



**Revisión Sistemática sobre la Efectividad y Seguridad de la Hipertermia como  
Terapia Coadyuvante en Radioterapia para el Tratamiento del Cáncer de Mama en  
Mujeres.**

**Nayelis Utria Osorio**

**Milagros Lora Viloría**

**Corporación Universitaria Reformada**

**Facultad de Ingeniería**

**Programa de Tecnología en electromedicina articulado por ciclo propedéutico con  
Ingeniería Biomédica.**

**Barranquilla-Atlántico**

**2024**

**Revisión Sistemática Sobre La Efectividad Y Seguridad De La Hipertermia Como Terapia  
Coadyuvante En Radioterapia Para El Tratamiento Del Cáncer De Mama En Mujeres.**

**Nayelis Utria Osorio**

**Milagros Lora Viloria**

**Investigación presentada como requisito para optar por el título de Tecnólogo en  
electromedicina.**

**Tutora: Claudia Milena Basto Vera**

**Cotutora: Yully Marcela Gutiérrez Ayala**

**Corporación Universitaria Reformada**

**Departamento de Ingeniería**

**Barranquilla – Atlántico**

**2024**

## **Agradecimientos**

El camino que recorreremos a lo largo de la vida para alcanzar nuestros sueños, está lleno de pequeños y grandes obstáculos, con los que muchas veces tropezamos y caemos. Es entonces cuando dudamos, flaqueamos y pensamos tomar un camino diferente al que hemos trazado.

Sin embargo, Dios nos rodea de personas maravillosas que nos dan la mano, nos ayudan a levantar y hasta nos empujan hacía nuestra meta. Muchas veces son unas palmaditas en la espalda o unas palabras de aliento, pero eso basta para retomar el camino.

Por eso damos gracias a Dios.

Agradezco profundamente a Dios, quien me ha fortalecido en cada paso de este camino. Su amor y providencia han sido mi fuente de motivación y inspiración.

A mis padres, expreso mi más sincero agradecimiento por su amor incondicional y apoyo emocional. Su presencia en mi vida ha sido un regalo invaluable, y su confianza en mí me ha permitido crecer y alcanzar mis metas.

A nuestra tutora, Claudia Basto, quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su guía, apoyo y ejemplo. Su dedicación y pasión por la enseñanza han sido una fuente de inspiración para mí, y su orientación me ha permitido crecer como profesional.

A mi hermano Heiner Lora, quiero agradecerle por ser parte de este proceso y por ayudarme a hacer realidad mi sueño. Su amor, apoyo, guía y confianza han sido fundamentales para mi éxito.

Gracias a todos los que han contribuido a mi crecimiento y éxito

***Milagros Fernanda Lora Vilorio***

Quiero agradecer a Dios por bendecir mi vida, por guiarme, fortalecerme y apoyarme en los momentos de dificultad y debilidad. Su presencia ha sido mi mayor fuente de inspiración y fortaleza.

A mis padres, gracias por ser los principales motores de mis sueños. Con su amor, paciencia y esfuerzo, me han permitido alcanzar mis metas y me han inculcado valores, principios y valentía que llevaré siempre conmigo.

A mis tutores, les agradezco profundamente su dedicación, esfuerzo y apoyo incondicional. Su paciencia y compromiso en cada clase han dejado una huella imborrable en mi carrera y en mi forma de ver el mundo. Gracias por su guía y consejos, los llevaré siempre en mi memoria y en mi futuro profesional.

A mi compañera, gracias por estar a mi lado, por apoyarme en todo momento y por ayudarme a encontrar soluciones en nuestra investigación. Tu paciencia y dedicación han sido fundamentales para lograr nuestros objetivos.

A todos, mi gratitud infinita.

*Nayelis de Jesús Utria Osorio*

## Contenido

Resumen .....	
Abstract .....	
1. Introducción .....	1
2. Planteamiento del problema .....	5
3. Justificación.....	8
4. Objetivos.....	12
4.1. Objetivo General .....	12
4.2. Objetivos Específicos.....	12
5. Marco referencial .....	13
5.1. Marco Conceptual.....	13
5.2. Marco Legal .....	26
5.3. Marco teórico.....	27
El cáncer de mama .....	27
La hipertermia .....	30
La terapia de hipertermia.....	30
La radioterapia .....	31
La interacción entre la radioterapia y la hipertermia.....	32
5.3.1. Estado Del Arte.....	36
5.3.2. Antecedentes históricos .....	39

<b>6.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>44</b>
6.1.	Tipo de investigación.....	46
6.2.	Área de estudio.....	54
<b>7.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>55</b>
7.1.	Análisis y discusión de los resultados .....	55
7.1.1.	Presentación de los resultados .....	55
7.1.2.	Técnica de extracción de los datos.....	56
7.2.	Evaluación de la calidad de los estudios clínicos (ensayos clínicos).....	66
7.3.	Resultados de los estudios.....	67
<b>8.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>75</b>
<b>10.</b>	<b>Recomendaciones.....</b>	<b>76</b>
<b>11.</b>	<b>Referencias .....</b>	<b>78</b>
	<b>Índice de figuras .....</b>	<b>83</b>
	<b>Índice de tablas .....</b>	<b>85</b>

## Resumen

El presente proyecto realizó una revisión sistemática sobre la efectividad y seguridad de la hipertermia (HT) en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres. La HT se propuso como una opción viable para reducir el tamaño de los tumores, mejorar la calidad de vida y disminuir los efectos secundarios adversos en este grupo de pacientes. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha son variados y a menudo contradictorios debido a las diferencias en las técnicas empleadas y las características específicas de los pacientes y tumores evaluados. Es por ello, que hubo la necesidad de realizar una revisión sistemática que consolidó y evaluó críticamente la evidencia disponible, proporcionando una base sólida. En este estudio se establecieron los objetivos que se deseaban alcanzar. A partir de esto, se realizó una búsqueda exhaustiva siguiendo las directrices PRISMA en bases de datos como PubMed, Scopus, Google Scholar, Clinical Trials y Cochrane Library. Se seleccionaron estudios que incluían ensayos clínicos aleatorizados en inglés, español y portugués, excluyendo los estudios cuasiexperimentales y aquellos que incluían otros tratamientos convencionales. Se utilizó una plantilla para la extracción de datos y se evaluó la calidad de los estudios con la herramienta Rob2. Como resultado, se obtuvieron cinco artículos de calidad que indican que la combinación de hipertermia y radioterapia puede ser más efectiva que la radioterapia sola, con tasas de respuesta completa que varían entre el 44% y el 91.7%. Además, las toxicidades asociadas a la hipertermia fueron manejables y generalmente no graves.

**Palabras Claves:** cáncer de mama, hipertermia, tratamiento, radioterapia, seguridad, efectividad.

## **Abstract**

The present project conducted a systematic review on the effectiveness and safety of hyperthermia (HT) in the treatment of breast cancer in women. HT was proposed as a viable option to reduce tumor size, improve quality of life, and decrease adverse side effects in this group of patients. However, the studies performed to date are varied and often contradictory due to differences in the techniques employed and the specific characteristics of the patients and tumors evaluated. Therefore, there was a need for a systematic review that consolidated and critically evaluated the available evidence, providing a solid basis. In this study, the objectives to be achieved were established. From this, a comprehensive search was conducted following PRISMA guidelines in databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, Clinical Trials and Cochrane Library. Studies were selected that included randomized clinical trials in English, Spanish and Portuguese, excluding quasi-experimental studies and those that included other conventional treatments. A template was used for data extraction and the quality of the studies was assessed with the Rob2 tool. As a result, five quality articles were obtained indicating that the combination of hyperthermia and radiotherapy may be more effective than radiotherapy alone, with complete response rates ranging from 44% to 91.7%. In addition, toxicities associated with hyperthermia were manageable and generally not severe.

