).

Phaneuf seleccionó las siete funciones de enfermería identificadas en su método de auditoría. Estos son, según Lesnik y Anderson (119):

1. Ejecución e implementación de órdenes médicas.
2. Observación de signos y síntomas.
3. Supervisión del paciente.
4. Supervisión de los participantes de la atención (excepto el médico).
5. Registro y presentación de informes enfermeros.
6. Aplicación y ejecución de procedimientos y técnicas de enfermería
7. Fomento de la salud física y emocional desde la dirección y la docencia.

En todas estas funciones (a excepción de la primera donde las enfermeras dependen de la instrucción de otro profesional de la salud) las enfermeras actúan de forma independiente.

El sistema de auditoría de Phaneuf tiene gran relevancia para la historia de la calidad asistencial en enfermería ya que las funciones que ella describe de la práctica enfermera se desarrollaron hace más de 70 años y fueron propuestas para su uso en un sistema de atención de la salud en el que las organizaciones tenían que demostrar que estaban ofreciendo un “buen” estándar de atención para recibir un certificado para ejercer (120).

En 1966 se publicó el artículo “Evaluating the quality of medical care” de Avedis Donabedian. El autor, reunió toda la bibliografía habida hasta el momento sobre calidad y la clasificó, observando que existía una estructura común que permitía organizar todo el saber que había hasta el momento en torno a la calidad. Ese artículo se considera uno de los más importantes en la historia de la evaluación de la calidad de la asistencia sanitaria e introduce una de las primeras definiciones de proceso asistencial, como un continuo que se disgrega en: estructura, proceso y resultado (121).

Se considera a Donabedian como el autor más importante hasta la fecha en referencia a la calidad asistencial en instituciones sanitarias. Su aportación en la sistematización de conocimientos para mejorar la calidad asistencial ha sido reconocida mundialmente. A lo largo de 11 libros y más de 100 artículos ha definido todos los aspectos de la calidad sanitaria y ha propuesto diferentes modelos para su medición.

En 1972, una enmienda a la Ley de Seguridad Social de Estados Unidos exigió que los hospitales y los centros sanitarios regularan la calidad de la atención ofrecida a los pacientes de Medicare y Medicaid a través de organizaciones de revisión de estándares profesionales (PSRO). Medicare y Medicaid son seguros de salud que brinda cobertura para una amplia gama de servicios en Estados Unidos. La exploración de los diferentes centros la realizaban

comités de auditoría médica con tareas específicas para valorar la atención médica, el perfil profesional o su actividad en comparación con los estándares aceptados por la comunidad médica (122).

Destaca en esta época los trabajos de R. Brook. Este autor realizó varios informes sobre los datos extraídos del seguimiento de los pacientes a largo plazo tras la atención sanitaria. En sus artículos se demostró la baja relación entre el proceso y los resultados de la atención sanitaria (123).

En 1976 se crea en Holanda la Organización Nacional para el control de la calidad (CBO) de los Países Bajos. El origen de esta organización es una reunión donde los profesionales reclaman que la responsabilidad de la calidad asistencial sea de la profesión médica. Estos médicos holandeses emitieron una declaración donde se reconoció que los médicos en los hospitales no podían ejecutar las diversas tareas que conlleva la garantía de calidad formal. De ahí se concluyó que era necesario la creación de una organización de apoyo que ayudaría a los médicos a asumir y cumplir su compromiso con la calidad asistencial. La creación de CBO fue en 1979; su papel se ha ampliado progresivamente para abarcar funciones tales como asistencia técnica, educación y capacitación, investigación y desarrollo, actuando como centro de intercambio de información y proporcionando foros de debate. CBO actuó como modelo a seguir para estructuras similares en otros países de Europa y en otros continentes (124).

En 1977, la OMS y la Asamblea Mundial de la Salud publicaron el informe “Salud para todos en el año 2000” reclamando que la principal meta social de los gobiernos debía consistir en alcanzar para todos los ciudadanos del mundo en el año 2000 un grado de salud que les permitiera llevar una vida social y económica fructífera. Este programa se marcó como objetivo que todos los países deberían crear comisiones para asegurar la calidad de las atenciones a los enfermos en el marco de sus sistemas de prestaciones sanitarias. Concretaba que ese objetivo se alcanzaría si se establecían métodos de control de la calidad de los cuidados prestados a los pacientes, involucrando en esta evaluación a los profesionales sanitarios, e, impartiendo una formación que asegurara y ampliara sus conocimientos en el ámbito de la calidad asistencial (125).

En los años ochenta los programas de calidad se desarrollaban de manera fraccionada, es decir, diferentes profesionales se ocupaban de diferentes aspectos de los programas de calidad. Los órganos de gestión de los hospitales se ocupaban de la gestión de los recursos materiales y personales, los médicos de la revisión de los diferentes casos y los diferentes departamentos realizaban estudios de satisfacción de los pacientes (126).

En 1986 la Joint Commission comenzó a requerir que los centros sanitarios tuvieran programas de calidad de todo el centro y no sólo de servicios específicos.

En España en 1984 se crea la Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA) y en la Ley General de Sanidad 14/1986 en su artículo 46 se especifica que el Sistema Nacional de Salud debe prestar una atención integral procurando altos niveles de calidad debidamente controlados y evaluados.

En EE. UU, en 1980 Paul Ellwood desarrolló un programa de estándares de atención, de diseño de protocolos y de guías de práctica clínica orientados a medir los resultados en términos de salud de la asistencia sanitaria (outcomes management). Ellwood ya trabajaba como asesor de algunos planes políticos de salud, pero fue en la conferencia anual de la Sociedad de Medicina de EE. UU en 1988 cuando solicitó una base de datos nacional que contuviera información y análisis sobre los resultados clínicos, financieros y de salud que calcularan la relación entre las intervenciones sanitarias y los resultados de salud, y también la relación entre los resultados de salud y el coste económico. Argumentó que existía una amplia variabilidad de intervenciones de calidad de diferentes médicos e instituciones de salud, pero los pacientes, las aseguradoras, los legisladores e incluso otros médicos tenían pocas herramientas para evaluar dicha la calidad (127).

La última década del siglo XX es un periodo caracterizado por considerar la calidad como un factor importante de las compañías y está relacionado con demás elementos de la gestión. En esos momentos se empieza a considerar que para alcanzar la calidad hay que tener en cuenta la satisfacción de las necesidades y expectativas de los clientes, de los empleados, de las entidades financiadoras y de la sociedad.

A finales de la década de los ochenta D. Berwick solicitó un cambio de paradigma en la atención médica estadounidense. Hasta el momento esta atención estaba basada en el control de la variabilidad y en la acreditación, Berwick recomendó un cambio hacia una atención médica basada en la cultura de mejora continua de calidad (CMC) o Continuous Quality Improvement, (CQI). Sus ideas se transmitieron a raíz de su artículo titulado “La mejora continua como un ideal en el cuidado de la salud”. En él hablaba del concepto control de calidad total o gestión de calidad total, extrapolado del modelo industrial japonés y que ha sido idealizado como un modelo de cultura, eficiencia y gestión (128). La calidad total se entiende como la inclusión de la calidad en todas las fases del proceso asistencial e implica a todos los profesionales que intervienen en ellas, buscando mejorar el proceso día a día. Los principios de la calidad total son: preocupación por la mejora continua, fomentar la dirección ejemplar, involucrar a todos los profesionales, cambiar la cultura de la organización para introducir y compartir los valores de la preocupación por la mejora, evaluación y planificación de la calidad, rápida circulación de la información, incorporación de la satisfacción del paciente (106).

En estos años continúa desarrollándose el concepto de mejora continua de la calidad. Una de las características más importantes es que su enfoque se dirige hacia toda la organización. Se

entiende por mejora continua de la calidad como “el método necesario para mejorar de forma continua cada proceso de la organización con el objetivo de alcanzar y superar las expectativas y necesidades de los clientes” (126).

Se inicia a finales de los 80 la adaptación de los conceptos y estrategias de la calidad industrial al sector sanitario y ésta se considera una influencia muy importante para el desarrollo de los programas de calidad.

Las primeras experiencias publicadas sobre la mejora continua de la calidad en la industria se le atribuyen a W. Shewhart aplicando el método científico al proceso de control de la calidad y creando su ciclo: especificación-producción-inspección. Posteriormente, W. Edwards Deming modificó el ciclo de Shewhart y creó las siguientes fases: diseñar el producto, fabricarlo, ponerlo en el mercado, probarlo a través de estudios de mercado y luego rediseñar el producto”. La interpretación japonesa de la “rueda de Deming” en las conferencias del Dr. Deming de 1950 y 1951 condujeron a la creación del ciclo plan-do-check-action o PDCA.

Shewhart escribió sobre el PDCA (129):

“Estos tres pasos deben ir en círculo en lugar de en línea recta. Puede ser útil pensar en los tres pasos del proceso de producción en masa como pasos del método científico. En este sentido, la especificación, la producción y la inspección corresponden respectivamente a formular una hipótesis, realizar un experimento y probar la hipótesis. Los tres pasos constituyen un proceso científico dinámico de adquisición de conocimiento”.

Deming concretó las acciones a realizar para gestionar la mejora de la calidad. En ellos destaca la importancia de la dirección de los centros sanitarios ya que considera que son los estamentos de gestión los que tienen la responsabilidad final sobre la calidad. Considera que los principales problemas de calidad son más susceptibles a la mejora si se lideran por la dirección que por los trabajadores. Deming en sus estudios afirma que para alcanzar la calidad se debe dar importancia al proceso continuo de mejora y al análisis estadístico de datos objetivos (130).

En España encontrado a otro defensor de la mejora continua de la calidad, J.M. Juran que escribió su Trilogía de la Calidad en la que defendía que cualquier organización que pretenda realizar una gestión de la calidad tendrá que poner tres procesos en marcha, organización, control y mejora de la calidad (131).

Destacan también en estos años los trabajos de K. Ishikawa y G. Taguchi. Entre sus contribuciones destacan la importancia de la intervención de todos los miembros de la organización, la fuerza de los equipos de trabajo participativos, el fomento de los círculos de calidad, las auditorías, la educación en temas de calidad y la estadística (132).

En los años 2000 y 2001, el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM) publicó dos informes, *To Err is Human* y *Crossing the Quality Chasm*, que pusieron la calidad de la atención sanitaria en el centro de la opinión pública y supuso una demanda de responsabilidad del gobierno estadounidense sobre la profesión sanitaria. *To Err is Human*, informó que decenas de miles de estadounidenses mueren cada año por errores en su atención, y cientos de miles sufren lesiones de diferente gravedad. Quince meses después, el informe *Crossing the Quality Chasm* concluyó que “entre la atención médica que se tenía y la atención que se podría tener no solo había una brecha, sino un abismo”. Los informes del IOM concluyeron que la calidad asistencial debe definirse y medirse y que el personal sanitario debe involucrarse y participar en la mejora de la calidad de la atención (133).

En la 55ª Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2002 la OMS aprobó la resolución WHA55.18, en la que se pedía a los Estados Miembros que prestaran atención a la seguridad de los pacientes y que instauraran los sistemas necesarios para mejorar la seguridad de los pacientes y la calidad de la atención sanitaria. La Asamblea solicitó a la OMS que apoyara a los Estados Miembros en su formulación de políticas relacionadas con la seguridad del paciente. La OMS presentó en 2004 la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente como inicio del proyecto de elaboración de una clasificación internacional para la seguridad del paciente (134).

La Unión Europea (UE), redactó un documento en 2006 subrayando que las instituciones deben regirse por los valores de universalidad, acceso a una atención sanitaria de buena calidad, equidad y solidaridad. Además, este documento especifica que todos los sistemas sanitarios deben centrarse en el paciente y en sus necesidades individuales, y también ser sostenibles desde el punto de vista financiero. Los principios compartidos por las instituciones sanitarias de toda la UE son: la calidad, la seguridad, la atención basada en las pruebas y en la ética, la participación del paciente, el derecho a la reparación, la intimidad y confidencialidad. Concluyen así mismo que los sistemas sanitarios forman parte de la infraestructura social europea. (135)

En España en el año 2003 se aprobó la Ley General de Salud 16/2003, de 28 de mayo, del Sistema Nacional de Salud cuyo objetivo era reforzar los principios de universalidad, equidad, eficiencia y participación social. La transferencia de la asistencia sanitaria gestionada por el Instituto Nacional de la Salud (INSALUD) a las Comunidades Autónomas (CCAA) se inició en 1981 y culminó en el año 2002. A partir de ese momento las CCAA controlaban las competencias en materias de salud pública, planificación sanitaria, y asistencia sanitaria.

La adquisición de competencias por parte de las CCAA fue una manera de aproximar la gestión de la asistencia sanitaria al ciudadano y facilitar así la calidad, equidad y la participación. En ese mismo nivel de actuación la Ley de Cohesión y Calidad del SNS estableció acciones de cooperación y coordinación para garantizar a los ciudadanos el derecho a la protección de la salud, con el objetivo común de garantizar: a) Equidad, basada en el principio de igualdad,

que garantice el acceso a las prestaciones y, el derecho a la protección de la salud en condiciones de igualdad efectiva y posibilite la libre circulación de los ciudadanos en todo el territorio. b) Calidad, que conjugue la incorporación de innovaciones con la seguridad y efectividad de éstas, que oriente los esfuerzos del sistema hacia la anticipación de los problemas de salud o hacia soluciones eficaces cuando éstos aparecen; calidad que evalúe el beneficio de las actuaciones clínicas incorporando sólo aquello que aporte un valor añadido a la mejora de la salud, e implicando a todos los actores del sistema. c) Y, por último, participación de los ciudadanos, tanto en el respeto a la autonomía de sus decisiones individuales como en la consideración de sus expectativas como colectivo de usuarios del sistema sanitario, que permita además el intercambio de conocimientos y experiencias (135).

En la Comunidad Valenciana el traspaso de competencias del INSALUD se realizó en 1987 con el Real Decreto 1612/1987 del 27 de noviembre. En lo que respecta a nuestro ámbito territorial y competencial, en el año 2003 se aprobó la Ley 3/2003, de 6 de febrero, de la Generalitat, de Ordenación Sanitaria de la Comunidad Valenciana, en la que se estableció la organización de los servicios sanitarios públicos; se creó el organismo autónomo Agencia Valenciana de Salud, actualmente extinto tras la aprobación de la Ley 5/2013, de 23 de diciembre, de Medidas Fiscales, de Gestión Administrativa y Financiera, y de Organización de la Generalitat; se definió el Plan de Salud de la Comunidad Valenciana y se hizo efectivo el derecho de participación ciudadana, a través de la constitución del Consejo de Salud de la Comunidad Valenciana.

La ley 10/2014 del 29 de diciembre establece en su artículo 10 que los proveedores de la asistencia sanitaria deberán prestar una atención de calidad centrada en el paciente que tenga en cuenta, entre otros aspectos, la efectividad, eficiencia, accesibilidad, equidad y seguridad. Además, la Conselleria competente en materia de sanidad impulsará la implantación de sistemas de gestión de calidad y seguridad en los centros sanitarios públicos y privados (136).

En el año 2000 se creó el I Plan de Salud de la Comunidad Valenciana 2001-2004 con el objetivo de ser la hoja de ruta de todos los profesionales y gestores en el ámbito de salud (137).

En el IV Plan de Salud 2016-2020 de la Comunidad Valenciana, se establecen acciones e indicadores vinculados a las líneas estratégicas, la innovación, reorientación y reorganización del sistema sanitario, para asegurar la máxima calidad y la satisfacción de los pacientes (138).

En Valencia la instrucción 3/2017 del 30 de enero de 2017 establece la normalización de las funciones de calidad asistencial y seguridad del paciente de los departamentos/centros de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública. Esta instrucción promueve la formación de Unidades Funcionales de Calidad Asistencial y Seguridad del Paciente (UFCASP). Estas unidades están formadas por un grupo multidisciplinar de profesionales que dependen del Consejo de Dirección y que son los encargados de liderar, impulsar y coordinar la Política de

Calidad y Seguridad del paciente en el departamento de salud correspondiente. En cuanto a la instrucción tercera de las líneas estratégicas de actuación de las UFCASP en materia de calidad asistencial, la instrucción 3/2017 establece en su artículo 3 establece la necesidad de incrementar la calidad y seguridad de la atención sanitaria prestada a los ciudadanos de acuerdo con los conocimientos disponibles en cada momento. A su vez, la instrucción 3/2017 detalla en el artículo 9 que las UFCASP deben promover la cultura de buenas prácticas en los servicios sanitarios, incluyendo las recomendaciones de “dejar de hacer” lo no correcto según la evidencia científica e identificar aquellas prácticas locales que aporten los mejores resultados.

Entre las funciones de las UFCASP se encuentran el diseñar y apoyar la implementación, junto al equipo directivo, del Plan de calidad, seguridad del paciente y apoyar la gestión de todos los programas incluidos en el citado Plan. Además, debe normalizar la actividad asistencial mediante la revisión y actualización de protocolos y procedimientos de práctica clínica que faciliten la continuidad de la atención sanitaria y promocionar las buenas prácticas sanitarias que disminuyan la variabilidad asistencial (139).

En cada Departamento de salud se debe elaborar un plan de calidad y seguridad del paciente adaptado a las características concretas y tipología de cada entorno y gestionado por la UFCASP del departamento. El Departamento de Salud de Sagunto ha publicado su plan de calidad 2018-2022 en el que destaca como un problema de salud de su población un incremento importante de las hospitalizaciones y visitas a consultas externas de los pacientes oncológicos. Este mismo plan considera, en un análisis inicial de la situación del departamento, el incremento de los pacientes oncológicos como una amenaza (140).

El Departamento Clínico-Malvarrosa publica en la página web de la Generalitat Valenciana un documento sobre su política de calidad. En él se establecen los aspectos fundamentales para alcanzar los resultados de calidad previstos por el departamento (141).

2.4.3. Evaluación y medición de la calidad asistencial

Evaluar la calidad asistencial es comprobar el grado de aplicación de la atención sanitaria con respecto a un ideal que se considera óptimo o correcto. Es decir, realizar una valoración sobre cómo se están haciendo las cosas y qué resultados estamos obteniendo con relación con lo que cabría esperar en función de los recursos y conocimientos disponibles y de las necesidades y expectativas de los pacientes y la sociedad.

En el entorno sanitario existen varias razones que nos pueden llevar a valorar la calidad asistencial. En primer lugar, por una cuestión de eficiencia económica, ya que el gasto sanitario es alto y conviene comprobar que ese gasto está justificado. En segundo lugar, por una razón científico-técnica, ya que es importante conocer si estamos logrando los resultados que a la

luz de los avances y conocimientos científicos habidos en la materia estarían en nuestras manos conseguir. Y, en tercer lugar, por una cuestión ética, ya que debemos informar y hacer partícipes de las actuaciones y resultados a los pacientes como principales receptores de las decisiones sanitarias y tiene derecho a conocer cómo se están llevando a cabo éstas, entender los riesgos a los que son sometidos y opinar sobre ellos (106).

Los participantes del proceso asistencial son los pacientes, los profesionales sanitarios y la administración. Entre los tres no existe una concepción homogénea de lo que significa la calidad asistencial, por lo que a la hora de hacer evaluaciones de ésta van a ir poniendo el énfasis en aquellos aspectos que para ellos tienen más importancia, como puede las cuestiones científico-técnicas en el caso de los profesionales, la satisfacción en el caso de los pacientes o la eficiencia en el caso de la administración. (142).

Tomando como referencia la estructura descrita por Donabedian, la evaluación de la calidad asistencial puede abordarse desde el punto de vista de los recursos de que disponemos (estructura), del funcionamiento de los procesos asistenciales o desde los resultados que obtenemos (108).

Entendemos por **estructura** al conjunto de medios humanos, materiales, formativos y organizativos de un servicio o institución necesarios para prestar una asistencia en buenas condiciones. Las características estructurales de los centros son imprescindibles para realizar una buena atención e influyen sobre el proceso disminuyendo o ampliando su calidad; aunque unos buenos recursos estructurales no aseguran la excelencia ni del proceso ni del resultado, si establece las condiciones previas necesarias para una adecuada atención. La valoración de la estructura está muy ligada al concepto de *acreditación* entendida ésta como el reconocimiento a una organización por una tercera parte autorizada de la competencia técnica para realizar una determinada función o actividad. Para la acreditación, las organizaciones deben someterse previamente a auditorias, es decir, a un proceso de comprobación, por un agente independiente y externo, del cumplimiento de una serie de estándares o requisitos previamente definidos. Muchos de estos requisitos están relacionados directamente con la estructura y los recursos (143).

Entendemos por **procesos** el conjunto de actividades que realizan los profesionales durante la asistencia al paciente, así como la respuesta e interacción de éste a dichas actividades. En la evaluación de procesos la hipótesis es que, si mejoramos el qué y el cómo se hacen las cosas, se mejorará lo que se consigue, es decir, los resultados asistenciales. Se refiere a las actividades que realizan los profesionales a los pacientes y el nivel de calidad con que lo hacen desde un punto de vista técnico e interpersonal. La evaluación de procesos es la evaluación sanitaria más habitual y la fuente de información más utilizada para su realización son los registros de la historia clínica. En el terreno clínico, una forma especial de evaluación

de procesos es la denominada revisión por pares (*peer review*). Es una inspección o auditoria dirigida por profesionales médicos para valorar según estándares específicos la calidad de la actividad de profesionales homólogos. Esta práctica está muy extendida en algunos países europeos como Holanda o Bélgica y en Reino Unido.

Cuando hablamos de **resultados** en el ámbito sanitario nos referimos a los cambios que se producen en el estado de salud del paciente (mortalidad, curación, supervivencia, etc.) y en su satisfacción con respecto a la atención recibida. Constituye el aspecto más interesante desde el punto de vista de la evaluación sanitaria, aunque presenta dificultades para su evaluación. En unos casos porque la influencia de los servicios sanitarios sobre el estado de salud de las personas no es exclusiva y en ocasiones ni siquiera la más importante y en otros porque los resultados solo se hacen evidentes tras un periodo largo de tiempo y, por último, porque muchos de los resultados asistenciales (calidad de vida, discapacidad, etc.) son difíciles de medir o no disponemos de medidas apropiadas para hacerlo.

Una buena estructura y un buen proceso no siempre aseguran un buen resultado ya que existen factores no controlables por parte de los profesionales, que dependen fundamentalmente del tipo de paciente. En cambio, una mala estructura y un inadecuado proceso si pueden conllevar resultados negativos. La evaluación de la calidad de una organización sanitaria conlleva evaluar las actividades que se realizan integrando los programas de mejora de la calidad y la evaluación del trabajo asistencial. Se hace para ello imprescindible implicar a los profesionales de las organizaciones en el proceso de mejora de la calidad, solicitando su participación, y reconociendo su papel en la mejora de la calidad asistencial (144).

Para comprobar si se realiza una atención sanitaria de calidad es necesario establecer criterios, indicadores y estándares de calidad de todo el proceso asistencial, para proceder a su posterior monitorización y comprobación. La evaluación requiere la formulación de patrones, es decir, condiciones que ha de cumplir la práctica asistencial para considerarla de calidad. Estos patrones constituyen los denominados criterios de evaluación. Un *criterio* de calidad es una condición que debe de cumplir la práctica clínica para ser considerada de calidad. Para que sea considerado un buen criterio debe de ser cuantificable, claro, comprensible, aprobado por la comunidad científica, y participativo, es decir, elaborado junto con los profesionales implicados. Habitualmente se enuncian en positivo y representan aquello que se desea o se propone lograr. Por ejemplo: se realizará toma de constantes en cada turno, se ingresará al paciente cuando presente saturación del 65%, etc. (106).

Un *estándar* hace referencia al grado de cumplimiento exigible a un criterio y se define como el rango en el que resulta aceptable el nivel de calidad. Determina en nivel mínimo que comprometería la calidad y por tanto se utiliza para su comparación. Se establece

en función de la bibliografía sobre el tema, la opinión de expertos o el histórico de los centros (112).

Un *indicador* es la expresión de la medida de un suceso y está basado en el cumplimiento o no de un criterio de calidad previamente definido. Un indicador es una variable que permite conocer cierta situación y medir el grado o nivel con que ésta se manifiesta, de manera que resulte útil para evaluar cambios en el tiempo y hacer comparaciones del resultado en los procesos de mejora (145).

Un indicador no es una medida directa de la calidad, sino una señal que identifica los puntos de actuación específica dentro de una organización que debería ser objeto de una revisión más intensa. Un indicador es un instrumento de screening y como tal debe reunir las condiciones de validez, especificidad y sensibilidad además de ser realista, fiable, aceptable y medible (143).

López y Gadea (146) asignan las siguientes características a los indicadores:

- Pertinencia. El indicador deberá ser adecuado para poder medir los procesos o actividades a lo largo del tiempo.
- Objetividad. A partir de los datos proporcionados por las variables analizadas, estas deben aportar unos resultados, que no ofrezcan dudas y sean objetivos.
- Unívoco. La variación de los resultados proporcionados por los indicadores no puede dar lugar a criterios o interpretaciones erróneas.
- Sensibilidad. Buscar un sistema fiable de medida del indicador, que detecte variaciones pequeñas del mismo.
- Precisión. Perseguir márgenes de error de los indicadores, que estén dentro de rangos tolerables
- Fidelidad. Las propiedades de los indicadores, si están correctamente seleccionadas, deberán permanecer estables a lo largo del tiempo
- Accesibilidad. Una característica fundamental de los indicadores es que puedan obtenerse de forma asequible, su interpretación y cálculo deben ser sencillos y amables al usuario

Para la construcción de un indicador con las características anteriormente comentadas pueden utilizarse los siete puntos definidos por Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO): definición de términos (explicar lo que quiere decir cada uno de los términos que se empleen en su descripción), tipo de indicador (de estructura, proceso o resultado; además si está previsto que se mida como proporción o tasa, media o si es un indicador centinela), fundamento (descripción de por qué se quiere medir), población a la

que se aplica (unidad de estudio), fuente de datos (de dónde provienen los datos), factores subyacentes (relacionados con el paciente y/o los ajenos a este y por lo tanto atribuibles a los profesionales y a la organización) y bases de datos (comprobar validez) (143).

Los indicadores, en función del ámbito de evaluación, pueden ser:

- Indicadores de estructura: se refieren a aspectos relacionados con la estructura arquitectónica, sistema organizativo, aparatos y dotación de personal. Evalúa los recursos físicos y humanos y la forma en que están organizados, como la existencia de protocolos, número de guías de práctica clínica, la existencia de procesos de normalización/certificación, porcentaje de pacientes con planes de cuidados, número de unidades clínicas constituidas, existencia del triaje en urgencias, etc.
- Indicadores de proceso: miden la actividad desarrollada de forma directa o indirecta, debe incluir criterios de adecuación consensuados o basados en la evidencia científica disponible. Por ejemplo, porcentaje de pacientes con adecuada preparación intestinal en cirugía colorrectal, valoración funcional del paciente al ingreso, etc.
- Indicadores de resultado: miden si hemos conseguido o no lo que pretendíamos con las actividades realizadas durante el proceso. Son, por ejemplo, hospitalización, visitas a urgencias o mortalidad.

Se han ido desarrollando una serie de enfoques para ayudar a la comprensión, medición y control de la calidad asistencial. Uno de los principales enfoques, es el desarrollo de indicadores para la monitorización de la calidad de atención, con el objetivo de comparar instituciones, servicios e identificar oportunidades de mejora y evaluar el impacto de las intervenciones (147).

2.4.4. La calidad asistencial en oncología

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) ha definido los servicios de oncología como “unidades asistenciales en la que bajo la responsabilidad de un médico especialista en Oncología Médica se establecen estrategias multidisciplinares y se realiza prevención, tratamiento, seguimiento y asesoramiento genético oncológico de pacientes y familiares así como el estudio diagnóstico tumoral y de extensión, tratamiento, paliación, y seguimiento de pacientes con neoplasia siendo de su especial competencia la aplicación de los tratamientos médicos antitumorales de cualquier tipo” (154).

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) inició en el año 2000, la Iniciativa Nacional sobre la Calidad de la Atención del Cáncer (NCCQ) con los objetivos de desarrollar medidas potenciales de la calidad de la atención del paciente para dos cánceres comunes (cáncer de mama y colorrectal), determinar la práctica más adecuada para estas dos enfer-

medades y diseñar e implementar la primera fase de un prototipo de monitorización de la calidad asistencial.

El equipo del proyecto NICCQ diseñó medidas de calidad para el cáncer de mama y el cáncer colorrectal mediante la revisión de la literatura científica y las pautas para la atención pertinentes para el año 1998, año en que los pacientes incluidos recibieron un primer diagnóstico de cáncer. Estas medidas estaban organizadas en 7 dominios:

Tabla 6. Dominios para clasificar las medidas de calidad de la atención del paciente con cáncer.

Dominio de medida de calidad	Definición
Diagnóstico y estadificación	La selección y aplicación adecuada por parte de los oncólogos de las pruebas de diagnóstico y la interpretación para maximizar la probabilidad de un diagnóstico y etapa precisos.
Manejo terapéutico inicial	La selección y aplicación adecuada por parte del personal sanitario de tratamientos clínicos que optimicen los resultados de la atención.
Manejo de la toxicidad del tratamiento	La selección y aplicación adecuada por parte del personal sanitario de procesos de atención basados en la evidencia que minimicen la probabilidad de efectos adversos relacionados con los tratamientos.
Referencias y coordinación de la atención	El arreglo por parte del personal sanitario de referencias apropiadas y el intercambio oportuno de información entre los profesionales involucrados en el cuidado del paciente.
Apoyo psicosocial	El paciente informa que los profesionales sanitarios estaban al tanto de las necesidades emocionales, sociales o financieras significativas del paciente y que se le brindó la asistencia o derivación adecuada.
Preferencias del paciente e inclusión en la toma de decisiones	El paciente informa que los sanitarios respetaron las elecciones del paciente sobre la atención e involucraron al paciente siempre que fue posible en la elección de pruebas y tratamientos.
Vigilancia después de la terapia inicial	La selección y aplicación adecuada por parte de los oncólogos de las pruebas de diagnóstico para detectar la recurrencia de la enfermedad o las complicaciones tardías del tratamiento

Fuente: Schneider et al. (2004) (155).

En 2006 la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) junto con la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), elaboraron un documento donde consensuaban la calidad asistencial de los pacientes oncológicos. Los puntos importantes de este documento son (156):

- **Información accesible.** Los pacientes deben recibir información completa sobre su enfermedad y posibles intervenciones; y debe conocer los riesgos y beneficios con relación a las opciones de tratamiento antes de iniciar el mismo.
- **Confidencialidad.** El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes es confidencial y éste es un derecho que debe de ser asegurado y respetado. Si los datos de los pacientes son necesarios para realizar una investigación, el paciente debe de consentir por escrito si desea participar o no.
- **Historia clínica accesible.** Los pacientes pueden acceder a su propia historia clínica cuando lo consideren y se deben habilitar mecanismos para obtener estas historias clínicas cuando lo requiera. Además, los profesionales sanitarios deben poder explicarles el contenido de estas.
- **Igualdad.** La atención oncológica se debe ofrecer sin discriminación de género, raza, religión, nacionalidad o discapacidad.
- **Elección y consentimiento.** Los pacientes deben ser informados y motivados a participar en el proceso de toma de decisiones acerca de su tratamiento y el equipo sanitario debe respetar sus decisiones.
- **Atención multidisciplinar.** El paciente debe recibir asistencia por parte todo el equipo de profesionales que forman la unidad de oncología donde es atendido, esto debe de incluir: médicos oncólogos, enfermeras, cirujanos, radioterapeutas, expertos en cuidados paliativos, así como, trabajadores sociales, fisioterapeutas, nutricionistas y disponer, si lo necesita, de asistencia psicológica.
- **Innovación.** Los pacientes deben de disponer de acceso a tratamientos innovadores y poder participar en ensayos clínicos.
- **Seguimiento.** Una vez superado el proceso de tratamiento de la enfermedad, debe disponer un seguimiento a largo plazo según se establezcan en las guías correspondientes.

En el seno de la Estrategia en Cáncer del SNS la SEOM ha desarrollado el proyecto Recursos y Calidad en Oncología Médica (RECALOM), que tiene como objetivos: elaborar un análisis de la asistencia oncológica en España y desarrollar, basándose en el análisis anterior, propuestas de políticas de mejora de la calidad y eficiencia en la atención al paciente con cáncer en el SNS (Sistema Nacional de Salud) (154). Este informe recoge múltiples indicadores de calidad asistencial oncológica centrados en el cálculo del tiempo entre procesos (tiempo entre biopsia diagnóstica e informe de anatomía patológica, tiempos entre diagnóstico y primer tratamiento, etc.) y en la satisfacción del paciente. También utiliza para la comparación de la calidad entre centros oncológicos, indicadores de resultado, entre los que destacan mortalidad ajustada por riesgo, índice de estancia media ajustada por complejidad, porcentaje de úlceras por presión y reingresos.

El grupo de trabajo de la EUSOMA (Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama) afirma que “los indicadores de calidad de cáncer de mama proporcionan un conjunto de métricas que permiten a los centros seguir a los pacientes a lo largo del tiempo de manera estandarizada y reconocer fácilmente cuándo se requiere atención para mejorar áreas particulares de la prestación de atención médica” (157).

Estos deben ser explicados en documentos de calidad para la estandarización de la atención como vías clínicas o procesos integrales de atención del cáncer de mama elaborados por instituciones oficiales (158).

Numerosas autoridades han sugerido sus propios conjuntos de indicadores de calidad para establecer la evaluación de la gestión de calidad del cáncer de mama, pero no se ha llegado a ningún acuerdo. Por ejemplo, en Europa, EUSOMA ha publicado una compilación de indicadores de calidad que podrían adoptar los centros de mama para proporcionar auditoría estandarizada de calidad y para establecer un estándar de asistencia mínima aceptable (159)

En España, las unidades oncológicas de cáncer de mama varían entre las 16 comunidades autónomas. En todas ellas se respetan los servicios básicos, pero establecen planes de salud específicos y adaptan los recursos a las necesidades de la población asignada (160). Cada comunidad autónoma dispone de su propio documento de calidad asistencial (vías clínicas o procesos integrados de atención al cáncer de mama). Son documentos de calidad desplegados para gestionar y estandarizar la atención del cáncer de mama para un grupo bien definido de pacientes durante un período de tiempo y establecer criterios estructurados para garantizar la calidad de la atención. La variabilidad de este tipo de documentos dificulta la comparación de resultados entre poblaciones u hospitales. Tampoco existe obligación legal ni incentivos para reportar la gestión asistencial del cáncer de mama en salud pública. Por lo tanto, el análisis de datos de calidad de atención de cáncer de mama es heterogéneo (161).

La Comunidad Valenciana (CV) desarrolló la “Estrategia contra el cáncer de la CV.2019-2022”. Este documento persigue el mejorar e incorporar nuevas acciones con el objetivo de disminuir la incidencia y la mortalidad del cáncer de la CV, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad. Para eso fija 6 líneas estratégicas con 52 objetivos y 140 acciones concretas.

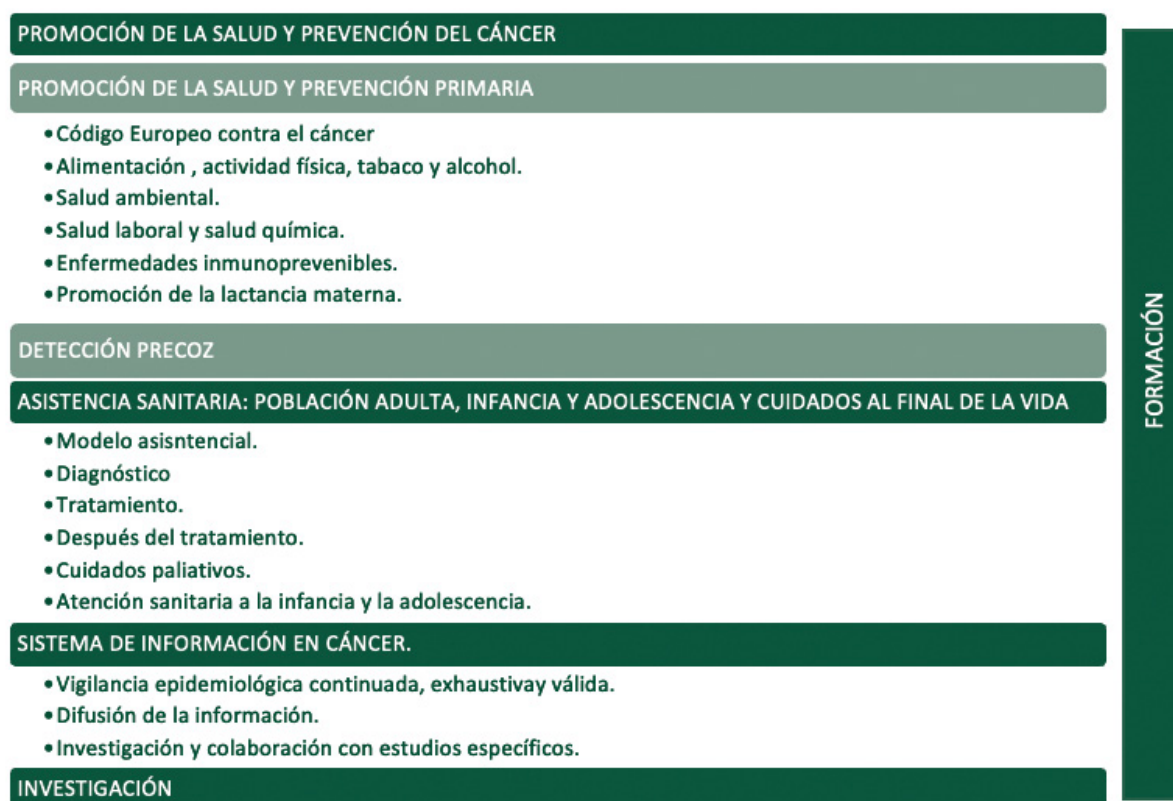


Figura 9. Líneas de actuación de la Estrategia contra el cáncer de la Comunidad Valenciana.2019-2022

Fuente: Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana 2019-2020 (162).

En esta estrategia (Figura 9) se enfatiza sobre la repercusión de la organización multidisciplinaria de la atención oncológica sobre la calidad asistencial y sobre mejores resultados clínicos. Otro aspecto importante a la hora de asegurar la calidad asistencial es la coordinación asistencial de la circulación de pacientes entre niveles asistenciales (atención primaria y hospital, entre hospitales en la red asistencial y con la atención socio sanitaria), así como el tipo de atención a los pacientes después del tratamiento. La Estrategia está basada en estos aspectos ya que se han consolidado en el ámbito europeo como esenciales para una atención oncológica de elevada calidad (162).

Dentro de las 6 líneas de actuación que describe la “Estrategia contra el cáncer de la CV” destaca la de dedicada a la asistencia sanitaria. En esta línea estratégica describe los objetivos a alcanzar en las etapas de diagnóstico, tratamiento, después del tratamiento y cuidados paliativos. En la parte dedicada al tratamiento establece la acción de “identificar adecuadamente el proceso asistencial oncológico en todas sus fases”, “determinar la toxicidad del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del cáncer en función de lo observado en la práctica clínica”, “potenciar el papel de la enfermería en el cuidado de personas con cáncer” y “promover la continuidad asistencial de las personas con cáncer “.

La Universidad de los Pacientes es una universidad específica y monográfica dedicada a pacientes, familiares, voluntarios, cuidadores, y ciudadanos en general, interesados en temas de salud y sanidad. Tiene como objetivo la promoción de la modernización y la mejora de la calidad de la atención sanitaria. Esta Universidad realizó en el año 2008 un estudio cualitativo que valoraba la Calidad Asistencial Oncológica en España, cuyos objetivos fueron: valorar la accesibilidad de los pacientes oncológicos a las fases de detección, tratamiento y diagnóstico; evaluar la aplicación e incorporación de nuevos fármacos y tratamientos; conocer la disponibilidad de equipos multidisciplinarios con una atención centrada en el paciente; comprobar la participación activa del paciente en su plan terapéutico con la toma de decisiones compartidas; identificar barreras estructurales, de equipamiento, accesibilidad y organización en la atención al paciente y detectar los problemas urgentes según las distintas Comunidades Autónomas (163).

Los pacientes valoran como algo muy importante la relación con los profesionales de salud durante su proceso, y manifiestan que existen dificultades para identificar a un profesional referente durante su proceso, lo cual genera desconfianza e incertidumbre en el plan de tratamientos y dificulta el desarrollo de un rol activo por parte del paciente.

Los pacientes destacan el papel de enfermería en el proceso de diagnóstico y durante el tratamiento. Los pacientes reclaman mayor tiempo para la visita con los profesionales y, plantean, que un modelo basado en enfermería podría contribuir a resolverlo, aportando además información y orientación (163).

2.4.5. La calidad asistencial en enfermería

Las enfermeras son el colectivo profesional que mayor implicación sostienen en los procesos asistenciales, lo que permite que estos profesionales, por su mayor cercanía con los pacientes, tengan un rol relevante en la seguridad de éstos y en la calidad asistencial (164).

En el origen de los estudios sobre la calidad de los cuidados de enfermería el objetivo era evaluar o controlar dicha calidad. Desde esta perspectiva del control, destaca en la evaluación de la calidad de los cuidados de enfermería Florence Nightingale. Como pionera de la enfermería moderna realizó una serie de informes sobre la calidad asistencial de los hospitales militares británicos.

Desde Florence Nightingale hasta la actualidad, las enfermeras no han cesado en su preocupación por ofrecer unos cuidados de calidad que puedan ser evaluados y comparados, para así demostrar su contribución a la salud y bienestar de las personas (165).

Se considera que los primeros estudios sobre la calidad de los cuidados de enfermería los firmaron Reiter y Kaskosh en 1950. Estos autores elaboraron una herramienta permitían medir

el grado de calidad alcanzado por el cuidado de enfermería. Su instrumento delimitaba 12 componentes de los cuidados de enfermería que permitían realizar una evaluación cuantitativa de la calidad. Los resultados se enmarcaban en una escala de valoración con 6 categorías que iban desde “ideal” a “peligroso”. También definieron criterios para evaluar indirectamente la calidad de los cuidados (tareas administrativas, relaciones entre los diferentes miembros del equipo asistencial, etc.). Estos son los primeros documentos donde se relaciona la práctica enfermera con instrumentos de medida de la calidad de los cuidados (166).

A partir de estos primeros estudios y en la década de los sesenta y setenta numerosos autores elaboraron métodos para evaluar la calidad de los cuidados de enfermería. En 1970 M.A. Dunn, desarrolló un método de observación y de evaluación de la calidad de los cuidados que consistía en la monitorización de técnicas y procedimientos muy concretos. Dunn redactó para cada uno de los procedimientos una lista de acciones intermedias, y el observador externo tenía que marcar en la lista si las acciones se realizaban o no. La evaluación se realizaba mediante la observación directa cuando la enfermera llevaba a cabo uno de los procedimientos descritos (167).

La Comisión de los Servicios Administrativos de los Hospitales (CASH) de California diseñó un método para evaluar la calidad de los cuidados de enfermería. Se diseñaron 3 cuestionarios, con un total de 55 criterios que pretendía explorar el entorno inmediato del paciente, la documentación de cuidados y la organización de la unidad de enfermería. El objetivo principal fue proporcionar a las enfermeras una herramienta para detectar los errores de cuidados mediante una supervisión regular del paciente, de su entorno inmediato y de la documentación de cuidado. Ese cuestionario posteriormente era analizado para valorar la calidad del cuidado enfermero (168).

En la evaluación del cuidado enfermero destacan los trabajos de María Phaneuf y su Nursing Audit. Este método media la calidad de los cuidados en función de la evaluación de la documentación de cuidados de los enfermos que se habían dado de alta. Las ventajas de este método fueron la posibilidad de utilizar un número importante de casos comparables con el análisis estadístico de los resultados y la objetividad. Como inconvenientes, la documentación no siempre contemplaba los datos necesarios para la evaluación y muchas veces los registros eran incompletos. En este método también quedó demostrado que la evaluación de la documentación de las historias de los pacientes muestra una parte importante de la calidad de los cuidados que ha recibido el paciente (169).

R.C. Jelinek y sus colaboradores elaboraron el método Rush Medicus para evaluar la calidad de los cuidados de enfermería. Este método está basado en las orientaciones de estructura, proceso y resultado. En él se utilizaba una escala con 340 criterios para categorizar a los pacientes. Estas categorías determinaban los niveles de dependencia de los pacientes y las

cargas de trabajo de enfermería. Es un método que a pesar de explorar la esencia misma del trabajo enfermero, al estar basado solamente en la orientación de proceso se limita a explorar la ejecución de tareas de enfermería aportando poca información sobre la calidad de dichas tareas (165).

En 1976 la Asociación Americana de Enfermería (ANA) propuso un nuevo modelo de garantía de calidad que constaba de una serie de recomendaciones sobre la evaluación de la calidad de los cuidados. El modelo estaba constituido según las siguientes pautas (170):

1. Decidir qué quieres evaluar.
2. Decidir qué enfoque se utilizará para la evaluación: estructura, proceso o resultado.
3. Seleccionar el método de evaluación aplicando los siguientes criterios: observación directa del paciente, personal de enfermería, literatura y si será retrospectivo, prospectivo o paralelo.
4. Analizar los resultados de la evaluación e identificar las fortalezas y debilidades.
5. Identifica diferentes actividades que te permitan reforzar lo positivo y contrarrestar lo negativo.
6. Seleccionar la opción estratégica adecuada.
7. Aplicar el plan.

En la década de 1980, comienzan a ser importantes las aportaciones realizadas por las enfermeras de Canadá en cuanto a la evaluación de los cuidados de enfermería. La orden de enfermeras de Québec encargó a la enfermera Monique Chagnon elaborar un instrumento para evaluar los resultados de los cuidados de enfermería. La autora, utilizando el modelo de Dorotea Orem diseñar una herramienta para evaluar la educación sanitaria de los enfermos a los que se les practicaba una cirugía abdominal mayor, visto a las 48h y en el día anterior al alta; a la madre primípara y al recién nacido; al enfermo portador de colostomía y al niño hospitalizado por dificultades respiratorias. Su método llamado MAQSI (Método de Evaluación de la Calidad de Enfermería) es actualmente altamente confiable y está validado (171).

En España, en la década de los ochenta las enfermeras empiezan a asumir las responsabilidades acerca de la evaluación de la calidad de los cuidados de enfermería. Bellvitge fue uno de los primeros hospitales en implantar un programa asistencial de alta calidad basado en un enfoque holístico o global de la calidad (172) En este programa utiliza indicadores de calidad que identifican los aspectos relevantes de la atención. Los indicadores no son una medida de calidad en sí mismos, pero sí una medida cuantitativa que se puede utilizar como guía para la monitorización de aspectos específicos de los cuidados (165).

En 1994, la Asociación Norteamericana de Enfermería lanzó la *Iniciativa de Calidad y Seguridad del Paciente* y financió una serie de estudios piloto en Estados Unidos para evaluar los vínculos entre el personal de enfermería y la calidad de la atención. ANA realizó un gran esfuerzo de investigación para identificar y desarrollar indicadores que reflejaran la contribución de la atención de enfermería en los resultados de los pacientes. Inicialmente se identificaron múltiples indicadores de calidad, pero tras varios estudios de valoración de su efectividad se optó finalmente por adoptar un conjunto de 10 indicadores para usar en la evaluación de la calidad de la atención al paciente. Estos indicadores fueron: horas de enfermería, combinación de habilidades enfermeras, satisfacción de enfermería, úlceras por presión, caídas, satisfacción con el manejo del dolor, satisfacción con la educación sanitaria, satisfacción con la atención sanitaria en general, satisfacción con los cuidados de enfermería e infecciones nosocomiales (173).

Desde el inicio de la *Iniciativa de Calidad y Seguridad del Paciente de Enfermería*, ANA también reconoció la necesidad de identificar indicadores sensibles a la enfermería (ISE) de la atención brindada en entornos distintos a la atención aguda. En 1998, comenzó a trabajar un comité asesor encargado de la identificación de indicadores de atención no aguda. En febrero de 2000, se nombraron 10 indicadores. Las principales categorías de esos 10 indicadores identificados son: gravedad de los síntomas, alianza terapéutica, uso de los servicios, factores de protección, nivel de función y satisfacción del paciente (174).

En 1998, la Asociación Norteamericana de enfermería creó la Base de Datos Nacional de Indicadores de Calidad de Enfermería (NDNQI por sus siglas en inglés) para poder seguir recopilando datos y desarrollando aún más los factores que influyen en la calidad de la atención de enfermería. NDNQI es una base de datos relacional portátil y ampliable, diseñada para ser un almacén de datos de indicadores. El desarrollo de NDNQI ha incluido el desarrollo de formularios y software estandarizados para el envío de datos y el establecimiento de políticas para su uso, así como políticas relacionadas con la confidencialidad y la transferencia de datos (175).

La NDNQI incluyó seis de los diez indicadores originales respaldados por ANA, desarrollando un total de 14 indicadores de calidad del cuidado enfermero.

Tabla 7. Indicadores de calidad asistencial de la NDNQI.

Indicador	Subindicador	Medidas
1. Horas de enfermería por día del paciente.	a. Enfermeras registradas (RN). b. Enfermeras prácticos/vocacionales con licencia (LPN/LVN). c. Personal de asistencia sin licencia (PAU).	Estructura.
2. Caídas del paciente.		Proceso y Resultado.
3. Caídas del paciente con lesión.	a. Nivel de lesión.	Proceso y Resultado.
4. Evaluación, intervención y reevaluación del dolor pediátrico.		Proceso.
5. Tasa de infiltración intravenosa periférica pediátrica.		Resultado.
6. Prevalencia de úlceras por presión.	a. Adquirido por la comunidad. b. Adquirido en el hospital. c. Adquirido por la unidad.	Proceso y Resultado.
7. Tasa de agresión física/sexual psiquiátrica.		Resultado.
8. Prevalencia de restricción.		Resultado.
9. Educación/Certificación de las enfermeras registradas.		Estructura.
10. Encuesta de satisfacción de enfermeras registradas.	a. Escalas de Satisfacción Laboral. b. Escalas de Satisfacción Laboral – Forma Corta c. Escala de entorno de práctica (PES).	Proceso y Resultado.
11. Combinación de habilidades: Porcentaje del total de horas de enfermería proporcionadas.	a. RN b. LPN/LVN c. PAU	Estructura.
12. Rotación voluntaria de enfermeras.		Estructura.
13. Tasa de vacante de enfermera.		Estructura.
14. Infecciones Nosocomiales a. Infección del tracto urinario (ITU) asociada a catéter urinario. b. Infección del torrente sanguíneo asociada al catéter central (CABSI). c. Neumonía asociada al ventilador (NAV).		Resultado.

Fuente: Montalvo (2007) (174).

El Foro Nacional de Calidad (NQF) es una organización sin ánimo de lucro que trabaja para catalizar mejoras en la atención sanitaria. El NQF fue creado en Estados unidos en 1999 por una coalición de los líderes de los sectores público y privado después de que la comisión sobre Protección al Consumidor y Calidad en la Industria de la Salud concluyera que se necesitaba una organización para promover y garantizar la protección de los pacientes, y la calidad de la atención sanitaria a través de la medición y los informes públicos (175).

En octubre de 2004 el NQF desarrolló un informe sobre los estándares para el cuidado de enfermería (Tabla 8). Estos estándares de consenso voluntario son una recopilación de objetivos de resultados del paciente, intervenciones de enfermería e indicadores. Vistos en conjunto, son una forma de evaluar la calidad de la contribución de las enfermeras a la atención hospitalaria para pacientes hospitalizados y permiten a los gestores de centros sanitarios identificar resultados críticos y fomentar la mejora continua de los procesos de atención que están directamente influenciados por el personal de enfermería.

Tabla 8. Estándares para los cuidados de enfermería de la NQF.

ESTÁNDARES DE CONSENSO NACIONAL PARA CUIDADOS DE ENFERMERÍA	
MARCO DE REFERENCIA	MEDIDA
Medidas de resultado centradas en el paciente.	1.Muerte entre pacientes quirúrgicos hospitalizados con complicaciones graves tratables. 2. Prevalencia de úlceras por presión. 3. Prevalencia de caídas. 4. Caídas con lesión. 5.Prevalencia de la sujeción (solo chaleco y extremidades) 6.Infección del tracto urinario asociada al catéter urinario en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI). 7.Tasa de infección del torrente sanguíneo asociada con el catéter de línea central para la UCI y neonatos. 8. Neumonía asociada al ventilador para pacientes de UCI y neonatos.
Medida de intervención centrada en enfermería.	9.Asesoramiento para dejar de fumar por infarto agudo de miocardio. 10.Asesoramiento para dejar de fumar por insuficiencia cardíaca. 11.Asesoramiento para dejar de fumar por neumonía
Medidas centradas en el sistema.	12.Combinación de habilidades (enfermera registrada [RN], enfermera vocacional/práctica con licencia [LVN/LPN], personal de asistencia sin licencia [UAP], y contrato) 13. Horas de atención de enfermería por día de paciente (RN, LPN y UAP) 14. Escala de entorno de práctica: índice de trabajo de enfermería (compuesto y cinco subescalas) 15. Rotación voluntaria

Fuente: National Quality Forum (2004) (176).

En este informe el NQF pone de manifiesto la escasez de medidas estandarizadas para medir el trabajo de enfermería lo que constituye un gran problema a la hora de establecer sistema de garantía de calidad. Este informe también resalta que, sin un enfoque estandarizado para medir el entorno de la práctica enfermera y la contribución de ésta al cuidado y la seguridad del paciente, es imposible evaluar de manera consistente la influencia del cuidado enfermero en la atención sanitaria e identificar oportunidades para mejorar el desempeño de la enfermería (177).

Los enfoques mencionados anteriormente son predominantemente llevados a cabo en contextos norteamericanos en los que la enfermería tiene un papel establecido e influyente, mientras que, en España, el liderazgo de las enfermeras aún está evolucionando. Un claro ejemplo de los diferentes roles que desempeña la enfermería en España es la proporción de enfermeras por 1000 habitantes. Como detalla el Informe de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) 2020 (178), España está por debajo de la proporción media de enfermeras por población (5,9 sobre un valor medio de 8,2). Estados Unidos tiene el doble que nosotros (11,63). La OCDE señala el impacto que tiene la escasez de enfermeras en la reducción de la resiliencia del sistema: la experiencia de enfermería debería desempeñar un papel más destacado en la toma de decisiones clínicas y políticas. Además, como ha dejado claro la pandemia, la necesidad de invertir en enfermería es fundamental para la salud de las propias comunidades (179,180).

Los indicadores sensibles a la enfermería (ISE) son, según Doran, aquellos indicadores para los cuales existe evidencia empírica que vincula los aportes y las intervenciones de enfermería con los resultados para los pacientes (181).

La variedad de métodos utilizados en la investigación de los indicadores sensible de enfermería demuestra que no existe una manera correcta y normalizada de medir la contribución que hacen las enfermeras a los pacientes. La mayoría de las ISE (por ejemplo: caídas, lesiones por presión, infecciones nosocomiales) se centran en la seguridad del paciente y en los vínculos entre la cantidad y la calidad del personal de enfermería. Las medidas de seguridad principalmente enfocadas en eventos adversos (entendidos estos como las lesiones o complicaciones involuntarias que ocurren durante la atención en salud) dominan todos los demás indicadores; y la calidad de la atención rara vez se examina. Algunos argumentan que este enfoque en la seguridad está justificado, ya que, uno de los objetivos principales de una enfermera es mantener a sus pacientes seguros y prevenir o, en el peor de los casos, minimizar cualquier daño que ocurra (182).

También se han llevado a cabo investigaciones sobre lo que constituye una buena enfermera. Desde la perspectiva de las propias enfermeras se consideran importantes cuatro características: personales (cuidar, estar presente, mostrar compasión y respeto); profesionales

(estar centrado en el paciente, respetar los estándares y códigos éticos y profesionales); base de conocimientos (conocimiento sólido profesional y situacional, pensamiento crítico); y las habilidades profesionales (demostrar una atención segura y competente) (183). Los pacientes, por el contrario, tienen diferentes puntos de vista sobre lo que implica ser una enfermera de buena calidad. Ellos se preocupan más por la comunicación, la amabilidad, la escucha y la capacidad de respuesta de las enfermeras que los atienden (184). Estos diferentes puntos de vista hacen que la medición de la práctica de enfermería sea aún más compleja. Dadas las diferentes opiniones de las partes interesadas en la interacción enfermera-paciente, se hace necesario e interesante involucrar a las enfermeras que trabajan en entornos de práctica clínica en la investigación de indicadores sensibles a la enfermería (185).

En 2008, el Foro Español de Pacientes realizó un estudio cualitativo para valorar la Calidad asistencial oncológica en España. Las variables que tuvieron en cuenta fueron: la accesibilidad, según las distintas regiones, de los pacientes oncológicos a las fases de detección, diagnóstico y tratamiento; la incorporación y aplicación de nuevos fármacos y tratamientos; la disponibilidad de equipos multidisciplinares y de una atención centrada en el paciente y la participación activa del paciente en la toma de decisiones compartidas en su plan terapéutico. Además, el estudio buscó identificar barreras a nivel de infraestructura, equipamiento, disponibilidad y niveles organizativos de la atención al paciente, e identificar qué temas son más apremiantes según las distintas Comunidades Autónomas.

Entre los aspectos más importantes identificados por los pacientes estuvo la falta de información sobre los efectos secundarios a mediano y largo plazo, así como la importancia de informar, asesorar y dar seguimiento a quienes han terminado el tratamiento. Además, los pacientes perciben el hospital como un ambiente muy difícil de coordinar con falta de medios y con difícil acceso a la información y menos tiempo para los pacientes (186). Aunque el cáncer es uno de los principales problemas de salud de la población y es considerado un problema grave, las personas perciben la información que reciben durante su proceso oncológico como poca e insuficiente, lo que genera inquietudes sobre el diagnóstico y tratamiento (187).

Definir indicadores propios de enfermería, centrados en el cuidado enfermero en un servicio que no sea de atención a pacientes agudos, como por ejemplo un servicio de oncología de atención ambulatoria es complejo, pues los cuidados pueden ser intangibles, heterogéneos, varían en el tiempo, y se dirigen a pacientes de gran diversidad, los cuales evolucionan durante su atención y son influenciados por el contexto social, científico, económico y tecnológico que los rodea (188).

Para poder desarrollar un cuidado de enfermería de calidad se deben desarrollar indicadores orientados a evaluar la gestión del cuidado. Esos indicadores deben ser creados y validados por profesionales de enfermería, lo que permitirá estructurar acciones de gestión dirigidas a generar impacto positivo en la salud de los usuarios, definiendo estándares de aquellos procesos de trabajo enfermeros que evidencien el comportamiento de los diferentes servicios, unidades de atención o instituciones de salud desde el punto de vista de calidad del cuidado enfermero. La manifestación de esta evidencia científica de alta calidad permitiría aumentar el valor del cuidado enfermero (189).

2.5. El proceso de atención del paciente oncológico

2.5.1. Gestión por procesos asistenciales

La Asociación Europea de Procesos Asistenciales, define el Proceso Asistencial como “la metodología utilizada para la organización de la atención sanitaria a través de un proceso de toma de decisiones compartidas para un grupo de pacientes definidos durante un período de tiempo concreto” (148).

Se entiende por proceso asistencial a un conjunto de actividades de los profesionales sanitarios (actividades terapéuticas, pruebas diagnósticas y estrategias preventivas), que tiene como objetivo aumentar el nivel de salud y la satisfacción de la población que recibe los servicios (149).

Los procesos existen en las organizaciones, el esfuerzo para mejorar la calidad asistencial radica en identificarlos y gestionarlos bien. La gestión por procesos propicia cambios positivos en las organizaciones y en los profesionales generando la cultura de empoderamiento y la asunción de responsabilidades por parte de los profesionales. Para enfocar un sistema de gestión de procesos debemos realizar cuatro pasos (150):

1. Identificación y secuencia de los procesos.
2. Descripción de cada uno de los procesos.
3. Seguimiento y medición para conocer los resultados que obtiene.
4. La mejora de los procesos basándose en el seguimiento y medición realizados.

Podemos identificar entonces tres tipos de procesos (151):

1. **Estratégicos:** son los llevados a cabo por la dirección: innovación, planificación estratégica, investigación, etc.
2. **Operativos:** procesos asistenciales. En la atención sanitaria son: atención en consultas, urgencias, hospitalización, etc.
3. **Soporte:** apoyo a los operativos. Se refiere sobre todo a recursos que apoyan los procesos operativos como suministros, farmacia, hostelería, archivo, etc.

El diagrama de flujo o flujograma es un tipo de representación gráfica que permite la representación detallada del proceso y resulta muy útil para describir procesos que incluyen numerosas tareas secuenciadas en el tiempo (152).

La gestión del proceso de atención nació de la necesidad de reducir la diversidad de prácticas clínicas especializadas y cada vez más complejas, para asegurar la continuidad de la atención y, sobre todo, para asegurar que los usuarios reciban una atención que satisfaga sus deseos, necesidades y expectativas incorporando la evidencia científica disponible. La gestión por procesos de atención es también un método eficaz para el control de gastos, la mejora de la calidad, el incremento de la satisfacción del usuario y el crecimiento profesional (148).

Entre las aportaciones de la gestión por procesos cabe destacar: mejora de la calidad asistencial, integrar la práctica basada en la evidencia, el enfoque interdisciplinar, mejora continua, la eficiencia, aplicación de herramienta de comunicación entre profesionales, estandarización de los cuidados, planificación y gestión de los cuidados proporcionados, orientación hacia los resultados, utilización de guías de práctica clínica y comunicación entre profesionales y usuarios (153).

El Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia de Evaluación de las Tecnologías Sanitarias realizaron un informe en 2009 que subrayaba que los servicios relacionados con la atención del paciente oncológico tienen una estructura compleja y, a menudo, se traducen en dificultades de acceso para las personas afectadas ya que existen múltiples especialistas implicados en el proceso con sus consiguientes consultas y citas necesarias. (163).

Esta complejidad de la atención oncológica ha provocado que los nuevos modelos organizativos utilicen el diseño del itinerario asistencial del paciente en forma de procesos, donde se detallan las funciones de los distintos profesionales que intervienen y, además, los dispositivos asistenciales implicados y se detalla el entramado asistencial necesario para dar cobertura a todas las fases del proceso: diagnóstico, tratamiento y seguimiento. (190).

La complejidad inherente a los procedimientos oncológicos y la cantidad de especialistas y servicios involucrados hacen imperativo desarrollar herramientas para coordinar de manera efectiva los diferentes niveles de atención y estos se deben de basar en la planificación y evaluación de resultados (191).

Analizar los beneficios de los diferentes modelos organizacionales de atención del cáncer y sus aplicaciones es necesario para desarrollar estrategias integrales que den forma a programas apropiados para el diagnóstico temprano, terapias más efectivas y específicas para cada tipo de cáncer, así como programas para controlar y reducir los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, y así mejorar la supervivencia, la autonomía y la calidad de vida de las personas con cáncer (192). Investigaciones anteriores han demostrado que los patrones organizacionales pueden influir en la calidad de vida y la satisfacción del usuario, lo que sugiere que a medida que aumenta la especialización de la atención, se logran resultados más positivos que con los modelos de atención tradicionales o más generales (193).

Cuando se define un proceso asistencial, se establecen los objetivos y elementos clave de la atención sanitaria ante dicho problema de salud basados en los hallazgos científico más recientes, las recomendaciones de las guías de práctica clínica y las expectativas de los pacientes y familiares. Definir los procesos asistenciales de la atención a los pacientes facilita la comunicación entre los pacientes y los profesionales de la salud, la coordinación entre los diferentes miembros del equipo interdisciplinar, y permite documentar y evaluar los distintos casos para comparar resultados (194).

2.5.2. Organización por procesos asistenciales de las unidades de oncología

La organización de las unidades de atención oncológica por procesos asistenciales de similares características en lugar de por especialidades médicas permiten una atención más integral, estandarizada y personalizada, tomando como eje principal las necesidades de cada persona y posibilitando la reducción de la variabilidad en la práctica asistencial, buscando alcanzar los mayores niveles de calidad, satisfacción y eficiencia (195).

En el año 2009 los responsables de doce hospitales españoles publicaron un informe que delimitaba los objetivos, valores y resultados esperables en las distintas unidades oncológicas desde seis grandes ámbitos de actuación: asistencia, práctica clínica, pacientes, docencia y formación, investigación y gestión (190).

Tabla 9. Objetivos, valores y resultados esperables de las unidades oncológicas.

Ámbito de actuación	Valores	Resultados
Asistencia.	Eficaz y personalizada.	Continuidad asistencial.
Práctica Clínica.	Practica Basada en la Evidencia. Protocolos, vías clínicas, guías.	Reducción de la variabilidad asistencial.
Paciente.	Derecho a la información y a la participación en la toma de decisiones clínicas.	Satisfacción con la asistencial recibida. Autonomía, autocuidado, empoderamiento.
Docencia y formación.	Formación especializada en oncología.	Adquirir habilidades que combinen conocimientos propios del campo de la oncología, habilidades técnicas y prácticas, y actitudes y valores profesionales hacia los pacientes.
Investigación.	Crear un ambiente que fomente la investigación básica, clínica y epidemiológica.	Establecer unos grupos de trabajo que investiguen en cáncer y crear centros de investigación que apliquen criterios de excelencia investigadora, cooperativa, interdisciplinaria y traslacional.
Gestión.	Cambiar el modelo tradicional de relación médico-paciente.	Modelos se fijen estándares de calidad y eficiencia.

Fuente: Alcaraz et al. (2009) (190).

Para alcanzar la excelencia organizativa en las unidades de oncología se deben tener en cuenta los siguientes aspectos (190):

A nivel hospitalario:

- Nuevas fórmulas de hospitalización: Fomentar la atención al paciente a nivel ambulatorio, en hospital de día, en centros especializados, así como la atención domiciliaria.
- Describir los procesos asistenciales.
- Generación protocolos de continuidad: Atención Primaria, Servicios Sociales, Cuidados Paliativos, etc.

A nivel de los servicios de Oncología:

- Una visión holística del paciente (desde prevención hasta seguimiento).
- Constituir unidades funcionales con equipos multidisciplinares.
- Fomentar una mayor comunicación entre especialidades cercanas (Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Hematología, etc.)
- Relevancia del papel de la Enfermería.

En lo relativo a la cartera de servicios:

- Creación de consultas de Enfermería.
- Utilizar la práctica basada en la evidencia más reciente.

En cuanto a la coordinación entre profesionales:

- Fomentar el trabajo en equipo.
- Garantizar la continuidad del cuidado.
- Establecer canales de comunicación y coordinación entre los distintos niveles y agentes asistenciales (alianzas entre hospitales, procesos compartidos en Atención Primaria y Atención Especializada; Salud Pública, Servicios Sociales, etc.).
- Crear los Comités de tumores específicos de cada uno de ellos para fomentar la comunicación entre profesionales.

Durante los últimos años estamos asistiendo a un nuevo enfoque en la atención de los pacientes oncológicos. Los avances tecnológicos, la influencia económica en el campo sanitario y la búsqueda de confort y bienestar para el paciente, ha permitido ir modificando la necesidad de hospitalización en determinados procedimientos. Estas unidades hoy en día ya cuentan con una amplia experiencia y permiten dar una respuesta más ajustada al nuevo perfil de los pacientes oncológicos dentro del contexto sanitario actual. Estos nuevos modelos de atención son:

Los hospitales de día (HD) surgieron como una mejora en la organización asistencial de los pacientes oncológicos para evitar ingresos durante períodos prolongados. El Real Decreto 1277/2003 indica que la Unidad de hospitalización de Día “es una unidad asistencial donde, bajo la supervisión o indicación de un médico especialista, se lleva a cabo el tratamiento o los cuidados de los enfermos que deben ser sometidos a métodos de diagnóstico o tratamiento que requieran durante unas horas atención continuada médica o de enfermería, pero no el internamiento en el hospital” (196). Sus beneficios clave son mantener a los pacientes el mayor tiempo posible en su entorno personal y familiar normal, prevenir complicaciones por estancias prolongadas en el hospital, reducir los costos hospitalarios y facilitar una mayor disponibilidad y productividad en comparación con la hospitalización convencional. Los HD oncológicos u oncohematológicos suelen estar orientados a la administración de regímenes terapéuticos.

Otro de los nuevos modelos de atención al paciente oncológico son los servicios de asistencia oncológica de 24 horas. Estos servicios pueden estar integrados dentro de los HD, de urgencias generales del Hospital o ser un servicio a parte. Esta unidad de atención al paciente oncológico 24 horas es imprescindible, ya que muchos efectos secundarios pueden resolverse a través de consejo telefónico y así se evitan visitas a servicios de urgencias generales, y se aumenta la rapidez de respuesta a los problemas de los pacientes oncológicos (197).

La guía europea de la Sociedad Europea de Especialistas de cáncer de mama (EUSOMA) establece que en cada unidad de cáncer de mama debe haber al menos con dos enfermeras especializadas en cáncer de mama, y señala que, además, deben disponer de consultas propias siendo estos criterios de calidad (198).

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud correspondiente al año 2021 supone la consolidación de la estrategia diseñada en el año 2014, y supone un importante avance tanto en la proyección de sus líneas como en la ampliación de sus ámbitos de aplicación, incorporando indicadores de evaluación de resultados y actualización de su contenido.

Desde la Estrategia se plantea promover, la incorporación de la enfermera gestora de casos con la finalidad de ser la responsable de la coordinación del plan terapéutico y de cuidar de los pacientes en las diferentes fases de este, gestionando la relación con el paciente y facilitándole la información necesaria para el buen funcionamiento del proceso asistencial (199).

El proceso oncológico principalmente en los cánceres con mayor prevalencia y supervivencia ha ido evolucionando hasta conseguir un abordaje similar al de otros procesos crónicos de salud. En estos procesos se está realizando un refuerzo en el empoderamiento y en los autocuidados de la persona convirtiéndola en la protagonista activa de su proceso (200).

Los nuevos modelos de atención al paciente oncológico como proceso crónico deben sustentarse en dos pilares fundamentales (201):

- Apoyar el **autocuidado** animando a una persona a asumir más responsabilidad de su propia salud, aumentando su autogestión, ayudando a optimizar su potencial para hacer frente a la enfermedad y adaptarse y gestionar la situación con mayor eficacia.
- La **gestión de casos** mediante un enfoque individualizado basado necesidades específicas. Si bien algunos aspectos de la atención sanitaria de pacientes que atraviesan por el mismo proceso pueden estandarizarse, se requiere de una valoración personalizada que adapte las estrategias establecidas a las necesidades de cada persona y a sus recursos personales, sociales y sanitarios disponibles.

Este enfoque requiere asesorar a las personas con problemas oncológicos para que desarrollen habilidades de autocuidado específicamente relacionadas con su condición. A través de este proceso, se espera lograr una mejora general en su salud percibida, su calidad de vida y el uso de recursos sanitarios apropiados. Este apoyo al autocuidado debe tener una perspectiva holística, incluyendo aspectos motivacionales y conductuales, ampliando el conocimiento y brindando un mayor potencial para el autocuidado a través de un enfoque holístico de la salud humana (202).

El autocuidado debe entenderse desde dos puntos de vista: como proceso y como resultado. Como proceso está vinculado a la persona como parte esencial de su vida, de su bienestar y de su salud, e incluye la toma de conciencia sobre la necesidad de satisfacer un cuidado específico, el conocimiento o experiencia sobre el mismo y un plan de acción para llevarlo a cabo, de manera individual y autónoma o con apoyo de un profesional sanitario. Como resultado, el autocuidado permite conocer la capacidad de la persona para manejar su proceso, y, orientar hacia donde deben encaminarse las acciones de apoyo para potenciar esa capacidad y mejorar el estado de salud (203).

2.5.3. Fases del proceso de atención del paciente con cáncer de mama

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (197) establece las diferentes fases del proceso de atención del paciente oncológico. En la fase de **diagnóstico** se recomienda que en las pacientes con sospecha clínica de cáncer de mama se inicie el proceso de *confirmación diagnóstica*. En la llegada de la petición al centro sanitario se diferenciarán los casos procedentes de programas de cribado organizado del resto de casos.

La decisión terapéutica debe basarse en los protocolos del centro y en las guías de práctica clínica para cada tipo de tumor. La decisión sobre el tratamiento de la paciente se tomará preferentemente en un comité de tumores multidisciplinario y en el mismo se asignará un

profesional que actuará como referente para el paciente. Este profesional puede cambiar a lo largo del proceso de tratamiento, aunque se debe comunicar al paciente. En esta fase se recomienda la incorporación de la enfermera gestora de casos con el propósito de asumir la coordinación del plan terapéutico y de cuidar a los pacientes en las diferentes fases de este, gestionando la relación con el paciente y facilitándole la información necesaria para el buen funcionamiento del proceso asistencial (204).

La elección de la mejor opción de **tratamiento** se basa en la utilización de la evidencia científica, en el consenso y la coordinación de los profesionales mediante los comités de tumores, y en las características individuales de los pacientes. La elección del tratamiento y el desarrollo del plan terapéutico es fundamental para el proceso de atención del paciente con cáncer de mama. Durante la fase de tratamiento el paciente debe acudir al centro a administrarse los tratamientos seleccionados, debe ser visitado por su oncólogo para valorar la idoneidad de cada ciclo de tratamiento y a su vez es necesario que conozca los diferentes mecanismos de control de su estado de salud y posibles eventos adversos derivados del tratamiento (205).

En esta fase se puede requerir la inclusión de los pacientes en ensayos clínico que se estén llevando a cabo en la unidad de investigación del centro. Esta inclusión de los pacientes en ensayos clínicos conlleva la asignación al paciente de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos como referente de su proceso de atención en el hospital y como gestora de su caso.

La fase de **seguimiento** se inicia tras el fin del tratamiento sistémico o quirúrgico. En las mujeres con cáncer de mama el seguimiento tiene como fin la detección prematura de recaídas, identificación y tratamiento de los efectos secundarios tardíos relacionados con los fármacos utilizados y proporción de apoyo emocional (206).

A pesar de que la Estrategia en Cáncer del SNS contempla entre sus prioridades, la necesidad de garantizar una atención integral a los pacientes oncológicos no existe en la actualidad a nivel nacional un modelo de atención estandarizado de la paciente con cáncer de mama (162). A pesar de que en los últimos años en España se han desarrollado diferentes iniciativas, existe aún gran variabilidad en cuanto a los tipos de programas, contenido, duración, enfoque y eficacia (207).

2.5.4. El proceso de atención del paciente con cáncer de mama en el HCUV

La unidad de cáncer de mama del Hospital Clínico Universitario de Valencia atiende a una media de 500 primeras visitas en el año. De estas consultas, 450 son pacientes recientemente diagnosticadas de carcinoma de mama localizado, es decir son pacientes a las que se les ha realizado una biopsia de mama con diagnóstico de carcinoma infiltrante a las que se les ha realizado un estudio de extensión con las pruebas oportunas (TAC, rastreo óseo, PET-TAC,

etc.) y, donde no se observa enfermedad metastásica por lo que estos pacientes van a recibir tratamiento adyuvante o neoadyuvante.

En la fase de **diagnóstico**, los pacientes pueden llegar a la unidad de cáncer de mama mediante dos vías. La campaña de *cribado mamográfico* del programa de prevención de cáncer de mama de la Comunidad Valenciana. En el proceso de cribado mamográfico las mujeres de 45 a 69 años residentes en la Comunidad Valenciana son invitadas sistemáticamente cada dos años para la realización de un estudio mamográfico bilateral con doble proyección. El cribado se realiza en las Unidades de Prevención de Cáncer de Mama (UPCM). Ante la sospecha de hallazgos que requieran confirmación diagnóstica se procederá a una valoración adicional, con las pruebas diagnósticas que se consideren necesarias. La valoración adicional se podrá realizar en los dispositivos de asistencia hospitalaria según el tipo de prueba y disponibilidad de los recursos, o en la propia UPCM cuando se trate de proyecciones mamográficas adicionales (208).

Si la paciente requiere confirmación diagnóstica será derivada a los servicios de radiológica intervencionista de cáncer de mama de los hospitales.

La otra vía de derivación de pacientes con sospechas de carcinoma de mama a las unidades de oncología de los hospitales es el *Circuito Rápido Oncológico*. Cuando las mujeres presentan sintomatología de cáncer de mama, puede acudir a atención primaria que, tras su valoración, deriva a estas pacientes a la asistencia hospitalaria mediante el Circuito Rápido Oncológico para confirmación diagnóstica de la sospecha.

Las diferentes peticiones de derivación tanto del Circuito Rápido Oncológico como del Programa de Cribado mamográfico son revisadas en un comité multidisciplinar de cáncer de mama que se realiza los viernes por la mañana en el HCUV. A ese comité acuden especialistas dedicados exclusivamente a la patología de cáncer de mama como son: oncólogos, patólogos, radiólogos, radioterapeutas y cirujanos. En ese comité se valoran las diferentes sospechas clínicas y valoraciones diagnósticas. Una vez comentadas en el Comité, las pacientes son derivadas o bien a cirugía para intervención o a las consultas externas de oncología.

Una vez las pacientes son derivadas a consultas externas de oncología con confirmación diagnóstica, son comentadas por el comité de tumores de cáncer de mama que se realiza los martes. Los asistentes a ese comité son todos los oncólogos de la unidad, las enfermeras de ensayos clínicos de cáncer de mama y los residentes de oncología que estén rotando en ese momento por las consultas externas. En este comité se comentan todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de esa semana, se discute la mejor opción de tratamiento entre los miembros del comité, se le asigna en ese momento un oncólogo responsable de su caso, se establece su plan terapéutico y se cita a la paciente.

En este comité se puede tomar la decisión que la mejor opción de tratamiento es la participación de la paciente en ensayos clínicos que se estén llevando a cabo en la unidad de cáncer de mama. Si es así, la enfermera coordinadora de ensayos clínicos se anota la fecha de primera consulta de la paciente candidata para organizar la documentación necesaria para participar en el ensayo clínico.

En la primera visita de la paciente a consultas de oncología, la paciente es informada de su diagnóstico de cáncer de mama, posteriormente se le realiza una anamnesis completa con antecedentes personales y familiares, mediación concomitante, factores de riesgo presentes, etc. Se le informa y justifica la elección de su tratamiento y se consensua con ella su plan terapéutico. Si la paciente es candidata a un ensayo clínico se le informa en ese momento y se le ofrece el consentimiento informado para que se lo lleve a casa y se vuelve a dar una cita a las 24-48 horas para que nos comunique su decisión. Si la paciente no desea participar en el ensayo clínico o directamente no es candidata a ningún ensayo, ese mismo día se programa su primer tratamiento y se da toda la información para iniciar el plan terapéutico. Si desea participar se le organiza una segunda cita. En esa segunda cita si la paciente desea participar en el ensayo clínico, se firma el consentimiento informado por ambas partes (paciente y oncólogo) y por duplicado y se avisa a la enfermera de ensayos clínicos para que organice las diferentes pruebas y procedimientos necesarios para participar. En esta visita se le entrega a la paciente la tarjeta identificativa de la enfermera de ensayos clínicos responsable del ensayo en el que va a participar y se le informa que va a ser la gestora de su caso. La coordinadora de ensayos clínicos se anota la fecha de primera consulta de la paciente candidata para organizar la documentación necesaria para participar en el ensayo clínico.