**Keywords:** breast cancer, hyperthermia, treatment, radiotherapy, safety, effectiveness.

## **1. Introducción**

El cáncer de mama es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial. Esta enfermedad, caracterizada por el crecimiento descontrolado de células en el tejido mamario, presenta una compleja interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales que influyen en su desarrollo. A pesar de los avances en la investigación y el tratamiento, el cáncer de mama sigue siendo un desafío para la salud pública, exigiendo una continua búsqueda de nuevas estrategias para su prevención, detección temprana y tratamiento efectivo. La prevalencia del cáncer de mama es significativamente alta en mujeres, lo que representa una preocupación especial debido a su predominio en este grupo. Diversos factores, como los cambios hormonales y la acumulación de mutaciones genéticas a lo largo de la vida, contribuyen a incrementar el riesgo de desarrollar esta enfermedad en mujeres. La complejidad de los cánceres de mama en mujeres, junto con las posibles comorbilidades, plantea retos adicionales en términos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En las últimas décadas, la incidencia del cáncer de mama ha mostrado un crecimiento notable, lo que ha llevado a la comunidad médica y científica a buscar continuamente nuevas estrategias terapéuticas que no solo aumenten las tasas de supervivencia, sino que también mejoren la calidad de vida de las pacientes. A pesar de los avances en los métodos de diagnóstico y en la implementación de tratamientos como la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y las terapias dirigidas, existe la necesidad de optimizar los resultados clínicos, minimizando los efectos adversos y abordando los casos más complejos que no responden adecuadamente a las intervenciones tradicionales.

En el marco colombiano, el cáncer de mama también se erige como un problema de salud pública relevante. Si bien se han logrado avances en la concientización sobre la importancia de la detección temprana y el acceso a tratamientos, persisten desigualdades en la atención oncológica, especialmente en regiones rurales y con menores recursos. La heterogeneidad de la población colombiana, en términos de factores socioeconómicos y culturales, demanda el diseño de estrategias de prevención y control adaptadas a las particularidades de cada región, con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad por cáncer de mama y mejorar la calidad de vida de las mujeres afectadas.

La radioterapia es una herramienta clave en el tratamiento del cáncer de mama, utilizada tanto para reducir el riesgo de recurrencia después de la cirugía como para controlar la enfermedad en fases avanzadas. Su mecanismo de acción se basa en la emisión de radiación ionizante, que provoca daños en el ADN de las células tumorales, impidiendo su capacidad de replicación y conduciendo a su destrucción. Sin embargo, un desafío significativo es que algunas células tumorales pueden volverse resistentes al tratamiento, lo que reduce su efectividad y demanda la integración de terapias adicionales para mejorar los resultados.

En este contexto, la hipertermia ha surgido como una alternativa coadyuvante prometedora. La hipertermia consiste en elevar la temperatura del tejido tumoral a niveles controlados, lo que potencia los efectos de la radioterapia. El calor ayuda a sensibilizar las células cancerosas a la radiación, haciéndolas más vulnerables a los efectos destructivos de esta. Además, la hipertermia inhibe la capacidad de las células tumorales de repararse y fomenta la apoptosis o muerte celular programada. Esta terapia ha mostrado efectividad en varios tipos de cáncer cuando se combina con la radioterapia, y su aplicación en el cáncer de mama ha sido objeto de un creciente número de investigaciones. El uso de la hipertermia en pacientes con cáncer de mama plantea importantes preguntas sobre su efectividad y

seguridad. Las mujeres con esta enfermedad presentan características específicas, tanto en términos de fisiología como en sus respuestas a los tratamientos oncológicos, lo que hace imprescindible evaluar en detalle los beneficios y riesgos que la hipertermia puede ofrecerles. En muchos casos, las pacientes pueden presentar comorbilidades que limitan su capacidad para tolerar tratamientos agresivos como la quimioterapia. Esto refuerza la importancia de explorar enfoques que mejoren los resultados clínicos sin aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos. Este proyecto de investigación tiene como objetivo realizar una revisión sistemática que evalúe de manera exhaustiva la efectividad y seguridad de la hipertermia como terapia coadyuvante en radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres. La revisión consolidará la evidencia científica más reciente, proporcionando una visión integral de los beneficios y riesgos asociados con el uso de la hipertermia en este grupo de pacientes. A través de un análisis riguroso de los estudios disponibles, se espera identificar no solo las ventajas de esta combinación terapéutica, sino también sus limitaciones, lo que permitirá sugerir posibles áreas de mejora o futuras investigaciones que puedan optimizar su aplicación en la práctica clínica.

Un aspecto central de este estudio será la comparación de resultados clínicos, que incluirán indicadores como la tasa de supervivencia, el control local del tumor y la calidad de vida de las pacientes. La hipertermia, según estudios preliminares, ha demostrado aumentar la efectividad de la radioterapia, al hacer que las células cancerosas sean más sensibles a los efectos destructivos de las radiaciones. Sin embargo, es crucial evaluar estos beneficios a la luz de los posibles efectos adversos, tanto locales como sistémicos, que pueden surgir con el uso prolongado o repetido de la hipertermia. Este análisis permitirá contrastar los beneficios con los riesgos para determinar la viabilidad de su uso generalizado en mujeres.

La seguridad de la terapia con hipertermia es otro tema clave a evaluar en este proyecto. Aunque el principio básico de la hipertermia se centra en aumentar la temperatura del tejido tumoral sin afectar significativamente los tejidos sanos adyacentes, existen riesgos potenciales que deben considerarse, como el enrojecimiento de la piel, quemaduras o daño en los tejidos circundantes. Además, la combinación de hipertermia con la radioterapia podría incrementar la acumulación de toxicidades, tanto locales como sistémicas, lo que resalta la necesidad de un análisis preciso y detallado sobre los riesgos a largo plazo de este tratamiento combinado.

Otro objetivo clave de esta revisión sistemática es identificar los factores que pueden influir en la efectividad de la hipertermia en mujeres. Entre estos factores, se incluyen la localización y tamaño del tumor, la etapa en la que se diagnostica el cáncer, el estado de salud general de la paciente, y la combinación de la hipertermia con la radioterapia. También se analizarán las variaciones en la técnica de aplicación de la hipertermia, como el tipo de tecnología utilizada, la duración de la exposición al calor y las temperaturas alcanzadas durante el tratamiento. Estos factores desempeñan un papel crucial en la determinación de los resultados clínicos y la tolerancia de las pacientes al tratamiento.

## 2. Planteamiento del problema

El cáncer de mama es una de las enfermedades más prevalentes y mortales en mujeres en todo el mundo, cada año, más de 2,1 millones de personas son diagnosticadas con cáncer de mama, lo que genera una variedad de emociones y desafíos en su atención. Aunque ha habido avances en el manejo de esta enfermedad, la innovación no garantiza el acceso a la atención y el apoyo necesarios. En América Latina, según la International Agency for Research on Cancer, en el 2022 este tipo de cáncer en mujeres, presentó una alta carga de mortalidad e incidencia, con una tasa de incidencia de 219.684 y una mortalidad de 59.701. (TODAY, 2022). En el entorno colombiano, el cáncer de mama representa una grave amenaza para la salud pública, consolidándose como la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Esta enfermedad no solo tiene un impacto devastador en las pacientes que la padecen, sino que también afecta significativamente a sus familias, comunidades y el sistema de salud en general. Según cifras del Instituto Nacional de Cancerología, en el 2019 se presentaron 111 casos nuevos de cáncer de mama en Colombia. En 2022, hubo 3.750 muertes por Cáncer de mama en mujeres, y 2.981 de ellas fueron en mujeres mayores, lo que indica que aproximadamente el 80% de las muertes ocurrieron en este grupo etario y que hubo un crecimiento en la tasa de incidencia y mortalidad. Estos números reflejan una realidad alarmante y ponen en evidencia la necesidad de encontrar tratamientos más efectivos y accesibles para combatir esta enfermedad.