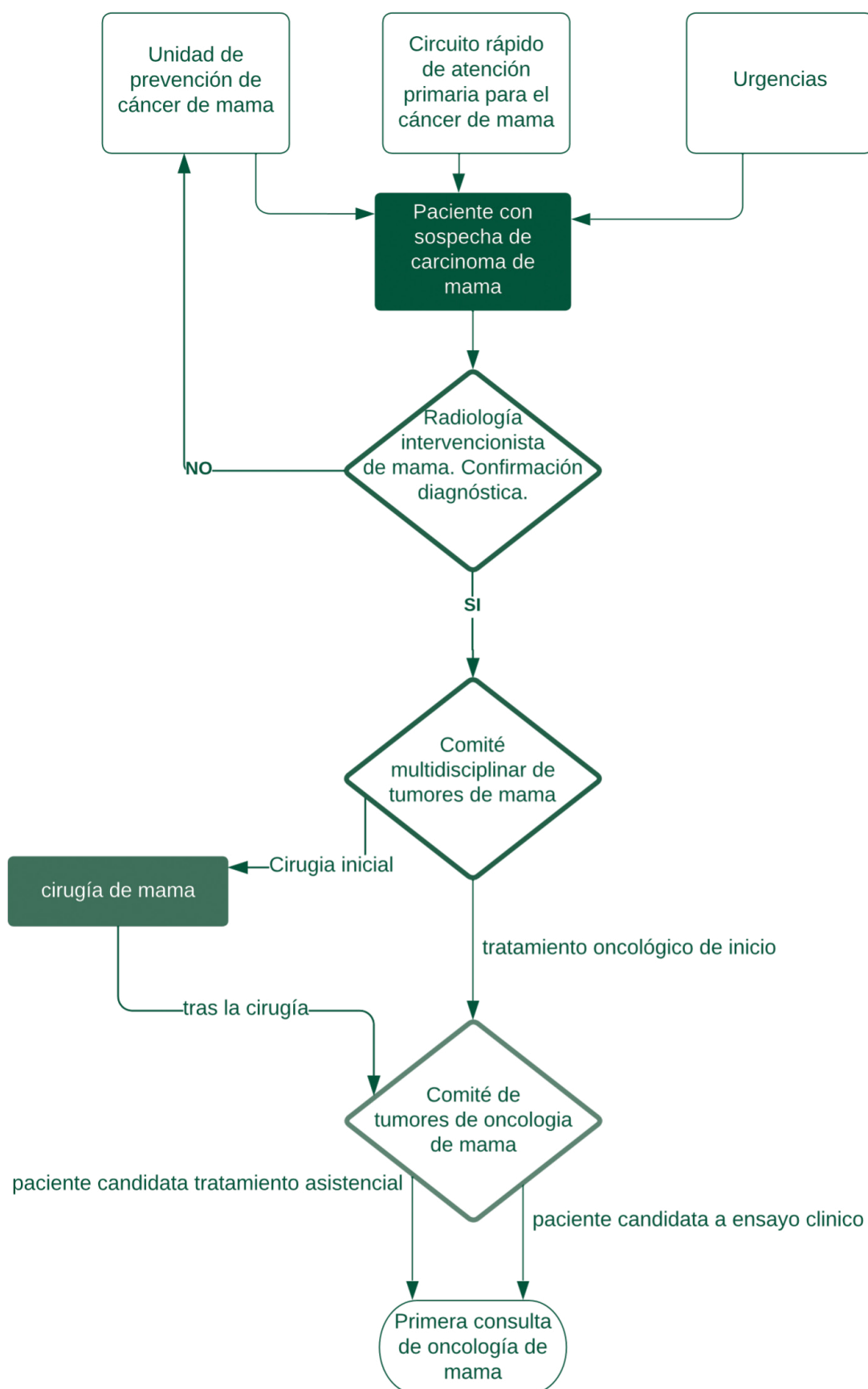


Figura 10. Proceso de atención al paciente con cáncer de mama en la fase de diagnóstico en el HCUV.
Fuente. Elaboración propia.

Tras la primera consulta en el servicio de oncología de mama, la paciente diagnosticada de carcinoma de mama se somete a unas pruebas diagnósticas para conocer la extensión de la enfermedad, es el llamado estudio de extensión. En el estudio de extensión se suelen realizar TAC toraco-abdomino-pélvico, rastreo óseo, analítica completa, electrocardiograma (ECG) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Una vez se realizan estas pruebas, la paciente acude de nuevo a consulta para completar el diagnóstico de cáncer de mama y reconfirmar la opción terapéutica escogida. Es en este momento cuando finaliza la fase de diagnóstico y comienza la de tratamiento.

En la fase de **tratamiento** la paciente acude a centro a recibir el tratamiento seleccionado. Si el tratamiento es oral se pauta en la consulta de oncología y se recoge o bien en farmacia hospitalaria o en oficinas de farmacia. Si en cambio el tratamiento es intravenoso, las pacientes lo recibirán en el servicio de Hospital de día de oncología. En el HCUV las pacientes que va a recibir tratamiento intravenoso para su enfermedad oncológica acuden a primera hora de la mañana (de 08:00 a 10:00 aproximadamente) al Hospital de día a realizarse una extracción de sangre. Posteriormente acude a su cita con su oncólogo responsable donde se revisan los resultados de la analítica del paciente, se registran los posibles eventos adversos provocados por la medicación, los problemas que han presentado las pacientes durante el ciclo, se resuelven posibles dudas y se citan los siguientes ciclos. El oncólogo si lo considera así confirma el tratamiento de la paciente para que se administre. Una vez confirmado y a la hora citada, se administra el tratamiento del paciente en el Hospital de día de Oncohematología.

Si la paciente está participando en un ensayo clínico el proceso es el mismo sólo que tras la extracción de sangre de primera hora y antes de la visita con el oncólogo, la paciente tiene una cita en la consulta de la enfermería de ensayos clínicos.

Durante toda la fase de tratamiento y en cada uno de los ciclos que se le administren a la paciente, se repite este proceso de analítica, visita con el oncólogo y tratamiento. Dentro de esta fase también es importante formar a la paciente sobre los mecanismos de acceso a la atención urgente por si los requiere. En el HCUV las pacientes con tratamiento activo pueden acudir directamente a urgencias del Hospital de día de Oncohematología donde hay un oncólogo de urgencias de 08:00 de la mañana a 20:00 de la tarde y fuera de ese horario se recomienda acudir a puertas de urgencias generales del HCUV. También se les facilita a las pacientes los teléfonos de hospital de día y del oncólogo de guardia para resolver dudas que puedan tener sobre la gravedad de sus síntomas y como posible paso previo a acudir a urgencias. Los pacientes que participan en ensayos clínicos disponen además del número de teléfono móvil de la enfermera coordinadora del ensayo clínicos para resolver dudas, para comentar posibles eventos adversos, comunicar una información que consideren relevante, etc.

Tras el fin del tratamiento sistémico comienza la fase de **seguimiento**. El seguimiento de las mujeres con cáncer de mama se realiza por parte del oncólogo responsable de la paciente y su frecuencia y duración depende del tipo de tumor de mama que presente la paciente.

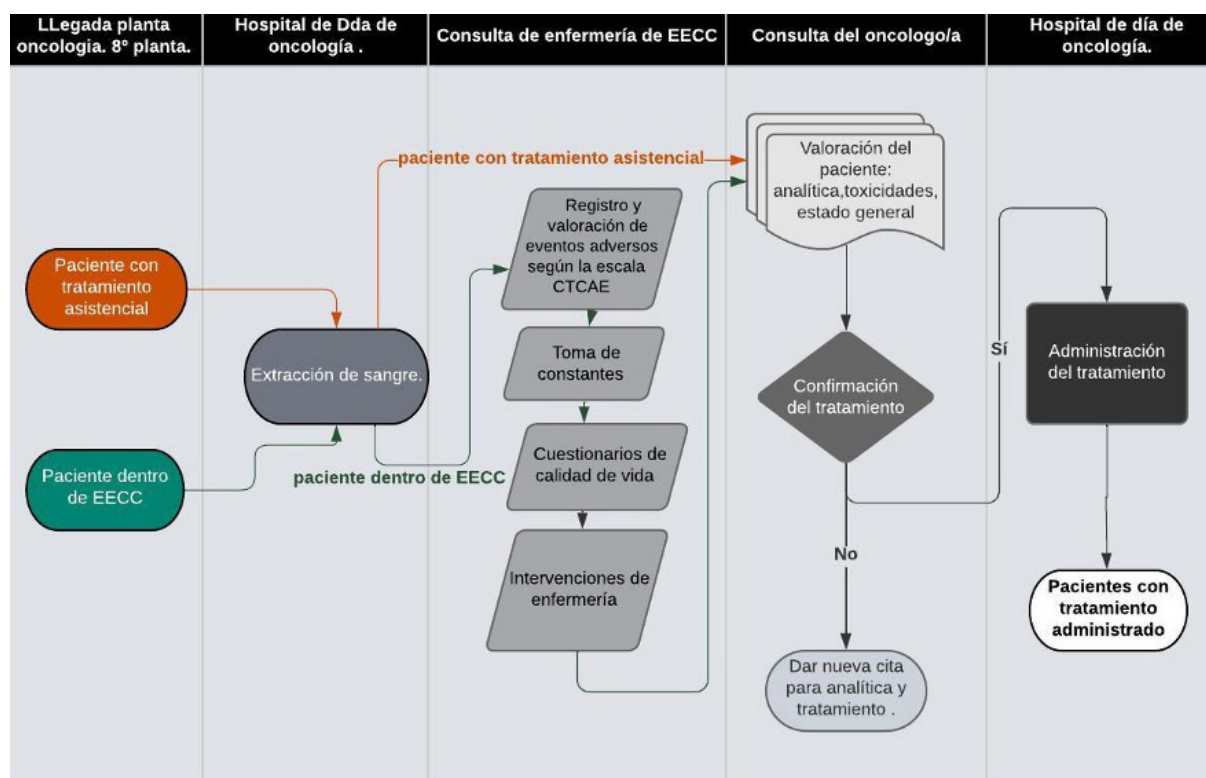


Figura 11. Proceso de atención al paciente con cáncer de mama en la fase de tratamiento en el HCUV
Fuente. Elaboración propia.

2.6. Ensayos clínicos

2.6.1. Antecedentes históricos de los ensayos clínicos

Un ensayo clínico se define como una investigación experimental y programada de un determinado medicamento que se realiza sobre seres humanos con el fin de evaluar su potencial terapéutico y su perfil de seguridad (210).

El desarrollo a gran escala de ensayos clínicos comenzó a finales del siglo XIX sobre poblaciones especialmente vulnerables como eran los enfermos con patologías psiquiátricas encarcelados. Tras los acontecimientos sucedidos por los médicos nazis en los años 40 y la declaración del Código de Nuremberg en 1947, que constituyó el primer código de ética relacionada con la investigación en seres humanos, se impidió la violación a los derechos y bienestar de las personas sometidas a investigaciones (211).

Pese al establecimiento de este marco ético, siguieron aconteciendo situaciones que violaron notablemente los derechos de las personas, como ocurrió en Tuskegee, Alabama, en 400 sujetos de raza negra con sífilis a quienes no se les dio tratamiento pese al reconocido beneficio de la penicilina en esta enfermedad, o al caso de la Talidomida en 1962, un fármaco sedante e hipnótico causante de malformaciones fetales que fue ampliamente indicado en diversos países del mundo, incluido España (211,212).

Tras estos hechos, recién en 1974 se estipuló, en Estados Unidos, la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos, que definió la existencia de un Comité de Ética y el establecimiento del Informe Belmont en 1978. Este informe se ha adoptado ampliamente y ha sentado las bases éticas para la investigación actual (211).

Finalmente, en 1982 la OMS junto con el Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) establecieron las Pautas internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (211).

2.6.2. Fases y metodología de los ensayos clínicos

Desde el comienzo de la redacción del protocolo hasta que el fármaco está disponible para su uso en la práctica clínica suelen transcurrir entre ocho y diez años (210). En el desarrollo de un ensayo clínico se definen cuatro fases en función del tipo y número de población y el objetivo. En la Figura 12, se describen las cuatro fases de un ensayo clínico en oncología según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

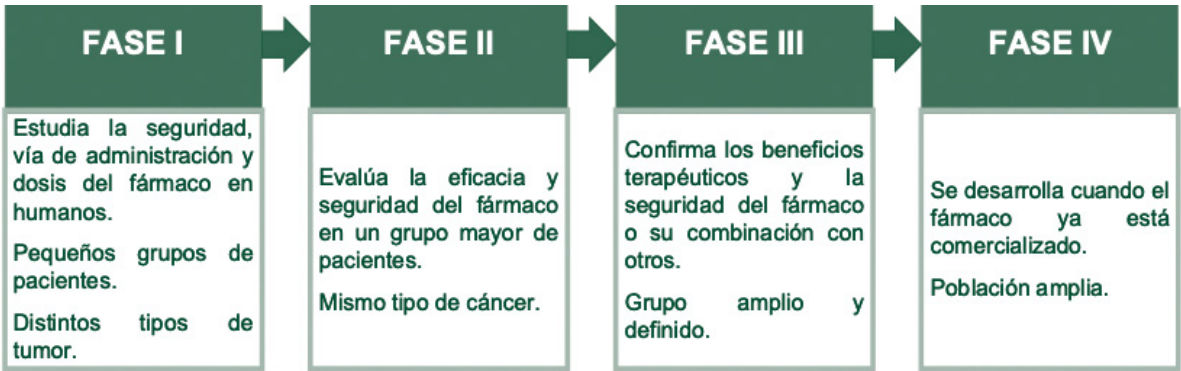


Figura 12. Descripción de las fases de un ensayo clínico en oncología.
Fuente: SEOM (2018) (213)

El diseño de los ensayos clínicos varía en función de diversas cuestiones metodológicas. Un ensayo puede ser controlado si existe un grupo de comparación al grupo de estudio que recibe placebo o un fármaco ya existente que ha probado su efectividad en ensayos previos. Suelen emplearse durante la fase III. Un ensayo no controlado prescinde de grupo control, y los re-

sultados suelen compararse con publicaciones previas. Este tipo de estudios suele realizarse en las fases I y II para evaluar las dosis o las características farmacocinéticas (211).

También pueden dividirse en ensayos abiertos o cerrados. Los ensayos abiertos permiten que las condiciones del estudio se modifiquen a fin de solucionar situaciones no previstas. Suelen tener lugar en las fases I y II. Por el contrario, en un ensayo cerrado las condiciones no pueden cambiarse (211).

Un ensayo se define como aleatorizado si todos los pacientes incluidos en el estudio tienen la misma probabilidad de pertenecer a un grupo u otro, lo que disminuye el riesgo de sesgo en los hallazgos (211).

Otra característica relevante es la presencia de enmascaramiento, que divide los ensayos en abiertos o ciegos. Un ensayo es ciego cuando el paciente desconoce si el tratamiento que recibe es el que se experimenta o no. Se define como ensayo doble ciego si el investigador también desconoce esta asignación. Asimismo, si el sujeto que analiza los datos tampoco conoce la situación, se lo denomina ensayo triple ciego (211).

Según la forma de intervención, el diseño del estudio puede ser paralelo o cruzado. El diseño paralelo permite comparar un grupo de pacientes que recibe la intervención experimental con el que recibe el placebo o tratamiento estándar. En el diseño cruzado, cada paciente recibe de forma consecutiva cada tratamiento, lo que plantea un dilema ético si el paciente había mejorado con el tratamiento asignado (211).

Finalmente, un estudio se define como multicéntrico si se realiza en diferentes centros (211).

Los estudios que se asocian a un menor riesgo de sesgos y presentan menos factores de confusión suelen ser los ensayos clínicos controlados, cerrados, multicéntricos, aleatorios, ciegos y cruzados (211).

2.6.3. Aspectos legales de los ensayos clínicos

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece que, para otorgar la autorización de un medicamento, la nueva sustancia debe superar los requisitos de calidad, ser seguro y eficaz al mismo tiempo que debe estar correctamente identificado y suministrar información detallada y comprensible para el paciente a fin de asegurar su correcta utilización (211).

Estas condiciones derivan de los estudios preclínicos y clínicos. En Europa, el marco legal está dado tanto por la normativa general sobre medicamentos como por la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, que establece el marco legal para la realización de ensayos clínicos con medicamentos de empleo humano (214).

Todos los ensayos clínicos que se realizan en España se rigen con las normas de la seguridad jurídica, que protegen tanto a los responsables de la investigación como a los pacientes. Esta base jurídica se detalla y promulga en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, que regula los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación y el Registro Español de Estudios Clínicos (215).

En este Reglamento se regula un gran número de definiciones esenciales relacionadas con los ensayos clínicos. Además, establece que los beneficios para el sujeto del ensayo superan los riesgos previsibles, priorizando en todo caso los derechos y el bienestar de los sujetos (215).

El cumplimiento del marco legislativo durante el desarrollo de un ensayo clínico es obligatorio en todas las fases. El incumplimiento puede derivar en sanciones administrativas, responsabilidades civiles frente a los sujetos afectados o responsabilidades penales en casos más graves (211).

Otras normas que se tienen en cuenta en los ensayos clínicos incluyen la Ley 14/2002 (autonomía del paciente, acceso a la información), la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, el Código de Buenas Prácticas Clínicas y todas aquellas instrucciones que deriven de la AEMPS (211).

En el contexto de la protección de las personas participantes del estudio se debe obtener y documentar el consentimiento informado de todos los participantes del ensayo, el cual debe estar libremente expresado por la persona o por un representante legalmente designado (215).

Consentimiento informado

El consentimiento informado es un requisito previo para inscribir a sujetos humanos en la investigación biomédica. En 1947, a través del Código de Nuremberg, se introdujo el concepto de consentimiento informado, que luego fue reafirmado en la Declaración de Helsinki en 1964. El consentimiento informado en el contexto de la investigación clínica tiene dos objetivos: respetar y promover la autonomía del paciente y protegerlo de daños (216).

Los investigadores tienen la responsabilidad legal y ética de otorgar información adecuada y comprensible para que el paciente pueda tomar decisiones adecuadas. Se debe proporcionar acompañamiento durante la toma de decisiones médicas, abordar las preocupaciones del paciente y generar expectativas razonables con respecto a los resultados (217).

El consentimiento informado otorga múltiples beneficios entre los que se incluyen la protección del derecho de autodeterminación del paciente, involucrar al sujeto en su atención médica, mejorar la relación entre el profesional de la salud y el paciente y reducir el litigio o

el descontento cuando existen complicaciones derivadas de la intervención (217,218).

El consentimiento otorgado por el paciente debe ser voluntario y consciente. Asimismo, para que sea válido, el paciente debe ser competente, es decir, debe tener la capacidad mental para comprender los problemas y tomar decisiones sobre la aceptación o el rechazo de los tratamientos y/o intervenciones que se le ofrecen (219).

Los profesionales de la salud deben asegurar una comunicación efectiva, para lo cual deben centrarse en el paciente y promover la autonomía del paciente, emplear un lenguaje comprensible e incluso valerse de material educativo como folletos o videos para pacientes. Incluir a los familiares en la toma de decisiones puede ser una buena práctica, pero en ningún momento las decisiones tomadas por los familiares deben contrarrestar las del paciente adulto competente. Los pacientes tienen la capacidad de retirar su consentimiento informado en cualquier momento (219).

Finalmente, todo el proceso de consentimiento informado debe quedar correctamente documentado. Debe constar la fecha y la hora, datos del paciente y todos los elementos de la discusión que se tuvieron en cuenta, ya sea diagnóstico o tratamiento, con los riesgos y beneficios propuestos y, de existir, los tratamientos alternativos (219).

En el contexto de los ensayos clínicos oncológicos, se ha observado que los consentimientos informados tienen a ser muy extensos (entre 8 y 28 páginas, con un promedio de 20), suelen emplear un nivel de lectura complejo que no todas las personas pueden comprender, y en ocasiones no se incluyen los efectos adversos potenciales para las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, mecanismo de acción del medicamento en investigación, esquema del estudio, la posibilidad de recibir una dosis subterapéutica o de morir. Esto indica la necesidad de simplificar el consentimiento informado desde un punto de vista conceptual, ético y metodológico (220).

2.6.4. Criterios terminológicos comunes para eventos adversos

El monitoreo y registro preciso de los eventos adversos es fundamental en los ensayos clínicos a fin de evaluar y garantizar la seguridad del paciente, así como para comprender las experiencias de los pacientes, monitorear el tratamiento del cáncer y guiar la atención clínica para prevenir o minimizar cualquier evento adverso que resulte de la atención del cáncer (221,222).

El NCI ha publicado definiciones estandarizadas para los eventos adversos conocidos como Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés), con el objetivo de describir la gravedad de la toxicidad orgánica en pacientes que reciben terapias contra el cáncer (221,223).

Estos criterios se emplean para adecuar el manejo de la administración y dosificación de la quimioterapia y, en el contexto de ensayos clínicos, para proporcionar estandarización y consistencia en la definición de toxicidad relacionada con el tratamiento (223). Actualmente, se emplea la versión 5.0 que se publicó en el año 2018, mientras que entre los años 2009 a 2018 se utilizó la versión 4.0.

El CTCAE una terminología ampliamente aceptada por toda la comunidad de investigación oncológica como la escala de clasificación estándar para los eventos adversos. Esta organizado por 26 sistema de clasificación de órganos (SOC), que son sistemas anatómicos o fisiológicos, etiologías o propósitos. Dentro de cada SOC, los eventos adversos se enumeran y se acompañan de descripciones de gravedad (grado).

Algunas de las toxicidades clasificadas según el CTCAE se resumen en la Tabla 10. Alrededor del 10% de los CTCAE son síntomas y son informados por los profesionales de la salud, habitualmente por los médicos (223).

Tabla 10. Categorías generales CTCAE

Categoría	Criterios
Cardíaco	Insuficiencia cardíaca. Disfunción del ventrículo derecho. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Fracción de eyección reducida. Bradicardia sinusal. Prolongación del intervalo QT corregido en el electrocardiograma.
Gastrointestinal	Mucositis oral. Náuseas y vómitos. Disfagia. Esofagitis. Estenosis esofágica. Gastroparesia. Diarrea. Estreñimiento.
General y sistémico.	Síndrome de extravasación capilar. Fatiga. Hipertensión e hipotensión. Reacciones inmunitarias. Dolor.
Hematológico	Disminución en el recuento de neutrófilos, plaquetas, hemoglobina y linfocitos. Efectos tromboembólicos.
Hepatobiliar	Insuficiencia hepática. Hipertensión portal. Disfunción hepática. Lesión hepática inducida por fármacos.
Riñón y tracto urinario	Lesión renal aguda. Proteinuria. Cistitis. Nefrotoxicidad.
Pulmón	Disnea. Neumonitis.
Metabolismo y equilibrio de líquidos	Alteraciones electrolíticas (hiper e hiponatremia, hiper e hipopotasemia, hiper e hipocalcemia, hiper e hipomagnesemia, hiperuricemia e hipofosfatemia). Hiper e hipoglucemia. Deshidratación.
Neurológicos y psiquiátricos	Parestesias. Neurotoxicidad motora y sensorial. Neuropatías craneales. Agitación, confusión y delirio.
Piel y ojos	Alopecia. Erupción acneiforme. Hiperhidrosis. Dermatitis por radiación. Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar. Uveítis.

Fuente: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (2017) (223)

En general, la toxicidad se clasifica en cinco grados: leve, grado 1; moderada, grado 2; grave, grado 3; potencialmente mortal, grado 4, que tiene en cuenta parámetros específicos de acuerdo con el sistema de órganos involucrado; y muerte durante el tratamiento, grado 5 (223).

Los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés, *Patient-Reported Outcomes*) tienen en cuenta la perspectiva del paciente sobre los eventos adversos, que pueden no tener en cuenta si se emplea únicamente el sistema CTCAE. El NCI ha diseñado la herramienta PRO-CTCAE™ en la cual el paciente responde la presencia e intensidad de los síntomas que ha presentado en un lapso de 7 días (224).

2.6.5. Norma de buenas prácticas clínicas

La guía de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonization*, ICH) es un estándar internacional de calidad ética y científica para diseñar, realizar, registrar y reportar los ensayos que involucran la participación de seres humanos. El cumplimiento de esta norma ofrece una garantía pública de que los derechos, el bienestar y la seguridad de las personas incluidas se encuentran protegidos, y que los datos del ensayo clínico son fiables. Además, en función de estas normas se definen las partes involucradas y sus responsabilidades (225,226).

Esta norma existe desde el año 1996, y se basa en principios éticos y derechos que se han conseguido a lo largo de la historia que incluyen el Código de Nuremberg, el Informe Belmont y la Declaración de Helsinki, principalmente (226).

Las bases legales y administrativas para la aplicación de las normas de BPC se establecieron en la Directiva Europea 20 /20/EC en los ensayos clínicos que utilizan medicamentos de origen europeo. En España, el Real Decreto 223/2004 regula este tipo de ensayos (227).

La guía de BPC establece ciertos principios esenciales que son los siguientes (221,226,228):

1. Los ensayos clínicos deben realizarse teniendo en cuenta los principios éticos según la Declaración de Helsinki y deben ser coherentes con la legislación vigente.
2. Se deben considerar los beneficios y riesgos antes de iniciar un ensayo.
3. Los intereses científicos están por debajo de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes.
4. Los ensayos clínicos deben describirse en protocolos detallados.
5. El cuidado de los pacientes debe estar garantizado por un profesional competente.
6. Se debe obtener un consentimiento informado firmado por el paciente previo a su participación.

7. Toda la información producto del ensayo debe registrarse a fin de que pueda ser comunicada.
8. Se debe asegurar la confidencialidad de las personas.
9. Los medicamentos deben seguir las Normas de Correcta Fabricación.
10. Se debe asegurar la calidad de cada aspecto del ensayo.

Según la BPC, el equipo investigador se compone por todas aquellas personas que participan de manera activa en el desarrollo del ensayo clínico. Se define un investigador principal, subinvestigadores, enfermera y un analista de los datos. El investigador principal es un sujeto cualificado que conoce el protocolo que guía el ensayo clínico, el fármaco de estudio y las normas BPC. Además, debe ser capaz de seleccionar los colaboradores y delegar las funciones al resto del equipo investigador (211,226,228).

2.7. Enfermería

2.7.1. La enfermera coordinadora de ensayos clínicos

El papel de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos (CNT; *clinical trial nurse*) está definido como una práctica de enfermería especializada que involucra una formación específica que le provee conocimientos para trabajar con sujetos que participan en ensayos clínicos de fármacos (229,230).

La CNT brindan atención centrada en el paciente de alta calidad, segura y eficaz a los pacientes con cáncer. El trabajo de enfermería en el contexto de un ensayo clínico involucra fundamentalmente dos aspectos: la gestión y coordinación del estudio y los cuidados de enfermería propiamente dichos (figura 13) (229,231,232).

La ONS (*Oncology Nurse Society*) desarrolló en 2016 las competencias de las enfermeras de ensayos clínicos de oncología (OCTN). Estas competencias llevan asociados unos conocimientos y comportamientos necesarios para coordinar de manera competente los ensayos clínicos y gestionar a los participantes de la investigación. Se eligieron los comportamientos (en lugar de las habilidades) porque no solo demuestran la capacidad de realizar una habilidad, sino que también reflejan la capacidad de la OCTN para pensar críticamente y determinar la acción más adecuada en cada situación (233).

Estas competencias se agrupan en nueve categorías (Figura 13): adhesión a los estándares éticos; cumplimiento de protocolo; consentimiento informado; reclutamiento y mantenimiento de pacientes; manejo de pacientes de ensayos clínicos; documentación y gestión de documentos; gestión de datos y tecnología de la información; administración financiera; liderazgo

y desarrollo profesional. Cada categoría está dividida en tres secciones: conocimiento requerido, comportamientos de competencia y recursos.

Además, se definieron dos niveles de competencias: uno para el OCTN principiante (nivel 1) y otro para el OCTN con más experiencia (nivel 2).



Figura 13. Modelo de competencias de la OCTN.

Fuente: ONS (2016) (233)

Como enfermera profesional, la OCTN aporta un trasfondo de conocimiento científico, habilidades de pensamiento crítico y comprensión del comportamiento individual y grupal (233).

En particular, la CTN oncológica tiene la capacidad de (233,234):

- Anticiparse a los problemas físicos, psicológicos y sociales y abordarlos utilizando la experiencia de enfermería basada en la evidencia.
- Reconocer el impacto que pueden tener los resultados del ensayo clínico sobre los estándares de atención.
- Detectar las necesidades relacionadas con el protocolo y reconocer los recursos que pueden aplicarse.
- Reconocer a los grupos e individuos en riesgo.

- Incorporar el proceso de enfermería en la atención integral del paciente, incluida la evaluación clínica para identificar las necesidades y problemas experimentados por los pacientes y sus cuidadores.
- Brindar educación al paciente y al cuidador.
- Fomentar las relaciones entre los miembros del equipo de investigación.

Se describen fundamentalmente tres responsabilidades de roles que son necesarios para una práctica segura, competente y eficaz: defensa de la seguridad del paciente y la integridad del protocolo, adherencia a los estándares de enfermería y desarrollar una comunicación efectiva (233)

La CTN debe realizar un balance entre las necesidades individuales de las personas inscritas en el protocolo y los requisitos del ensayo clínico. Esto implica reconocer las necesidades que experimenta cada persona e identificar los problemas que puedan interferir con su capacidad para cumplir con lo establecido en el protocolo (233).

Por otro lado, si bien la CTN tiene una función diferente a la de la mayoría de las enfermeras de oncología, debe conocer y respetar todas las normas que rigen la práctica de enfermería en oncología y en general (233).

La comunicación eficaz, verbal y escrita, es esencial para la realización eficaz de ensayos clínicos y una atención de calidad al paciente. Ya sea dentro del entorno del equipo de investigación o al interactuar con el personal, los pacientes y/o cuidadores, patrocinadores u organismos reguladores, la CTN debe asegurarse de que toda la comunicación se transmita, se comprenda y sea clara (233).

La CNT también debe asegurar el cumplimiento de la BPC por parte de todo el equipo investigador. Además, debe actuar para que las relaciones profesionales entre los sujetos del equipo sean estrechas y fluidas, para lo que también recibe una capacitación específica (229).

En la competencia “manejos de pacientes de ensayo clínico” destacan que para el correcto cuidado de estos pacientes la enfermera de ensayos clínicos oncológicos utiliza una variedad de recursos y estrategias para gestionar los cuidados de los pacientes que participan en los ensayos clínicos, garantizando el cumplimiento de los procedimientos del protocolo, las evaluaciones y los requisitos de información, así como la gestión de los síntomas.

Como *conocimiento* requerido para alcanzar la competencia del manejo de pacientes de ensayos clínico destaca, entre otros: el conocimiento del proceso de la enfermedad oncológica, incluida la biología, la estadificación, el tratamiento, las emergencias oncológicas y el control de los síntomas; y, los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE).

Los *comportamientos* que plantea son varios, entre ellos que la enfermera de ensayos clínicos de oncología evalúa los eventos adversos y garantiza el manejo de los síntomas basado en la evidencia (233).

2.7.2. Recolección de acontecimientos adversos

Un papel importante de la OCNT es identificar y calificar los eventos adversos relacionados con el ensayo. El registro de eventos adversos por parte de los profesionales de enfermería es un procedimiento útil y alternativo para evaluar la toxicidad. Se ha informado que esto aporta más información sobre síntomas adicionales que cuando éstos son reportados por personal médico, debido a una interpretación más precisa y confiable de los síntomas y a una mejor comunicación entre enfermera y paciente (105).

Los resultados informados por el paciente (PRO por sus siglas en inglés). Una medida PRO proporciona un informe sobre el estado de salud de un paciente que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte del médico o cualquier otro profesional sanitario. Actualmente, continúa existiendo una gran variabilidad en el tipo y calidad de los PRO en ensayos de cáncer, aunque sin duda su reporte resulta una herramienta útil debido a que informa la tolerabilidad de las intervenciones reportadas por los propios pacientes (237).

Se ha informado una cierta discordancia entre las calificaciones aportadas por el CTCAE y los PRO, lo que traduce una diferencia entre la perspectiva de los médicos y/o enfermeros y pacientes que debe tenerse en cuenta. En ciertos casos, suele ocurrir que los médicos informan menos efectos secundarios o una menor gravedad que los pacientes (105,221). Por ejemplo, se ha observado que los médicos documentan alrededor del 20% del total de síntomas que informan los pacientes, y existe una tendencia a que los profesionales consideren los síntomas con menos severidad (222).

Las posibles razones que explican estos hallazgos se relacionan con la comunicación y el género del médico. Cuanto mayor es la comunicación entre el profesional y su paciente, éstos suelen reportar más síntomas. Algunos pacientes solo informan los síntomas que consideran relevantes para su enfermedad y/o tratamiento, o modifican las respuestas en función de lo que creen que el médico espera oír. En ocasiones, los médicos no registran toda la información que les proporcionan sus pacientes, y tienen la tendencia de reportar tan sólo los más graves (222).

Este menor reporte de síntomas por parte de los médicos también puede deberse a que éstos determinan la gravedad en base a la experiencia clínica determinada por un gran número de pacientes, mientras que el síntoma y la gravedad que reporta el paciente se basa en su propia experiencia y subjetividad. La falta de tiempo y la demanda laboral son otros factores que

explican este fenómeno. Esta discrepancia entre la evaluación de los médicos y los reportes de los pacientes pueden conducir potencialmente a la falta de reconocimiento de síntomas y, por ende, planes de tratamiento ineficaces (222).

Como se mencionó en el apartado anterior, una de las funciones de la OCTN es recopilar y notificar los eventos adversos. Las contribuciones y habilidades únicas de la OCTN le permiten ser un componente integral del proceso de informes de seguridad (230).

Cuando ocurren eventos inesperados de gravedad deben llevarse acciones correctivas que protejan a los sujetos. En ocasiones, esto implica modificaciones en el protocolo y en los criterios de inclusión y exclusión, así como la suspensión de la inscripción de nuevos sujetos. Los cambios en el protocolo también deben traer aparejados cambios en el consentimiento informado, para que las personas decidan si desean permanecer en el estudio (230).

La OCTN es una parte integral del proceso de informes de seguridad debido a múltiples razones: experiencia en enfermería y conocimiento en procesos de enfermedad, formación específica en investigación y el conocimiento de la ética en investigación y de las BCP (230)

El primer paso en la notificación de un evento adverso es su detección, que se basa en una historia clínica completa y un examen clínico exhaustivo, que se logra a través de la interpretación de la evaluación física, informe de síntomas, resultados de análisis clínicos y pruebas de diagnóstico. Si bien el investigador principal está a cargo de esta función, la CTN es quien reúne esta información (230).

Una vez que se recopila esta información, se debe determinar la gravedad de los eventos y emplear el término adecuado según lo indicado en la Tabla 11.

Tabla 11. Definiciones de términos básicos asociado con la experiencia de seguridad clínica

Término	Definición
Evento adverso	Cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y no intencional asociado temporalmente con el uso de un medicamento, se considere o no relacionado con el medicamento.
Evento adverso serio	Cualquier incidente médico adverso a cualquier dosis que resulte en la muerte, sea potencialmente mortal, requiera hospitalización o prolongación de las hospitalizaciones existentes, resulte en una discapacidad, o sea una anomalía o defecto congénitos. Incluye aquellos que pueden arriesgar la vida del paciente o necesitar una intervención para prevenirlo.
Evento adverso inesperado	La naturaleza del evento adverso no es consistente con los informado para el medicamento en investigación.

Fuente: Catania et al. (2012) (230)

Una vez que se ha identificado el evento adverso, se debe documentar y registrar, proceso que habitualmente lleva a cabo la CTN. La información que recopila la enfermera incluye la gravedad del evento, el tratamiento del evento y las fechas de inicio y resolución del evento (230).

Una vez que se registra la información necesaria, el siguiente paso consiste en informar del evento adverso al investigador. Los eventos adversos graves deben reportarse mediante un informe de forma inmediata. Dicho informe debe incluir información demográfica del sujeto, agente de estudio, evento, atribución, resumen narrativo y la firma del investigador (230).

2.7.3. Enfermería de Práctica Avanzada

La enfermera de práctica avanzada (EPA) es aquella “enfermera titulada que ha adquirido la base de conocimientos de enfermería especializada, habilidades complejas para la toma de decisiones y competencias clínicas para la práctica ampliada, cuyas características están determinadas por el contexto y/o el país en el que está acreditado para ejercer” (231).

El origen de esta figura es EE. UU, y, posteriormente va desarrollándose en otros países como Canadá, Inglaterra, Suecia, Holanda, Irlanda, etc. A partir de 2002 es cuando se inicia en España su desarrollo, inicialmente en Andalucía y posteriormente en otras comunidades como el País Vasco o Cataluña, fundamentalmente con Enfermeras Gestoras de Casos, ampliando poco a poco su implementación en otras comunidades y con otro tipo de competencias avanzadas. (235).

La EPA es aquella enfermera con capacidad avanzada que con sus intervenciones de salud influye en los resultados clínicos. Esta figura ha sido creada para dar respuesta a las nuevas demandas de atención de diversos ámbitos asistenciales, y tiene un perfil diferenciado de competencias ampliadas respecto a la formación del grado en Enfermería (244).

Las investigaciones sobre la influencia de la figura de la EPA son bastante decisiva y concluyente con capacidad de reducir el número de hospitalizaciones de personas con procesos crónicos y sus reingresos, mejorar la calidad de vida de las personas, mejor control de la enfermedad, menos aparición de complicaciones y menor consumo de recursos sanitarios. (245,246).

Sin embargo, en España a pesar de toda esta evidencia y de haber ya muchas enfermeras asumiendo roles de Práctica Avanzada, no existe una regulación Ministerial ni definición del marco del ejercicio profesional (235)

La complejidad del tratamiento del cáncer de mama requiere que la atención sea brindada por un especialista de práctica avanzada. El concepto de enfermera de atención al cáncer de mama es un rol de especialista que se inició en el Reino Unido y se ha extendido a múltiples

países como Estados Unidos, Australia, Canadá y los países escandinavos como Noruega y Suecia (238).

La enfermera de atención de la mama (BCN, *breast cancer nurse*) trabaja a nivel de enfermeras de práctica avanzada lo que involucra fundamentalmente cinco dominios: servicio clínico, investigación, educación, planificación y consultoría de servicios clínicos y educación (239).

Las BCN representan además un apoyo esencial para los pacientes y sus familias, ya que brindan atención física y emocional directa con el objetivo de satisfacer sus necesidades específicas. La presencia de una BCN se asocia con una mejora en la calidad de atención directa del paciente, la continuidad de la atención y la percepción de los pacientes sobre su atención (239,240).

Debido a que la BCN ofrece una atención continua, desde el diagnóstico hasta la finalización de un tratamiento, requiere del desarrollo de varias habilidades específicas (239,240). Si bien existe una falta de un papel uniforme en la enfermería especializada en la atención del cáncer de mama, las funciones comunes que desempeñan las enfermeras incluyen la evaluación e implementación de intervenciones para mejorar el estado físico y psicológico de la mujer, brindar información verbal y escrita a los pacientes y sus familiares, sesiones de asesoramiento y coordinación de la atención durante las diferentes modalidades de tratamiento y actuación (238,239).

En cuanto a los problemas físicos, las intervenciones proporcionadas por las BCN permiten que los pacientes oncológicos tengan menos angustia relacionada con los síntomas, mejoren el funcionamiento global, y presenten una disminución de síntomas específicos como náuseas, vómitos, insomnio y disnea (238,241).

Asimismo, los problemas psicológicos también tienen resultados positivos cuando reciben una intervención de enfermería especializada. Las intervenciones que suele proporcionar la enfermera especializada se relacionan con la educación para la salud, mejora en la resolución de problemas, manejo del estrés y apoyo psicológico. Se ha demostrado que los pacientes oncológicos afrontan mejor los problemas en comparación con los pacientes que no reciben atención especializada y, además, suelen presentar menos síntomas de ansiedad y depresión (238,242,243).

La mejoría en la calidad de vida de los pacientes oncológicos que reciben cuidados especializados es más controvertida, existiendo evidencia que sostiene que las personas perciben un mejor estado de su salud global. Las necesidades de atención de los pacientes relacionadas con la información, atención de apoyo y rehabilitación se abordan y solucionan tras la intervención especializada y los pacientes se muestran más satisfechos (238,241).

Desde la perspectiva del BCN, se reconocen cuatro roles esenciales para el correcto desempeño de su puesto que incluyen ser un experto clínico, un coordinador de cuidados, educador de pacientes y un defensor de pacientes (239).

La BCN como coordinador de cuidados hace referencia al desarrollo de relaciones a largo plazo con sus pacientes, familiares y cuidadores, frecuentemente apoyándolos durante el diagnóstico, tratamiento curativo o paliativo. En este sentido, la BCN es el punto de contacto fundamental durante la continuidad de la atención. La amplitud de la atención es variable, y puede incluir actividades relacionadas con el procedimiento diagnóstico, cirugía, citas médicas, enlace con médicos generales, servicios psicológicos, dietistas y trabajadores sociales. La construcción de relaciones con otras disciplinas es imprescindible para asegurar el cuidado del paciente (239,243).

La educación para el paciente y su entorno es parte integral de la función de la BCN, y requiere tanto del desarrollo de habilidades clínicas como de la experiencia profesional, que permiten ayudar a los pacientes y sus familias a comprender las complejidades de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas (239,243).