Las cifras reflejan el impacto devastador de esta enfermedad, no solo en las pacientes, sino también en sus familias y comunidades y muestran un incremento en la incidencia de esta enfermedad, lo que plantea grandes desafíos en términos de prevención, diagnóstico temprano y, sobre todo, tratamiento adecuado. Si bien los avances en el campo médico han

mejorado las tasas de supervivencia en muchos casos, la mortalidad sigue siendo elevada en este grupo poblacional, en gran parte debido a la resistencia a los tratamientos tradicionales como la quimioterapia y la radioterapia, así como a los efectos secundarios adversos que acompañan a estos procedimientos.

Una de las opciones terapéuticas que ha cobrado relevancia en el campo de la oncología es la hipertermia, la cual ha demostrado, en estudios preliminares, aumentar la efectividad de la radioterapia y la quimioterapia, convirtiéndose así en una opción prometedora para mejorar los resultados clínicos en pacientes con cáncer de mama. Además, la hipertermia puede sensibilizar las células tumorales a los efectos de estos tratamientos, permitiendo una mayor destrucción del tejido maligno con dosis más bajas de radiación o fármacos, lo que contribuye a reducir los efectos secundarios asociados.

La hipertermia tiene el potencial de combatir la resistencia al tratamiento, especialmente en pacientes que presentan tumores más agresivos o en etapas avanzadas de la enfermedad. Por lo tanto, su incorporación como tratamiento adyuvante podría no solo mejorar las tasas de respuesta, sino también ofrecer una opción más compasiva y tolerable.

A pesar del creciente interés en la hipertermia, su implementación en el tratamiento del cáncer de mama en Colombia sigue siendo limitada, en parte debido a la falta de estudios clínicos locales que respalden su efectividad y seguridad en la población colombiana. Además, existe escasez de equipos especializados en los centros de tratamiento del país. Por otro lado, los profesionales de la salud suelen recurrir a tratamientos convencionales bien establecidos, como la quimioterapia y la radioterapia, aunque estos no siempre son suficientes para garantizar una supervivencia prolongada o una buena calidad de vida en las pacientes. La adopción de la hipertermia enfrenta retos, lo que resalta la importancia de llevar a cabo estudios que evalúen la viabilidad de este tratamiento en el país, ya que los resultados

de estas investigaciones podrían brindar una nueva esperanza a miles de mujeres que enfrentan esta enfermedad cada año.

A lo largo de este proyecto, se llevará a cabo una revisión sistemática de la literatura científica para consolidar la evidencia más reciente sobre la hipertermia en el tratamiento del cáncer de mama. A través de este análisis, se espera identificar sus beneficios, limitaciones y los desafíos asociados con su implementación en Colombia. Los resultados podrán servir como base para el desarrollo de guías clínicas que orienten a los profesionales de la salud en la adopción de este tratamiento y, en última instancia, contribuir a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de las pacientes.

***¿La hipertermia como terapia coadyuvante en la radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres es efectiva y segura?***

### 3. Justificación

El cáncer de mama es una de las principales causas de muertes en mujeres en todo el mundo, y su incidencia sigue aumentando a medida que la población envejece. Esta enfermedad, debido a su complejidad y heterogeneidad, plantea un desafío significativo para los sistemas de salud, ya que no todas las pacientes responden de manera uniforme a los tratamientos convencionales. El manejo del cáncer de mama en mujeres mayores implica, además, enfrentarse a factores como comorbilidades y una mayor susceptibilidad a los efectos secundarios de las terapias, lo que subraya la necesidad de tratamientos más efectivos y seguros. (División de Prevención y Control del Cáncer, 2024)

En este contexto, la radioterapia es una de las principales modalidades de tratamiento para el cáncer de mama, utilizada generalmente después de la cirugía para eliminar células cancerosas residuales y reducir la probabilidad de recurrencia. Sin embargo, la radioterapia, aunque es efectiva, no siempre es suficiente para eliminar todas las células tumorales, especialmente en casos donde existe resistencia o recurrencia tumoral debido a la presencia de células madre del cáncer de mama. Estas células son más resistentes a los tratamientos estándar y pueden contribuir a la agresividad y recurrencia de la enfermedad. Es aquí donde la hipertermia, en combinación con la radioterapia, ha emergido como una estrategia terapéutica prometedora. La hipertermia consiste en aplicar calor controlado (hasta 113 °F o 45°C) sobre el tejido canceroso, lo que tiene varios efectos beneficiosos sobre las células tumorales. Al exponer el tejido a temperaturas elevadas, las células cancerosas, que son más vulnerables al calor que las células normales, experimentan daño en su estructura, lo que facilita su destrucción. Además, la hipertermia potencia la efectividad de la radioterapia al

hacer que las células tumorales sean más sensibles a la radiación, aumentando así las tasas de éxito del tratamiento. (National Cancer Institute website., 2021)

La combinación de hipertermia y radioterapia actúa de manera sinérgica a través de varios mecanismos: la hipertermia debilita las defensas de las células tumorales contra la radiación, disminuyendo su capacidad de reparación y aumentando así la destrucción celular; además, al mejorar la circulación sanguínea en el área tratada, incrementa la oxigenación del tumor, lo que potencia la efectividad de la radioterapia al hacer las células tumorales más vulnerables. También estimula una respuesta inmunitaria antitumoral, ayudando al cuerpo a identificar y atacar las células cancerosas. Estudios preliminares han demostrado que la combinación de hipertermia con radioterapia aumenta las tasas de respuesta en pacientes con cáncer de mama, especialmente en casos avanzados o recurrentes, y reduce los efectos secundarios, permitiendo el uso de dosis de radiación más controladas sin comprometer la efectividad del tratamiento. (Sistemas Magna Medic, 2015)

En este proyecto se realizará una revisión sistemática para evaluar la efectividad y seguridad de la hipertermia como terapia coadyuvante en la radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres. Al reunir y analizar la evidencia científica disponible, el objetivo es proporcionar una visión integral sobre el impacto de la hipertermia en la mejora de los resultados clínicos, la reducción de las tasas de recurrencia y la minimización de efectos adversos.

La importancia de esta investigación radica en su potencial para influir en las decisiones terapéuticas y en la optimización de los protocolos de tratamiento del cáncer de mama en pacientes que requieren un manejo más especializado debido a sus condiciones de salud. Los resultados de esta revisión sistemática podrían contribuir significativamente a la práctica clínica, proporcionando una base sólida para considerar la hipertermia como parte integral

del tratamiento en este tipo de pacientes. Además, este estudio podría fomentar nuevas investigaciones y ensayos clínicos orientados a perfeccionar la combinación de hipertermia y radioterapia, con el objetivo de mejorar las tasas de supervivencia y la calidad de vida de las mujeres afectadas por el cáncer de mama.

Para llevar a cabo esta revisión sistemática, se utilizará una metodología rigurosa basada en la identificación, selección y análisis crítico de estudios clínicos aleatorizados, revisiones sistematicas y metaanálisis. Se emplearán criterios estrictos de inclusión y exclusión para asegurar que los estudios seleccionados ofrezcan datos relevantes y de alta calidad. El proceso incluirá una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, seleccionando estudios que aborden específicamente el uso de la hipertermia como terapia coadyuvante en radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres. El análisis de los datos obtenidos contribuirá a una mejor comprensión del rol de la hipertermia en este contexto, proporcionando unas medidas de efecto adecuadas para sintetizar la evidencia sobre la efectividad y seguridad de la hipertermia.

Durante el análisis de los estudios, se evaluarán diversos aspectos como la mejora en los resultados clínicos, la seguridad del tratamiento y los posibles efectos adversos derivados de la combinación de la hipertermia con la radioterapia. Además, cómo esta combinación influye en la calidad de vida de las pacientes. Este enfoque comparativo permitirá identificar con mayor precisión las ventajas y desventajas de la hipertermia en combinación con la radioterapia. El análisis también ayudará a destacar situaciones en las que esta terapia coadyuvante puede ser más beneficiosa, así como sus limitaciones, para optimizar su aplicación en la práctica clínica.

Con los datos obtenidos, se generará una visión integral del papel que desempeña la hipertermia como terapia coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama, evaluando con

precisión su potencial y limitaciones dentro del arsenal terapéutico actual. Esta revisión permitirá identificar áreas que requieren mayor investigación, particularmente en la optimización de protocolos terapéuticos y la mejora de los perfiles de seguridad. El análisis establecerá las bases para desarrollar estrategias más efectivas que integren la hipertermia de manera segura en la práctica clínica, mejorando así las opciones de tratamiento para este grupo de pacientes.

## **4. Objetivos**

### **4.1.Objetivo General**

Evaluar mediante una revisión sistemática de la literatura, la efectividad y seguridad de la hipertermia como terapia coadyuvante en radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres.

### **4.2.Objetivos Específicos**

1. Identificar y describir las características clínicas y sociodemográficas de las mujeres incluidas en los estudios existentes sobre hipertermia para el tratamiento del cáncer de mama.
2. Sintetizar la información sobre el efecto específico de la hipertermia en mujeres, centrándose en la efectividad del tratamiento en términos de reducción del tamaño del tumor y mejora de los desenlaces clínicos.
3. Comparar la efectividad de la hipertermia con la radioterapia para el cáncer de mama en mujeres, basado en la evidencia disponible.

## 5. Marco referencial

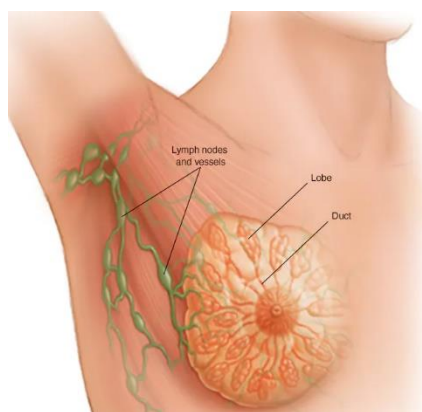
A continuación, se presentará el marco referencial que guiará el desarrollo de este trabajo. Este apartado servirá como base teórica y conceptual para abordar los temas clave relacionados con la efectividad y seguridad de la hipertermia como terapia coadyuvante en radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres.

### 5.1. Marco Conceptual

A continuación, se definen los conceptos fundamentales que guiarán esta investigación.

Cáncer de Mama

**Figura 1:** *Anatomía de mama*



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

El cáncer de mama es un tipo de cáncer que comienza como una proliferación de células en el tejido mamario. Las tasas de supervivencia del cáncer de mama están en aumento, y la cantidad de personas que fallecen a causa del cáncer de mama baja constantemente. En gran parte, esto se debe al amplio apoyo a la concientización sobre el cáncer de mama y la financiación de

investigaciones relacionadas. Los avances en los exámenes de detección del cáncer de mama les permiten a los profesionales de atención médica diagnosticar esta enfermedad más temprano, lo que aumenta las probabilidades de curarlo. (Cancer de mama, s.f.)

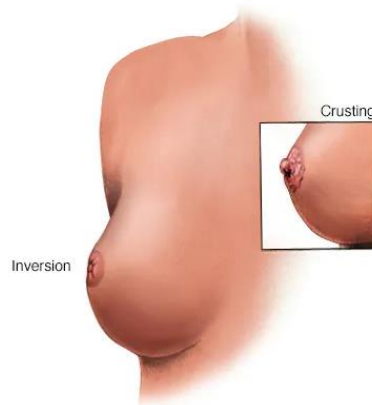
**Tipos de Cáncer de Mama:**

- a. Angiosarcoma
- b. Cáncer de mama inflamatorio
- c. Cáncer de mama masculino
- d. Cáncer de mama recurrente
- e. Carcinoma ductal in situ
- f. Carcinoma lobulillar in situ
- g. Carcinoma lobulillar invasivo
- h. Enfermedad de Paget mamaria

**Síntomas:**

- a. Bultos o áreas engrosadas en la mama.
- b. Cambios en los pezones, como aplanamiento o hundimiento.
- c. Alteraciones en el color o textura de la piel.
- d. Cambios en el tamaño o forma de la mama.
- e. Descame o formación de costras en la piel.

**Figura 2:** *Cambios en los pezones*



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

#### Causas y Factores de Riesgo:

La causa exacta es desconocida, pero se han identificado factores que pueden aumentar el riesgo:

- a. Antecedentes familiares: Familiares cercanos con cáncer de mama.
- b. Antecedentes personales: Historia de cáncer en una mama.
- c. Afecciones mamarias previas: Como el carcinoma lobulillar in situ.
- d. Edad de la menopausia: Menopausia después de los 55 años.
- e. Tejido mamario denso: Dificultad para detectar cáncer en mamografías.
- f. Cambios genéticos heredados: Alteraciones en genes BRCA1 y BRCA2.
- g. Terapia hormonal: Uso de estrógeno y progesterona.
- h. Exposición a radiación: Tratamientos de radiación previos en el pecho

#### Diagnóstico:

El diagnóstico comienza con un examen clínico, seguido de estudios por imágenes y biopsias.

## Ecografía

**Figura 3:** *Ecografía mamaria*



*Fuente: (Freepik, 2010)*

## Mamografía

**Figura 4:** *Radiografía del tejido mamario.*



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

## Resonancia magnética

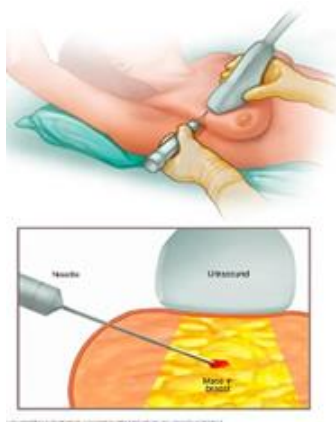
**Figura 5:** *IRM de mama*



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

## Biopsia

**Figura 6:** *Biopsia por aguja de núcleo*



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

### Clasificación de las etapas del cáncer de mama

Las etapas del cáncer de mama van del 0 al 4. Un número bajo indica un cáncer menos avanzado y con mejores posibilidades de curación. El cáncer en etapa 0 está contenido en un conducto mamario, mientras que en etapa 4, se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