Adicionalmente, la BCN actúa como un defensor del paciente en la medida que conoce y comprende la complejidad del servicio de salud y la disponibilidad y accesibilidad de los recursos necesarios para su atención (239,243).

2.7.4. Enfermera Gestora de casos

Se entiende la gestión de casos como una modalidad de atención dirigida a personas, en cualquier etapa de la vida, con enfermedad crónica compleja o avanzada como es el cáncer de mama y con la necesidad de cuidados de alta intensidad. La gestión de casos tiene como objetivo asegurar la continuidad del plan de cuidados y ayudar a la coordinación e integración de múltiples profesionales y servicios (247).

La gestión de casos (case management) se inicia en EE. UU a principios del siglo XX. Los motivos para la creación de esta figura surgen del aumento de la población en las ciudades y el crecimiento progresivo de los servicios sociales y de salud (248). Este aumento de la población supuso también en la década de los sesenta el crecimiento de los ingresos hospitalarios. Por este motivo, se creó una figura, normalmente enfermera, que gestionaba individualmente los casos de los pacientes, y se convirtió éste en un método efectivo para prevenir los reingresos hospitalarios (249). En los posteriores años la figura de la enfermera gestora de casos se va desarrollando por diferentes asociaciones y hospitales de EE. UU con el objetivo de mejorar la calidad de la atención, la planificación y coordinación de los servicios hospitalarios, y también reducir los costes por estancia y reingresos hospitalarios (250). Este interés por la contención de gastos derivada de la figura de la gestora de casos llevó a necesidad de

desarrollar una base de conocimientos y un modelo de trabajo propio, ya que los órganos de gestión de los centros necesitaban justificar y demostrar el valor que aportaba la gestora de casos. Esta falta de parámetros normalizados y la falta de una definición clara dio lugar a la proliferación de variaciones en los modelos de gestión de casos, lo que provocó una diversidad que continua hoy en día.

En España, las primeras experiencias con la gestión de casos se desarrollan en servicios de atención domiciliaria hospitalaria y en los centros de atención primaria con la creación de la figura de la enfermera comunitaria de enlace (251).

En nuestro país la gestión de casos como práctica avanzada de cuidados ha supuesto una estrategia básica en la atención a la cronicidad con complejidad, pero se necesitan acciones disruptivas en diferentes ámbitos de manera coordinada para conseguir un modelo de atención que garantice un cuidado multiprofesional, coordinado y basado en la mejor evidencia (252).

El sistema sanitario español es uno de los que mayores tasas de envejecimiento y cronicidad tienen de toda Europa por lo que la atención de los pacientes crónicos complejos necesita de estrategias que cuenten con enfermeras gestoras de casos para planificar la atención de estos pacientes y para garantizar la eficiencia y la sostenibilidad del sistema (253).

La gestión de casos busca integrar en torno a las necesidades de la persona y de quienes la cuidan, todos los servicios asistenciales necesarios para asegurar la continuidad de la atención en las transiciones entre profesionales, sectores implicados y ámbitos asistenciales. Para ello son necesarios cuidados personalizados y centrados en la persona y en sus preferencias. La enfermera se erige como la figura por excelencia de la gestión de casos, realizando un seguimiento individualizado de los procesos asistenciales de los pacientes, activando los recursos necesarios, y promoviendo el autocuidado de pacientes activos, favoreciendo su empoderamiento (254).

Estudios realizados en EE. UU y Reino Unido muestran que la gestión de casos tiene un impacto positivo en términos de reducción de la utilización de servicios, observando una reducción de los ingresos hospitalarios y la utilización de las urgencias (255). El modelo de gestión de casos también aporta resultados positivos en términos de soporte para el autocuidado, resultados en salud y en lo referente a los costes (256).

En España encontramos numerosos estudios sobre la efectividad de la gestora de casos. Por ejemplo, en Andalucía encontramos un estudio sobre la influencia de la gestora de casos en atención domiciliaria observando que mejora la autonomía del paciente, la accesibilidad a otros proveedores de salud, la sobrecarga de los cuidadores, la satisfacción de los pacientes y cuidadores, pero en cambio, no muestra diferencias significativas en cuanto a las visitas a urgencias o a los ingresos hospitalarios (257).

En la Comunidad Valenciana en un estudio piloto realizado entre 2007 y 2010 donde se incorporaba la enfermera gestora de casos en un colectivo de pacientes crónicos complejos y paliativos, se observaron resultados positivos en la disminución en el número de ingresos hospitalarios y en el número de visitas a urgencias. Se observó una reducción del 77% de las urgencias y del 70% de los ingresos hospitalarios en los pacientes puestos bajo control de las enfermeras gestoras de casos, con relación a los 12 meses anteriores (258).

Las intervenciones enfermeras de mayor impacto en la estrategia de atención a la cronicidad en España fueron la gestión de casos y la práctica avanzada, los programas de atención domiciliaria desde atención primaria y la telemonitorización (254).

Una vez probada su efectividad y debido a la diversidad en sus orígenes, la gestión de casos requiere un marco jurídico que regule, defina y consolide este modelo basándose en la mejor evidencia posible y con el objetivo de homogeneizar la práctica de la enfermera gestora de casos. Según la definición del Consejo Internacional de Enfermería, la enfermera gestora de casos es aquella que ha adquirido conocimiento experto, habilidades para la toma de decisiones complejas y competencias clínicas para una práctica extendida en la atención entre niveles de nuestro sistema sanitario (259). Sin embargo, esta actividad profesional no está regulada en España ni existe un documento que constate dicha actividad a nivel institucional (260).

A nivel internacional existen diferentes definiciones de la gestión de casos debido a los diferentes objetivos, ámbitos de aplicación, población diana y resultados esperados.

En España, la enfermera gestora de casos planifica y coordina la atención de los pacientes con enfermedades crónica, especialmente aquellos casos más complejos que requieren una mejor coordinación del sistema sanitario (261).

En la Comunidad Valenciana, el modelo de gestión de casos se basa en la creación y despliegue de enfermeras gestoras de casos como un perfil profesional único pero que en función de su ámbito de actuación puede ser enfermera gestora de casos comunitaria (EGCC) o enfermera gestora de casos hospitalaria (EGCH). Sus funciones son similares y se adaptan a cada contexto, dependen de la dirección de enfermería del departamento correspondiente, actúan como una unidad departamental y están integradas dentro de uno a varios equipos de atención primaria (258).

Debido a la variabilidad del término gestión de casos se hace necesario identificar y definir aquellos elementos básicos presentes en la mayoría de modelos de gestión de casos. Estos elementos son: captación de la población diana, valoración individual, establecimiento de un plan de atención personalizado, implementación y seguimiento y revaloración (259).

El objetivo principal de la enfermera gestora de casos es proporcionar atención a las personas con cuidados complejos de forma personalizada. Esto lo consigue siendo guía de los pacientes en las visitas al centro sanitario, acompañando al paciente en su proceso de atención, minimizando los elementos de discontinuidad asistencial, promoviendo la atención de calidad y segura, siendo el referente para el paciente del equipo multidisciplinar, identificando problemas potenciales mediante una valoración integral, asegurando la continuidad de cuidados, fomentando el autocuidado y la independencia, asesorando en cuidados basados en la evidencia, etc. (258).

La enfermera gestora de casos es una enfermera con competencias avanzadas que utiliza la gestión de casos como herramienta de trabajo, entendiendo ésta cómo un proceso mediante el que se valoran planifica, aplican, coordinan, supervisan monitorizan y evalúan los cuidados y los servicios necesarios para satisfacer las necesidades de salud de la persona, articulando la comunicación y los recursos disponibles para promover resultados de calidad y sostenibles (263).

Utilizando las dimensiones de la calidad asistencial descritas por Donabedian podríamos indicar que la gestión de casos se centra en la intervención sobre, la accesibilidad del paciente al sistema, la eficiencia, la continuidad de la atención y la satisfacción del paciente (258). Mediante una atención centrada en la persona y estructurada mediante la gestión de casos, la evidencia ha demostrado que se pueden mejorar los resultados de salud de estos pacientes, reduciendo drásticamente los ingresos hospitalarios, las visitas a urgencias y permitiendo a los pacientes que son ingresados que regresen más rápidamente a sus domicilios (264).

2.7.5. Enfermera navegadora

Navegación es un término relativamente nuevo utilizado en la literatura de enfermería. El término surgió en los años 80 debido a las disparidades de la atención en salud en EE. UU. En la década de 1990, Harold Freeman implementó un programa de navegación de pacientes para disminuir las barreras para las poblaciones desatendidas con sospecha de cáncer de mama (265). Desde esa experiencia inicial, la navegación del cáncer se ha desarrollado para ayudar a los pacientes con cáncer mediante la coordinación de evaluaciones de diagnóstico, brindando educación específica sobre la enfermedad y apoyo social, controlando los síntomas y asegurando el cumplimiento de los estándares de tratamiento de calidad (266)

Muchas organizaciones de atención sanitaria, particularmente en países desarrollados, han implementado programas de apoyo al paciente que involucran enfermeras que ayudan a los pacientes a navegar por el sistema de atención médica (267).

Según la Oncology Nursing Society, una enfermera navegadora de oncología (ONN) es “una enfermera registrada profesional con conocimientos clínicos específicos de oncología que

ofrece asistencia individualizada a pacientes, familias y cuidadores para ayudar a superar las barreras del sistema de atención médica. Utilizando el proceso de enfermería, una ONN brinda educación y recursos para facilitar la toma de decisiones informadas y el acceso oportuno a atención médica y psicosocial de calidad en todas las fases del proceso continuo del cáncer” (268).

Solo una enfermera oncológica con experiencia tiene los conocimientos y las habilidades específicas y especializadas necesarias para el razonamiento clínico durante la navegación, particularmente en la etapa de diagnóstico. Los beneficios de utilizar enfermeras navegadoras incluyen la capacidad de coordinar el continuo de la atención oncológica, gestionar la complejidad del tratamiento, educar a los pacientes y familiares, permitir la integración con el equipo multidisciplinario y mejorar la comunicación y el proceso de atención de las instituciones (269).

El rol de enfermera navegadora es relativamente nuevo y para su progresivo desarrollo y profesionalización es necesario crear un lenguaje compartido, una comprensión de la navegación de enfermería oncológica y una adopción universal de competencias, procesos, documentación y medidas de resultado de navegación oncológica estandarizados (270).

2.7.6. Enfermería Oncológica

La complejidad creciente de los tratamientos oncológicos y la necesidad de incorporar al proceso de atención del paciente oncológico a distintos equipos asistenciales pueden traducirse en la fragmentación y descoordinación de los procesos sanitarios. La enfermera oncológica tiene un papel esencial en el cuidado integral del paciente en la prevención de complicaciones, el control de los efectos secundarios del tratamiento y la atención a los aspectos psicosociales de la persona, siendo las responsables de la coordinación de los cuidados. Además, las enfermeras tienen la capacidad de desempeñar la función de nexo entre los distintos niveles asistenciales, lo que se ha señalado como una herramienta eficaz en la mejora del cuidado del paciente oncológico (271).

Toda esta complejidad del cuidado del paciente oncológico no hace más que reforzar la necesidad del empoderamiento enfermero para que las enfermeras sean consideradas las líderes en la coordinación de los cuidados de estos pacientes. Las sociedades de Enfermería Oncológica tanto de España como europeo confirman el peso de este rol de Enfermería de Práctica Avanzada (272).

Por su formación, su capacitación avanzada en el cuidado y sus habilidades de liderazgo dentro del equipo y en la gestión de los recursos sanitarios, existe una manifiesta necesidad de que las enfermeras oncológicas incorporen roles de práctica avanzada que permitan un cuidado integral del paciente (273).

En nuestro país no existen protocolos de actuación de enfermería unificados con respecto al manejo de pacientes oncológicos ni se han implementado roles de Enfermería de Práctica Avanzada Oncológica de manera global. Cada hospital o unidad oncológica ha ido desarrollando sus propios métodos en función del tipo de organización donde se presta la atención oncológica. Se debe regular y fomentar que el cuidado proporcionado por las enfermeras oncológicas se lleve a cabo de acuerdo con unos protocolos de actuación ajustados a los estándares de la práctica clínica (273).

En este contexto la Sociedad Española de enfermería Oncológica (SEEO) desarrolló entre 2012 y 2014 el proyecto SHARE con el objetivo de establecer estrategias que mejoren los cuidados enfermeros en el paciente oncológico y su familia. Este proyecto buscaba unificar con un grupo de expertos de enfermería oncológica, estrategias, intervenciones y herramientas que mejoren cualitativamente el cuidado de los pacientes oncológicos (273). Después el proyecto SHARE se llegó a la conclusión de que hay tres estrategias fundamentales para mejora la actuación de las enfermeras oncológicas a lo largo del tratamiento del paciente. Estas estrategias son: fomentar la continuidad asistencial, garantizar una correcta educación para la salud, contar con profesionales actualizados y con formación continuada (273).

Para fomentar la **continuidad asistencial** la enfermera oncológica debe convertirse en el profesional de referencia del paciente. Esto requiere una apuesta por aumentar la autonomía de las enfermeras con el objetivo de mejorar el cuidado del paciente. Las recomendaciones presentadas en el proyecto se centran en aumentar la autonomía de las enfermeras, principalmente, a través de la *consulta de Enfermería*. Además, existe en nuestro país una tendencia a la implementación de la enfermera de referencia de los pacientes para garantizar la continuidad asistencial mediante la *enfermera gestora de casos* con resultados bastante satisfactorios allí donde se ha implantado (274,275). La enfermera de Práctica Avanzada y, en concreto, la gestora de casos garantiza la continuidad asistencial al aumentar la confianza y la habilidad del autocuidado en el paciente (276).

Para garantizar una correcta **educación para la salud** se debe facilitar al paciente información protocolizada sobre su enfermedad y según el tipo de tumor y quimioterapia. También se debe educar al paciente para fomentar su autonomía para el control de los síntomas y reforzar la importancia de tratar y manejar los efectos secundarios derivados de la quimioterapia (273). La Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO) señala que ser profesional de oncología exige responder constantemente a nuevas demandas por parte de la población, que deben afrontarse desde una visión interdisciplinar y consensuada, como garantía, para mejorar los objetivos terapéuticos y de calidad de vida de los usuarios.

Las enfermeras que cuidan a los pacientes oncológicos deben estar **formadas y actualizadas continuamente**. La formación continuada es esencial para estar actualizado y disponer del conocimiento con mayor evidencia posible. La enfermera debe tener los conocimientos más actualizados posibles con respecto, sobre todo, al tipo de tumor, de tratamiento, implantación y manejo de catéteres, los efectos secundarios esperados y a las pautas de medicación protocolizada para el manejo de los efectos adversos durante el tratamiento. Esta información actualizada debe llegar al paciente mediante la consulta de enfermería (273).

En España, un análisis reciente de los procesos asistenciales integrados realizado en Andalucía puso de manifiesto la mejora de la calidad asistencial que se proporciona a los pacientes cuando existe una enfermera gestora de casos de práctica avanzada en oncología (277).

Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia de diversas intervenciones de la enfermera gestora de casos de práctica avanzada de oncología con la reducción de la carga de síntomas del tratamiento (278) y de las estancias hospitalarias (279). Los resultados de estos estudios indican de la importancia de la educación al paciente como herramienta canalizadora del autocuidado, la autonomía y la participación activa del paciente (273).

2.7.7. La consulta de enfermería de ensayos clínicos del HCUV

La consulta de enfermería se define como el espacio físico donde la persona demanda una consulta. Es en ese espacio físico donde se produce la interacción directa, y, donde la enfermera oferta cuidados de promoción de la salud, prevención de riesgo, recuperación y rehabilitación de la enfermedad o discapacidad a sujetos-objetos y sus colectivos sociales, de forma integral con calidad (280).

Los estándares generales de la SEEO muestran que el compromiso del profesional en enfermería en la consulta de enfermería oncológica es desarrollar conocimientos, habilidades y actitudes que promuevan un alto nivel de competencia en esta área del cuidado. También debe contar con algunas características especiales tales como dominio de la comunicación, capacidad de empatía, honestidad y coherencia, no emitir juicios de valores y transmitir y alimentar la esperanza como cualidades que sustenten la interrelación profesional durante todo el proceso de enfermería (280).

Desde mediados de 2010 en la unidad de ensayos clínicos del HCUV se instauró la consulta de enfermería de ensayos clínicos. Se dotó a las enfermeras de un espacio físico, una consulta para entrevistar a los pacientes participantes en ensayos clínicos con el objetivo principal de registrar en las historias clínicas los eventos adversos producidos por los fármacos estudiados. En esta consulta, además, la enfermera toma las constantes y realiza las acciones necesarias descritas en los protocolos de investigación (pase de encuestas, escalas de valoración, electrocardiogramas, etc.)

La enfermera de ensayos clínicos también realiza diferentes acciones en la ámbito educativo sobre todo relacionado con los tratamientos quimioterapéuticos, posibles reacciones adversas durante la administración de fármacos, los efectos secundarios y cómo minimizarlos con medidas no farmacológicas, así como reforzar la educación del tratamiento farmacológico, enseñando posibles urgencias que pueden presentarse en el hogar, el manejo de las bombas de perfusión continua domiciliaria, el cuidado del acceso venoso que pueda tener insertado el paciente, la autoadministración de fármacos, los cuidados específicos que pueda precisar y pueda realizar él mismo sin necesidad de acudir al hospital, con los objetivos fundamentales de evitar los ingresos hospitalarios y complicaciones por tratamientos que pueden ser tratados en el hogar. Asimismo, brindar una asistencia integral, períodos de escucha, sensibilidad y empatía ante las necesidades psicoemocionales.

La unidad de ensayos clínicos de cáncer de mama del HCUV está formada por tres enfermeras de ensayos clínicos cuya formación a parte del título del grado de enfermería se complementa con el máster de enfermería oncológica por la Universidad de Valencia. La antigüedad de las tres enfermeras es de 15,12 y 12 años en la unidad de ensayos clínicos. En esos años han añadido diversos cursos de formación complementaria a su formación como buenas prácticas clínicas y con la formación y actualización continua de los nuevos avances en oncología. Por todo lo anterior, se considera que la enfermera de ensayos clínicos de la unidad de mama del HCUV actúa como enfermera de práctica avanzada en oncología realizando intervenciones destinadas al cuidado global del paciente y como gestora de casos ofreciendo una atención centrada en la persona siendo el referente del cuidado del paciente en el hospital.

Las enfermeras de ensayos clínicos no registran las intervenciones realizadas sobre los pacientes, éstas no quedan reflejadas ni en la historia clínica de la paciente ni en ningún registro específico para tal efecto. Esto imposibilita su réplica, su estandarización y su registro para valorar si dichas intervenciones están actualizadas y cuentan con la mayor evidencia posible.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

El análisis de la bibliografía científica y el estado actual de los conocimientos nos permiten afirmar que la figura de enfermería influye en la calidad asistencial de los pacientes que atiende.

La calidad asistencial se puede medir mediante indicadores de estructura, procesos y de resultado. Los indicadores de calidad son una medida cuantitativa que se utilizan como guía para la monitorización de aspectos específicos de los procesos de atención de los pacientes. Se considera que un indicador de resultado es sensible a la enfermería si existe una correlación entre algún aspecto del personal de enfermería o un proceso de enfermería y el resultado. Los indicadores permiten medir el grado o nivel de la calidad, de manera que resultan útiles para hacer comparaciones entre los diferentes procesos de atención y evaluar el impacto de ciertas intervenciones o de los profesionales implicados.

Tras una valoración de la bibliografía referente a los procesos asistenciales oncológicos se ha podido determinar que los indicadores de resultado: hospitalización, visitas a urgencias, retrasos de tratamientos, disminución de dosis y número y grado de eventos adversos asociados al tratamiento según la escala CTCAE, son unos indicadores adecuados para valorar la calidad asistencial del proceso de atención de los pacientes con cáncer de mama localizado del HCUV.

Por todo ello, la hipótesis a comprobar a partir de esta investigación es que la intervención de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos mejora los indicadores de resultado de calidad asistencial del proceso de atención de las pacientes con cáncer de mama del HCUV.

3.2. Objetivos

3.2.1. Principal

Determinar la influencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos en el proceso de atención de las pacientes con cáncer de mama del HCUV.

3.2.2. Secundarios

- 1) Determinar los indicadores de resultado de calidad asistencial: número de visitas a urgencias, retrasos de tratamiento, disminución de dosis, ingresos hospitalarios y, número y grado de eventos adversos derivados del tratamiento de pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico en el HCUV que participan en ensayos clínicos, en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre 2019.
- 2) Comparar el número de visitas a urgencias, retrasos de tratamiento, disminución de dosis, ingresos hospitalarios y, número y grado de eventos adversos derivados del tratamiento de pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico que participan en ensayo clínico y pacientes con las mismas características atendidos en el contexto asistencial en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019.
- 3) Analizar el tipo y el grado, según la escala CTCAE, de los eventos adversos secundarios al tratamiento de pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico que participaron en ensayos clínicos y los que son atendidos en el contexto asistencial en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019.
- 4) Valorar las causas y el tiempo de hospitalización de los pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico que participaron en ensayos clínicos y los que son atendidos de manera asistencial en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019.
- 5) Evaluar los motivos de visitas a urgencias de los pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico que participaron en ensayos clínicos y los que son atendidos en el contexto asistencial en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019.
- 6) Valorar las causas de los retrasos de administración de los tratamientos y las disminuciones de dosis administrada en pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico que participaron en ensayos clínicos y los que son atendidos en el contexto asistencial en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019.

4. MATERIAL Y MÉTODOS



4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Para comprobar la hipótesis planteada y llevar a cabo los objetivos programados, se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles con un enfoque cuantitativo del número de acontecimientos adversos, hospitalizaciones, visitas a urgencias, retrasos de tratamientos y disminución de dosis de tratamiento de los pacientes con CM localizado de reciente diagnóstico que participaron en ensayos clínicos (casos) y los que son atendidos en el contexto asistencial (controles) en el HCUV en el período comprendido entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019. Estos datos se compararon para buscar si existían diferencias significativas entre las dos muestras de pacientes, atribuibles a la figura de enfermería coordinadora de ensayos clínico presente el proceso de atención de las pacientes de la muestra de casos.

Para ampliar este estudio inicial y responder a tres de los objetivos planteados, se llevó a cabo, posteriormente, una valoración cualitativa de los tipos de eventos adversos, los motivos de las visitas a urgencias, de los retrasos de tratamiento y de las disminuciones de dosis y las causas de hospitalización de las pacientes de las muestras seleccionadas.

4.2. Selección de la población de estudio

Para la selección de la población de estudio, en primer lugar, se identificaron todos los ensayos clínicos llevados a cabo en la unidad de ensayos clínicos de cáncer de mama del HCUV desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019. Se eligieron esos años ya que se consideró que en 2012 ya estaba estandarizada en todos los ensayos clínicos la consulta de enfermería. Se revisaron hasta el 31 de diciembre de 2019 para evitar la influencia en el estudio de la pandemia de la COVID-19.

De la muestra descrita anteriormente se identificaron todos los ensayos clínicos cuya población de estudio fueran pacientes de reciente diagnóstico de carcinoma de mama, es decir, pacientes que han sido recientemente diagnosticadas y no han recibido ninguna terapia anterior para su CM. Estos son los ensayos de adyuvancia y neoadyuvancia. Se descartaron los ensayos destinados a pacientes metastásicas ya que se trata de una población con una calidad de vida más heterogénea, haciendo imposible su comparación, por lo tanto, sólo se recogieron datos de pacientes con enfermedad localizada. Se descartaron también los ensayos cuyo diseño no permitía la comparativa con la población asistencial, es decir, sólo se tuvieron en cuenta ensayos cuyo diseño suponía la aleatorización de las pacientes a dos posibles ramas de tratamiento, la rama asistencial (o estándar) y la rama experimental. A pesar de que la mayoría de estos ensayos son los de fase 3, no se recogieron todos los ensayos fases 3 ya que en algunos contenían en sus ramas de tratamiento el placebo lo que impedía la comparativa con la población asistencial fuera de ensayo clínico.

Tampoco se incluyeron los ensayos cuyo fármaco se administraba por vía oral o intramuscular ya que no permitía valorar la semejanza con la población asistencial al no existir un registro oficial de tratamientos orales o intramusculares de pacientes asistenciales en el HCUV.

Por lo tanto, la muestra de casos estuvo formada por las pacientes que participaron en los ensayos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Llevados a cabo en la unidad de cáncer de mama del HCUV desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre 2019.
- De tratamientos de adyuvancia y neoadyuvancia.
- Cuyo diseño permitía la comparación de dos ramas de tratamiento siendo una de ellas la rama asistencial o estándar y la otra la experimental.
- De tratamiento intravenoso.

Y se descartaron los pacientes que participaron en los ensayos que cumplan los siguientes criterios de exclusión:

- Fuera de los tiempos establecidos (01 de enero 2012 y 31 de diciembre 2019).
- Cuya población diana fuera pacientes metastásicas.
- Con asignación al tratamiento ciego o doble ciego.
- Con administración que no sea intravenosa.

Una vez seleccionados todos los ensayos clínicos de CM de tratamientos de adyuvancia y de neoadyuvancia realizados desde el 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2019 que en

su diseño comparen la rama experimental con la rama control y cuyo tratamiento se administre de manera intravenosa, se cogieron todas las pacientes que fueron aleatorizadas a la rama de tratamiento no experimental o de control de esos ensayos.

De los 61 ensayos llevados a cabo en la unidad de CM del HCUV entre el 01 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2019, se encontraron 10 ensayos clínicos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se seleccionaron todas las pacientes de estos 10 ensayos que habían sido aleatorizadas a la rama asistencial quedando una muestra de 52 pacientes. Estas 52 pacientes constituyeron la muestra de casos o muestra de pacientes de ensayo.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del HCUV con el número de orden 2021/302, y cuenta con el consentimiento informado firmado por todas las pacientes. (Anexo 3 y 4).

Tabla 12. Procedencia de las pacientes de la muestra de ensayos clínicos.

Ensayo	Pacientes	Años de tratamiento
1	8 pacientes	2013-2014
2	10 pacientes	2012-2013
3	8 pacientes	2017-2018
4	2 pacientes	2018
5	6 pacientes	2017-2018
6	1 paciente	2019
7	2 pacientes	2015
8	10 pacientes	2017-2018
9	3 pacientes	2019
10	2 pacientes	2015
52 pacientes		

Fuente: Elaboración propia.

Se revisaron las historias clínicas de esas 52 pacientes y se registraron el número de acontecimientos adversos derivados de los tratamientos registrados en las historias clínicas, y el grado de éstos según la escala CTCAE, el número y el motivo de las visitas de las pacientes a urgencias, los retrasos de tratamientos y sus causas, las disminuciones de dosis y sus motivos, y las hospitalizaciones. De estas pacientes también se recogieron la edad, la fecha de diagnóstico, la fecha de inicio de tratamiento y la clasificación de su tumor en función del perfil molecular.

En los estudios de casos y controles se requiere de especial cuidado en establecer desde el diseño los mecanismos necesarios para el control de sesgos y factores de confusión. Por esta razón, se suelen tomar dos tipos de medidas que ayudan a incrementar la fiabilidad de los resultados, por una parte, establecer un sistema emparejado de selección de casos y controles. Esto supone seleccionar la población de casos e ir estableciendo la población de controles lo más parecida a los casos excepto en la condición que define al control, el “no disponer de la figura de la enfermera de ensayos clínicos en su proceso de atención”.

Para buscar la muestra de controles, se utilizó el programa de registro del HCUV que recoge las pacientes oncológicas tratadas asistencialmente con tratamientos intravenosos, el programa CLIMUL. Este programa permite agrupar a las pacientes en función del esquema de quimioterapia que se les ha administrado y en función de la fecha de administración.

Tabla 13: Esquemas de tratamientos de la rama asistencial de la muestra de pacientes dentro de ensayo clínico.

Ensayo	Esquema de tratamiento
1	Paclitaxel 90mg/m ² x12 ciclos de FEC x 4 ciclos (5-fluorouracilo (600 mg/m ² , epirrubicina (90mg/m ²) y ciclofosfamida (600 mg/m ²).
2	Paclitaxel 80 mg/m ² x 12 ciclos.
3	HPCD x6 ciclos. (Herceptin 600mg SC, Pertuzumab 840 mg dosis de carga, seguido de 420mg dosis mantenimiento, Carboplatino 6 AUC, Docetaxel 75 mg/m ²).
4	AC x4 ciclos. (Adriamicina 60 mg/m ² , Ciclofosfamida 600mg/m ²) seguido de PTP x12 (Paclitaxel 80 mg/m ² -Trastuzumab 600 mg Sc- Pertuzumab 840 mg dosis de carga seguido de 420 mg dosis de mantenimiento
5	CB Carboplatino 2 AUC- Abraxane 125 mg/m ² dia (1 y +8 x 8 ciclos) seguido de AC x4 ciclos. (Adriamicina 60 mg/m ² , Ciclofosfamida 600mg/m ²)
6	AC x4 ciclos. (Adriamicina 60 mg/m ² , Ciclofosfamida 600mg/m ²) seguido de Paclitaxel x12 (80 mg/m ²)
7	HPCD x6 ciclos. (Herceptin 600mg SC, Pertuzumab 840 mg dosis de carga, seguido de 420mg dosis mantenimiento, Carboplatino 6 AUC, Docetaxel 75 mg/m ²).
8	AC x4 ciclos. (Adriamicina 60 mg/m ² , Ciclofosfamida 600mg/m ²) seguido de PTP x12 (Paclitaxel 80 mg/m ²)
9	HPCD x6 ciclos. (Herceptin 600mg SC, Pertuzumab 840 mg dosis de carga, seguido de 420mg dosis mantenimiento, Carboplatino 6 AUC, Docetaxel 75 mg/m ²).
10	AC x4 ciclos. (Adriamicina 60 mg/m ² , Ciclofosfamida 600mg/m ²) seguido de PTP x12 (Paclitaxel 80 mg/m ² -Trastuzumab 600 mg Sc- Pertuzumab 840 mg dosis de carga seguido de 420 mg dosis de mantenimiento

Fuente. Elaboración propia.

Esta información se encuentra en el entorno virtual clinicaltrials.gov por lo que no consideramos necesaria la aprobación para utilizar estos datos por parte de los promotores de los ensayos clínicos ya que, además, no se van a utilizar datos del ensayo clínico sino datos de los eventos adversos contenidos en las historias clínicas de las pacientes. Estos datos de toxicidad no se van a relacionar con los ensayos, cegando la información referente a ellos considerando los ensayos como 1,2,3,4,5,6,7,8,9 y 10.

Una vez seleccionadas las 52 pacientes que formarán la *muestra casos de pacientes participantes en ensayos clínico* tratadas con la rama asistencial, se determinarán los esquemas de tratamiento que se les ha administrado a estas pacientes y las fechas en las que se les ha administrado. Por ejemplo, si para un ensayo a las pacientes se les ha administrado el esquema de tratamiento 3 desde el 10 de febrero de 2018 (fecha de inicio del tratamiento del primer paciente dentro de ensayo con la rama asistencial) hasta el 20 de febrero de 2019 (fecha de inicio del último tratamiento del último paciente incluido con rama asistencial), se buscó en CLIMUL las pacientes que han llevado el esquema de tratamiento 3 desde el 01 de febrero de 2018 hasta el 28 de febrero de 2019. El programa nos mostró un número determinado de pacientes que se emparejaron una por una mediante un muestreo no probabilístico intencional en función de la edad al diagnóstico y en función de la fecha de inicio del tratamiento escogiendo a las que tengan la misma edad al diagnóstico y fecha de inicio del tratamiento lo más parecida posible. Es decir, si el programa CLIMUL nos mostraba 50 pacientes a las que se les había administrado el esquema buscado en las fechas seleccionadas, se buscaron las fechas de nacimientos de esas pacientes y se emparejaban con los pacientes casos por la edad al diagnóstico. Una vez seleccionadas las pacientes de la misma edad al diagnóstico y con el mismo esquema de tratamiento se comprobaba que se trataba de pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico y que era un tratamiento administrado para un carcinoma localizado, es decir que fuera el primer tratamiento que se administraba para su enfermedad y que la paciente no era metastásica. Así se obtendrá la muestra de controles o pacientes asistenciales.

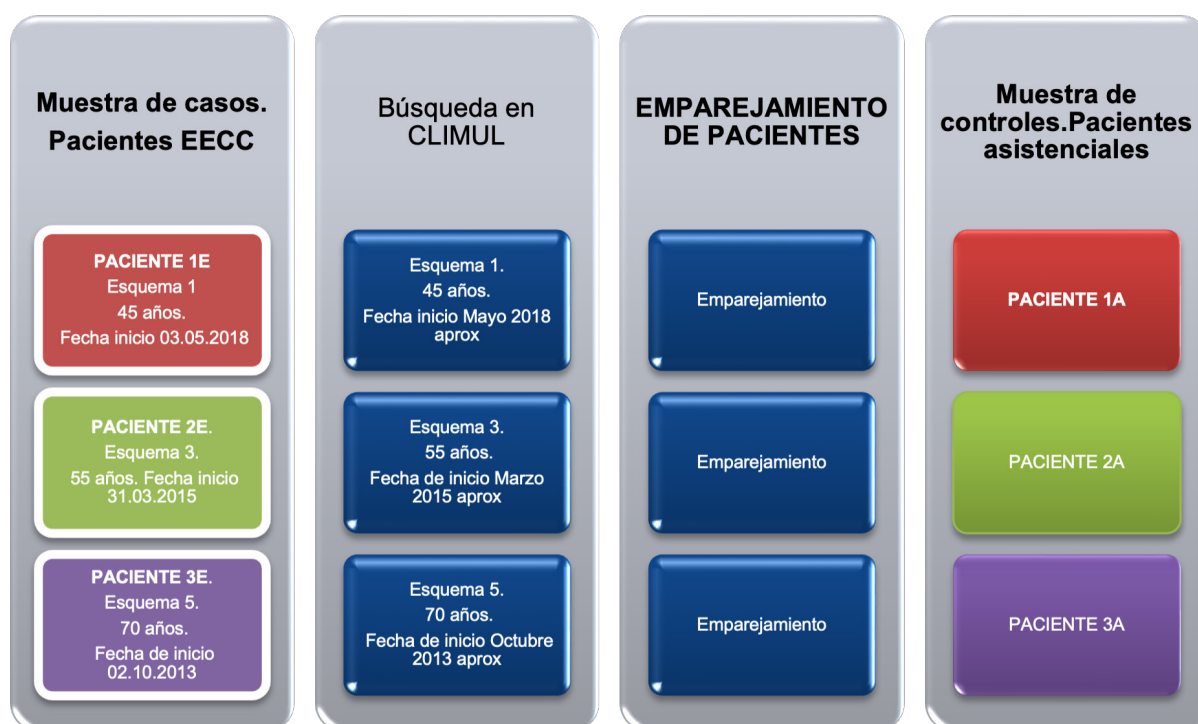


Figura 14. Muestreo no probabilístico intencional de la muestra controles.
Elaboración propia.

Los esquemas de tratamiento de las pacientes que participan en ensayo clínico aleatorizadas a la rama asistencial se administran de manera habitual en el hospital de día de oncología, por lo tanto, consideramos que estos tratamientos y los de las pacientes seleccionadas en la muestra control o de pacientes asistenciales son los mismos y se administran en el mismo lugar, con las mismas personas implicadas y bajo el mismo proceso asistencial a excepción de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos en el caso de las pacientes de la muestra casos.

Esta manera de emparejar a las pacientes nos ha parecido la más adecuada para encontrar dos muestras homogéneas y comparables de poblaciones que reciben tratamiento para su cáncer de mama. Estas pacientes van a recibir el mismo tratamiento, en el mismo periodo de tiempo y con la misma edad. Si bien a los pacientes de ensayo clínico se les evalúa la calidad de vida en función de unas escalas de valoración estandarizada, esto es algo que no se realiza en pacientes que no participan en ensayos clínicos de ahí que no se haya podido seleccionar la variable calidad de vida como indicador para emparejar las pacientes. Por eso hemos considerado que, con respecto a la calidad de vida de las pacientes, la edad era un buen indicador para emparejar las pacientes ya que al ser pacientes de reciente diagnóstico no se considera que la existencia de comorbilidades previas pueda afectar a la cantidad y grado de los eventos adversos derivados de la quimioterapia. Con todo, esta manera de emparejar las muestras tiene evidentes sesgos de selección que pueden afectar a los resultados de la investigación. Con respecto a este tema hay que

destacar que muchas pacientes de la muestra de pacientes fuera de ensayo clínico son pacientes que no pudieron participar en ensayo clínico por criterios de la enfermedad (por ejemplo, tamaño tumoral) o por no querer participar en el ensayo clínico (descrito en la historia clínica que la paciente no desea participar en ensayo clínico).

Otro posible sesgo del estudio es el mayor registro de eventos adversos en las pacientes participantes en ensayo clínico. Si bien es normal que se registren más eventos adversos en las pacientes participantes en ensayo clínico que los que no participan como ya apuntaba en sus artículos Cirrillo, Atkinson y Xiao (285,286,287), en este estudio se va a comparar la cantidad, pero también el grado según la escala CTCAE y el tipo de esos acontecimientos adversos para ver si como en los artículos referenciados en los pacientes que no participan en ensayo clínico se registran menos, pero de mayor gravedad o más circunstanciales.

La guía de Buena Práctica Clínica (BPC) es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico. Las personas involucradas en los ensayos clínicos realizan un curso de BPC cada dos años. No se considera que en los pacientes de práctica clínica habitual se modifique la manera de prestar atención por parte de los oncólogos y del personal involucrado en su atención. Aun así, se incluye como posible sesgo en cuanto al registro en la historia clínica ya que consideramos que esto sí que puede influir a la hora de registrar por ejemplo eventos adversos en la historia clínica y por tanto en el resultado de ese indicador. Además, hay que tener en cuenta que todos los oncólogos de la unidad de cáncer de mama del HCUV forman parte de la unidad de ensayos clínicos y que atienden tanto a pacientes dentro de ensayo clínico como pacientes tratados de manera asistencial. El personal médico que atiende a las pacientes de la muestra casos y de la muestra controles es el mismo.

4.3. Descripción de la muestra

La muestra global de nuestro estudio está constituida por una muestra de casos y otra de controles. La muestra de casos la formarán 52 paciente incluidas en ensayos clínicos de tratamientos intravenosos de reciente diagnóstico de cáncer de mama localizado del HCUV. Estas pacientes fueron aleatorizadas dentro de ensayo clínico y les correspondió la rama asistencial. El periodo de tiempo seleccionada para determinar la muestra de casos fue desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019.

La muestra de control la formarán 52 pacientes que no participan en ensayo clínico y que fueron tratadas en el HCUV con los mismos esquemas de tratamientos, con la misma edad y en las mismas fechas de inicio de tratamiento que las de la primera muestra. A este grupo de control se le denominará *pacientes con tratamiento asistencial o estándar*. La muestra global la compondrán 104 pacientes (52 casos y 52 controles).

4.4. Variables del estudio

Para evaluar la calidad asistencial del proceso de atención de las pacientes con cáncer de mama del HCUV y teniendo en cuenta la bibliografía referenciada se consideraron los siguientes indicadores de resultado de calidad: número de eventos adversos derivados del tratamiento y grados de estos según la escala CTCAE, visitas a urgencias, hospitalizaciones, retrasos de tratamiento y disminución de las dosis de tratamiento. En la tabla 12 se detallan las variables clínicas, anatomopatológicas y de tratamiento recogidas con su definición correspondiente. Estas variables se obtienen de forma rutinaria en la primera visita en las consultas externas de oncología y en las siguientes visitas de las pacientes.

Tabla 14: Descripción de las variables del estudio cuantitativo.