### Terapia de Hipertermia

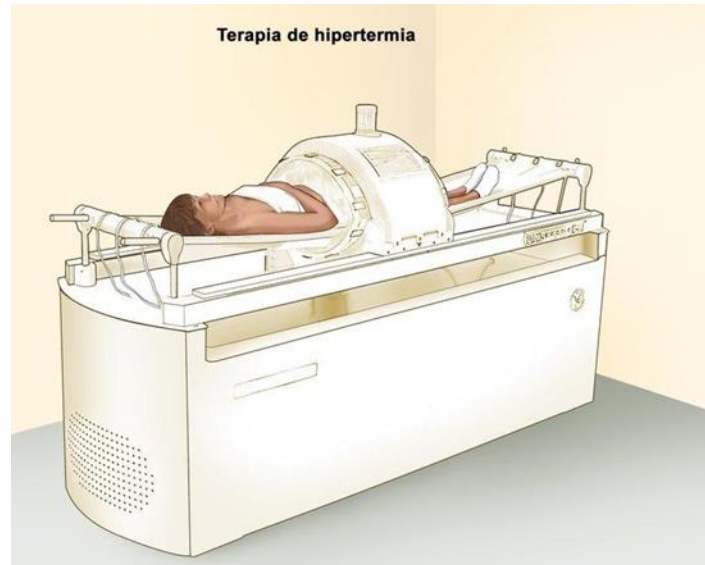
La terapia de hipertermia es un tratamiento oncológico que utiliza calor, alcanzando hasta 45 °C (113 °F), para dañar y destruir células cancerosas, minimizando el daño al tejido sano.

También conocida como termoterapia o ablación térmica, se aplica mediante diferentes técnicas como microondas, radiofrecuencia, láser y ecografía. (Terapia de hipertermia para tratar el cáncer, 2014).

La terapia de la hipertermia se ha desarrollado en oncología basándose en el hecho de que, a diferencia de las células normales de tejido (células sanas), las células tumorales son más sensibles a temperaturas dentro del intervalo que va desde los 40°C a los 45°C. La eficacia del calor en los tumores viene relacionada con la combinación peculiar de la hipoxia, deficiencia de nutrientes y acidosis en las células tumorales (al, 2002).

Sin embargo, en la mayoría de los casos, el calentamiento de todo el tumor a temperatura moderada es difícil de obtener, por lo tanto, la aplicación de hipertermia como una sola modalidad de tratamiento oncológico puede ser limitada. Por otro lado, muchos estudios clínicos sobre una variedad de tipos de tumores han demostrado efectos sinérgicos de la hipertermia con tratamientos oncológicos tradicionales tales como la quimioterapia y la radioterapia. Se ha afirmado que la hipertermia puede mejorar de manera significativa los efectos de radioterapia y quimioterapia por lo que este tratamiento resulta un potente coadyuvante en la terapia del cáncer.

**Figura 7:** *Terapia de hipertermia*



*Fuente: (Winslow, s.f.)*

La terapia de hipertermia se clasifica en local, regional y de cuerpo entero:

Terapia de hipertermia local

Se aplica calor a áreas pequeñas según la ubicación del tumor.

**Hipertermia externa:** Para tumores superficiales, se utilizan dispositivos que generan calor alrededor del área.

**Hipertermia intraluminal o intracavitaria:** Se aplica a tumores dentro de cavidades del cuerpo, usando sondas que calientan el interior del tumor.

**Hipertermia intersticial:** Se usa para tumores profundos, introduciendo sondas o agujas dentro del tumor para elevar la temperatura. La ablación por radiofrecuencia es un tipo de hipertermia intersticial que utiliza ondas de radio.

**Terapia de hipertermia regional**

Se aplica calor a áreas más grandes del cuerpo.

**Hipertermia de tejido profundo:** Dirigida a cánceres internos como los del cuello uterino.

**Perfusión regional:** Se calienta la sangre extraída y se bombea de regreso a la extremidad u órgano afectado.

**Perfusión peritoneal hipertérmica continua:** Se administra durante la cirugía en la cavidad peritoneal, usando quimioterapia y calor.

### **Terapia de hipertermia de cuerpo entero**

Trata el cáncer diseminado colocando al paciente en una cámara térmica o envuelto en mantas de agua caliente, aumentando la temperatura corporal a 41,6-42,2 °C (107-108 °F) por un corto tiempo.

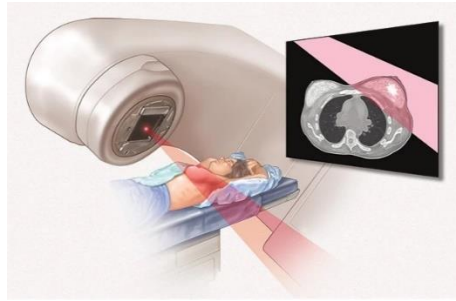
### **¿Qué efectos secundarios tiene la terapia de hipertermia?**

La mayor parte del tejido sano no se daña durante la terapia de hipertermia si la temperatura se mantiene por debajo de 43 °C (111 °F). Sin embargo, algunas áreas pueden experimentar temperaturas más altas, lo que puede causar quemaduras y malestar. Las técnicas de perfusión pueden provocar hinchazón, coágulos, sangrado y otros daños en tejidos sanos, aunque estos efectos suelen desaparecer tras el tratamiento. La terapia de cuerpo entero puede ocasionar diarrea, náuseas y vómitos, así como, en casos raros, problemas cardiovasculares.

### **Radioterapia**

La terapia de radiación, o radioterapia, es un tratamiento contra el cáncer que utiliza haces de energía intensa, como rayos X o radiación de protones, para destruir células cancerosas. Los métodos modernos son precisos, dirigiendo la radiación al tumor y protegiendo los tejidos sanos. (Radioterapia, s.f.)

### **Figura 8: Radioterapia**



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

Existen dos tipos principales de radioterapia:

**Radioterapia de haz externo:** Utiliza una máquina llamada acelerador lineal para dirigir haces de alta energía hacia un punto específico del cuerpo.

**Braquiterapia:** Implica colocar un pequeño implante sólido en o cerca de las áreas afectadas por el cáncer.

La radioterapia daña las células al alterar su material genético, afectando su crecimiento y división. Aunque puede dañar células sanas, estas tienen una mayor capacidad de reparación en comparación con las células cancerosas. El objetivo es tratar el cáncer mientras se minimiza el daño a las células sanas.

### **¿Por qué se realiza?**

La radioterapia es utilizada en el tratamiento de casi todos los tipos de cáncer, con más de la mitad de los pacientes recibiendo este tratamiento. También se aplica en afecciones no cancerosas, como tumores benignos. Puede ser utilizada en diferentes etapas del tratamiento:

Como único tratamiento (tratamiento primario).

Antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor (terapia neoadyuvante).

Después de la cirugía para eliminar células cancerosas restantes (terapia adyuvante).

Junto con otros tratamientos como la hipertermia.

Para aliviar síntomas en casos de cáncer avanzado.

### **Efectos Secundarios**

Los efectos secundarios de la radioterapia varían según el área tratada y la cantidad de radiación. Algunos efectos comunes incluyen:

General: Caída del cabello en la zona tratada, irritación de la piel, fatiga.

Cabeza y cuello: Boca seca, dificultad para tragar, náuseas.

Pecho: Dificultad para tragar, tos.

Abdomen: Náuseas, diarrea.

Pelvis: Irritación de la vejiga, disfunción sexual.

### **Figura 9: Radioterapia de haz externo**



*Fuente: (Mayoclinic, s.f.)*

Durante la radioterapia de haz externo, se utiliza un acelerador lineal que emite radiación desde varios ángulos. Este tratamiento se realiza de forma ambulatoria, generalmente cinco días a la semana durante varias semanas, permitiendo tiempo para que las células sanas se recuperen entre sesiones. Cada sesión dura entre 10 y 30 minutos, y se prioriza la comodidad del paciente.

El sonido del acelerador puede ser similar a un zumbido, y el personal médico estará en contacto a través de un sistema de audio y video.

### **Terapia coadyuvante**

La terapia coadyuvante es un tratamiento administrado después de los tratamientos primarios, como la radioterapia, con el objetivo de disminuir la probabilidad de reaparición del cáncer.

(Terapia coadyuvante: tratamiento para evitar que el cáncer regrese, 2024)

### **Tratamientos Utilizados como Terapias Coadyuvantes**

**Quimioterapia:** Usa medicamentos potentes, generalmente administrados por vía intravenosa o en forma de pastilla.

**Terapia hormonal:** Bloquea o elimina hormonas que estimulan ciertos cánceres, como el de mama o próstata.

**Radioterapia:** Emplea energía potente, principalmente a través de radioterapia externa o braquiterapia (radiación colocada dentro del cuerpo).

**Inmunoterapia:** Ayuda al sistema inmunitario a reconocer y atacar las células cancerosas.

**Terapia dirigida:** Ataca sustancias químicas específicas en las células cancerosas para destruirlas.

No todas las personas se benefician de la terapia coadyuvante. Los factores a considerar incluyen:

**Tipo de cáncer:** Resulta más efectiva en tipos como el de mama y colon.

**Etapas del cáncer:** Más útil en etapas avanzadas o si se ha diseminado a los ganglios linfáticos.

**Cantidad de ganglios linfáticos afectados:** La implicación de ganglios linfáticos aumenta la probabilidad de beneficio.

**Receptividad hormonal:** Necesaria para la eficacia de la terapia hormonal.

Cambios específicos en las células cancerosas: Algunos cambios pueden indicar un alto riesgo de reaparición.

### **Efectividad de la terapia de Hipertermia**

La hipertermia es una modalidad terapéutica que consiste en la elevación controlada de la temperatura en el tejido tumoral, con el objetivo de potenciar los efectos de tratamientos oncológicos como la radioterapia. Su eficacia radica en varios mecanismos: la hipertermia sensibiliza las células cancerosas a la radiación, incrementando su vulnerabilidad a los efectos destructivos de esta; inhibe la capacidad de reparación de las células tumorales y promueve la apoptosis, o muerte celular programada. La combinación de hipertermia con radioterapia ha demostrado en múltiples estudios aumentar las tasas de respuesta en pacientes con cáncer de mama, particularmente en casos avanzados o recurrentes, lo que la convierte en una opción prometedora para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de las pacientes. *(fuente propia)*

### **Seguridad de la terapia de Hipertermia**

La hipertermia es una terapia segura y eficaz que se utiliza para elevar la temperatura del tejido tumoral, con el objetivo de potenciar los efectos del tratamiento del cáncer, especialmente en combinación con radioterapia. Aunque como en cualquier tratamiento médico existen consideraciones, la hipertermia se ha demostrado capaz de minimizar el daño a los tejidos sanos circundantes, presentando un perfil de seguridad favorable. Las investigaciones sugieren que, cuando se aplica de manera controlada, los efectos adversos son generalmente leves y temporales, lo que permite a los pacientes beneficiarse de sus efectos terapéuticos sin comprometer significativamente su bienestar. Esto la convierte en una opción valiosa y prometedora en el tratamiento del cáncer de mama. *(fuente propia)*

### **Modelos de Tratamiento Combinado**

La Hipertermia aumenta la eficacia de la terapia de radiación gracias a los efectos citotóxicos independientes de la hipertermia combinado con sus efectos radio-sensibilizadores. La hipertermia aumenta el flujo sanguíneo, resultando en la mayor oxigenación tisular y con ello se incrementa la radiosensibilidad. La hipertermia también impide la reparación celular del ADN dañado causado por la radiación. La Hipertermia daña las células que son hipóxicas, tienen un pH bajo, y están en fase de división S, que son todas las condiciones que hacen a la célula resistentes a la terapia de radiación. Añadir hipertermia normalmente no aumenta la toxicidad de la terapia de radiación. (Acción combinada entre Hipertermia y Radioterapia, s.f.)

## 5.2. Marco Legal

**Tabla 1:** Marco Legal de Programas para el Control del Cáncer de Mama en Colombia

Año	Programa	Objetivo	Impacto
1993	Ley 100 de 1993	Establecer el Sistema de Seguridad Social Integral.	Ampliar el acceso a servicios de salud y reducir la mortalidad por cáncer a través de prevención y diagnóstico temprano.
1994	Programa Nacional para el Diagnóstico Temprano del Cáncer	Mejorar la detección y diagnóstico temprano de cáncer.	Garantizar atención integral a pacientes, promoviendo exámenes tempranos como mamografías.
1996	Plan Nacional del Cáncer	Mejorar la atención y reducir la mortalidad por cáncer.	Acceso a diagnósticos patológicos y tratamientos especializados, capacitación de profesionales, y redes de atención integral.
2000	Resolución 412	Establecer guías de atención para la protección y detección temprana del cáncer.	Mejora en la calidad de atención y reducción de mortalidad asociada al cáncer mediante intervenciones eficaces.
2006	Método para el Control del Cáncer	Promover un sistema de salud comunitario para fortalecer la detección temprana y el manejo del cáncer.	Aumento de la cobertura y eficacia en el control del cáncer mediante educación y colaboración comunitaria.
2010	Ley 1384 (Ley Sandra Ceballos)	Asegurar atención integral y continua para personas con cáncer.	Cobertura total de gastos por parte de EPS y acceso a exámenes de detección temprana para un diagnóstico oportuno.

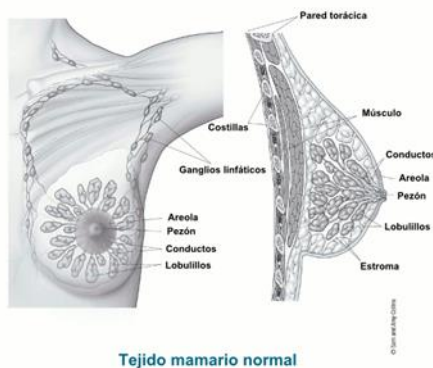
Fuente: *Elaboración propia*

### 5.3. Marco teórico

**El cáncer de mama** es uno de los tipos de cáncer más comunes y se origina en el tejido mamario, afectando uno o ambos senos. Se caracteriza por el crecimiento descontrolado de células malignas, y su tratamiento depende de las características de la paciente, el tipo específico de cáncer y su propagación. El enfoque terapéutico suele consistir en una combinación de cirugía, radioterapia y medicamentos.

El seno está ubicado sobre las costillas superiores y los músculos del pecho, y está compuesto por glándulas, conductos y tejido adiposo. Los lobulillos, encargados de la producción de leche, son las glándulas donde se pueden desarrollar los cánceres lobulillares. Los conductos, pequeños canales que transportan la leche hacia el pezón, son la región más común para el desarrollo del cáncer, llamado carcinoma ductal. El pezón, rodeado por la areola, puede ser afectado por un tipo menos común de cáncer mamario, conocido como la enfermedad de Paget. Además, el tejido estromal, que incluye vasos sanguíneos y linfáticos, puede ser el origen de otros tumores, como los tumores filoides y el angiosarcoma. Aunque algunos cánceres, como los sarcomas y linfomas, pueden originarse en el tejido del seno, estos no se consideran cánceres mamarios propiamente dichos.