VARIABLE	DEFINICIÓN
Fecha de nacimiento.	Tal y como consta en los datos administrativos recogidos en la historia clínica
Fecha de diagnóstico.	Fecha del resultado anatomopatológico que confirma el resultado.
Edad al diagnóstico.	Obtenida de la fecha de nacimiento y la fecha de diagnóstico.
Ensayo.	1: ensayo 1 2: ensayo 2 3: ensayo 3 4: ensayo 4 5: ensayo 5 6: ensayo 6 7: ensayo 7 8: ensayo 8 9: ensayo 9 10: ensayo 10
Perfil inmunohistoquímico.	1: Luminal A 2: Luminal B 3: Triple negativo 4: Her-2 positivo

VARIABLE	DEFINICIÓN
Esquema de tratamiento.	1: esquema 1 2: esquema 2 3: esquema 3 4: esquema 4 5: esquema 5 6: esquema 6
Fecha de inicio del tratamiento.	Fecha en la que inicia el tratamiento.
Número de eventos adversos.	Número total de eventos adversos derivados del tratamiento.
Eventos adversos de grado 1.	Número de eventos adversos de grado 1 derivados del tratamiento.
Eventos adversos de grado 2.	Número de eventos adversos de grado 2 derivados del tratamiento.
Eventos adversos de grado 3.	Número de eventos adversos de grado 3 derivados del tratamiento.
Reducciones de dosis.	Número de veces que se ha reducido la dosis.
Hospitalizaciones.	Número de hospitalizaciones.
Días de hospitalización.	Número de días que el paciente ha permanecido hospitalizado.
Retrasos de tratamientos.	Número de veces que se ha retrasado el tratamiento.
Visitas a urgencias	Número de veces que la paciente ha acudido a urgencias hospitalarias.
Oncólogo.	Oncólogo responsable de la paciente. 1: oncólogo 1 2: oncólogo 2 3: oncólogo 3 4: oncólogo 4 5: oncólogo 5 6: oncólogo 6 7: oncólogo 7
Enfermera de ensayos clínicos.	Enfermera responsable del paciente 1: enfermera 1 2: enfermera 2 3: enfermera 3

Fuente: Elaboración propia.

Los datos necesarios para el estudio se recogieron de la información presente en la historia clínica de las pacientes. Se revisaron las historias clínicas de esas 104 pacientes y se registraron todas las variables descritas anteriormente.

Para el registro de los eventos adversos derivados del tratamiento se excluyeron los que se determinan mediante parámetros analíticos (neutropenias, anemias, etc.) ya que en la consulta de enfermería esos eventos no se registran al no tener, cuando se visita a la paciente, los resultados de la analítica de ese día. Esto supone un sesgo de información. Si el paciente acude a urgencias por neutropenia se contabiliza como visita a urgencias y no como un nuevo evento adverso. Si la paciente acude a urgencias por tos persistente tampoco se contabiliza como evento adverso y si como visita a urgencias. En los eventos adversos que no se ha registrado grado, se contabiliza como grado 1. Si un mismo evento adverso se repite en el tiempo o cambia de grado se contabiliza como dos eventos adversos.

En las investigaciones cualitativas, a veces, las variables no se conocen a priori y suelen ser el resultado de la investigación, ya que los fenómenos no son estructurados y las explicaciones no surgen hasta que los procesos de investigación concluyen. Por ello se suele recomendar la palabra categorías de análisis en el caso de las variables de las investigaciones cualitativas.

Para el estudio cualitativo se tomaron de las historias clínicas las siguientes categorías de análisis (tabla 15)

Tabla 15. Categorías de análisis de la investigación cualitativa.

CATEGORIAS DE ANÁLISIS	DEFINICIÓN
Tipos De Eventos Adversos.	Nombre del evento adverso.
Tipos De Eventos Adversos Grado 1.	Nombre del evento adverso grado 1.
Tipos De Eventos Adversos Grado 2.	Nombre del evento adverso grado 2.
Tipos De Eventos Adversos Grado 3.	Nombre del evento adverso grado 3.
Motivo De Visita A Urgencias	Motivo por el que paciente acude a urgencias
Motivo De Hospitalización	Motivo por el que paciente ingresa en el hospital
Motivos De Retraso De Tratamiento.	Motivos por el que se le ha retrasado el tratamiento a la paciente.
Motivo De Disminución De La Dosis	Motivos por el que se la disminuido la dosis.

Fuente: Elaboración propia.

4.5. Análisis estadístico

Tamaño muestral

La muestra global de nuestro estudio está constituida por dos muestras de pacientes. La primera muestra la formarán *pacientes dentro de ensayo clínico* la cual está formada por 52 paciente incluidas en ensayos clínicos de tratamientos intravenosos de reciente diagnóstico de cáncer de mama localizado del HCUV (casos). Estas pacientes han sido aleatorizadas dentro de ensayo clínico y les ha correspondido la rama asistencial. El periodo de tiempo seleccionada para determinar la muestra es desde el 01 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2019.

La segunda muestra la formarán 52 pacientes que no participan en ensayo clínico y que han sido tratadas en el HCUV con los mismos tratamientos, con la misma edad y en las mismas fechas de inicio de tratamiento que las de la primera muestra. A este grupo se le denominará *pacientes con tratamiento asistencial o estándar (controles)*. La muestra global la compondrán 104 pacientes.

Metodología estadística

a) El análisis descriptivo del conjunto de pacientes identificadas.

En primer lugar, se realizó un **análisis descriptivo** de la muestra, tomando de manera independiente cada una de las muestras a las que se denominó: “Pacientes Ensayo o casos” y “Pacientes Asistencial o controles”.

Dentro de cada una de las muestras, el análisis descriptivo, consistió en conocer las características individuales de la muestra. En el caso de las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central y distribución de frecuencia. Para las variables cualitativas, distribución de frecuencia.

En la muestra de cada una de las pacientes se relacionaron variables que consideramos de interés para alcanzar el objetivo de nuestra investigación. Estas variables fueron visitas a urgencias con grupo etario, tipo de ensayo, esquema de tratamiento y oncólogo responsable de la paciente. Con respecto a las hospitalizaciones se relacionaron con el esquema de tratamiento, oncólogo y enfermera responsable de la paciente (en la rama ensayos). Con respecto a la reducción de dosis y retrasos de tratamiento también se relacionaron con los esquemas de tratamiento de las pacientes y los oncólogos y enfermeras responsable de las pacientes.

b) Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico comparativo de las muestras se tomarán las variables cuantitativas número de eventos adversos, número de eventos adversos grado 1, número de

eventos adversos grado 2, número de eventos adversos grado 3, reducciones de dosis, hospitalizaciones, retrasos de tratamientos y visitas a urgencias. También se utilizarán las variables categóricas oncólogo que trata a la paciente, tipo histológico del tumor, esquema de tratamiento y enfermera de ensayos clínicos que visita al paciente (sólo en la muestra “pacientes dentro de ensayo clínico”). Se realizarán cálculos de medias, medianas y frecuencias de estas variables. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 28.

c) Análisis comparativo de las muestras.

Para comparar los resultados de ambas muestras de pacientes y concluir si existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes o no se debe elegir la prueba estadística correcta. Para ello, debemos de tener en cuenta una serie de consideraciones como son: número de grupos de análisis, si las muestras están relacionadas o no, si la variable es cuantitativa o cualitativa y si la distribución de los datos es paramétrica o no paramétrica.

En función de estas características se realizará un análisis estadístico u otro. A continuación, se detallan los factores que considerar para elegir el tipo de análisis estadístico a realizar.

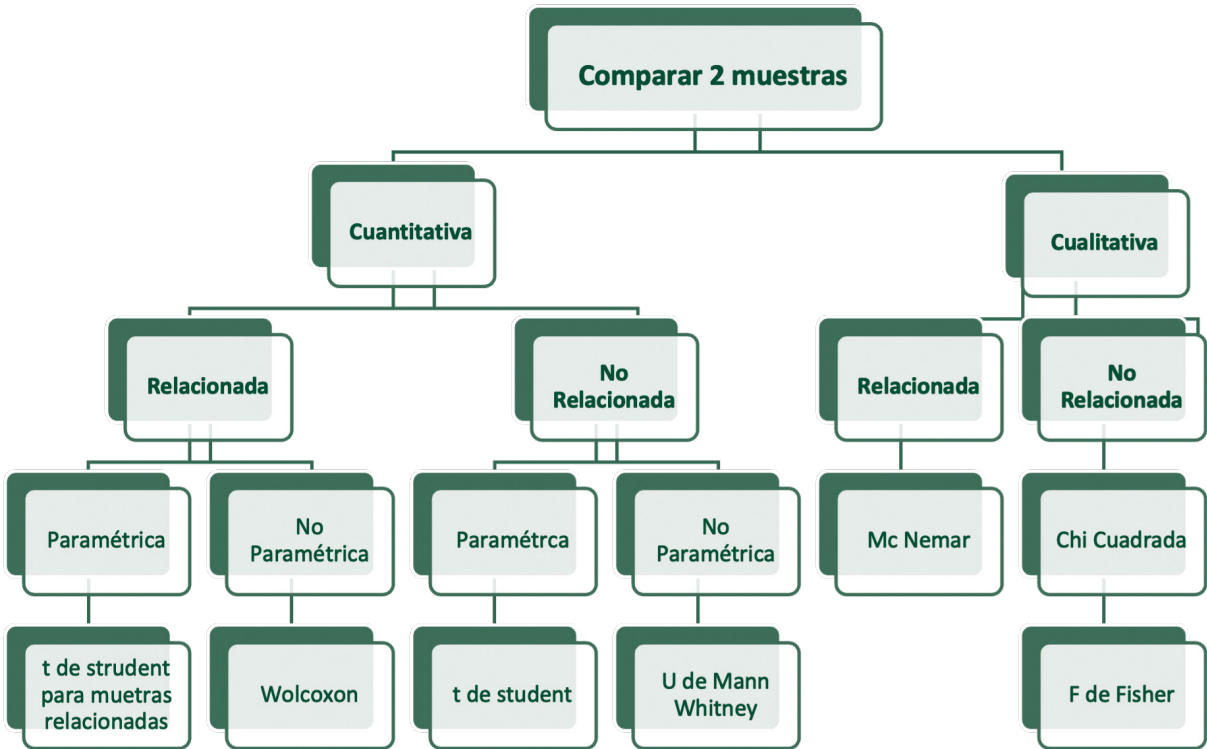


Figura 15. Factores que considerar para elegir el tipo de análisis estadístico a realizar.
Realización propia.

Una vez obtenido los datos, debemos realizar una serie de comprobaciones para valorar que prueba estadística debemos de seleccionar para analizar si existen diferencias estadísticamente significativas. Para ello debemos verificar que se cumpla:

1. Prueba de Normalidad: Valora si las muestras son paramétricas, es decir si la muestra tiene una distribución normal.

Ello se comprueba con Kolmogorov-Smirnoff (o Shapiro Wilks)

2. Homogeneidad de las Varianzas: Estima si las muestras tienen varianzas similares. Esto se comprueba con Test de Levene.
3. Independencia: Los datos vienen de personas distintas, es decir los sujetos que participan en las pruebas son distintos y no tienen influencia entre ellos.

Para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras, en relación con las diferentes variables cuantitativas en términos absolutos se realizará la prueba t de student, bajo las siguientes hipótesis.

H₀: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “ensayo” y el grupo “asistencial”

H₁: Sí existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “ensayo” y el grupo “asistencial”

Nivel de Significación: 0,05

Para los resultados de las variables que no que no tienen una distribución normal hay que utilizar una prueba no paramétrica, en ese caso utilizaremos la prueba U Mann-Whitney.

La naturaleza de las variables evento adverso grado 3 según la escala CTCAE, reducción de dosis, hospitalizaciones y retrasos de tratamiento, son cuantitativa pero dada las características de los datos recogidos hace que a nivel estadístico lo tratemos como una variable cualitativa y, por lo tanto, al ser datos de dos muestras no relacionadas utilizaremos la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

5. RESULTADOS



5. RESULTADOS

5.1. Resultados de la muestra de pacientes dentro de ensayo clínico

La muestra está formada por 52 pacientes, con una edad entre 32 y 73 años. La media es de 51,75 años y la DS de 11,27. El modo es 47 y 57 y la mediana es de 51,50 (tabla 16).

Tabla 16. Distribución de la muestra por edad.

Edad	Frecuencia	Frecuencia %
30 - 39 años	8	15,4%
40 - 49 años	17	32,7%
50 - 59 años	14	26,9%
60 - 69 años	9	17,3%
más 70 años	4	7,7%

El 19,23% de las pacientes de la rama ensayos participaron en el ensayo 2 y el mismo porcentaje de pacientes en el ensayo 8; el 15,38% en el ensayo 1 y el mismo porcentaje en el ensayo 3; el 11,54% en el ensayo 5; el 5,77% en el ensayo 9; un 3,85% en el ensayo 10, ensayo 7 y ensayo 4 y el 1,92% en el ensayo 6 (figura 15).

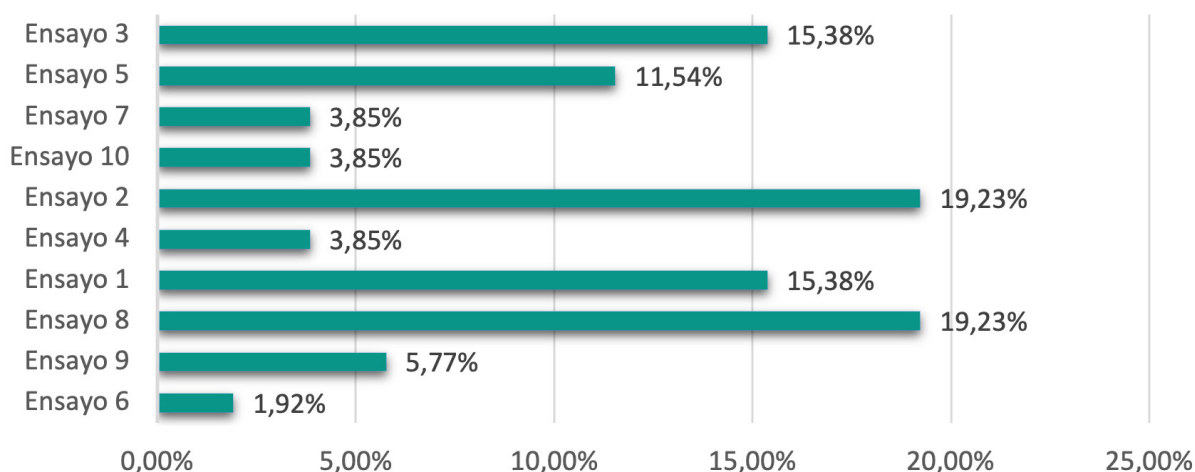


Figura 16. Distribución de la frecuencia de participación de pacientes por ensayo clínico.

El perfil molecular de los tumores de las pacientes de la muestra de pacientes de ensayo fue: un 46,2% Luminal B, un 32,7% HER-2 Positivo y un 21,2% Triple negativo (figura 16).

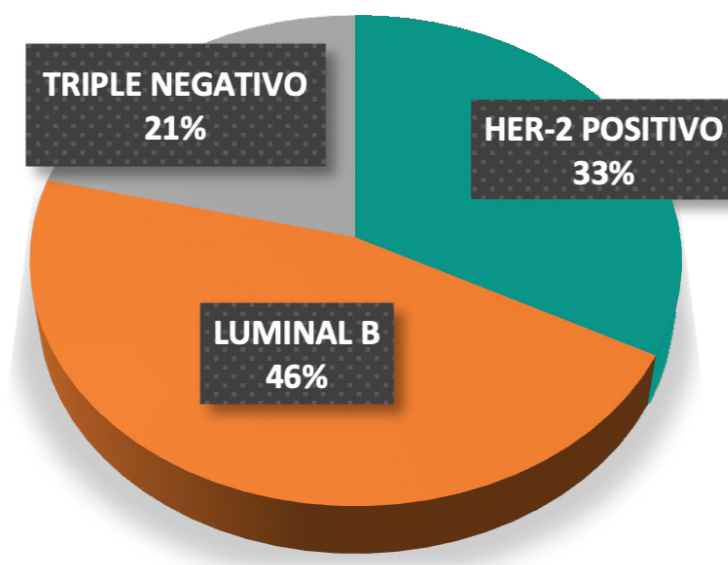


Figura 17. Descripción de los subtipos histológicos tumorales en función de la inmunohistoquímica.

Tabla 17. Descripción de los esquemas de tratamiento recibidos por las pacientes.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO		
	Frecuencia	Porcentaje
ACX4-TAXOL X12	11	21,2%
ACX4-TAXOL-TRASTU- PERTUX12	4	7,7%
CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4	6	11,5%
HCPTX6	13	25,0%
TAXOL SEMANAL X12	10	19,2%
TAXOLX12→FECX4	8	15,4%
Total	52	100,0

El 25% de las pacientes recibieron el tratamiento HCPTX6, seguido por el 21,2% que recibieron ACX4-TAXOL X12 y 19,2% TAXOL SEMANAL X12; el 15,4% TAXOLX12 /FECX4; el 11,5% CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4; el 7,7% ACX4-TAXOL-TRASTU-PERTUX12.

El total de eventos adversos fue de 745, con una media de 14.32 y una DS=7,15. El mínimo fue 0 y el máximo 36, el modo, valor más frecuentemente observado fue de 10.

El número de eventos adversos de grado 1 fueron de 546, con un mínimo de 0 y un máximo de 26; una media de 10,5 y DS = 5,65. Los AES de grado 2 fueron 191 con un mínimo de 0 y un máximo de 14; una media de 3,74 y DS =3,08 y los AES grado 3 fueron 2 con una media de 0.03 y DS = 0,2.

En cuanto a la reducción de la dosis, a 8 de 52 (15,38%) pacientes se les redujo la dosis, contabilizando en total 10 reducciones de dosis. Dos pacientes experimentaron 2 reducciones de dosis, y 6 pacientes una reducción de dosis.

Con respecto a las hospitalizaciones, se produjeron 7 en la rama de pacientes que participan en ensayos clínicos, con una media de 0,13. Esas 7 hospitalizaciones corresponden a 6 pacientes, el 11,5%. Sólo 1 paciente tuvo 2 ingresos hospitalarios.

De las 52 pacientes, 18 pacientes (34,61%) sufrió retrasos en la administración del tratamiento, observando un total de 37 retrasos.

El 53,8% de los pacientes no requirió visitas a urgencias, el 26,9% sólo una, el 3,8% dos, el 9,6% tres visitas y un 1,9% necesitó 4, 6 y 10 visitas a urgencias.

El grupo etario que más visitas necesitó fue el de 60 a 69 años. Extrapolando 1 paciente que necesitó 10 visitas, fue el grupo más joven, de 30 a 39 años quien concurrió, tras el grupo de 60-69 años, más veces a urgencias (tabla 18).

Tabla 18. Relación entre la edad y las visitas a urgencias de las pacientes de la rama ensayos clínicos.

Edad	1	2	3	4	6	10	Total
30 - 39 años	2	0	0	1	1	0	12
40 - 49 años	5	0	2	0	0	0	11
50 - 59 años	3	1	1	0	0	0	8
60 - 69 años	2	1	1	0	0	1	17
más 70 años	2	0	1	0	0	0	5
Visitas totales	14	4	15	4	6	10	53

La relación entre tipo de ensayos y visitas a urgencias, el ensayo 8 fue el que más visitas necesitó (28% de las vistas fueron de este grupo) seguido por el ensayo 7 (17%). El grupo de pacientes de los ensayos 6 y 9 no requirieron ninguna visita a urgencias (figura 17).

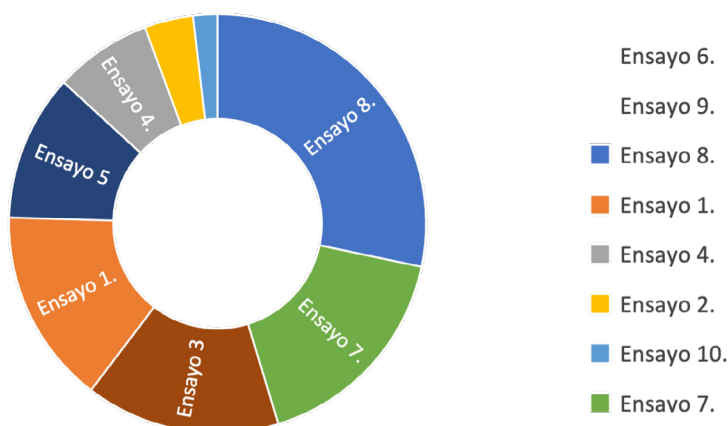


Figura 18. Distribución de la relación entre tipo de ensayo y visitas a urgencias de la muestra de paciente de ensayo clínico.

En cuanto a la relación entre los tipos de tratamientos y las visitas a urgencias. Las pacientes con los esquemas de tratamiento HCPTX6 y con ACX4-TAXOL X12 fueron los que más visitas a urgencias demandaron (17 y 15 respectivamente), entre ambos fueron el 60% de las visitas a urgencias (32% y 28,30%).

En relación con las hospitalizaciones y los esquemas de tratamiento, de las 7 hospitalizaciones que ocurrieron en esta muestra, 3 (el 42,9%) correspondió al esquema CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4, 2 (el 28,6%) al esquema ACX4-TAXOL-TRASTU-PERTUX12, y 1 ingreso (14,3%) correspondió a los esquemas TAXOL SEMANAL X12 y HCPTX6.

De los retrasos de dosis que se produjeron, el 43,24% fue en pacientes que se les estaba administrando el esquema CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4, seguido por el esquema HCPTX6 con un 24,32 % de los retrasos de dosis, el 8,10 % de los esquemas TAXOLX12 →FECX4 y ACX4-TAXOL-TRASTU-PERTUX12, el 10,8 % el esquema TAXOL SEMANAL X12 y el 5,4% el esquema ACX4-TAXOL X12.

El Oncólogo 3 fue quien más pacientes atendió (32,7% de los pacientes) seguido por los oncólogos 1 y 4 que atendieron al 26,9% cada uno, el 2 al 11,5% y finalmente, el 6 al 1,9%

Tabla 19. Relación entre oncólogo, visitas a urgencia y hospitalización de las pacientes de la rama ensayos clínicos.

ONCÓLOGO	VISITAS A URGENCIAS							HOSPITALIZACIÓN	
	0	1	2	3	4	6	10	1	2
1	7	4	1	1	0	1	0	1	1
2	3	1	0	1	1	0	0	0	0
3	11	5	0	1	0	0	0	2	0
4	7	4	1	1	0	0	1	1	0
6	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Total	28	14	2	5	1	1	1	5	1

El oncólogo 4 fue quien más visitas tuvo en urgencias, dejando de lado una paciente que tuvo 10 visitas (del oncólogo 4), el oncólogo 1 tuvo 15 visitas a urgencias y el 2 y 3 tuvieron 8 cada uno. Con respecto a las hospitalizaciones el oncólogo 1 fue el que sus pacientes ingresaron más veces con 3 hospitalizaciones (42,8%), seguidos del oncólogo 3 con 2 hospitalizaciones (28,57%).

El oncólogo 3 es el que más números de AES atendió con un 32.2 % (235), seguido del oncólogo 1 con el 28.1% (205), el 4 con el 25,5% de los AES (190), el oncólogo 2 con un 12,21% (91) y el oncólogo 6 con un 3,22% (24).

En relación con las enfermeras, la enfermera 1 fue quien más pacientes atendió (80,8% de las pacientes) seguido por la enfermera 2 que atendieron al 15,4% y finalmente, la 3 al 3,8%.

Con respecto a las visitas a urgencias la enfermera 1 fue la responsable del mayor número de pacientes que acudieron a urgencias con un 73.6%, seguida de la enfermera 2 con un 24,5% y la enfermera 3 con un 1.9%.

Con relación a las hospitalizaciones, la enfermera 1 atendió a los pacientes que supusieron el 71.4% de las hospitalizaciones totales, seguido de la enfermera 2 y 3 con un 14.3% cada una.

La enfermera 1 fue la que más cantidad de AES registró, el 82,46% con una media de 14,40, seguida de la enfermera 2 con el 14,8% y una media de 12,5 y la enfermera 3 con el 2.8% y una media de 20 eventos adversos.

5.2. Resultados de la muestra de pacientes con tratamiento asistencial

La muestra está formada por 52 pacientes, con una edad entre 33 y 74 años. La media es de 52 años y la DS = 10,7. El modo es 48 y la mediana es 53.

Tabla 20. Distribución de la muestra por edad.

Edad	Frecuencia	Frecuencia %
30 - 39 años	5	9,6%
40 - 49 años	19	36,5%
50 - 59 años	12	23,1%
60 - 69 años	12	23,1%
más 70 años	4	7,7%

El perfil molecular encontrado fue: un 38,5% Triple negativo, 32,7% HER-2 Positivo y un 28,8% Luminal B.

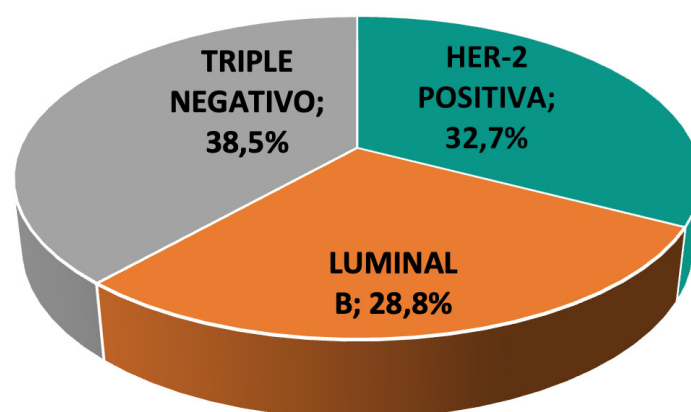


Figura 19. Descripción de los subtipos histológicos tumorales en función de la inmunohistoquímica.

De la muestra de pacientes con tratamiento asistencial, el 25% reciben tratamiento con el esquema HCPTX6, seguido por el 21,2% que recibe ACX4-TAXOL X12, el 19,2% TAXOL SEMANAL X12; el 15,4% TAXOLX12 /FECX4; el 11,5% CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4; el 7,7% ACX4-TAXOL-TRASTU-PERTUX12 y un 1,9% ACX4-TAXOLX12.

Tabla 21. Descripción de los esquemas de tratamiento recibidos por las pacientes.

Tratamiento Actual	Frecuencia	Porcentaje
ACX4-TAXOL X12	11	21,2%
ACX4-TAXOL-TRASTU-PERTUX12	4	7,7%
CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4	6	11,5%
HCPTX6	13	25,0%
TAXOL SEMANAL X12	10	19,2%
TAXOLX12→FECX4	8	15,4%
Total	52	100,0

El total de eventos adversos fue de 339, con una media de 6.51 y una DS=4,8. El mínimo fue 0 y el máximo 18.

Los AES grado 1 en total fueron 221, con un mínimo de 0 y un máximo de 14; una media de 4.25 y DS = 3,28. Los AES grado 2 fueron 110 con un mínimo de 0 y un máximo de 9 una media de 2.11 y DS = 2,07 y los AES grado 3 fueron 9 con una media de 0.17 y DS = 0.62.

De la muestra total de las pacientes que llevaron tratamiento asistencial, a 19 pacientes (36,5%) se les redujo la dosis con un total de 25 reducciones de dosis. A 14 pacientes se les redujo 1 vez la dosis, a 4 pacientes se les redujo 2 veces y a 1 paciente se le redujo 3 veces la dosis.

Con respecto a las hospitalizaciones, se produjeron 5 en 4 pacientes, es decir un 7,69% de las pacientes de la rama asistencial presentó un ingreso hospitalario, con una media de 0,09.

De las pacientes con tratamiento asistencial, 13 pacientes (25%) sufrió retraso en la administración del tratamiento, con un total de 28 retrasos en la administración. De esos retrasos el 46,42% correspondió a las pacientes que llevaban el esquema de tratamiento CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4, el 25% llevaban el esquema HCPTX6, el 14,28% el esquema TAXOLX12→FECX4, el 10,8% el esquema ACX4-TAXOL X12 y el 3,6% el esquema TAXOL SEMANAL X12.

En relación con las pacientes con visitas a urgencia, el 37,5% solo fue a urgencias una vez, el 20% requirió 4 veces, el 12,5% 2 veces, el 10% 6 veces, el 7,5% 3 veces, igual porcentaje los que no necesitaron recurrir a emergencias.

La figura 19 permite observar la relación existente entre la edad y las visitas a urgencia. El grupo etario que más visitas necesitó fue el de 60 a 69 años, seguido por el grupo de 40 a 49 años.

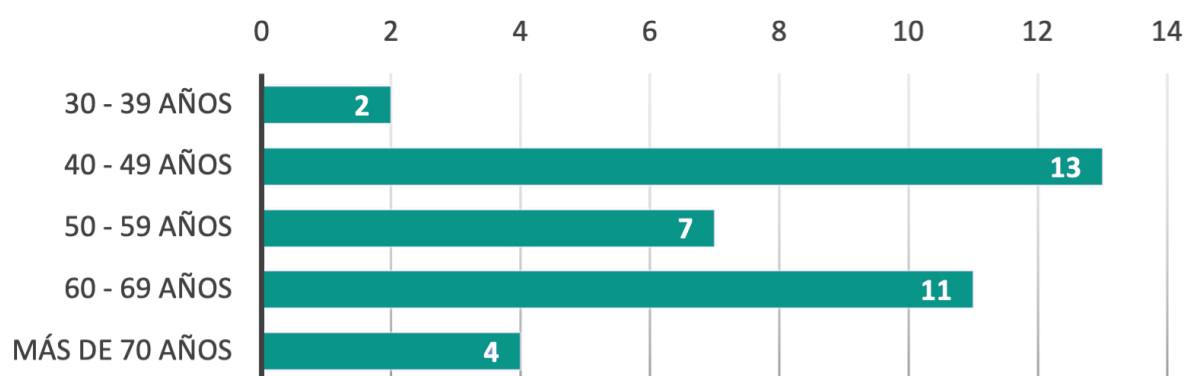


Figura 20. Relación entre la edad y las visitas a urgencias de las pacientes de la rama asistencial.

El esquema de tratamiento que llevaban las pacientes que más visitas hicieron a urgencias del hospital fue HCPTX6 (27% de las visitas) seguido de ACX4-TAXOL X12 (24%) CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4 y TAXOLX12→FECX4 el 16% cada uno.

De las pacientes que sufrieron disminuciones de dosis, el 40% llevaban el esquema HCPTX6, el 28% el esquema ACX4-TAXOL X12, el 16% el esquema CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4, el 12% TAXOLX12→FECX4 y el 4% el esquema ACX4-TAXOL-TRASTU-PERTUX12.

En relación con la atención de los oncólogos, el Oncólogo 1 fue quien más pacientes atendió (28,8% de los pacientes) seguido por el oncólogo 3 que atendió al 25%, el 2 al 15,4%, el 6 al 13,5%. El 7 al 9,6% y finalmente, el 4 al 7,7% de los pacientes.

Del total de las visitas de urgencia, el oncólogo 1 tuvo el 31% de las visitas, el 3 el 28%, el 4 el 13%, el 2 el 11%, el 7 el 10% y el 6 el 6% de las visitas totales (tabla 25).

Tabla 25. Relación entre oncólogo y visita a Urgencias de las pacientes de la rama asistencial

ONCÓLOGO	VISITA A URGENCIAS								HOSPITALIZACIONES	
	0	1	2	3	4	6	8	10	1	2
1	1	5	0	1	2	3	0	0	1	0
2	1	1	2	1	1	0	0	0	0	1
3	0	6	0	0	2	1	0	1	2	0
4	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
6	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Total	3	15	5	3	8	4	1	1	2	1

Con respecto a las hospitalizaciones, el oncólogo 2 y el oncólogo 3 fueron los que atendió a las pacientes con más hospitalizaciones (2), seguidas del oncólogo 1 con 1 hospitalización. En total se registraron 5 hospitalizaciones. De esas hospitalizaciones 3 (60%) corresponde al esquema de tratamiento HCPTX6 y 2 (el 40%) corresponden al esquema CARBO-ABRAXANEX8→ ACX4.

En relación con la cantidad de eventos adversos, el oncólogo 3 fue el que más eventos adversos registró de las pacientes (115) con un 34% seguido por el oncólogo 1 (83) con un 24.5%, el oncólogo 6 (57) con un 16.8%, el oncólogo 2 con un 10% (34), el oncólogo 4 (26) con un 7,7% y el oncólogo 7 (24) con un 7%.

5.3. Comparación de las muestras

Antes de proceder a la comparación de las muestras en busca de las diferencias significativas, nos propusimos comprobar si el emparejamiento de las muestras se había realizado correctamente comprobando la igualdad en las variables edad y esquemas de tratamiento de las pacientes de las dos muestras. Con respecto a la edad, comprobamos que la media de edad es comparable en las dos muestras con una media de edad de 51,75 en las muestras pacientes dentro de ensayo clínico y 52 en la muestra pacientes asistenciales. En la figura 21 representamos la distribución de los datos edad de las dos muestras y comprobamos que en términos de edad las muestras son homogéneas.

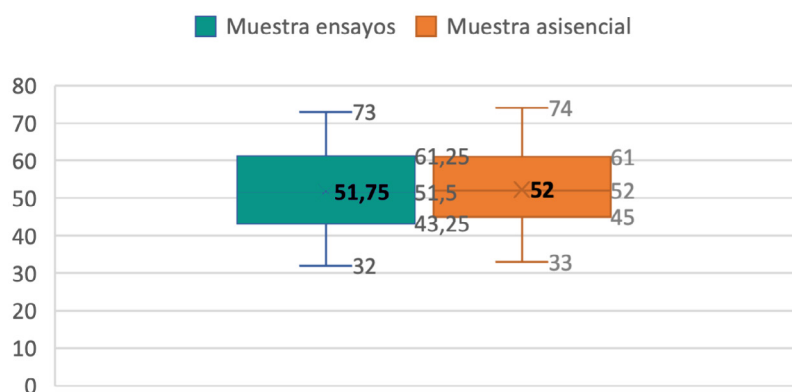


Figura 21. Representación de la distribución de la edad en las dos muestras de pacientes.

Con respecto a los esquemas de tratamiento corroboramos que en las dos muestras las pacientes recibieron los mismos esquemas de tratamientos. Lo representamos en la figura 21.



Figura 22. Representación de los porcentajes de los esquemas de tratamientos de las pacientes de las dos muestras comparadas.

5.3.1. Número de eventos adversos

Para valorar que análisis estadístico se debe de realizar para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras de pacientes para la variable número de eventos adversos, se verificó la normalidad, la homocedasticidad y la independencia.

Para valorar la distribución normal o no de los datos se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov con un valor de $p = 0.347$. Por tanto, al ser $p > 0.05$, son variables con una distribución normal o paramétricas.

En segundo lugar, para comprobar la homocedasticidad de las muestras se realizó la prueba de Levene que mostró un valor de un $p = 0.019$ ($p < 0.05$) por lo tanto, no se asumen varianzas iguales.

Teniendo en cuenta que las muestras son independientes, para comparar si existen diferencias entre los pacientes del grupo ensayo y del grupo asistencial, con relación a la cantidad de eventos adversos, se realiza la prueba t de student, para varianzas desiguales bajo las siguientes hipótesis:

H₀: Las medias de las muestras son iguales.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “ensayo” y el grupo “asistencial” en la cantidad de AES.

H₁: Las medias de las muestras No son iguales

Sí existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “ensayo” y el grupo “asistencial” en la cantidad de AES

Nivel de Significancia: 0,05

El grupo de pacientes dentro de ensayo clínico tiene una cantidad de AES significativamente mayor, con una media de 14,33 y DS = 7,15 que el grupo de pacientes con tratamiento asistencial con una media de 6,52 y DS = 4,832. Se observa que $p = 0.000$ con lo cual está indicando que sí existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de AES entre los dos grupos.

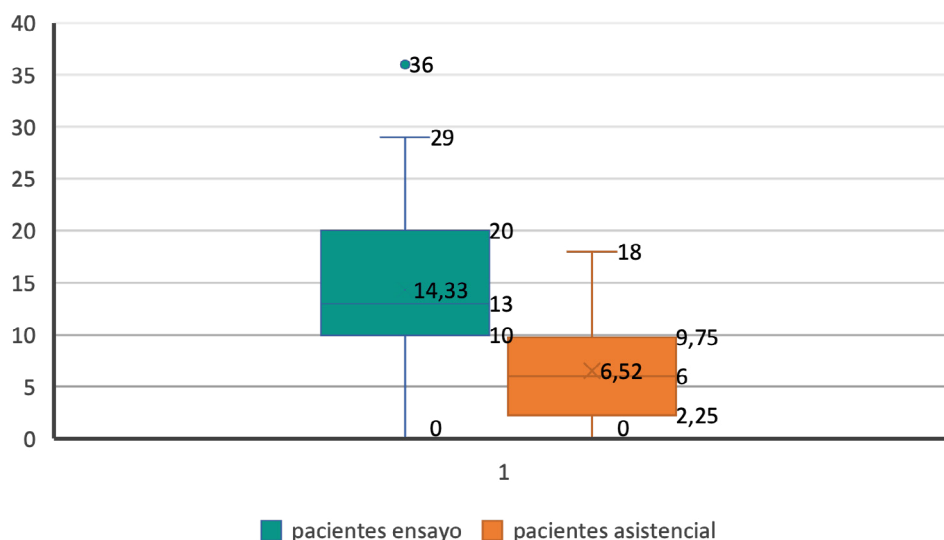


Figura 23. Representación del número de eventos adversos totales en las dos muestras de pacientes.

En cuanto a la cantidad de pacientes con eventos adversos de los datos recogidos se desprende que el 98% de las pacientes dentro de ensayo clínico presentaron eventos adversos derivados de su tratamiento frente al 92 % de la rama de pacientes con tratamiento asistencial.

De los 745 eventos adversos observados en la rama de pacientes con tratamiento dentro de ensayo, se reportaron 78 tipos de eventos adversos. Los más frecuentes fueron fatiga, diarrea, alopecia, náuseas y neurotoxicidad. En la muestra de pacientes con tratamiento asistencial se reportaron 339 eventos adversos y 49 tipos. Los más frecuentes fueron fatiga, neurotoxicidad, náuseas, diarrea y alopecia.

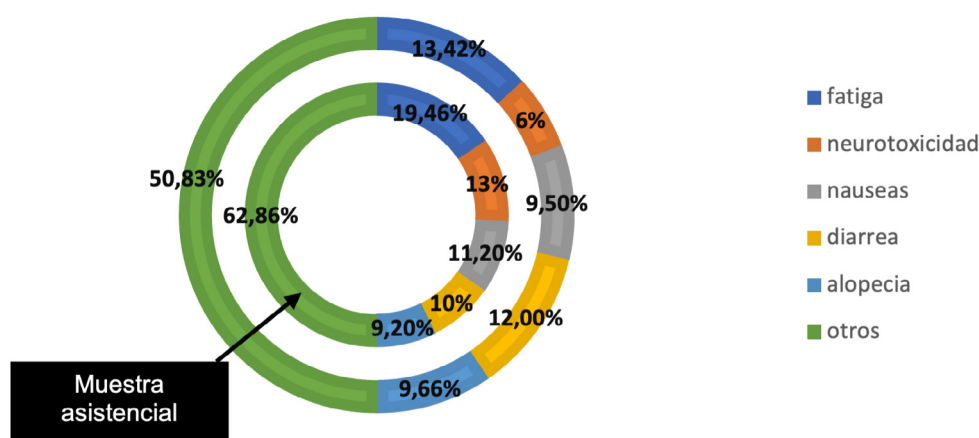


Figura 24. Comparativa de los porcentajes de los eventos adversos más frecuentes en las dos ramas de tratamiento.

De los 26 sistemas de clasificación (SOC) del CTCAE, los 745 eventos adversos de las pacientes de la rama de ensayos clínicos se agruparon en 15 SOC, destacando el sistema gastrointestinal con 18 tipos diferentes de eventos adversos y 272 número de eventos adversos. Le sigue en orden de frecuencia los trastornos generales con 11 tipos de eventos adversos y 139 número de eventos, y la piel con 9 tipos de eventos adversos y 112 número de eventos.

Tabla 26. Relación del número y tipo de eventos adversos de la rama de pacientes de ensayo clínico y su agrupación en los diferentes SOC del CTCAE.

SOC	TIPO DE EVENTOS	NÚMERO DE EVENTOS
Trastornos gastrointestinales	19	273
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	11	139
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	9	112
Infecciones e infestaciones.	7	16
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	6	38
Trastornos del sistema nervioso.	6	92
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	5	19
Trastornos oculares.	4	7
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	2	17
Desórdenes psiquiátricos.	2	9
Trastornos cardíacos.	2	3
Trastornos renales y urinarios.	2	2
Trastornos del oído y del laberinto.	1	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	1	14
Investigaciones.	1	3
	78	745

Los 339 eventos adversos derivados del tratamiento que presentaron las pacientes de la rama de tratamiento asistencial se agruparon en 13 de los 26 sistemas de clasificación (SOC) de la escala CTCAE. El sistema de clasificación de los trastornos gastrointestinales fue el que más tipos de eventos agrupó con 13 tipos de eventos y con 107 número de eventos adversos seguidos de sistema de clasificación de trastornos de la piel con 9 tipos de eventos y 70 número de eventos adversos. Los trastornos generales supusieron más número de eventos que los de la piel, 78 en total, pero menos número de tipos de eventos, 5.

Tabla 27. Relación del número y tipo de eventos adversos de la rama de pacientes asistencial y su agrupación en los diferentes SOC del CTCAE.

SOC	TIPO DE EVENTOS	NÚMERO DE EVENTOS
Trastornos gastrointestinales	13	107
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	9	70
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	5	78
Trastornos del sistema nervioso.	4	53
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	4	7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	3	5
Trastornos oculares.	2	3
Trastornos cardíacos.	2	3
Desórdenes psiquiátricos.	2	3
Infecciones e infestaciones.	2	2
Trastornos renales y urinarios.	1	2
Trastornos del aparato reproductor y de la mama.	1	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	1	4
	49	339

Tabla 28. Comparación de los eventos adversos más frecuentes en las dos muestras de pacientes y su agrupación en los correspondientes SOC de la escala CTCAE.

Pacientes rama ensayos clínicos		Pacientes rama asistencial	
Evento	SOC	Evento	SOC
1. Fatiga	Trastornos generales.	1. Fatiga.	Trastornos generales.
2. Diarrea	Trastornos gastrointestinales.	2. Neurotoxicidad.	Trastornos del sistema nervioso.
3. Alopecia	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	3. Náuseas.	Trastornos gastrointestinales.
4. Náuseas	Trastornos gastrointestinales.	4. Diarrea.	Trastornos gastrointestinales.
5. Neurotoxicidad	Trastornos del sistema nervioso.	5. Alopecia.	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Eventos adversos grado 1 según la escala CTCAE

Para definir que análisis estadístico se debe de realizar para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras de pacientes para la variable número de eventos adversos grado 1, se verificó la normalidad, la homocedasticidad y la independencia.

Para valorar la distribución normal o no de los datos se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov con un valor de $p = 0.072$. Por tanto, al ser $p > 0.05$, son variables con una distribución normal o paramétricas.

En segundo lugar, para comprobar la homocedasticidad de las muestras se realizó la prueba de Levene que mostró un valor de un $p = 0.000$ ($p < 0.05$) por lo tanto, no se asumen varianzas iguales.

Para comparar si existen diferencias entre los pacientes del grupo ensayo y del grupo asistencia, en relación con la cantidad de AES Grado 1, se realiza la prueba t de student, bajo las siguientes hipótesis

H₀: Las medias de las muestras son iguales

No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “ensayo” y el grupo “asistencia” en la cantidad de AES Grado 1

H1: Las medias de las muestras No son iguales

Sí existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo “ensayo” y el grupo “asistencia” en la cantidad de AES Grado 1

Nivel de Significancia: 0,05

La rama de pacientes dentro de ensayo clínico presentó una cantidad de eventos adversos grado 1 según la escala CTCAE significativamente mayor, con una media de 10,5 y DS = 5,648 que el grupo de la rama asistencial con una media de 4,33 y DS = 3,266. Se observa que para esas dos muestras el valor de $p = 0.000$ con lo cual está indicando que sí existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de eventos adversos de grado 1 según la escala CTCAE, entre los dos grupos.

Del total de eventos adversos, los de grado 1 según la escala CTCAE representaron el 74,36% en la rama de ensayos clínicos frente al 65,19% en la rama de pacientes asistenciales.

En la muestra de pacientes de ensayo clínico, dentro de los eventos adversos de grado 1 hubo 65 tipos de eventos adversos de los cuales el 14,07% correspondió a la fatiga, el 11,73% a la diarrea, el 9% a las náuseas, el 6% a la neurotoxicidad y el 5,7% a la alopecia. Estos 5 eventos adversos supusieron el 46,50% de los eventos adversos de grado 1 que presentaron las pacientes de la rama de ensayos clínicos.

En la muestra de los pacientes con tratamiento asistencial hubo 42 tipos de eventos adversos de grado 1, de los cuales el 21,7% correspondió al evento adverso fatiga, el 16% a la neurotoxicidad, el 13% a las náuseas, el 7,24% a la diarrea y el 4,8 % a la onicolisis. En total estos 5 eventos adversos supusieron el 62,74% de los eventos adversos grado 1.

Eventos adversos grado 2 según la escala CTCAE

Para valorar que análisis estadístico se debe de realizar para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras de pacientes para la variable número de eventos adversos grado 2, se verificó la normalidad, la homocedasticidad y la independencia.

Para valorar la distribución normal o no de los datos se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov con un valor de $p = 0.001$. Por tanto, al ser $p < 0.05$, son variables con una distribución no normal.

Para las pruebas que no tienen una distribución normal hay que utilizar una prueba no paramétrica, en ese caso utilizamos la prueba U Mann-Whitney.

La muestra de pacientes de ensayo clínico presentó un número de AES Grado 2 significativamente mayor que la muestra de pacientes con tratamiento asistencial. Se observa que

$U = 918$ y que $p = 0.004$ ($p < 0,05$) con lo cual está indicando que sí existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de AES Grado 2, entre los dos grupos.

Las pacientes de la muestra de pacientes de ensayos clínicos presentaron 191 eventos adversos de grado 2 según la escala CTCAE frente a los 110 que presentaron las pacientes de la rama asistencial. El 25,36% de los eventos adversos que presentaron las pacientes de la rama de ensayos clínicos fueron de grado 2, en la rama de pacientes con tratamiento asistencial los eventos adversos de grado 2 representaron el 32,44% del total de eventos adversos.

En la muestra de pacientes de ensayo clínico, dentro de los eventos adversos de grado 2 hubo 37 tipos de eventos adversos de los cuales el 21,5% correspondió a la alopecia, el 13,08% a la diarrea, el 12,56% a la fatiga, el 11,5% a las náuseas y el 6,28% a la neurotoxicidad. Estos 5 eventos adversos supusieron el 64,92% de los eventos adversos de grado 2 que presentaron las pacientes de la rama de ensayos clínicos.

En la muestra de los pacientes con tratamiento asistencial hubo 19 tipos de eventos adversos de grado 2, de los cuales el 20,90% correspondió a la alopecia, el 17,27% a la fatiga, el 13,63% a la diarrea, el 10% a la neurotoxicidad y el 9,1 % a las náuseas. En total estos 5 eventos adversos supusieron el 70,89% de los eventos adversos grado 2.

Eventos adversos grado 3 según la escala CTCAE

La naturaleza de la variable evento adverso grado 3 según la escala CTCAE, es cuantitativa pero dada las características de los datos recogidos hace que a nivel estadístico lo tratemos como una variable cualitativa y, por lo tanto, al ser datos de dos muestras no relacionadas utilizaremos la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Para comparar si existen diferencias entre los pacientes del grupo ensayo y del grupo asistencia, con relación a la cantidad de AES Grado 3, se realiza la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

La muestra de pacientes que reciben tratamiento dentro de ensayo clínico tiene una cantidad de eventos adversos grado 3 menor, con una media de 0,038 y DS = 0,194 que el grupo de pacientes de tratamiento asistencial con una media de 0,173 y DS = 0,617. Se observa que $p = 0.293$ y por tanto $p > 0,05$ con lo cual está indicando que debe aceptarse que no existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de eventos adversos Grado 3 según la escala CTCAE, entre los dos grupos.

Del total de eventos adversos, los de grado 3 según la escala CTCAE representaron el 0.26% en la rama de ensayos clínicos frente al 2,65% en la rama de pacientes asistenciales.

En la rama de pacientes de ensayos clínicos hubo 2 eventos adversos de grado 3, una neurotoxicidad y una mucositis. En la rama de pacientes con tratamiento asistencial hubo 9 eventos adversos de grado 3, 5 diarreas, 3 fatigas y 1 náuseas.

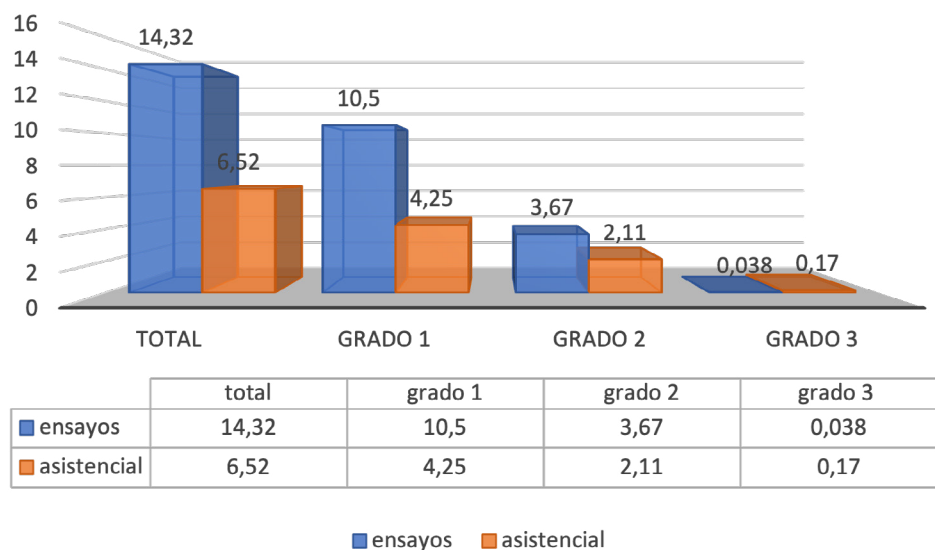


Figura 25. Representación de la media de eventos adversos totales, Grado 1, Grado 2 y Grado 3 según la escala CTCAE en las muestras pacientes de ensayo y pacientes con tratamiento asistencial.

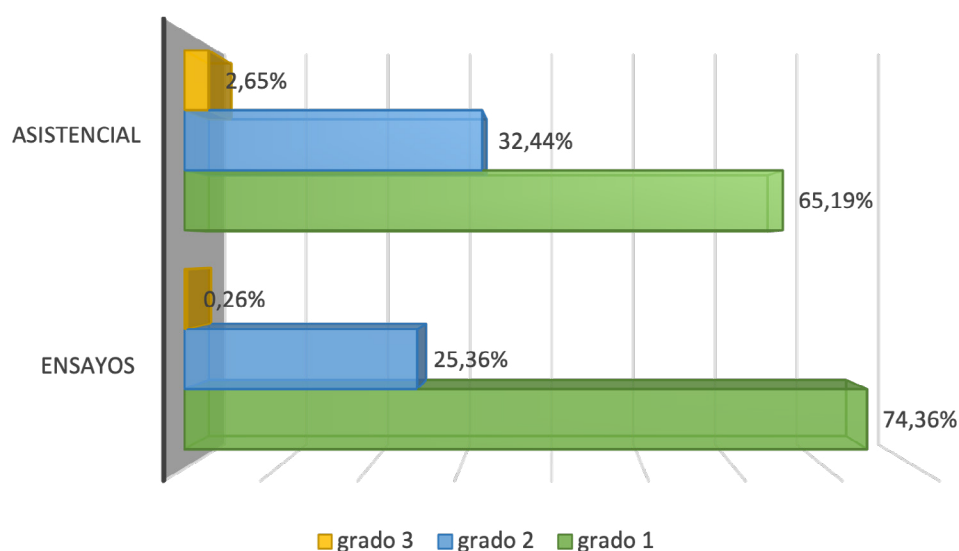


Figura 26. Representación de los porcentajes de los eventos adversos agrupados por grado según la escala CTCAE en las ramas de pacientes de ensayo y pacientes con tratamiento asistencial.

5.3.2. Visitas a Urgencias

Para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el número de veces que las pacientes acuden a urgencias comparando la muestra de pacientes de la muestra ensayo y la muestra de pacientes con tratamiento asistencial, se realizó la prueba t de student. Para poder aplicar la prueba t de student, primero, se verificaron que se cumplieran los principios de normalidad, homocedasticidad e independencia.

Para valorar la distribución normal o no de los datos se realizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov con un valor de $p = 0.000$. Por tanto, al ser $p < 0.05$, son variables con una distribución no normal o no paramétricas.

Para las pruebas que no tienen una distribución normal hay que utilizar una prueba no paramétrica, en ese caso utilizamos la prueba U Mann-Whitney.

La muestra de pacientes de ensayo clínico tiene visitas a urgencias significativamente menor, con una media de 1,02 y DS = 1,799 que el grupo de pacientes con tratamiento asistencial con una media de 2,70 y DS = 2,316. Se observa que $p = 0,003$ con lo cual ($p < 0.05$) por lo que se rechaza la H_0 y se asume que sí existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de veces que asisten los grupos de pacientes a urgencias.

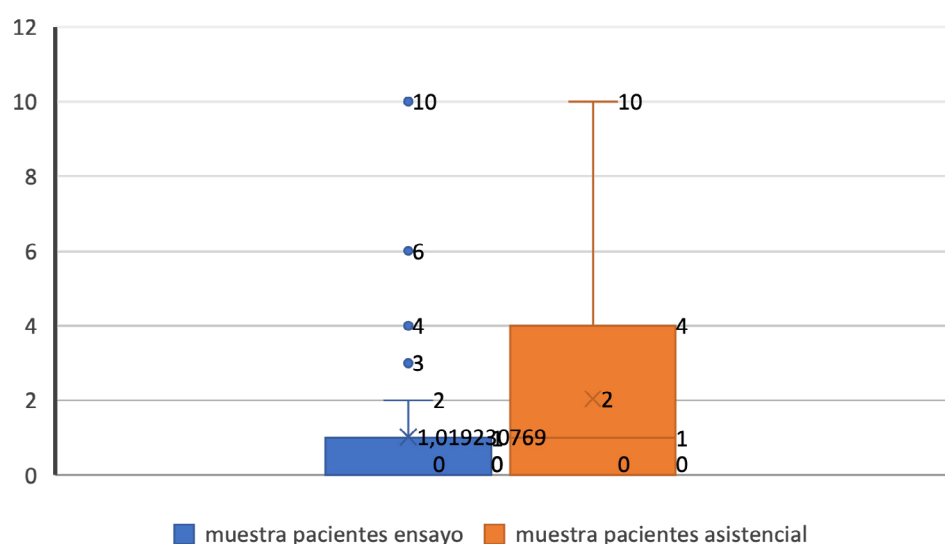


Figura 27. Representación de las visitas a urgencias de las muestras de pacientes dentro de ensayo clínico y pacientes de la muestra asistencial.

En cuanto al porcentaje de pacientes que acudieron a urgencias observamos que el 46,2% de las pacientes que participan en ensayos clínicos requirieron visitas a urgencias durante su proceso de tratamiento contra el cáncer de mama frente al 71,1% de las pacientes que recibieron el tratamiento de manera asistencial.

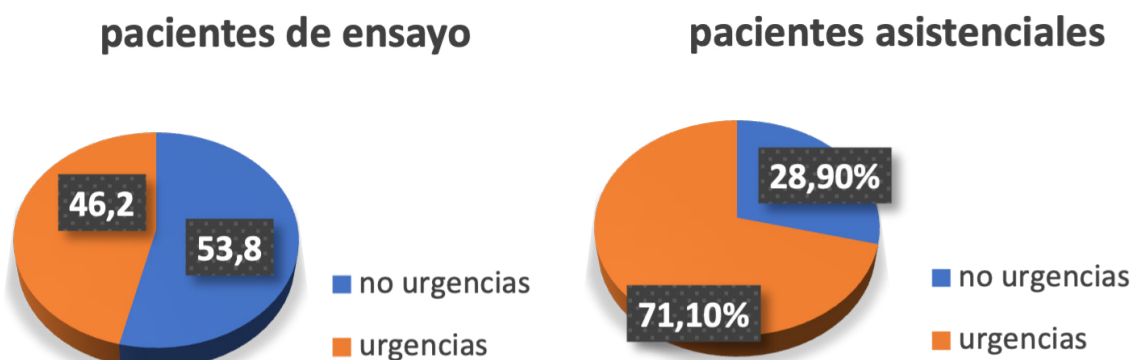


Figura 28. Comparativa de los porcentajes de pacientes que acudieron y no acudieron a urgencias en las dos muestras de pacientes.

Con respecto a los esquemas de tratamiento que llevaban las pacientes que más acudían a urgencias encontramos que el esquema HCPTx6 es el que más visitas a urgencias provocaba en las dos muestras con un 32% de las pacientes de ensayo clínico frente al 27% de las pacientes asistenciales, seguido del esquema ACX4→TAXOLx12 que supuso el 28,30 % de las visitas a urgencias de las pacientes de la rama de ensayos clínicos frente al 24% en las pacientes de la rama asistencial.

En cuanto a los motivos de acudir a urgencias las pacientes de la rama ensayos clínicos acudieron a urgencias en 53 ocasiones por 17 motivos diferentes. Los motivos más frecuentes de visitas a urgencias en la rama de pacientes participantes en ensayo clínico fueron, la fiebre responsable de 24 visitas, la diarrea con 5 visitas, la tos con 3 y el resfriado común con 2 visitas a urgencias. En la rama de pacientes con tratamiento asistencial, las pacientes acudieron a urgencias en 108 ocasiones. Los motivos para acudir a urgencias fueron 33, los más frecuentes fueron la fiebre (29 visitas), las náuseas y vómitos (8 visitas), la diarrea (6 visitas), la fatiga (5 visitas), el rash y la tos (con 4 visitas cada una). En los dos grupos de pacientes la fiebre, la diarrea y la tos fueron los motivos más frecuentes de visitas a urgencias.

5.3.3. Reducción de dosis

Para comparar si existían diferencias significativas con relación a la cantidad reducciones de dosis entre las pacientes del grupo ensayo y del grupo asistencial se realizó la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson. La naturaleza de la variable reducción de dosis, es cuantitativa pero dada las características de los datos recogidos hace que a nivel estadístico lo tratemos como una variable cualitativa y, por lo tanto, al ser datos de dos muestras no relacionadas.

La muestra de pacientes que reciben tratamiento dentro de ensayo clínico tiene una cantidad de reducciones de dosis menor, con una media de 0,19 y $DS = 0,48$ que el grupo de pacientes de tratamiento asistencial con una media de 0,48 y $DS = 0,72$. Se observa que $p=0,092$ y por tanto $p>0,05$ con lo cual está indicando que no existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de reducciones de dosis entre los dos grupos.

En término absolutos podemos afirmar que el 48,23% de las pacientes de la rama pacientes asistenciales redujeron en algún momento la dosis frente al 19,23% de la rama de pacientes dentro de ensayo clínico y con una enfermera asociada a su proceso de atención de tratamiento contra el cáncer de mama.

En la rama de pacientes dentro de ensayo clínico, el 40% de las reducciones de dosis fue debida a neutropenias, el 40% a trombopenias, el 10% a anemias y el 10% al aumento de los valores de transaminasas. En esta rama los motivos responsables del total de las reducciones de dosis fueron de 4.

En la muestra de pacientes con tratamiento asistencial los motivos que produjeron reducciones de dosis fueron 9, el que más reducciones produjo fue la neutropenia con un 20% seguido de la trombopenia y la diarrea con un 16%, la neurotoxicidad y los vómitos con un 12%, la fiebre y la mala tolerancia del tratamiento con un 8% y la anemia y las náuseas con un 4% respectivamente.

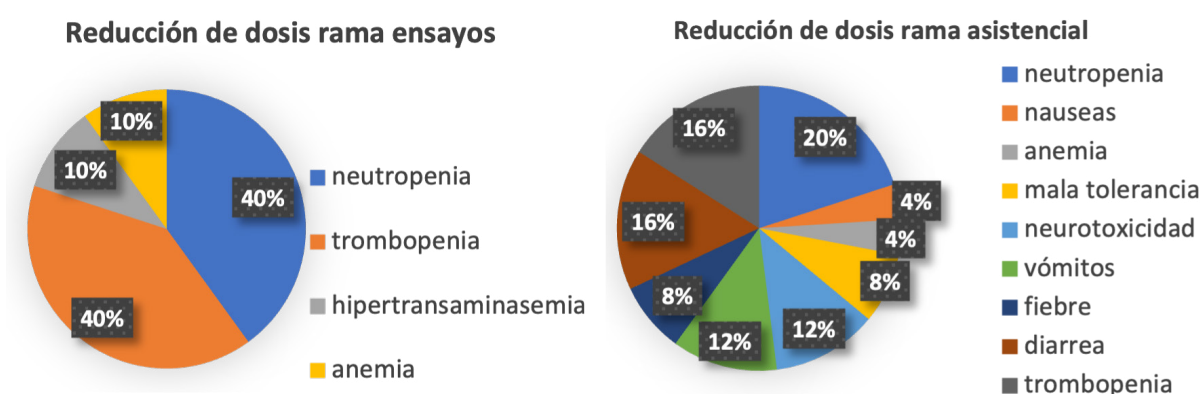


Figura 29. Distribución de los motivos de las reducciones de dosis en las dos muestras de pacientes.

Los criterios de modificación de la dosis de los fármacos administrados dentro de ensayos clínicos están especificados en los protocolos de estos, en cambio las modificaciones de los tratamientos asistenciales están reguladas por las guías clínicas de los hospitales donde se administran. Esto puede haber influenciado en el número total de reducciones de dosis, pero no en los motivos de estas.

5.3.4. Hospitalización

Para comparar si existían diferencias significativas con relación a las hospitalizaciones entre las pacientes del grupo ensayo y del grupo asistencial se realizó la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson. La naturaleza de la variable hospitalizaciones es cuantitativa pero dada las características de los datos recogidos hace que a nivel estadístico lo tratemos como una variable cualitativa y, por lo tanto, al ser datos de dos muestras no relacionadas utilizaremos la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

En el caso de la hospitalización, $p=0,762$ y por lo tanto de $p>0,05$ y, por lo tanto, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En la muestra de pacientes que participan en ensayo clínico hubo 7 hospitalizaciones de 6 pacientes diferentes con una media de hospitalización del 0,13 por paciente. Las causas de las hospitalizaciones fueron neutropenia febril (71,4%), infección del catéter central de inserción periférica (PICC) (14,3 %) y fiebre sin neutropenia (14,3%). La media de días de hospitalización fue de 5,8 días. Para la muestra de pacientes con tratamiento asistencial las hospitalizaciones fueron 5 de 4 pacientes, con una media de hospitalización de 0,1 por paciente. Los motivos de hospitalización fueron neutropenia febril (60%), colitis (20%) y fiebre sin neutropenia (20%). La media de días de hospitalización fue de los 5,6 días. Como se puede comprobar no hay diferencias significativas entre las dos muestras con un número de ingresos hospitalarios parecidos y una media de días de hospitalización muy similares. Entre las causas de hospitalización encontramos que hubo una paciente de la rama control que ingresó por una colitis con 6 deposiciones diarreicas el día del ingreso, dolor abdominal y calambres.

En cuanto a la edad de las pacientes con ingresos hospitalarios encontramos que en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico la media de edad de las pacientes ingresadas fue de 49,6 años frente a 51,5 años que fue la media de edad de las pacientes tratadas con tratamiento asistencial.

En cuanto a los regímenes de quimioterapia, en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico los regímenes de tratamiento que llevaban las pacientes que sufrieron ingresos hospitalarios fueron 4. Una paciente con el régimen 2 con Paclitaxel semanal, 1 paciente con el régimen 3 de HPCD x6 ciclos, 2 pacientes con el régimen 4 de ACx4 seguido de PTPx12 y 2 pacientes con el régimen 5 CBx4 seguido de ACx4. En la rama de pacientes con tratamiento asistencial, los regímenes de tratamiento que llevaban las pacientes que sufrieron un ingreso hospitalario fueron, 3 pacientes el régimen 3 de HPCD x6 ciclos y 1 paciente con el régimen 5 CBx4 seguido de ACx4.

Tabla 29. Comparación de la edad, los motivos y los esquemas de tratamiento responsable de las hospitalizaciones de las pacientes dentro de ensayo clínico y con tratamiento asistencial.

Pacientes dentro de ensayo clínico			Pacientes con tratamiento asistencial		
Edad	Esquema	Causa	Edad	Esquema	Causa
43	Paclitaxel semanal	Neutropenia febril	63	HCPTx6	Colitis
62	HCPTx6	Neutropenia febril	48	HCPTx6	Neutropenia febril
45	ACx4-PTPx12	Neutropenia febril	48	HCPTx6	Neutropenia febril
69	CBx4- ACx4	Neutropenia febril	47	CBx4- ACx4	Neutropenia febril
		Neutropenia febril			Fiebre sin neutropenia
36	CBx4- ACx4	Infección PICC	$\bar{x} = 51,5$		
43	ACx4-PTPx12	Fiebre sin neutropenia			
$\bar{x} = 49,6$					

Con respecto a las hospitalizaciones cabe destacar que 3 de las 7 hospitalizaciones de la rama de pacientes dentro de ensayo clínico tuvieron lugar en hospitales diferentes al HCUV (Hospital de Gandía y de Sagunto) frente a las hospitalizaciones que ocurrieron en la rama de pacientes asistenciales que fueron todas en el HCUV. Esto podría ser un sesgo que podría haber influido en los resultados de nuestra investigación ya que tanto el hospital de Gandía como el de Sagunto son hospitales provinciales sin unidades de hospitalización oncológica y sin oncólogo de guardia las 24 horas, lo que pudo influenciar en los criterios de hospitalización de estas pacientes.

5.3.5. Retraso en el inicio del tratamiento

La naturaleza de la variable retrasos de inicio del tratamiento, es cuantitativa pero dada las características de los datos recogidos hace que a nivel estadístico lo hayamos tratado como una variable cualitativa y, por lo tanto, al ser datos de dos muestras no relacionadas utilizaremos la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

En el caso de la variable de retraso en el tratamiento, $p = 0,715$ dado que $p > 0,05$ se acepta que NO existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En la muestra de pacientes dentro de ensayo clínico se produjeron 37 retrasos de tratamiento frente a los 28 que se produjeron en la rama de pacientes que recibieron tratamiento de manera asistencial.

Dentro de la rama de pacientes que participan en ensayo clínico el 46 % de los retrasos de tratamiento fue debido a neutropenias, frente al 40% provocado por plaquetopenias, el 8% por hipertransaminasemias y el 6% por anemias.

En la rama de pacientes que son tratadas de manera asistencial, el 64% de los retrasos de tratamiento fueron debidos a las neutropenias, el 11% a las plaquetopenias, 11 % a la diarrea, el 8% a las náuseas y vómitos, el 3% a la fatiga y otro 3% a la anemia.

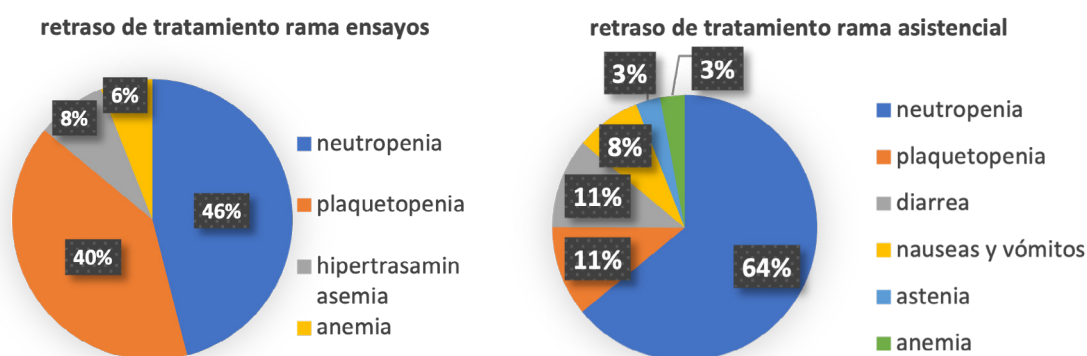


Figura 30. Representación de los motivos de retraso de tratamiento las pacientes de ensayo clínico y de tratamiento asistencial.

5.4. Resumen de los resultados

A nivel global podemos concluir que, en el análisis comparativo de las dos muestras, en términos absolutos, se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables visitas a urgencias, número total de eventos adversos y eventos adversos de grado 1 y 2 según la escala CTCAE.

Por otro lado, los datos analizados demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las dos muestras para las variables eventos adversos grado 3 según la escala CTCAE, reducción de dosis, hospitalización y retrasos en la administración del tratamiento.

En un análisis más detallado de los resultados encontramos que en la muestra de pacientes dentro de ensayos clínicos se registraron más eventos adversos, más eventos adversos de grado 1 y 2 según la escala CTCAE, menos eventos adversos grado 3 según la escala CTCAE, menos reducciones de dosis, menos hospitalizaciones y más retrasos de tratamiento.

Tabla 30. Relación de las variables estudiadas en las dos muestras y la significancia estadística.

	AES TOTALES	AES GRADO 1	AES GRADO 2	AES GRADO 3	REDUC. DOSIS	HOSP.	RETR. TRTO	V. A URG
Muestra ensayo	745	546	191	2	10	7	37	53
Muestra asistencial	339	221	110	9	25	5	28	108
Dif.estadis. significativa	si	si	si	no	no	no	no	si

Nota: Reduc.dosis=reducción de dosis. Hosp= hospitalización. Retr.Trto=retrasos de tratamiento.
V.a urg= visitas a urgencias. Dif.estadis significativa= diferencias estadísticamente significativas.

6. DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN

La evaluación de la calidad asistencial puede abordarse desde el punto de vista de los recursos de que disponemos, del funcionamiento de los procesos asistenciales o desde los resultados que obtenemos. Si analizamos datos de pacientes que tengan la misma edad, el mismo diagnóstico, que lleven el mismo tratamiento y que se sometan al mismo proceso de atención sanitaria, a excepción de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos, y valoramos indicadores de resultado de ese proceso de atención, podemos valorar la influencia de esa enfermera sobre la calidad de ese proceso.

La enfermera coordinadora de ensayos clínicos del HCUV además de realizar sus competencias como coordinadora de ensayos clínicos proporcionando los cuidados de los pacientes que participan en EECC, garantizando el cumplimiento del protocolo y cumpliendo las normas de buenas prácticas clínicas, actúa como gestora de casos ya que gestiona individualmente los casos de cada paciente y pone en el centro del proceso las necesidades y preferencias del paciente y de su familia, promoviendo el autocuidado, garantizando la continuidad asistencial y favoreciendo el empoderamiento de las pacientes. Las enfermeras coordinadoras de ensayos clínicos de la unidad de mama del HCUV se erige como figura también de Práctica Avanzada ya que, con su formación y experiencia, sus intervenciones en salud influyen en los resultados clínicos de los pacientes a los que atiende.

Nuestros resultados indican que la adherencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos al proceso de atención de pacientes con CM localizado del HCUV mejoran los indicadores de resultado de calidad asistencial de dicho proceso.

Aunque las comparaciones con otros estudios publicados son difíciles, debido a las diferencias en el número de pacientes analizadas, en la manera de considerar la influencia de la figura de enfermera y la forma de analizar y presentar los datos obtenidos, nuestros resultados son congruentes con los de los siguientes autores.

6.1. Número de eventos adversos

En el año 2008 Henry y colaboradores publicaron un estudio de los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia de 814 pacientes (288). Los efectos secundarios más comunes fueron fatiga (80 %), dolor (48 %) y náuseas/vómitos (48%). La mayoría de los pacientes (88 %) informaron al menos un efecto secundario de su tratamiento contra el cáncer. Nuestros datos son consistentes con los reportados por encuestas de pacientes con cáncer en EE. UU. que reciben quimioterapia o radioterapia y que concluyeron que la fatiga es el efecto secundario más común del tratamiento para el cáncer con una prevalencia que oscila entre el 76 % y el 78 % (289,290). Los estudios europeos también han llegado a conclusiones similares con respecto a la prevalencia de la fatiga. Una encuesta de 143 pacientes irlandeses que recibieron tratamiento para el cáncer encontró que el 84 % informó haber experimentado fatiga (291,295).

En cuanto a la media de síntomas experimentados por las pacientes, un estudio de pacientes chinos con tumores sólidos llevado a cabo en 2005 por Cheng y colaboradores (292) encontró una media de 8 y un rango de 0 a 22 síntomas derivados del tratamiento de quimioterapia para el cáncer. Nuestra media de eventos adversos es de 14,32 en la rama de pacientes de ensayo clínico, con rango de 0 a 36 eventos adversos, y de 6,51 de media en la rama de pacientes con tratamiento asistencial y con un rango de 0 a 18 eventos adversos.

En cuanto a la número y grado de eventos adversos, los resultados de nuestra investigación evidencian que se registran más número de eventos adversos en la rama de pacientes dentro de ensayos clínicos, es decir la rama de pacientes donde la enfermera coordinadora de ensayos clínicos registra inicialmente los eventos adversos. Estos datos están en consonancia con los estudios publicados que afirman que los médicos no registran toda la información que les proporcionan sus pacientes, y tienen la tendencia de reportar tan sólo los más graves. (222). A pesar de este menor registro por parte del personal médico, en nuestros resultados se puede apreciar la influencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos en la disminución de la intensidad de los eventos adversos según la escala CTCAE. En las pacientes que tienen asociada una enfermera coordinadora de ensayos clínicos como gestora de su caso, 2 de los eventos adversos que presentaron fueron de grado 3, según la escala CTCAE, frente a los 9 de la rama de pacientes con tratamiento asistencial. Y con respecto a los eventos adversos de grado 2, las pacientes que fueron tratadas dentro de ensayo clínico y tenían asociada a una enfermera a su proceso de atención, el 25,36% de eventos adversos que presentaron fueron de grado 2 frente al 32,44 % que presentaron las pacientes con atención estándar o fuera de ensayo clínico.

En esta línea en 2013 Coolbrant y colaboradores publicaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la efectividad de las intervenciones de enfermería para reducir los síntomas de los pacientes que reciben quimioterapia en comparación con la atención habitual (278). En esta revisión sistemática se incluyeron once ensayos clínicos aleatorizados

(ECA) sobre intervenciones de enfermería complejas dirigidas a reducir la carga de síntomas relacionados con la quimioterapia. Aunque las intervenciones variaron ampliamente, por lo general incluyeron educación del paciente, evaluación de síntomas y entrenamiento fueron partes comunes de las intervenciones. Los estudios obtuvieron resultados mixtos sobre los efectos potenciales de las intervenciones de enfermería complejas sobre la carga de síntomas relacionados con la quimioterapia. Se observaron algunos efectos de intervención positivos y significativos en todas las medidas de resultado, excepto en el malestar general por síntomas, que se midió en un solo estudio pequeño de 18 pacientes. Sin embargo, a menudo las intervenciones no lograron producir resultados estadísticamente significativos. Desde una perspectiva clínica, las proporciones de medias a veces indicaron reducciones insignificantes en la carga de síntomas de menos del 10 %, aunque varias intervenciones redujeron la carga de síntomas en un 10–40 % y, en algunos casos, incluso en más del 80 %. A pesar de las limitaciones de las investigaciones, la dificultad para comparar los datos de los estudios seleccionados y la complejidad para definir el término carga de síntomas; todos los estudios seleccionados en esta revisión demostraron la influencia positiva de las intervenciones complejas de enfermería sobre los síntomas derivados de la quimioterapia.

Con respecto a la influencia de las intervenciones de enfermería en la gravedad de los eventos adversos según la escala CTCAE, encontramos un estudio realizado en pacientes con cáncer de ovario persistente por Grenier y colaboradores en 2007. En dicho estudio, antes del inicio del tratamiento, las enfermeras de oncología educaron a los pacientes durante sesiones individuales sobre el régimen de quimioterapia y sus posibles efectos secundarios. Las enfermeras proporcionaron a todas las pacientes un folleto que explicaba el cáncer de ovario, la quimioterapia, los posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento y cómo manejar o prevenir el síndrome mano-pie (296). Los pacientes registraban en un diario que se les proporcionó los eventos adversos que presentaban. La enfermera revisaba las entradas del diario en cada visita al centro, clasificaba los eventos adversos según la escala CTCAE, volvía a explicar las medidas para prevenir y/o tratar los efectos secundarios y reforzaba la importancia de completar el diario y de continuar con el tratamiento. Estos datos fueron comparados con los datos del ensayo fase III que publicó Gordon y colaboradores en 2004, y se observó una disminución sustancial de los eventos adversos de grados 3 y 4 (297). Si en el estudio de 2007 con la intervención enfermera el 52,7% de los pacientes presentaron síndrome mano-pie, y de ese porcentaje el 3,5% fueron grados 3 y 4. En el estudio anterior de Gordon, el 49% de las pacientes presentaron síndrome mano-pie, y el 22,8% de esas pacientes presentaron grados 3 y 4 según la escala CTCAE. En cuanto a la mucositis también se observó un descenso de la cantidad de eventos adversos de grados 3 y 4, del 8,3% de las pacientes del estudio de Gordon y colaboradores, al 3% del estudio de la eficacia de un programa de apoyo de enfermería para pacientes con cáncer de ovario persistente. Estos datos están en consonancia con los resultados de nuestra investigación,

ya que en la muestra de las pacientes que tienes asociada una enfermera coordinadora de ensayos clínicos como gestora de su caso, el 0,26 % de los eventos adversos que presentaron fueron de grado 3, según la escala CTCAE, frente al 2,65% en la rama de pacientes con tratamiento asistencial.

En 2021 Krzyzanowska y colaboradores publicaron un ensayo pragmático sobre el manejo remoto, proactivo y telefónico de la toxicidad en pacientes ambulatorios durante la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante para el cáncer de mama en estadio temprano (298). Se reclutaron a todas las pacientes que iniciaron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante por cáncer de mama en estadio temprano en 20 centros oncológicos en Ontario, Canadá, asignando a las pacientes mediante aleatorización al manejo remoto de toxicidades o a atención rutinaria. Se excluyeron los pacientes que recibieron un fármaco en investigación o tratados exclusivamente con tratamientos hormonales o dirigidos. Los participantes en el brazo de intervención recibieron una copia del Folleto de autocontrol de síntomas, edición para pacientes y dos llamadas de seguimiento estructuradas durante cada ciclo de quimioterapia: 24 a 72 horas y 8 a 10 días después del inicio de cada ciclo. Durante las llamadas, las enfermeras de oncología designadas localmente evaluaron los síntomas con un cuestionario estandarizado, que analizó nueve toxicidades comunes relacionadas con la quimioterapia: náuseas, vómitos, mucositis, dolor, dolor osteomuscular, diarrea, escalofríos o temblores, estreñimiento y fatiga o cansancio. Las enfermeras utilizaron la guía estandarizada del manejo de los síntomas edición del proveedor del Folleto de automanejo de síntomas y un guion de seguimiento telefónico. Los participantes en los centros de control recibieron atención estándar según su institución. Participaron 944 pacientes en la muestra intervención y 1214 pacientes en el grupo control. La gravedad de las toxicidades relacionadas con la quimioterapia se midió y se registró con la versión de resultados informados por el paciente de los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI PRO-CTCAE). El 48 % (134 de 278 pacientes) en el brazo de intervención y el 58 % (163 de 283) en el brazo de control informaron al menos una toxicidad de grado 3. Se observaron diferencias sustanciales entre los brazos de intervención y control en la proporción de pacientes que experimentaron fatiga de grado 3 (58 de 278 pacientes (21%) frente a 90 de 283 (32%), dolor en las articulaciones (61 (22%) frente a 84 (30%) pacientes) y dolor muscular (53 (19%) frente a 77 (27%) pacientes). En nuestros datos encontramos una disminución del evento adverso fatiga del 13,42% en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico frente al 19,46 % en la rama de pacientes asistencial. Con respecto al eventos adverso dolores musculares en la rama pacientes dentro de ensayo este evento supuso un 4% del total de eventos adversos frente al 1,8% en la rama de pacientes con tratamiento asistencial.

6.2. Visitas a urgencias

Los resultados de nuestra investigación muestran un descenso significativo del número de visitas al servicio de urgencias de las pacientes que participan en ensayos clínicos, frente a las pacientes con tratamiento asistencial. 53 visitas en la rama de pacientes de ensayo frente a 108 visitas en pacientes de la rama asistencial ($p=0,003$) debido probablemente a la influencia que supone el papel de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos. Los datos de la literatura a este respecto describen el mismo fenómeno (293).