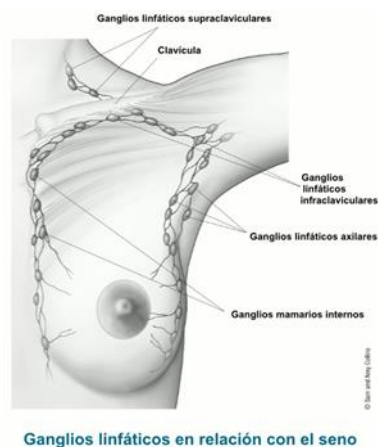
**Figura 10:** *Tejido mamario normal*



*Fuente: (American cancer society, s.f.)*

El cáncer de mama puede diseminarse a través del sistema circulatorio o linfático, alcanzando otras partes del cuerpo mediante un proceso conocido como metástasis. Las células malignas pueden invadir los vasos linfáticos y proliferar en los ganglios linfáticos, lo que incrementa el riesgo de diseminación a otros órganos. La mayoría de los vasos linfáticos del seno drenan hacia los ganglios axilares, mamarios internos, y supraclaviculares, y si las células cancerosas alcanzan estos ganglios, el riesgo de metástasis es significativo. Sin embargo, no todas las mujeres con células cancerosas en los ganglios linfáticos desarrollan metástasis, y algunas que no presentan afectación linfática pueden llegar a desarrollarla.

**Figura 11:** *Ganglios linfáticos en relación con el seno*



*Fuente: (American cancer society, s.f.)*

Los diversos tipos de cáncer de mama se clasifican según las células específicas afectadas. La mayoría de estos son carcinomas, destacando el carcinoma ductal in situ (CDIS) y el carcinoma invasivo, ambos adenocarcinomas que se originan en las células glandulares de los conductos galactóforos o lóbulos. Estos cánceres también pueden clasificarse según las proteínas o genes que expresan, como los receptores de estrógeno, progesterona y HER2, información que se obtiene a través de una biopsia y que es fundamental para determinar la etapa de la enfermedad y definir el tratamiento más adecuado.

Existen factores de riesgo para el cáncer de mama que se pueden modificar, como el peso corporal, el sedentarismo, el consumo de alcohol y el tabaquismo. Sin embargo, hay otros factores que no son modificables, como la genética, el sexo femenino, el envejecimiento y la densidad mamaria. Aunque el 80% de las mujeres con cáncer de mama no presentan factores de riesgo conocidos, es importante identificar los factores más comunes para recomendar a las mujeres evitar aquellos que pueden ser modificados. Los factores de riesgo más significativos incluyen la mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, que aumenta el riesgo entre 10 y 32 veces, y la historia familiar de cáncer de mama u ovario, donde el riesgo varía según la cantidad de familiares afectados. Otros factores de riesgo importantes son la exposición a radiación terapéutica en el tórax antes de los 30 años, la paridad tardía (mayor de 30 años) o nuliparidad, la menarquía temprana (antes de los 12 años) o menopausia tardía (después de los 55 años), el uso prolongado de terapia hormonal, la obesidad en la posmenopausia, el consumo de alcohol, el tabaquismo antes del primer hijo, un estilo de vida sedentario, la raza blanca, la densidad mamaria alta y antecedentes de hiperplasia ductal o lobular atípica o carcinoma in situ en una biopsia previa. Por ejemplo, tener una densidad mamaria alta aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama cinco veces más que la población general.

**La hipertermia (HT)** es una terapia que consiste en elevar controladamente la temperatura en el interior de un tumor, entre 40-44°C, sin superar los límites de tolerancia de los tejidos normales. Su objetivo es destruir células cancerosas aprovechando su mayor sensibilidad al calor. Dependiendo de la localización y extensión del tumor, la hipertermia puede aplicarse de manera local, regional o total. Numerosos estudios han demostrado que la hipertermia potencia los efectos de la radioterapia y la quimioterapia, constituyéndose en una herramienta coadyuvante en el tratamiento del cáncer. La efectividad del calor en los tumores está relacionada con la combinación peculiar de hipoxia, deficiencia de nutrientes y acidosis en las células tumorales. Sin embargo, en la mayoría de los casos, alcanzar una temperatura uniforme en todo el tumor es difícil, por lo que la hipertermia como tratamiento único puede ser limitada.

**La terapia de hipertermia (HT)** se ha consolidado como un valioso apoyo a las terapias tradicionales contra el cáncer, como la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT), así como a su combinación, conocida como Modalidad Triple (TM). Al integrar la HT con RT o QT, se ha demostrado que se incrementa el éxito a corto y largo plazo en el tratamiento del cáncer. Esta estrategia no solo potencia la efectividad de las terapias, sino que también permite a los médicos reducir las dosis de medicamentos y radiación administradas a los pacientes, lo que puede disminuir efectos secundarios y mejorar la calidad de vida durante el tratamiento (Falk & Issels, 2001). De esta manera, la hipertermia se presenta como una herramienta complementaria que optimiza los resultados terapéuticos y ofrece nuevas esperanzas en la lucha contra esta enfermedad.

La HT no solo mejora la oxigenación del tumor, sino que también potencia la efectividad de la radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT), induciendo la muerte celular a través de necrosis y daño al ADN. Por ello, se utiliza como terapia coadyuvante en diversos tipos de cáncer, en combinación con RT, QT o ambas. La eficacia de la hipertermia en el tratamiento del cáncer de

mama se explica por varios mecanismos biológicos. El calor provoca cambios en la vasculatura del tumor, incrementando el flujo sanguíneo y mejorando la entrega de oxígeno y nutrientes a las células tumorales, lo que incrementa su sensibilidad a la radiación. Además, se ha observado que la hipertermia influye en la expresión de genes asociados con la supervivencia celular y la respuesta al estrés, aumentando así la susceptibilidad de las células tumorales a la muerte celular programada inducida por la radiación (Terapia de hipertermia para tratar el cáncer, 2014)

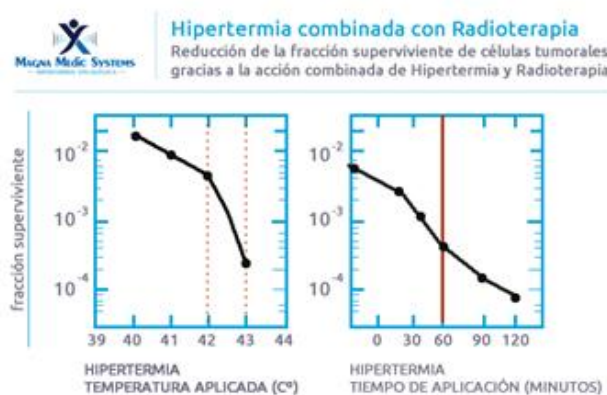
Diversos estudios preclínicos y clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de la hipertermia en el tratamiento del cáncer de mama, mientras que algunos estudios han reportado resultados prometedores en términos de control local de la enfermedad y mejora en la supervivencia, otros han mostrado resultados contradictorios. Estas diferencias pueden deberse a variaciones en las técnicas de tratamiento, los pacientes y las características específicas del tumor, entre otros factores.