Kurt y colaboradores realizaron un estudio en 2006 donde estratificaron a los pacientes por el tipo de cáncer y luego se asignaron al azar a una intervención experimental de 10 contactos de enfermería durante 20 semanas (110 pacientes), que se centró en el manejo de los síntomas, o a un grupo de control de atención convencional (112 pacientes) donde la atención convencional fue la práctica habitual en cada centro. Las visitas al servicio de urgencias fueron inferiores para los pacientes del grupo experimental ($p=0,050$). La media de visitas al servicio de urgencias para el grupo experimental mostró una disminución, en el contacto de la semana 10 y la semana 20, que no se observa en el grupo de control, con una media de visitas a urgencias en la semana 20 de 0,18 en el grupo experimental frente a una media de 0,57 en la rama control. Para las visitas al servicio de urgencias, la intervención de enfermería mostró un efecto directo significativo, y los pacientes del grupo experimental informaron menos visitas al departamento de urgencias que los pacientes del grupo de control. (293).

Un ensayo controlado aleatorizado de un solo centro publicado en 2016 por Basch y colaboradores evaluó el impacto de la monitorización de los síntomas derivados del tratamiento de quimioterapia mediante un sistema de autoinforme electrónico llamado STAR (*Symptom Tracking and Reporting*) (299). STAR incluye preguntas adaptadas para el uso del paciente de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), pertenecientes a 12 síntomas comunes experimentados durante la quimioterapia: pérdida de apetito, estreñimiento, tos, diarrea, disnea, disuria, fatiga, sofocos, náuseas, dolor, neuropatía y vómitos. Estos síntomas se clasifican en una escala de cinco puntos de 0 (ausente) a 4 (incapacitante) según criterios clínicos. STAR activaba alertas por correo electrónico para las enfermeras cada vez que un síntoma informado por el paciente empeoraba en ≥ 2 puntos o alcanzaba un grado absoluto ≥ 3 . Las intervenciones de enfermería tomadas en respuesta directa a las alertas por correo electrónico incluyeron asesoramiento telefónico sobre el manejo de los síntomas (en respuesta al 77 % de las alertas), inicio/cambio de medicación de apoyo (12%), derivación al departamento de urgencias/hospitalización (8%), modificación de la dosis de quimioterapia (2%) y petición de pruebas médicas/imagen (2%). Los pacientes que recibieron la intervención ingresaron con menos frecuencia en urgencias (34 % frente a 41 %; $p=0,02$). Estos datos están en consonancia con nuestros resultados ya que las intervenciones de las enfermeras de ensayos clínicos provocaron una disminución

del uso de las pacientes del servicio de urgencias, del 71,1% de las visitas a urgencias de las pacientes con atención convencional frente al 46,2% del uso del departamento de urgencias de las pacientes dentro de ensayo clínico y con la intervención de la enfermera de ensayos clínicos.

6.3. Reducciones de dosis

En nuestros resultados no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el número de reducciones de dosis de los fármacos administrados en las dos muestras de pacientes. Pero sí que se ha podido constatar que en la muestra de pacientes de ensayos clínicos donde tiene asociada a una enfermera en su proceso de atención, las reducciones de dosis son todas debidas a parámetros analíticos (neutropenias, trombopenias, anemias y aumento de transaminasas). Por el contrario, en la rama de pacientes con tratamiento asistencial las reducciones de dosis son debidas a 9 motivos, neutropenia, trombopenia, diarrea, neurotoxicidad, vómitos, la fiebre, mala tolerancia del tratamiento, anemia y náuseas. De estos 9, 6 no son parámetros analíticos y se concluye que existe una influencia positiva de las intervenciones de la enfermera de ensayos clínicos sobre las reducciones de dosis de tratamiento provocadas por los eventos adversos derivados de la quimioterapia.

Existen múltiples estudios que confirman la relación entre una intensidad relativa de dosis (RDI por sus siglas en inglés) $> 85\%$ entendida como la cantidad de citostático administrado por superficie corporal (SC) y por unidad de tiempo (mg/m^2), con una mayor supervivencia global (SG) y una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CM en quimioterapia adyuvante (284,300).

En línea con estos resultados encontramos un estudio publicado por Ysebaert y colaboradores en 2019 realizaron un estudio para valorar la influencia de una intervención telefónica proporcionada por enfermeras oncológicas sobre la intensidad de dosis relativa (RDI) y por tanto de la SLP y SG. En este estudio se analizaron 60 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). La intervención telefónica realizada por enfermeras oncológicas disminuyó el riesgo de reducciones de dosis del 41,4% al 20,7 %, ($p = 0,09$) (301). En nuestro estudio el 48,23% de las pacientes de la rama pacientes asistenciales redujeron en algún momento la dosis de tratamiento frente al 19,23% de la rama de pacientes dentro de ensayo clínico y con una enfermera asociada a su proceso de atención de tratamiento contra el cáncer de mama.

6.4. Hospitalizaciones

En nuestra investigación no se han observado diferencias significativas en el número de hospitalizaciones entre las dos muestras de pacientes estudiadas. No existe, según nuestros datos, influencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos como figura de gestora de casos y como enfermera de práctica avanzada en las hospitalizaciones de las pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama. La media de días de hospitalización tampoco sufre variaciones entre las dos muestras de pacientes, observando una media de 5,8 días de hospitalización en la rama pacientes dentro de ensayo clínico, y una media de 5,6 en la rama pacientes con tratamiento asistencial. Estos datos coinciden con los de otros autores.

En el estudio piloto de Krzyzanowska y colaboradores en 2019 (302) sobre una intervención telefónica proactiva realizada por enfermera oncológicas para mejorar el manejo de la toxicidad durante la quimioterapia para el cáncer de mama, no se encontraron diferencias significativas entre la tasa de hospitalización de las pacientes que recibieron la intervención frente a las pacientes de la rama control. La media de hospitalizaciones fue de 0,27 en la rama intervención frente a 0,31 en la rama control. En nuestra investigación la media fue de 0,13 en la rama pacientes de ensayo frente al 0,10 en la rama pacientes con tratamiento asistencial.

En 2018, Prince y colaboradores publicaron los resultados de una revisión sistemática sobre la frecuencia y los factores de riesgo de la hospitalización durante la terapia sistémica adyuvante o paliativa para pacientes con cualquier tipo de cáncer (303). 138 artículos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 112 fueron estudios observacionales y 26 ensayos clínicos aleatorizados (ECA). La duración de la hospitalización se informó en 26 artículos; la duración de la estancia varió de 0 a 228 días con una duración media de 6,5 días. Estos datos están en consonancia con nuestra investigación con una media hospitalización de 5,7 días.

6.5. Retrasos en el inicio del tratamiento

En nuestra investigación no existen diferencias estadísticamente significativas en términos absolutos para la variable retraso de tratamiento. El mayor número de retrasos de tratamiento que se produjo en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico puede ser debido a que los ensayos clínicos cuentan con criterios unificados y más estrictos de retrasos de inicio del tratamiento que las pacientes tratadas dentro de la práctica asistencial normal. Además, los ensayos clínicos suelen tener más limitados las medidas de soporte utilizadas para minimizar los efectos secundarios derivados por la quimioterapia tipos G-CSF, eritropoyetina o transfusión de concentrados de hematíes (304,305).

En nuestra investigación no tuvimos en cuenta ni los días de retraso del tratamiento, ni el número de ciclos retrasados, ni la diferencia de criterios de retraso del tratamiento en ambas

muestras de pacientes, solo valoramos el número y los motivos por los que se produjeron los retrasos de tratamiento. Si observamos las causas que llevaron a retrasar unos días la administración del tratamiento, observamos que en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico todos los retrasos de tratamiento fueron debidos a alteraciones en los parámetros analíticos de las pacientes (neutropenias, anemias, plaquetopenias y alteraciones de las transaminasas). En cambio, en la rama de paciente con tratamiento asistencial los retrasos de tratamientos fueron debidos tanto a alteraciones de parámetros analíticos (neutropenias, plaquetopenias y anemia) como eventos adversos de distinta índole (náuseas y vómitos, diarrea y fatiga). Esto parece responder a la influencia de la intervención de la enfermera de ensayos clínicos en el manejo de eventos adversos derivados del tratamiento para el cáncer ya que su intervención y registro de estos eventos en grados inferiores supuso que estos eventos no alcanzaran grados más altos y que no se retrasaran ciclos de tratamiento en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico por estas causas.

No existen artículos que hablen de la influencia de intervenciones de enfermería sobre los retrasos de inicio de los tratamientos contra el cáncer, pero existen múltiples investigaciones que hablan de la influencia de la figura de enfermería sobre la gravedad de los síntomas derivados de la quimioterapia. (298,301,306).

Por lo tanto, a pesar de haberse producido más retrasos de tratamiento en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico concluimos que la influencia de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos sobre los retrasos de inicio del tratamiento se puede valorar debido a que todos los retrasos ocurridos en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico fueron 100 % debido a alteraciones de parámetros analíticos frente al 22% de motivos diferentes a alteraciones de parámetros analíticos (náuseas y vómitos, fatiga y diarrea) de los retrasos de tratamiento en la rama asistencial.

Este efecto protector de la enfermera de ensayos clínicos en la gravedad de los eventos adversos derivados de la quimioterapia según la escala CTCAE que revelan nuestros datos están en consonancia con los estudios publicados sobre esta temática. El estudio de Given y colaboradores realizado en 2004 aleatorizaba a 237 pacientes a una intervención experimental frente a una convencional para valorar la influencia de esa intervención en un índice de gravedad de 15 síntomas derivados del tratamiento para el cáncer (294). Los pacientes calificaron la gravedad de los síntomas en una escala de 10 puntos que va desde 1 (apenas perceptible) hasta 10 (peor posible). El 40 % de la muestra fueron mujeres con cáncer de mama seguidas por un 34% de pacientes con cáncer de pulmón. La intervención experimental de 10 contactos durante 20 semanas o la atención convencional. La atención convencional fue la práctica habitual para cada entorno. El objetivo de la intervención cognitiva conductual fue ayudar a los pacientes a adquirir conocimientos, habilidades y comportamientos de autocontrol para abordar los problemas de los síntomas. La enfermera

y el paciente identificaron los problemas, la enfermera propuso intervenciones y juntos evaluaron las habilidades del paciente para emprender las estrategias cognitivas y conductuales necesarias.

Esta investigación prueba la eficacia de una intervención conductual para reducir la gravedad de múltiples síntomas entre pacientes diagnosticados con diferentes sitios de cáncer que se someten a un primer ciclo de quimioterapia. Los resultados de este ensayo aleatorizado mostraron niveles significativamente más bajos de gravedad de los síntomas para los pacientes que recibieron la intervención enfermera en comparación con los pacientes que recibieron solo atención convencional. No fue posible comparar la gravedad de los síntomas ya que se evaluó de manera diferente en este estudio que, en nuestra investigación, pero los datos son concluyentes con nuestros resultados ya que una intervención enfermera logró disminuir la gravedad de los síntomas relacionados con el tratamiento contra el cáncer y por tanto el retraso del inicio del tratamiento por motivos diferentes a alteraciones de parámetros analíticos.

Nuestros resultados sobre la influencia de la enfermera de ensayos clínicos como figura de enfermera de práctica avanzada sobre los motivos de retraso de tratamientos son congruentes con los de otros autores. En un estudio publicado en 2022 por Kelly y colaboradores sobre una revisión sistemática y un metaanálisis de los artículos publicados de 2018 al 2000 sobre la eficacia de las intervenciones dirigidas por enfermeras para los síntomas del cáncer (306), encontramos datos comparables con nuestros resultados. En esta revisión sistemática se incluyeron 149 estudios con 107286 participantes de 22 países y tuvo como objetivo investigar si las intervenciones dirigidas por enfermeras oncológicas son más efectivas que las comparadas con la atención habitual y si hay alguna evidencia del beneficio posterior a la intervención.

Las intervenciones dirigidas por enfermeras mostraron evidencia de efectividad en varios síntomas comunes relacionados con el cáncer, como fatiga, estreñimiento, náuseas y vómitos, ansiedad, depresión y estado de ánimo, en comparación con la atención habitual o el control de la atención.

Este estudio de Kelly y colaboradores concluye que la calidad de la evidencia identificada se consideró de grado bajo y muy bajo; lo que sugiere que se necesita más investigación de alta calidad para mejorar la confianza en estos hallazgos. En la actualidad, las intervenciones dirigidas por enfermeras difieren demasiado como para comparar los efectos utilizando técnicas tradicionales de revisión sistemática y metaanálisis. Se ha señalado la necesidad de que las enfermeras investigadoras utilicen enfoques novedosos y de métodos mixtos para sintetizar la evidencia publicada, en particular para intervenciones complejas, como las que realizan las enfermeras oncológicas (307).

En conclusión, hemos observado que existen múltiples investigaciones que aportan evidencia sobre la influencia de las enfermeras sobre la calidad de los procesos de atención del paciente oncológico. Sin embargo, muchos de estos estudios no describen con detalle las intervenciones llevadas a cabo por las enfermeras y si esas intervenciones estaban basadas en la mayor evidencia posible lo que dificulta la comparación y la replicación de estudios. Las enfermeras oncológicas deben registrar sus intervenciones para mejorar su diseño, calidad y evidencia y para poder valorar su contribución sobre la vida de los pacientes con cáncer.

7. CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES

1. La intervención de la enfermera coordinadora de ensayos clínicos mejora los indicadores de resultado de calidad asistencial del proceso de atención de pacientes con CM localizado.
2. La adherencia de una enfermera coordinadora de ensayos clínicos al proceso de atención de las pacientes con cáncer de mama, disminuye el número de eventos adversos de mayor gravedad. La intervención de enfermería sobre los eventos adversos de menor grado, en momentos iniciales, provocó que esos eventos no se tornaran más graves.
3. La gestión de casos llevada a cabo por la enfermera de ensayos clínicos y el acceso directo de las pacientes a su enfermera referente supuso una disminución importante del número de visitas que las pacientes realizaron al servicio de urgencias durante su proceso de atención frente al cáncer de mama.
4. La actuación de la enfermera de ensayos clínicos como figura de práctica avanzada frente a los eventos adversos presentados por las pacientes y el contacto directo con ellas supuso una disminución del número de reducciones de dosis de las pacientes de ensayo clínico frente a las pacientes con tratamiento asistencial. Además, cabe destacar que este efecto protector de la enfermera de ensayos clínicos frente a eventos adversos de mayor grado se observó también en la variable reducción de dosis ya que no se observó ninguna reducción de dosis provocada por un evento adverso en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico no observando este efecto en la rama de pacientes asistenciales.
5. No se encontraron diferencias entre las dos muestras de pacientes en cuanto al número, causa y duración de las hospitalizaciones debidas a los tratamientos para el cáncer de mama de reciente diagnóstico y localizado.

6. Los ensayos clínicos tienen criterios más estrictos de utilización de medidas de soporte y retraso de inicio de tratamiento que los tratamientos administrados de manera asistencial. En nuestro estudio se produjeron un mayor número de retrasos de inicio de tratamiento en la rama de pacientes dentro de ensayo clínico que en la rama asistencial. A pesar de esto observamos el efecto de la intervención de la enfermera de ensayos clínicos ya que todos los retrasos de inicio de tratamiento registrados en las pacientes que participaron en ensayos clínicos fueron debidos a alteraciones en parámetros analíticos. Por el contrario, en la rama de pacientes con tratamiento convencional los motivos de retraso fueron alteraciones de parámetros analíticos y eventos adversos de gravedad que supusieron un retraso en el inicio del tratamiento.
7. Nuestros resultados respaldan los beneficios que las enfermeras aportan a la atención de pacientes con cáncer. Sin embargo, las enfermeras oncológicas deben registrar sus intervenciones para poder valorar con mayor evidencia su aportación. El no divulgar cómo cuidamos en términos exactos desde un enfoque científico hace que no se puedan replicar esas acciones que dan buenos resultados y que las intervenciones, los cuidados y la ciencia enfermera se tornen invisibles.
8. Se necesitan resultados específicos de enfermería oncológica acordados a nivel internacional para que se puedan desarrollar estudios comparativos a gran escala que valoren la influencia de las enfermeras en diferentes escenarios.
9. Se requiere un mejor conocimiento y reconocimiento de la contribución de las enfermeras oncológicas sobre la atención de los pacientes para promover en el futuro figuras de enfermera especialista en oncología o enfermera de práctica avanzada oncológica.

8. BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Hausman D. What is cancer? *Perspect Biol Med*. 2019;62 (4):778–84.
2. World Health Organization. Cancer. 2021.
3. Mercadante AA, Kasi A. Genetics, Cancer Cell Cycle Phases. In *Treasure Island (FL)*; 2021.
4. Roy P. Cancer and cure: A critical analysis. *Saikia, BJ*. 2016;53 (3):441–2.
5. Villagómez M, Alejandra Y, Lalaleo M, Luis J. El ciclo celular, sus mecanismos de regulación y reparación, indispensables para el mantenimiento de la vida. *Rev científica Digit INSPILIP*. 2020;2588:551.
6. Caglar HO, Biray Avci C. Alterations of cell cycle genes in cancer: unmasking the role of cancer stem cells. *Mol Biol Rep*. 2020;47 (4):3065–76.
7. Duronio RJ, Xiong Y. Signaling pathways that control cell proliferation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5 (3):1–12.
8. Wenzel ES, Singh ATK. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer. In *Vivo (Brooklyn)*. 2018;32 (1):1–5.
9. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell cycle regulation by checkpoints. *Methods Mol Biol*. 2014;1170:29–40.
10. Ovejero S, Bueno A, Sacristán MP. Working on genomic stability: From the S-phase to mitosis. *Genes (Basel)*. 2020;11 (2):1–28.
11. Magiera MM, Gueydon E, Schwob E. DNA replication and spindle checkpoints cooperate during S phase to delay mitosis and preserve genome integrity. *J Cell Biol*. 2014;204 (2):165–75.
12. Leal-Esteban LC, Fajas L. Cell cycle regulators in cancer cell metabolism. *Biochim Biophys acta Mol basis Dis*. 2020 May;1866 (5):165715.
13. Balani S, Nguyen L V., Eaves CJ. Modeling the process of human tumorigenesis. *Nat Comm*. 2017;8 (May):1–10.

14. Janiszewska M. The microcosmos of intratumor heterogeneity: the space-time of cancer evolution. *Oncogene*. 2020;39 (10):2031–9.
15. Morris L, Chan T. Therapeutic Targeting of Tumor Suppressor Genes. *Cancer*. 2015;121 (9):1357–68.
16. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. TP53 Pathway. 2016;1–16.
17. Gargallo P, Yáñez Y, Segura V, Juan A, Torres B, Balaguer J, et al. Li-Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clin Transl Oncol*. 2020;22 (7):978–88.
18. Li F, Wu T, Xu Y, Dong Q, Xiao J, Xu Y, et al. A comprehensive overview of oncogenic pathways in human cancer. *Br Bioinform*. 2020;21 (3):957–69.
19. Arroyo M, Raychaudhuri P. Retinoblastoma-repression of E2F-dependent transcription depends on the ability of the retinoblastoma protein to interact with E2F and is abrogated by the adenovirus E1A oncoprotein. *Nucleic Acids Res*. 1992 Nov;20 (22):5947–54.
20. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul;39 (1):1–10.
21. Park JH, Pyun WY, Park HW. Cancer Metabolism: Phenotype, Signaling and Therapeutic Targets. *Cells*. 2020;9 (10).
22. Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13 (4):246–57.
23. Podolskiy DI, Gladyshev VN. Intrinsic Versus Extrinsic Cancer Risk Factors and Aging. *Trends Mol Med*. 2016 Oct;22 (10):833–4.
24. De Magalhães JP. How ageing processes influence cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13 (5):357–65.
25. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017;85 (3):152–61.
26. Köhler F, Rodríguez-Paredes M. DNA Methylation in Epidermal Differentiation, Aging, and Cancer. *J Invest Dermatol*. 2020 Jan;140 (1):38–47.
27. Kudryavtseva A V, Krasnov GS, Dmitriev AA, Alekseev BY, Kardymon OL, Sadritdinova AF, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*. 2016 Jul;7 (29):44879–905.
28. Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature*. 2012;482 (7385):347–55.
29. World Health Organization. Global Cancer Observatory. 2021.
30. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. *Soc Española Oncol Médica*. 2020;36.

31. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71 (1):7–33.
32. Malek AE, Raad II, Jabbour E. Cancer and COVID-19. *Lancet*. 2020;396 (10257):1066–7.
33. Zadnik V, Mihor A, Tomsic S, Zagar T, Bric N, Lokar K, et al. Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia - preliminary results. *Radiol Oncol*. 2020 Jul;54 (3):329–34.
34. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) 2021. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. *Red Española Regist Cáncer*. 2023;1–21.
35. World Health Organization. Spain. Globocan 2020. *Int Agency Res Cancer*. 2020;441:1–2.
36. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T, Organización Mundial de la Salud. *Epidemiología básica*. 2nd ed. Organización Panamericana de la Salud; 2008. 265 p.
37. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Heal*. 2019;9 (4):217–22.
38. Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: A review. *Scand J Public Health*. 2018;46 (1):27–36.
39. Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YA. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nat Commun*. 2018 Aug;9 (1):3490.
40. Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer - review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26 (1):1–7.
41. Alexandrov LB, Stratton MR. Mutational signatures: the patterns of somatic mutations hidden in cancer genomes. *Curr Opin Genet Dev*. 2014 Feb;24 (100):52–60.
42. Belyaev I, Dean A, Eger H, Hubmann G, Jandrisovits R, Kern M, et al. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev Environ Health*. 2016 Sep;31 (3):363–97.
43. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: State of the art. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1119 (1):40–50.
44. Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin Oncol Nurs*. 2016 Aug;32 (3):241–54.
45. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2013;359–64.

46. Konstantinou E, Fotopoulou F, Drosos A, Dimakopoulou N, Zagoriti Z, Niarchos A, et al. Tobacco-specific nitrosamines: A literature review. *Food Chem Toxicol an Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2018 Aug;118:198–203.
47. de Menezes RF, Bergmann A, Thuler LCS. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14 (9):4965–72.
48. Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar M-L, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res.* 2013;35 (1):25–35.
49. Sapienza C, Issa J-P. Diet, Nutrition, and Cancer Epigenetics. *Annu Rev Nutr.* 2016 Jul;36:665–81.
50. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019;10:S4–9.
51. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15 (5):288–98.
52. Klement RJ, Pazienza V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2019 Mar;55 (4).
53. Marin S, Ramos AJ, Cano-Sancho G, Sanchis V. Mycotoxins: occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food Chem Toxicol an Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2013 Oct;60:218–37.
54. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018 Sep;33 (9):811–29.
55. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017 Aug;18 (8):e457–71.
56. Jesinger RA. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014;17 (1):3–9.
57. Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, et al. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Nov;98 (22):1600–7.
58. Bodine AM, Holahan B, Mixon A. Benign Breast Conditions. *J Am Osteopath Assoc.* 2017 Dec;117 (12):755–60.
59. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Mar;54 (1):91–5.
60. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E FD. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61 (2):69.

61. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Vol. 5, Nature Reviews Disease Primers. 2019.
62. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30 (8):1194–220.
63. Shumway DA, Sabolch A, Jagsi R. Breast Cancer. *Med Radiol*. 2020;1–43.
64. Ganz PA, Goodwin PJ. Breast cancer survivorship: Where are we today? *Adv Exp Med Biol*. 2015;862:1–8.
65. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006 Jun;295 (21):2492–502.
66. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13 (11):1387–97.
67. Nagyálnai T, Landherr L. [Oral contraception and the risk of breast cancer. Review of the literature]. *Magy Onkol*. 2018 Dec;62 (4):258–63.
68. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. Vol. 358, *Lancet* (London, England). England; 2001 Oct.
69. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Vol. 13, *The Lancet. Oncology*. 2012 Nov.
70. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol*. 2018 Nov;4 (11):e181771.
71. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb;112 (3):580–93.
72. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Nov;154 (2):213–24.
73. Zain NM, Seriramulu VP, Chelliah KK. Bone Mineral Density and Breast Cancer Risk Factors among Premenopausal and Postmenopausal Women A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17 (7):3229–34.

74. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* (London, England). 2002 Jul;360 (9328):187–95.
75. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:51–64.
76. Pearce L. Breast cancer. *Nurs Stand*. 2016 Aug;30 (51):15.
77. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Feb;57 Suppl 1:9S-16S.
78. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jun;2013 (6):CD001877.
79. ASA House of Delegates/Executive Committee. ASA Physical Status Classification System. American Society of Anesthesiologists. 2019.
80. Fiorica J V. Breast Cancer Screening, Mammography, and Other Modalities. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Dec;59 (4):688–709.
81. Esserman L, Joe B. Diagnostic evaluation of suspected breast cancer. *UpToDate*. 2021.
82. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389 (10074):1134–50.
83. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology*. 2019 Oct;51 (6):563–9.
84. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005 Oct;93 (9):1046–52.
85. Horvath E. Subtipos moleculares del cáncer mamario - lo que el radiólogo dedicado a imágenes mamarias debe saber. *Rev Chil Radiol*. 2021;27 (1):17–26.
86. Odle TG. Precision Medicine in Breast Cancer. *Radiol Technol*. 2017 Mar;88 (4):401M-421M.
87. M Braden A, V Stankowski R, M Engel J, A Onitilo A. Breast cancer biomarkers: risk assessment, diagnosis, prognosis, prediction of treatment efficacy and toxicity, and recurrence. *Curr Pharm Des*. 2014;20 (30):4879–98.
88. Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21 (1):18–30.
89. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2017.

90. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 2020 Jun;295 (3):500–15.
91. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2018 May;38:457–67.
92. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol*. 2020 Dec;47 (6):341–52.
93. Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJG, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012 Apr;344:e2718.
94. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21 (1):31–45.
95. Doke K, Butler S, Mitchell MP. Current Therapeutic Approaches to DCIS. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018 Dec;23 (4):279–91.
96. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares F V, Leon PG, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol*. 2007 Aug;2:28.
97. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6 (5):287–95.
98. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Oct;10:CD007847.
99. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Oct;30 (10):1541–57.
100. National Guideline Alliance (UK). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (UK)., editor. London; 2018.
101. Fisusi FA, Akala EO. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019;7 (1):3–23.

102. Mehrling T. Chemotherapy is getting ‘ smarter .’ 2015;11:549–52.
103. Livshits Z, Smith SW. An Approach to Chemotherapy-Associated Toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32:167–203.
104. Cancer NI of. NCI’s Dictionary of Cancer Terms.
105. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute - Common terminology criteria for adverse events during chemotherapy: Results of a comparison based on patient’s self-reported questionnaire. *Ann Oncol.* 2009;20 (12):1929–35.
106. Andrés, J. M. A., Remón, C. A., Burillo, J. V., & Solves, J. J. M. Gestión sanitaria: Calidad y seguridad de los pacientes. Madrid. Ediciones Díaz de Santos, 2008.
107. de Andrés Gimeno B, Murillo DA. Conceptos básicos de calidad asistencial. Gestión de la calidad de cuidados en Enfermería Seguridad del Paciente. 2015; 1:1-22.
108. Donabedian A. The quality of care: how can it be assessed? *Jama.* 1988 Sep 23;260 (12):1743-8.
109. Lohr KN. Medicare: A strategy for quality assurance, volume II: Sources and methods. Vol. 2. National Academies Press; 1990.
110. Shaw CD, Kalo I, A background for national quality policies in health systems Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2002.
111. Vallejo, P., Suñol, R., Escaramis, G., Torrontegui, M., Lombarts, K., & Bañeres, J. Seguridad clínica y orientación al paciente: estudio descriptivo en 113 hospitales españoles y similitudes en otros países europeos. 2009. *Revista de Calidad Asistencial*, 24 (4), 139-148.
112. Pérez, P. R. Perspectiva histórica sobre la Calidad de la Atención Sanitaria: evolución, tendencias y métodos. *Arbor*, 2001.170 (670), 371-381.
113. Rodríguez Pérez MP, Grande Armesto M. Calidad asistencial: Concepto, dimensiones y desarrollo operativo. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2014 Tema 14.1.
114. Mora, O. R., Martínez, M. J. G., Romana, M. F., Suárez, J. M. R., Pérez, J. G., & López, R. M. La seguridad del paciente como indicador de la calidad asistencial y del trabajo enfermero. *El empleo del listado prequirúrgico.* *Enfuro*, 2012 (121), 35-40.
115. Leblanch, T. I. F., Solis, S. S., Castillo, J. B., Cespedes, M. E. G., & Difour, M. V. F. Acreditación hospitalaria una transformación necesaria. *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*, 2021.12 (2), 199-210.
116. Lee, R. I. The fundamentals of good medical care: an outline of the fundamentals of good medical care and an estimate of the service required to supply the medical needs of the United States. University of Chicago Press.1993.

117. Lembcke, P. Medical auditing by scientific methods: Illustrated by major female pelvic surgery. *Journal of the American Medical Association*, 1956. 162 (7), 646-655.
118. Sparrow, S., & Robinson, J. The use and limitations of Phaneuf's Nursing Audit. *Journal of advanced nursing*, 1992. 17 (12), 1479-1488.
119. Anderson, B. E. Nursing practice and the law. *AJN The American Journal of Nursing*, 1955. 55 (4), 438-439.
120. Phaneuf, M. C. *The nursing audit: self-regulation in nursing practice*. Appleton-Century-Crofts. Michigan. 1976.
121. Suñol, R. Reflexiones sobre calidad asistencial. *JAMA*, 1988. 260, 1743-8.
122. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Health Technology, Quality, Law, and Ethics*. New Public Heal. 2014;771-819.
123. Brook, R. H., McGlynn, E. A., & Cleary, P. D. Measuring quality of care. *New England Journal of Medicine*, 1996. 335 (13), 966-970
124. Reerink, Evert. Improving the quality of hospital services in the netherlands: The Role of CBO—The National Organization for Quality Assurance in the Netherlands.” *Quality Assurance in Health Care* 2, no. 1 1990: 13-19.
125. Asamblea Mundial de la Salud 34. *Salud para todos en el año 2000: estrategia mundial*. Organización Mundial de la Salud.
126. Ayuso Murillo, D., & de Andres Gimeno, B. *Gestión de la calidad de cuidados de enfermería*. Ediciones Díaz de Santos. 2015. 13-14.
127. Ellwood PM. Outcomes Management. *N Engl Med* 1988;318 (23):1549-56
128. Berwick, D. M. Continuous Quality Improvement in Medicine: From Theory to Practice: Heal thyself or heal thy system: can doctors help to improve medical care? *Quality in Health Care*, 1992. 1 (Suppl), 2.
129. Johnson, C. N. The benefits of PDCA. *Quality Progress*, 2016. 49 (1), 45.
130. Taylor, M. J., McNicholas, C., Nicolay, C., Darzi, A., Bell, D., & Reed, J. E. Systematic review of the application of the plan-do-study-act method to improve quality in healthcare. *BMJ quality & safety*, 2014. 23 (4), 290-298
131. Juran, J. M. *The quality trilogy*. *Quality progress*, 1986. 19 (8), 19-24.
132. Juran, J., Taylor, F., Shewhart, W., Deming, E., Crosby, P., Ishikawa, K., & Goldratt, E. *Quality control*. Joseph M. Juran: Critical Evaluations in Business and Management, 2005. 50.
133. Stelfox, H. T., Palmisani, S., Scurlock, C., Orav, E. J., & Bates, D. W. The “To Err is Human” report and the patient safety literature. *BMJ Quality & Safety*, 15 (3), 2006. 174-178.

134. de Campos CE, Feldman LB, D'Innocenzo M. Uso de la estructura conceptual de la clasificación internacional sobre seguridad del paciente en los procesos ético-disciplinarios en enfermería. *Enfermería Global*. 2017;16 (48):151-84.
135. Soler, M. M., & Vasallo, J. M. Sistema Nacional de Salud Español. Características y análisis. *Enfermería global*, 2007;6 (1).
136. Vilar, C. B Situación de la evaluación del impacto en salud en la Comunitat Valenciana. *Revista de Salud Ambiental*, 2019;19, 65-68.
137. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. IV Plan de Salud de la Comunitat Valenciana (2001-2004). Valencia: Generalitat Valenciana; 2000
138. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. IV Plan de Salud de la Comunitat Valenciana (2016-2020). Valencia: Generalitat Valenciana; 2016.
139. Santos NP, Casalegua MT, Solves JM, Dominguez MB, Pérez PP, Peña MA. Acciones desarrolladas para avanzar en seguridad del paciente en el Sistema Nacional de Salud español. *Journal of Healthcare Quality Research*. 2019 nov 1;34 (6):292-300.
140. Generalitat Valencia. Plan de Calidad. Departamento de Sagunto. GVA.2021
141. Generalitat Valenciana. Plan de Calidad del DEpartamento CLinico-Malvarosa. GVA 2019.es.
142. Donabedian A. Criteria and standards for quality assessment and monitoring. *QRB-Quality Review Bulletin*. 1986 Mar 1;12 (3):99-108.
143. Joint Comision on Accreditation of Healthcare Organizations. Características de los indicadores clínicos. *Control de Calidad Asistencial*; 1991; 6:65-74
144. Rodríguez P. Calidad asistencial: Marco teórico y desarrollo histórico. Evaluación de la calidad de la asistencia sanitaria. Universidad Internacional Menéndez y Pelayo. 1997:30-43.
145. Beltrán JJM. Indicadores de Gestión. 3a ed. Colombia: Santa Fe de Bogotá; 2000.
146. López J, Gadea A. El control de gestión en la administración local. Barcelona. Ed. Gestión 2000. 1992
147. Saturno PJ, Terol García E, Agra Varela Y, Fernández Maillo MM, Castillo C, López MJ. Construcción y validación de indicadores de buenas prácticas sobre seguridad del paciente. Madrid: Ministerio de sanidad y consumo. 2008.
148. Vanhaecht, K; De Witte, K. & Sermeus, W. The Care Process Organisation Triangle: A framework to better understand how clinical pathways work. *Journal of Integrated Care Pathways*, 2007 (11), 1-8.
149. Ruiz Iglesias L. Claves para la gestión clínica. Madrid. Mc Graw Hill. 2004.

150. Beltrán Sanz J, Carmona Calvo M, Carrasco Pérez R, Rivas Zapara M, Tejedor Panchón F. Guía para una gestión basada en procesos. Valencia. Fundación Valenciana de la Calidad. Generalitat Valenciana.
151. Emparan C. Reingeniería de procesos. *Calidad Asistencial*. 2019; 24:237-238
152. Saturno Hernández P. Evaluación y Mejora de la Calidad en Servicios de Salud. Murcia: Conserjería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia. 2000.
153. Deneckere S, Euwema M, Van Herck P, Lodewijckx C, Panella M, Sermeus W, Vanhaecht K. Care pathways lead to better teamwork: results of a systematic review. *Social science & medicine*. 2012 jul 1;75 (2):264-8.
154. Garrido López P, et al. La atención al paciente con cáncer en el Sistema Nacional de Salud. Recursos, actividad y calidad asistencial. Informe RECALOM. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2015.
155. Schneider EC, Epstein AM, Malin JL, Kahn KL, Emanuel EJ. Developing a system to assess the quality of cancer care: ASCO's national initiative on cancer care quality. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Aug 1;22 (15):2985-91
156. American Society of Clinical Oncology and the European Society for Medical Oncology. ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. *Annals of Oncology*, 2006.17, 1063-1064.
157. Biganzoli, Laura, et al. "Quality indicators in breast cancer care: an update from the EUSOMA working group." *European Journal of Cancer* 86 (2017): 59-81.
158. Camps C. et al. "Quality indicators to assure and improve cancer care in Spain using the Delphi technique." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 14.5 (2016): 553-558.
159. Maes-Carballo M, Gómez-Fandiño Y, Estrada-López CR, et al. Breast Cancer Care Quality Indicators in Spain: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18 (12):6411.
160. Centro de Estudios Financieros de Gestión Sanitaria. [(consultado el 06 Dic de 2021)]; Sistema Sanitario Español Actual. 2021. disponible online: <https://www.gestion-sanitaria.com/2-sistema-sanitario-espanol.html>.
161. Gobierno de España. Ministerio de Salud, Política Social e Igualdad Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. [(consultado el 13 de diciembre 2021)];2010 [Plan Nacional de Calidad] disponible online: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/>
162. Generalitat Valenciana. Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana 2019–2022. 2019. Disponible online: <https://socvalped.com/wp-content/uploads/2019/06/EstrategiaCancer20190121.pdf>.

163. Márquez Peláez, S.; Sepstein, D.M.; Olry de Labry Lima, A.; García Mochón, L. & Villegas Portero, R. Modelos Organizativos en la Asistencia a Pacientes con Cáncer. Sevilla: Agencia de Evaluación de las Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.2009. 57-60
164. Wakefield BJ. Facing up to the reality of missed care. *BMJ quality & safety*. 2014 feb 1;23 (2):92-4.
165. Peya Gascons M. Un repaso a la evolución de los estudios de calidad de los cuidados enfermería. *Nursing*, 2004, 22 (9):p. 56-65.
166. Mason EJ. Normas de calidad de enfermería: métodos de elaboración. Doyma; 1988.
167. Parsley K, Corrigan P. Quality improvement in nursing and healthcare: A practical approach. Chapman & Hall; 1995.
168. Marr H, Giebing H. Quality assurance in nursing. Concepts, methods and case studies. Edinburg Campion Press, 1994.
169. Grenier R, Drapeau J, Désautels J. Normes et critères de qualité des soins infirmiers. Montreal: Maloine, 1989.
170. Kurtzman ET, Corrigan JM. Measuring the contribution of nursing to quality, patient safety, and health care outcomes. *Policy, Politics, & Nursing Practice*. 2007 feb;8 (1):20-36.
171. Matanzo MT. El método MAQSI: Instrumento para la medición de los resultados en el incremento de la agencia de autocuidados. *REDUCA (Enfermería, Fisioterapia y Podología)*. 2009;1 (2)
172. Pérez Company P, Abizanda A, Aguado A, et al. Resultados de la política de calidad de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. *Mapfre Medicina* 1994;15 (Supl. III):54-8
173. Gallagher, R.M. & Rowell, P.A. (2003). Claiming the future of nursing through nursing-sensitive quality indicators. *Nursing Administration Quarterly* 24 (4), 273-284.
174. Montalvo, I."The National Database of Nursing Quality Indicators™ (NDNQI®)" *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing*. 2007.Vol. 12 No. 3, Manuscript 2.
175. American Nurses Association. Utilization guide for the ANA principles for nurse staffing. Silver Spring, MD: nursesbooks.org. 2005.
176. National Quality Forum: National Voluntary Consensus Standards for Nursing-Sensitive Care: An Initial Performance Measure set. Washington, DC: NQF;2004.6-7.
177. Needleman J, Buerhaus PI, Mattke S, Stewart M, Zelevinsky K. Nurse Staffing and Patient Outcomes in Hospitals. Health Resources and Services Administration (HRSA) Report No. 230-99-0021; February 28, 2001.

178. 230. OECD. Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle; OECD Publishing: Paris, France, 2020.
179. Halcomb, E.; Williams, A.; Ashley, C.; McInnes, S.; Stephen, C.; Calma, K.; James, S. The support needs of Australian primary health care nurses during the COVID-19 pandemic. *J. Nurs. Manag.* 2020, 28, 1553–1560.
180. Rais, N.C.; Au, L.; Tan, M. COVID-19 Impact in Community Care—A Perspective on Older Persons with Dementia in Singapore. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020, 21, 997.
181. Doran D, Harrison MB, Laschinger H & Hirdes J. Relationship between nursing interventions and outcome achievement in acute care settings. *Research in Nursing & Health* 2006.29, 61-61-70.
182. Liu L-F. Exploring the Association Between Nurse Workload and NurseSensitive Patient Safety Outcome Indicators. *The journal of nursing research.* 2012. 20, 300-309.
183. Arman M & Rehbsfeldt A. The ‘Little Extra’ that alleviates suffering. *Nursing Ethics* 2007.14, 372-386.
184. Burhans LM & Alligood MR. Quality nursing care in the words of nurses. *Journal of Advanced Nursing.* 2010. (66), 1689-1697.
185. Smith K & Godfrey N. Being a good nurse and doing the right thing: a qualitative study. *Nursing Ethics.* 2002.9, 301-312
186. Arrighi E, Blancafort S, Jovell AJ. Evaluación de la Calidad de la Asistencia Oncológica en España. Barcelona: Publicaciones Universidad de los Pacientes Fundació Josep Laporte y Universitat Autònoma de Barcelona. 2008.
187. Asociación Española contra el Cáncer (AECC). OncoBarómetro, actitudes ante la información sobre cáncer.2012 Madrid: Observatorio del cáncer. AECC.
188. Altarribas E, Castán S. Rubio C, Aibar C. Cuidados de enfermería y seguridad del paciente: Gestión sanitaria, calidad y seguridad de los pacientes. España: Ediciones Díaz Santos; 2008.317-321.
189. Febré N, Mondaca-Gómez K, Méndez-Celis P, Badilla-Morales V, Soto-Parada P, Ivanovic P, Reynaldós K, Canales M. Calidad en enfermería: su gestión, implementación y medición. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2018 May 1;29 (3):278-87.
190. Alcaraz Quiñonero, M.; Álvarez Yeregui, M.; Ballesteros Zarraga, J.J.; Barroeta Urquiza, J.; Bilbao Zulaica, P.; Blasco Pérez, S. Excelencia en Oncología. Madrid: Grupo Mentor Servicios de Salud. 2009.
191. Cubillo MA. Procesos asistenciales integrados: modelo de evaluación y algunos resultados. Una herramienta de mejora continua. *Revista de calidad asistencial.* 2006;21 (2):87-100.

192. Agra Varela Y, Sacristán Rodea A, Pelayo Alvarez M, Fernández J. Relación de la calidad de vida con diferentes modelos de atención domiciliaria en enfermos oncológicos terminales de un área sanitaria de Madrid. *Revista española de salud pública*. 2003; 77:567-79.
193. Vanhaecht, K; De Witte, K. & Sermeus, W. The Care Process Organisation Triangle: A framework to better understand how clinical pathways work. *Journal of Integrated Care Pathways*, 2007.11, 1-8.
194. Sermeus, W.; Vanhaecht, K. & Vleugels, A. The Belgian- Dutch Clinical Pathway Network. *Journal of Integrated Care Pathways*, 2001.5 (1), 10-14.
195. Deneckere S, Euwema M, Van Herck P, Lodewijckx C, Panella M, Sermeus W, Vanhaecht K. Care pathways lead to better teamwork: results of a systematic review. *Social science & medicine*. 2012 jul 1;75 (2):264-8.
196. Ministerios de Sanidad y Política Social. Hospital de Día. Estándares y Recomendaciones. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2009.
197. Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad. Evaluación de la práctica asistencial oncológica. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Informe Ejecutivo. Madrid. 2013.
198. Del Turco MR, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, Cutuli B, Decker T, Dietel M, Gentilini O, Kuehn T, Mano MP. Quality indicators in breast cancer care. *European journal of cancer*. 2010 Sep 1;46 (13):2344-56.
199. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: MSPS.2021.
200. Bengoa, R. & Nuño Solinís, R. Curar y cuidar. Innovación en la gestión de enfermedades crónicas: una guía práctica para avanzar. Barcelona: Elsevier.2008.
201. Richardson, A.; Griffin, M.; Miller, C. & McNeil, I. Living after cancer treatment: a nurse-led support service. *Cancer Nursing Practice*, 2008.7 (10), 36-38.
202. Kern de Castro, E. & Moro, L. (2012). Factores psicosociales relacionados con el autocuidado en la prevención, tratamiento y postratamiento del cáncer de mama. *Psicooncología*, 9 (2-3), 453-465.
203. Mariscal Crespo, M.I; Merino Navarro, D. & Camacho Bejarano, R. Desarrollo de competencias en el análisis de los procesos asistenciales integrados en estudiantes del Máster Oficial en Ciencias de la Enfermería de la Universidad de Huelva. *Enfermería Docente*, 2013.101, 12-16
204. Almagro D, Palomares F, Cabrera MJ, Alonso A. Evaluación del proceso asistencial del cáncer de mama en el año 2004 en un distrito sanitario. *SEMERGEN-Medicina de Familia*. 2009 Jul 1;35 (6):257-64.

205. de María Cáceres F, Bohórquez F, Puerto HM, Hernández DS. Eficacia de las intervenciones de enfermería para disminuir el temor en personas que inician tratamiento para el cáncer. Un ensayo clínico controlado. *MedUNAB*. 2004;7 (21):161-5.
206. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2009). Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. Clinical guideline 81. London: NICE.
207. Schou Bredal, I., Kåresen, R., Smeby, N. A., Espe, R., Sørensen, E. M., Amundsen, M., Ekeberg. Effects of a psychoeducational versus a support group intervention in patients with early-stage breast cancer: Results of a randomized controlled trial. *Cancer Nursing*, 2014.37 (3), 198–207
208. Orden 4/2021, de 29 de octubre, de la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública, por la que se regula el programa de prevención de cáncer de mama en la Comunitat Valenciana. 2021
209. **Consejo** General de Enfermería. Marco de competencias de las/os enfermeras/os gestoras/es de casos en la atención al paciente con problemas de salud crónicos con complejidad. Instituto Español de investigación enfermera y Consejo General de enfermería de España. 2021
210. Elsevier Connect. Ensayos clínicos: por qué siguen siendo unos grandes desconocidos para la población. 2020.
211. Martínez Nieto C. Ensayos Clínicos En España. Primera. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España: Merck S.A.; 2017. 25–49 p.
212. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *An Pediatría*. 2013;78 (5):283–7.
213. Valencia J. ¿Qué es un ensayo clínico? Sociedad Española de Oncología Médica. 2018.
214. Diario Oficial de la Comunidad Europea. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de Abril de 2001. 2003;2001 (10):17–24.
215. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1090/2015. *Bol Of Del Estado*. 2015;1–42.
216. Alexa-Stratulat T, Neagu M, Neagu A-I, Alexa ID, Ioan BG. Consent for participating in clinical trials - Is it really informed? *Dev World Bioeth*. 2018 Sep;18 (3):299–306.
217. Cocanour C. Consentimiento informado ¿Es más que una firma en una hoja de papel? *Am J Surg*. 2017;214:993–7.
218. Osuna DC. El consentimiento informado y la responsabilidad médica. Boletín oficial del estado. Colección. Madrid: Imprenta Nacional de la Agencia Estatal.; 2018. 12–13 p.

219. Grady C, Cummings SR, Rowbotham MC, McConnell M V, Ashley EA, Kang G. Informed Consent. *N Engl J Med*. 2017 Mar;376 (9):856–67.
220. Malik L, Kuo J, Yip D, Mejia A. How well informed is the informed consent for cancer clinical trials? *Clin Trials*. 2014;11 (6):686–8.
221. Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett A V, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2016 Aug;24 (8):3669–76.
222. Xiao C, Polomano R, Bruner DW. Comparison between patient-reported and clinician-observed symptoms in oncology. *Cancer Nurs*. 2013;36 (6):1–16.
223. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events. 2020.
224. National Cancer Institute. PRO-CTCAE™ Measurement System. 2021.
225. European Medicines Agency. Guideline Good Clinical Practice. *Comm Hum Med Prod*. 2018;6 (December 2016):1–68.
226. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Norma De Buena Práctica Clínica. Vol. 3, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. España; 2016.
227. Comisión Europea. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*. España; 2004.
228. Vischer N, Pfeiffer C, Joller A, Klingmann I, Ka A, Kpormegbe SK, et al. The Good Clinical Practice guideline and its interpretation - perceptions of clinical trial teams in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*. 2016 Aug;21 (8):1040–8.
229. Guerrero-Molina A, Millán-Vázquez G, Cruzado-álvarez C, Medina-Fernández M. The clinical trials nurse in the hospital setting: An unknown figure. *Cardiacore*. 2013;48 (2):75–8.
230. Catania C. Clinical Trial Nurse's Role in Safety Reporting. *Nurs Forum*. 2012;47 (1):18–26.
231. European Oncology Nursing Society. Cancer Nursing Education Framework Contents. 2018.
232. Patterson C, Barver F. Clinical Trial Subinvestigator. An emerging role for oncology nurse practitioners. *Clin J Oncol Nurs*. 2020;24 (5):479–82.
233. Oncology Nursing Society. 2016 Oncology Clinical Trials Nurse Competencies. Pittsburgh; 2016.

234. Ona UM, De Miguel MO, Perea MEA, Vivar CG, Ran CF. El rol de la enfermera en los ensayos clínicos: un nuevo reto para la Enfermería. *Metas de enfermería*. 2014;17:3.
235. Fernández-Lasquetty Blanc B. *Enfermería de Práctica Avanzada*, 19 años esperando su regulación a nivel nacional. Consejo Internacional de enfermeras. 2022
236. Purdom MA, Petersen S, Haas BK. Results of an Oncology Clinical Trial Nurse Role Delineation Study. In *Oncology Nursing Forum* 2017 Sep 1 (Vol. 44, No. 5).
237. Kluetz PG, Chingos DT, Basch EM, Mitchell SA. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2016;35:67–73.
238. Hussain Rawther SC, Pai MS, Fernandes DJ, Mathew S, Chakrabarty J, Devi ES. Specialist nurse initiated interventions in breast cancer care: A systematic review of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2020;29 (13–14):2161–80.
239. Luck L, Chok HN, Scott N, Wilkes L. The role of the breast care nurse in patient and family care. *J Clin Nurs*. 2017 Nov;26 (21–22):3422–9.
240. Voigt B, Grimm A, Lossack M, Klose P, Schneider A, Richter-Ehrenstein C. The breast care nurse: the care specialist in breast centres. *Int Nurs Rev*. 2011 Dec;58 (4):450–3.
241. Cruickshank S, Steel E, Fenlon D, Armes J, Banks E, Humphris G. Specialist breast cancer nurses' views on implementing a fear of cancer recurrence intervention in practice: a mixed methods study. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020 Jan;28 (1):201–10.
242. Ahern T, Gardner A. Literature review: An exploration of the role of the Australian breast care nurse in the provision of information and supportive care. *Collegian*. 2015;22 (1):99–108.
243. Brown T, Cruickshank S, Noblet M. Specialist breast care nurses for support of women with breast cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2021 Feb;2 (2):CD005634.
244. Galiana-Camacho T, Gómez-Salgado J, García-Iglesias JJ, Fernández-García D. *Enfermería de práctica avanzada en la atención urgente, una propuesta de cambio: Revisión sistemática*. *Revista española de salud pública*. 2020 Oct 26;92:e201809065.
245. Gutiérrez-Rodríguez L, Mayor SG, Lozano DC, Burgos-Fuentes E, Rodríguez-Gómez S, Sastre-Fullana P, de Pedro-Gómez JE, Higuero-Macías JC, Pérez-Ardanaz B, Morales-Asencio JM. Competences of specialist nurses and advanced practice nurses. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2019 Nov 1;29 (6):328-35.

246. San Martín-Rodríguez L, Soto-Ruiz N, Escalada-Hernández P. Formación de las enfermeras de práctica avanzada: perspectiva internacional. *Enfermería Clínica*. 2019 Mar 1;29 (2):125-30.
247. Miguélez-Chamorro A, et al. Enfermería de práctica avanzada y gestión de casos: elementos imprescindibles en el nuevo modelo de atención a la cronicidad compleja en España. *Enferm Clin*. 2018;29 (2) 99-106.
248. Kersbergen AL. Case management: a rich history of coordinating care to control costs. *Nursing Outlook*. 1996 Jul 1;44 (4):169-72.
249. Zander K. Nursing case management: strategic management of cost and quality outcomes. *The Journal of nursing administration*. 1988 May 1;18 (5):23-30.
250. López-Pisa RM, Mazeres-Ferrer Ò, Julià-Nicolas MT, Bertrán-Pi C, Almeda-Ortega J. Prevalencia de pacientes con alta complejidad y/o alta dependencia para la gestión de casos en atención primaria. *Enfermería clínica*. 2011 Nov 1;21 (6):327-37.
251. Duarte-Clíments G, Izquierdo-Mora MD, Pérez-Díaz G, Aguirre-Jaime A. La enfermera comunitaria de enlace, una propuesta para la mejora de la atención domiciliaria: Fundamento, modelo y evaluación de impacto. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*. 2008; (1):1-3.
252. Nuno-Solinís R. Desarrollo e implementación de la Estrategia de Cronicidad del País Vasco: lecciones aprendidas. *Gaceta Sanitaria*. 2016 Nov 1;30:106-10.
253. Hutt R, Rosen R, McCauley J. Case managing long term conditions. What impact does it have in the treatment of older people. London. The King's Fund; 2004:1-28.
254. Mármol López MI, Miguel Montoya I, Montejano-Lozoya R, Escribano Pérez A, Gea-Caballero V, Hontangas AR. Impacto de las intervenciones enfermeras en la atención a la cronicidad en España. Revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2018;92:1-15.
255. Ross S, Curry N, Goodwin N. Case management. What it is and how it can best be implemented. London: The King's Fund. 2011 Nov.11-15.
256. Goodwin N, Smith J. The evidence base for integrated care. London: King's Fund. 2011.
257. Morales-Asencio JM y col. Effectiveness of a nurse-led case management home care model in Primary Health Care. A quasiexperimental, controlled, multi-centre study. *BMC Health Services Research* 2008; 8:193.
258. Generalitat Valenciana. Estrategia para la atención a pacientes crónicos en la Comunitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana. 2014, 106-115.
259. Consejo Internacional de Enfermería. Directrices de Enfermería de Práctica Avanzada 2020. CIE.2020.

- 260.** Consejo General de Enfermería. Marco de competencias de las/os enfermeras/os gestoras/es de casos en la atención al paciente con problemas de salud crónicos con complejidad. CGE. Jul 2021.
- 261.** Gómez Sánchez MC. Intervención de la enfermera gestora de casos durante el ingreso hospitalario de pacientes con infección VIH. *Rev Esp de Salud Pública*. 2011;85:237-44.
- 262.** Moreno Ortega, Elena; Gamo González, M^a Ángeles; García Rodríguez, M^a Blanca; Molano Ortiz, Cristina; Muñoz Pariente, Margarita; Rodríguez García, Beatriz. Red de enfermeras gestoras en el Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS): fundamentos y perspectivas. *Rev Tesela* 2015; 18.
- 263.** Case Management Society of America. Standards of Practice for Case Management. 2002.
- 264.** Ayuso Murillo D, Fernández del Palacio E, Velasco Morillo E. Cuidados al paciente crónico y gestión de casos en enfermería. Ediciones Díaz de Santos; 2019 Nov 1.256-258.
- 265.** Freeman, HP, Rodriguez RL. History and principles of patient navigation. *Cancer* 117.S15 (2011): 3537-3540.
- 266.** Fashoyin-Aje, Lola A., Kathryn A. Martinez, and Sydney M. Dy. New patient-centered care standards from the commission on cancer: opportunities and challenges. *The journal of supportive oncology* 10.3 (2012): 107-111.
- 267.** Shockney, Lillie D., Pamela J. Haylock, and Cynthia Cantril. Development of a breast navigation program. *Seminars in oncology nursing*. Vol. 29; 97-104.
- 268.** Baileys K, McMullen L, Lubejko B, Christensen D, Haylock PJ, Rose T, Sellers J, Srdanovic D. Nurse Navigator Core Competencies: An update to reflect the evolution of the role. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2018 Jun 1;22 (3).
- 269.** Muñoz RD, Farshidpour L, Chaudhary UB, Fathi AH. Multidisciplinary Cancer Care Model. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2018 Oct 1;22 (5):E141-5.
- 270.** Cantril C, Christensen D, Moore E. Standardizing Roles: Evaluating oncology nurse navigator clarity, educational preparation, and scope of work within two healthcare systems. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2019 Feb 1;23 (1).
- 271.** Gilbert JE, Green E, Lankshear S, Hughes E, Burkoski V, Sawka C. Nurses as patient navigators in cancer diagnosis: review, consultation and model design. *European journal of cancer care*. 2011 Mar;20 (2):228-36.
- 272.** Linnen D, Rowley A. Empoderamiento enfermero: Argumentos a favor. *Nursing*.2014;31:53-6

- 273.** Crego MD, Pérez DF, Fernández CV, Sánchez AZ. Estrategias para la mejora del cuidado del paciente oncológico: Resultados del proyecto SHARE (Sesiones inter-Hospitalarias de Análisis y Revisión en Enfermería). *Enfermería Clínica*. 2016 Sep 1;26 (5):312-20.
- 274.** Jurado-Campos J, Anglada-Dilme MT, Canet-Ponsa M, Privat-Marcè ML, Fàbrega-Pairó T, Juvinyà-Canal D. Implementación de un modelo integrado de enfermería de enlace: un estudio descriptivo. *Enfermería Clínica*. 2008 Sep 1;18 (5):253-61.
- 275.** Sánchez-Martín CI. Cronicidad y complejidad: nuevos roles en Enfermería. *Enfermeras de Práctica Avanzada y paciente crónico*. *Enfermería clínica*. 2014 Jan 1;24 (1):79-89.
- 276.** Goodman C, Morales Asensio JM, de la Torre-Aboki J. La contribución de la enfermera de Práctica Avanzada como respuesta a las necesidades cambiantes de salud de la población. *Metas Enferm* (2013): 20-25.
- 277.** Camacho-Bejarano R, Mariscal Crespo MI, Merino Navarro D. Análisis de los procesos asistenciales oncológicos en Andalucía: De la calidad de los cuidados a la continuidad asistencial. *Rev Soc Esp Enferm Oncol*. 2013;15:5-14.
- 278.** Coolbrandt A, Wildiers H, Aertgeerts B, Van der Elst E, Laenen A, de Casterle BD, van Achterberg T, Milisen K. Characteristics and effectiveness of complex nursing interventions aimed at reducing symptom burden in adult patients treated with chemotherapy: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Nursing Studies*. 2014 Mar 1;51 (3):495-510.
- 279.** Lee T, Ko I, Lee I, Kim E, Shin M, Roh S, Yoon D, Choi S, Chang H. Effects of nurse navigators on health outcomes of cancer patients. *Cancer Nursing*. 2011 Sep 1;34 (5):376-84.
- 280.** Polo, F. Consultorios de Enfermería. Una oportunidad para generar desarrollo Humano y local. *Crescendo. Institucional*, 2016 7 (1), 134-144.
- 281.** Díaz, M., Gattas, S., López, J. y Tapia, A. Enfermería oncológica: estándares de seguridad en el manejo del paciente oncológico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2013. 24 (4), 694-704.
- 282.** Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, Moore A, Ellerton JA, Norton L, Ferree CR, Ballow AC. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1994 May 5;330 (18):1253-9.
- 283.** Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *British journal of cancer*. 2002 Apr;86 (8):1297-302.

- 284.** Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, García-Garre E, Martín P, Bosch A, Lluch A. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2009 Apr;114 (3):479-84.
- 285.** Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute—Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Annals of Oncology*. 2009 Dec 1;20 (12):1929-35.
- 286.** Atkinson TM, Ryan SJ, Bennett AV, Stover AM, Saracino RM, Rogak LJ, Jewell ST, Matsoukas K, Li Y, Basch E. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2016 Aug;24 (8):3669-76.
- 287.** Xiao C, Polomano R, Bruner DW. Comparison between patient-reported and clinician-observed symptoms in oncology. *Cancer nursing*. 2013 Nov 1;36 (6):E1-6.
- 288.** Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, Traina S, Wade S, Cella D. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the US. *Supportive care in cancer*. 2008 Jul;16 (7):791-801.
- 289.** Curt GA. The impact of fatigue on patients with cancer: overview of FATIGUE 1 and 2. *The Oncologist*. 2000 Jun;5 (S2):9-12.
- 290.** Curt GA. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. In *Seminars in hematology* 2000 Oct 1 (Vol. 37, pp. 14-17). WB Saunders.
- 291.** Dillon E, Kelly J. The status of cancer fatigue on the island of Ireland: AIFC professional and interim patient surveys. *The Oncologist*. 2003 Feb;8 (S1):22-6.
- 292.** Cheng KK, Thompson DR, Ling WM, Chan CW. Measuring symptom prevalence, severity and distress of cancer survivors. *Clinical Effectiveness in Nursing*. 2005 Sep 1;9 (3-4):154-60.
- 293.** Kurtz ME, Kurtz JC, Given CW, Given B. Effects of a symptom control intervention on utilization of health care services among cancer patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2006 Jun 28;12 (7):CR319-24.
- 294.** Given C, Given B, Rahbar M, Jeon S, McCorkle R, Cimprich B, Galecki A, Kozachik S, Brady A, Fisher-Malloy MJ, Courtney K. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Feb 1;22 (3):507-16.

- 295.** Jennings-Sanders A, Anderson ET. Older women with breast cancer: perceptions of the effectiveness of nurse case managers. *Nursing Outlook*. 2003 May 1;51 (3):108-14.
- 296.** Grenier N, Lebel V, Gill M, Mullen T, Mitchinson K, Sebborn K, Pouliot JF. Effectiveness of a nursing support program for patients with recurrent ovarian cancer receiving pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®/Doxil®). *Canadian Oncology Nursing Journal/Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*. 2007;17 (3):133-6.
- 297.** Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2004 Oct 1;95 (1):1-8.
- 298.** Krzyzanowska MK, Julian JA, Gu CS, Powis M, Li Q, Enright K, Howell D, Earle CC, Gandhi S, Rask S, Brezden-Masley C. Remote, proactive, telephone based management of toxicity in outpatients during adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early stage breast cancer: pragmatic, cluster randomised trial. *bmj*. 2021 Dec 8;375.
- 299.** Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, Rogak L, Bennett AV, Dueck AC, Atkinson TM, Chou JF, Dulko D, Sit L, Barz A, Novotny P, Fruscione M, Sloan JA, Schrag D. Symptom monitoring with patient reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:557–65.
- 300.** Pérez-Fidalgo JA, Bermejo B, Chirivella I, Martínez MT, González I, Cejalvo JM, Catoire I, Martínez P, Contel E, Lluch A. Retrospective analysis of the use of G-CSF and its impact on dose response for anthracycline plus taxane-based schedules in early breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2014 Sep;16 (9):814-22.
- 301.** Ysebaert L, Larcher M, Compaci G, Oberic L, Sahnes L, Banos A, Araujo C, Sommet A, Laurent G, Despas F. Oncology nurse phone calls halve the risk of reduced dose intensity of immunochemotherapy: results of the randomized FORTIS study in chronic lymphocytic leukemia. *Annals of hematology*. 2019 Apr;98 (4):931-9.
- 302.** Krzyzanowska MK, Julian JA, Powis M, Howell D, Earle CC, Enright KA, Mittmann N, Trudeau ME, Grunfeld E. Ambulatory Toxicity Management (AToM) in patients receiving adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer-a pragmatic cluster randomized trial protocol. *BMC cancer*. 2019 Dec;19 (1):1-0.
- 303.** Prince RM, Powis M, Zer A, Atenafu EG, Krzyzanowska MK. Hospitalisations and emergency department visits in cancer patients receiving systemic therapy: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer Care*. 2019 Jan;28 (1):e12909.

- 304. Benbow JH, Rivera DR, Lund JL, Feldman JE, Kim ES. Increasing Inclusiveness of Patient-Centric Clinical Evidence Generation in Oncology: Real-World Data and Clinical Trials. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2022 May 13;42:1-1.
- 305. Collins R, Bowman L, Landray M, Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. New England Journal of Medicine. 2020;382:674-8.
- 306. Kelly D, Campbell P, Torrens C, Charalambous A, Östlund U, Eicher M, Larsson M, Nohavova I, Olsson C, Simpson M, Patiraki E. The effectiveness of nurse-led interventions for cancer symptom management 2000-2018: A systematic review and meta-analysis. Health Sciences Review. 2022 Aug 24:100052.
- 307. Noyes J. The Value of Synthesizing Evidence to Inform Cancer Nursing. Cancer Nursing. 2020 May 1;43 (3):173-6.

9. ANEXOS



9. ANEXOS

ANEXO I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo celular eucariota clásico.	7
Figura 2. Representación esquemática de la evolución subclonal y la diversificación de las células en poblaciones malignas.	10
Figura 3. Ciclo de inmunidad al cáncer.	13
Figura 4. Tendencia epidemiológica estimada de las causas de mortalidad entre 2016 y 2060. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	18
Figura 5. Embriología y anatomía de la mama.	24
Figura 6. Mamografía que muestra dos masas espiculadas compatibles con carcinoma tubular por histología.	31
Figura 7. Frecuencia de los subtipos de carcinomas de mama invasivos.	33
Figura 8. Dimensiones de la calidad asistencial.	45
Figura 9. Líneas de actuación de la Estrategia contra el cáncer de la Comunidad Valenciana.2019-2022	62
Figura 10. Proceso de atención al paciente con cáncer de mama en la fase de diagnóstico en el HCUV.	81
Figura 11. Proceso de atención al paciente con cáncer de mama en la fase de tratamiento en el HCUV	83
Figura 12. Descripción de las fases de un ensayo clínico en oncología.	84
Figura 13. Modelo de competencias de la OCTN.	91
Figura 14. Muestreo no probabilístico intencional de la muestra controles.	116
Figura 15. Factores que considerar para elegir el tipo de análisis estadístico a realizar.	122
Figura 16. Distribución de la frecuencia de participación de pacientes por ensayo clínico.	128
Figura 17. Descripción de los subtipos histológicos tumorales en función de la inmunohistoquímica.	128

Figura 18. Distribución de la relación entre tipo de ensayo y visitas a urgencias de la muestra de paciente de ensayo clínico.	130
Figura 19. Descripción de los subtipos histológicos tumorales en función de la inmunohistoquímica.	133
Figura 20. Relación entre la edad y las visitas a urgencias de las pacientes de la rama asistencial.	134
Figura 21. Representación de la distribución de la edad en las dos muestras de pacientes.	136
Figura 22. Representación de los porcentajes de los esquemas de tratamientos de las pacientes de las dos muestras comparadas.	136
Figura 23. Representación del número de eventos adversos totales en las dos muestras de pacientes.	138
Figura 24. Comparativa de los porcentajes de los eventos adversos más frecuentes en las dos ramas de tratamiento.	138
Figura 25. Representación de la media de eventos adversos totales, Grado 1, Grado 2 y Grado 3 según la escala CTCAE en las muestras pacientes de ensayo y pacientes con tratamiento asistencial.	144
Figura 26. Representación de los porcentajes de los eventos adversos agrupados por grado según la escala CTCAE en las ramas de pacientes de ensayo y pacientes con tratamiento asistencial.	144
Figura 27. Representación de las visitas a urgencias de las muestras de pacientes dentro de ensayo clínico y pacientes de la muestra asistencial.	145
Figura 28. Comparativa de los porcentajes de pacientes que acudieron y no acudieron a urgencias en las dos muestras de pacientes.	146
Figura 29. Distribución de los motivos de las reducciones de dosis en las dos muestras de pacientes.	147
Figura 30. Representación de los motivos de retraso de tratamiento las pacientes de ensayo clínico y de tratamiento asistencial.	150

ANEXO II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de factores de riesgo para el cáncer.....	19
Tabla 2. Factores de riesgo frecuentes asociados con el cáncer de mama.....	29
Tabla 3. Subtipos moleculares del cáncer de mama y sus principales características....	35
Tabla 4. Evaluación diagnóstica del cáncer de mama temprano.	36
Tabla 5. Medicamentos de quimioterapia empleados en el tratamiento del cáncer de mama.....	41
Tabla 6. Dominios para clasificar las medidas de calidad de la atención del paciente con cáncer.	59
Tabla 7. Indicadores de calidad asistencial de la NDNQI.	67
Tabla 8. Estándares para los cuidados de enfermería de la NQF.	68
Tabla 9. Objetivos, valores y resultados esperables de las unidades oncológicas.....	74
Tabla 10. Categorías generales CTCAE.....	88
Tabla 11. Definiciones de términos básicos asociado con la experiencia de seguridad clínica.....	94
Tabla 12. Procedencia de las pacientes de la muestra de ensayos clínicos.	113
Tabla 13: Esquemas de tratamientos de la rama asistencial de la muestra de pacientes dentro de ensayo clínico.....	114
Tabla 14: Descripción de las variables del estudio cuantitativo.	118
Tabla 15. Categorías de análisis de la investigación cualitativa.	120
Tabla 16. Distribución de la muestra por edad.....	127
Tabla 17. Descripción de los esquemas de tratamiento recibidos por las pacientes.	129
Tabla 18. Relación entre la edad y las visitas a urgencias de las pacientes de la rama ensayos clínicos.	130
Tabla 19. Relación entre oncólogo, visitas a urgencia y hospitalización de las pacientes de la rama ensayos clínicos.	131
Tabla 20. Distribución de la muestra por edad.....	132
Tabla 21. Descripción de los esquemas de tratamiento recibidos por las pacientes.	133
Tabla 25. Relación entre oncólogo y visita a Urgencias de las pacientes de la rama asistencial	135

Tabla 26. Relación del número y tipo de eventos adversos de la rama de pacientes de ensayo clínico y su agrupación en los diferentes SOC del CTCAE.....	139
Tabla 27. Relación del número y tipo de eventos adversos de la rama de pacientes asistencial y su agrupación en los diferentes SOC del CTCAE.....	140
Tabla 28. Comparación de los eventos adversos más frecuentes en las dos muestras de pacientes y su agrupación en los correspondientes SOC de la escala CTCAE.	141
Tabla 29. Comparación de la edad, los motivos y los esquemas de tratamiento responsable de las hospitalizaciones de las pacientes dentro de ensayo clínico y con tratamiento asistencial.	149
Tabla 30. Relación de las variables estudiadas en las dos muestras y la significancia estadística.	151

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO MUESTRA PACIENTES ENSAYO



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitarios de Valencia (HCUV)

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo a la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, **Isabel Catoira** en el teléfono **636843036**.

1. Participación voluntaria

Le invitamos a participar en el estudio porque usted fue diagnosticada de cáncer de mama y participó en un ensayo clínico llevado a cabo en esta unidad. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

2. Justificación y Objetivo del estudio

El tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes diagnosticados de carcinoma de mama es la quimioterapia. Los quimioterápicos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose eventos adversos o secundarios. Usted participó anteriormente en un ensayo clínico llevado a cabo en esta unidad. Todos los pacientes que forman parte de ensayos clínicos son controlados rigurosamente. Este proyecto de investigación busca comparar los indicadores de calidad asistencial hospitalizaciones, visitas a urgencias y eventos adversos de grado 3-5 según la escala CTCAE en dos muestras de pacientes. Una muestra de pacientes que participan en ensayos clínicos y otra en pacientes que no participan en ensayos clínicos. Estos indicadores nos van a permitir sacar conclusiones sobre su proceso de atención sanitaria y proponer áreas de mejora.

**Hospital Clínic Universitari****DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA**

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

3. Descripción del estudio

Se han identificado todos los ensayos clínicos llevados a cabo en la unidad de ensayos clínicos de cáncer de mama del HCUV desde enero de 2012 hasta diciembre de 2019. De esta muestra se han seleccionado todos los ensayos clínicos con fármacos intravenosos que van destinados a tratar pacientes de reciente diagnóstico de carcinoma de mama, es decir, pacientes que fueron diagnosticadas y no habían recibido ninguna terapia anterior para su cáncer de mama. Una vez seleccionados estos ensayos se va a recoger información de las pacientes que fueron aleatorizadas a la rama asistencial (comercial) dentro del ensayo clínico. Con todos estos criterios se van a escoger 10 ensayos clínicos y se va a solicitar participar a todas las pacientes que fueron aleatorizados a la rama asistencial o control quedando una muestra de 52 pacientes.

Una vez determinados estos datos se van a comparar con los de las pacientes que llevando el mismo tratamiento que usted y en las mismas fechas no participaba en ensayos clínicos de la unidad.

4. Actividades del estudio

Visita de selección: se realizará antes de comenzar el estudio y después de firmar este documento de consentimiento informado. La visita de selección se llevará a cabo previa a la inclusión y será la única visita necesaria del estudio, el propósito de esta consiste en saber si usted cumple con todos los requisitos para participar en este estudio de investigación y proponerle a usted la participación en el mismo. Si después de leer este documento, accede a participar, podrá hacerlo firmando este consentimiento informado

Procedimientos que realizar durante el estudio:

La información se obtendrá a partir de los datos recogidos en su historia clínica. Se va a recoger datos básicos de su historial médico: la edad, la fecha de diagnóstico, la fecha de inicio de tratamiento y la clasificación de su tumor en función del perfil molecular. También se va a solicitar acceder a información que se generó durante su tratamiento para el cáncer de mama. Se van a recoger el número de acontecimientos adversos generados por el tratamiento, el grado de estos según la escala CTCAE (que es la escala de valoración de eventos adversos que se utiliza en oncología), el número de visitas que realizó a urgencias, los retrasos de tratamientos, las disminuciones de dosis y las hospitalizaciones.

5. Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

No se prevé ningún riesgo adicional dado que no se le va a realizar ningún procedimiento fuera de la práctica clínica habitual

6. Posibles beneficios

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. Protección de datos personales

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

HIP/CI Versión 1.1 de 07-de marzo-de 2022

Página 2 de 6



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpd@gva.es. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

8. INFORMACION RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

Este estudio no lleva asociado la obtención de ninguna muestra biológica.



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV)

Yo, _____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

(firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Fecha: ____/____/____



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

CONSENTIMIENTO INFORMADO REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CANCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitarios de Valencia (HCUV)

Yo, _____ <<nombre y apellidos del representante>>,

(Nombre de puño y letra por el representante)

en calidad de _____ <<indicar parentesco>>, de _____

_____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el representante)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para su participación en el estudio

Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del representante legal, familiar o persona
vinculada de hecho

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el representante)

Fecha: ____/____/____



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitarios de Valencia (HCUV)

Yo, _____ <<nombre y apellidos del testigo>>,
(Nombre de puño y letra por el testigo)

como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/Dª

(Nombre de puño y letra por el testigo) <<nombre y apellidos del participante>>

y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con _____ <<nombre del investigador>>
(Nombre de puño y letra por el testigo)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presta libremente su conformidad para su participación en el estudio.

Consiente al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Recibirá una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del testigo

Firma del investigador

Fecha: / /

(Firma y fecha de puño y letra por el testigo)

Fecha: / /

ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO MUESTRA PACIENTES RAMA ASISTENCIAL



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CANCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitarios de Valencia (HCUV)

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de su centro, de acuerdo con la legislación vigente, Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Lea esta hoja de información con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, **Isabel Catoira** en el teléfono **636843036**.

1. Participación voluntaria

Le invitamos a participar en el estudio porque usted fue diagnosticada de cáncer de mama y recibió un tratamiento para su cáncer en esta unidad. Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

2. Justificación y Objetivo del estudio

El tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes diagnosticados de carcinoma de mama es la quimioterapia. Los quimioterápicos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose eventos adversos o secundarios. Usted fue tratada de manera asistencial con un fármaco ya comercializado para el cáncer de mama. Este proyecto de investigación busca comparar los indicadores de calidad asistencial hospitalizaciones, visitas a urgencias y eventos adversos de grado 3-5 según la escala CTCAE en dos muestras de pacientes. Una muestra de pacientes que participan en ensayos clínicos y otra en pacientes que no participan en ensayos clínicos. Estos indicadores nos van a permitir sacar conclusiones sobre su proceso de atención sanitaria y proponer áreas de mejora. Usted pertenecerá a la muestra de pacientes que no participaron en ensayos clínicos de cáncer de mama.



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

3. Descripción del estudio

Se han identificado todos los ensayos clínicos llevados a cabo en la unidad de ensayos clínicos de cáncer de mama del HCUV desde enero de 2012 hasta diciembre de 2019. De esta muestra se han seleccionado todos los ensayos clínicos con fármacos intravenosos que van destinados a tratar pacientes de reciente diagnóstico de carcinoma de mama, es decir, pacientes que fueron diagnosticadas y no habían recibido ninguna terapia anterior para su cáncer de mama. Una vez seleccionados estos ensayos se va a recoger información de las pacientes que fueron aleatorizadas a la rama asistencial (comercial) dentro del ensayo clínico. Con todos estos criterios se escogieron 10 ensayos clínicos y 52 pacientes que fueron aleatorizados a la rama asistencial o control.

Una vez determinados estos datos se van a comparar con los de las pacientes que no participaba en ensayos clínicos de la unidad. Para ello, se determinarán los esquemas de tratamiento que se les ha administrado a estas 52 pacientes de ensayo clínico y las fechas en las que se les ha administrado. Se buscará en el programa CLIMUL, que es el programa de gestión de los tratamientos intravenosos de la unidad de oncología, las pacientes que han llevado los mismos tratamientos en las mismas fechas que las pacientes participantes en ensayos clínicos. Usted ha sido seleccionada a participar en este estudio, porque ha llevado un tratamiento intravenoso para el cáncer de mama y tiene una edad y una fecha de inicio de tratamiento parecida a las de las 52 pacientes seleccionadas inicialmente para este estudio.

4. Actividades del estudio

Visita de selección: se realizará antes de comenzar el estudio y después de firmar este documento de consentimiento informado. La visita de selección se llevará a cabo previa a la inclusión y será la única visita necesaria del estudio, el propósito de esta consiste en saber si usted cumple con todos los requisitos para participar en este estudio de investigación y proponerle a usted la participación en el mismo. Si después de leer este documento, accede a participar, podrá hacerlo firmando este consentimiento informado

Procedimientos que realizar durante el estudio:

La información se obtendrá a partir de los datos recogidos en su historia clínica. Se va a recoger datos básicos de su historial médico: la edad, la fecha de diagnóstico, la fecha de inicio de tratamiento y la clasificación de su tumor en función del perfil molecular. También se va a solicitar acceder a información que se generó durante su tratamiento para el cáncer de mama. Se van a recoger el número de acontecimientos adversos generados por el tratamiento y registrados en su historia clínica, el grado de estos según la escala CTCAE (que es la escala de valoración de eventos adversos que se utiliza en oncología), el número de visitas que realizó a urgencias, los retrasos de tratamientos, las disminuciones de dosis y las hospitalizaciones.

5. Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

No se prevé ningún riesgo adicional dado que no se le va a realizar ningún procedimiento fuera de la práctica clínica habitual

6. Posibles beneficios

Es muy posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

7. Protección de datos personales

HIP/CI Versión 1.1 de 07-marzo-2022 Página 2 de 6



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

El investigador/promotor y el centro son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades competentes, al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Además, puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al delegado/a de Protección de Datos del centro/institución en dpd@gva.es. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países, pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

8. INFORMACION RELATIVA A MUESTRAS BIOLÓGICAS

Este estudio no lleva asociado la obtención de ninguna muestra biológica.



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CANCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV)

Yo, _____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el paciente)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.

- Sin tener que dar explicaciones.

- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Consiento al uso y tratamiento de mis datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

(firma y fecha de puño y letra por el paciente)

Fecha: ____/____/____



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

CONSENTIMIENTO INFORMADO REPRESENTANTE LEGAL

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitarios de Valencia (HCUV)

Yo, _____ <<nombre y apellidos del representante>>,

(Nombre de puño y letra por el representante)

en calidad de _____ <<indicar parentesco>>, de _____

_____ <<nombre y apellidos del participante>>

(Nombre de puño y letra por el representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ <<nombre del investigador>>

(Nombre de puño y letra por el representante)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para su participación en el estudio

Consiento al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del representante legal, familiar o persona
vinculada de hecho

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el representante)

Fecha: ____/____/____



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

F-CE-GEva-2C V1 (25.04.2019)

CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS

TÍTULO DEL ESTUDIO: VALORACIÓN DE INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL EN PACIENTES DE CÁNCER DE MAMA.	
CÓDIGO DEL ESTUDIO	2021/302
PROMOTOR	Isabel Catoira
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Isabel Catoira
SERVICIO	Oncología
CENTRO	Hospital Clínico Universitarios de Valencia (HCUV)

Yo, _____ <<nombre y apellidos del testigo>>,
 (Nombre de puño y letra por el testigo)

como testigo, afirmo que en mi presencia se ha informado a D/Dª _____

—

_____ <<nombre y apellidos del participante>>
 (Nombre de puño y letra por el testigo)

y se ha leído la hoja de información que se le ha entregado sobre el estudio, de modo que:

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con _____ <<nombre del investigador>>
 (Nombre de puño y letra por el testigo)

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presta libremente su conformidad para su participación en el estudio.

Consiente al uso y tratamiento de sus datos personales para esta investigación en las condiciones explicadas en esta hoja de información.

Recibirá una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Firma del testigo

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

(Firma y fecha de puño y letra por el testigo)