**La radioterapia** es un tratamiento La radioterapia es un tratamiento que utiliza altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. A bajas dosis, la radiación se emplea en imágenes médicas, como las radiografías. A niveles elevados, la radioterapia daña el ADN de las células cancerosas, impidiendo que se dividan o causando su muerte, y el organismo se encarga de eliminarlas. Sin embargo, este proceso no es inmediato; pueden pasar días o semanas antes de que las células cancerosas comiencen a morir, y el efecto continúa incluso después de finalizar el tratamiento. Hay dos formas principales de radioterapia: externa e interna. La elección entre ellas depende del tipo de cáncer, el tamaño y ubicación del tumor, y la salud general del paciente. En la radioterapia de haz externo, una máquina emite radiación hacia una zona específica del cuerpo, mientras que, en la radioterapia interna, como la braquiterapia, se coloca una fuente de radiación dentro del cuerpo, cerca o directamente en el

tumor. Aunque la radioterapia es eficaz, también puede dañar células sanas cercanas, lo que provoca posibles efectos secundarios.

**La interacción entre la radioterapia y la hipertermia** demostrada por Horsman y Overgaard en 2008, resulta en una reducción de la supervivencia de las células tumorales, en función de factores como la temperatura y el tiempo de calentamiento, como se observa en la siguiente gráfica:

**Figura 12:** *Hipertermia combinada con radioterapia*



*Fuente: (Magna medic Systems, s.f.)*

También se ha observado que la Hipertermia puede inducir una reducción de la hipoxia tumoral a 41°C, como resultado de cambios en el flujo sanguíneo del tumor y/o la saturación de la oxihemoglobina (Vaupel, 1987).

**Figura 13:** *Radioterapia + hipertermia: radio sensibilización*

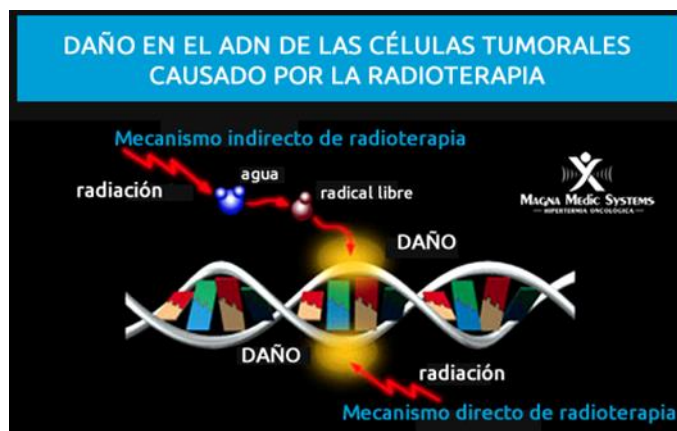


*Fuente: (Magna medic Systems, s.f.)*

A esa temperatura, la mejora de la condición de oxigenación parece jugar un papel importante en la mejora de la efectividad de Radioterapia (Horsman & cols, 2007).

El efecto de la radioterapia se basa en el daño en el ADN del tumor a través de dos mecanismos: directos e indirectos, por medio de la creación de radicales libres de oxígeno. El calor puede mejorar ambos mecanismos: por una parte, obstaculiza la acción de la reparación del ADN y, por el otro, aumenta la perfusión, aumenta la presencia de oxígeno para la creación de radicales libres. Podemos observarlo en la siguiente imagen:

**Figura 14:** *Mecanismos de acción de la radioterapia.*



*Fuente: (Magna medic Systems, s.f.)*

El uso combinado de hipertermia y radioterapia tiene ventajas importantes. El control del tumor se determina por la dosis de radioterapia. Cuando se combina radioterapia con hipertermia, se ha observado un cambio en el control del tumor con una dosis de radioterapia reducida. Esto permite un mayor control del tumor a igual dosis de radioterapia, en el tratamiento de un tumor primario, y un control del tumor similar en dosis más bajas de radioterapia, que es un aspecto clave en la re-irradiación del tumor recurrente en el que la dosis de radioterapia tiene que ser tan mínima como sea posible.

Se pueden obtener las siguientes conclusiones: la hipertermia mejora la perfusión y oxigenación de las células neoplásicas hipóxicas, las cuales son hasta tres veces más resistentes a la radiación ionizante en comparación con las células normales. Como resultado, la radioterapia combinada con hipertermia puede ser 1.5 a 5 veces más eficaz. Además, la hipertermia tiene un efecto citotóxico directo sobre el cáncer: debido a la presencia de vasos sanguíneos patológicos en los tumores, el calor se concentra dentro del tumor, mientras que los tejidos sanos circundantes, con adecuada perfusión, permanecen protegidos. A una temperatura de 43°C, las células sanas no se ven afectadas, mientras que las células tumorales sufren daños en el núcleo celular, la membrana plasmática y el citoesqueleto, lo que conduce a su apoptosis. La hipertermia es más efectiva en un pH ácido y durante la fase S del ciclo celular, cuando las células tumorales son más resistentes a la radiación. Esto sugiere que la radioterapia y la hipertermia son complementarias: la radioterapia genera radicales libres que dañan el ADN de las células tumorales, mientras que la hipertermia inhibe su reparación.

La inhibición térmica de la reparación del daño causado por la radiación es un factor clave en el efecto sinérgico de destrucción celular, al combinar rayos X y calor. Calentar las células antes

de la exposición a la radiación ha demostrado inhibir tanto la reparación de las cadenas de ADN como la excisión de bases dañadas (Kampinga & Konings, 1987). Existen diversas vías de reparación del ADN involucradas en la restauración del daño tras la radiación ionizante, y la cinética de todas ellas se ve afectada por el shock térmico. Sin embargo, no todas las vías son relevantes para el efecto del calor en la radiosensibilización celular. Datos de Kampinga y otros (2004) revelan que la inhibición térmica de las vías de reparación no homóloga de extremos es esencial para la radiosensibilización térmica. También se ha sugerido que las vías de recombinación homóloga podrían no ser el principal objetivo del calor. La inhibición de la reparación por excisión de bases podría ser el paso crucial en el mecanismo de radiosensibilización inducido por calor (Kampinga, Dynlacht, & Dikomey, : Mechanism of radiosensitization (43°C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia*, 2004).

Además, la hipertermia aumenta la sensibilidad de las células a la radiación y a los medicamentos, y esta sensibilización no está directamente relacionada con la alteración en la expresión de las proteínas de shock térmico (HSP). Previamente, la elevación de estas proteínas induce termo-tolerancia, y modificar su expresión podría afectar la extensión de la acción térmica, ya que las HSP pueden atenuar el daño celular inducido, lo que afecta la sensibilización a la radiación y los medicamentos. El daño en la proteína nuclear es considerado responsable de los efectos de la hipertermia sobre la reparación del ADN, especialmente en la reparación por excisión de bases (Kampinga H. , 2006)

### **5.3.1. Estado Del Arte**

El tratamiento del cáncer de mama ha avanzado significativamente en las últimas décadas, abarcando enfoques terapéuticos que incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapias dirigidas y terapia hormonal, esta última altamente efectiva para reducir las recaídas, como indicó Dowsett en 2005. La detección temprana también ha sido clave para disminuir la mortalidad, según el análisis de Berry en 2006. Además, el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) evidenció que la combinación de quimioterapia y radioterapia reduce el riesgo de recaída en el cáncer de mama temprano.

En este contexto, la hipertermia ha surgido como una modalidad terapéutica coadyuvante que ha ganado atención en los últimos años debido a su capacidad para potenciar la efectividad de otros tratamientos. Estudios recientes han mostrado resultados alentadores en diversos tipos de cáncer, como el de cuello uterino y sarcomas de tejidos blandos, donde la hipertermia, al combinarse con tratamientos convencionales como la radioterapia, ha mejorado las tasas de supervivencia libre de progresión. Investigaciones en Europa y Estados Unidos han resaltado el

impacto positivo de esta terapia en la calidad de vida de los pacientes, evidenciando reducciones significativas en el tamaño tumoral y una menor recurrencia del cáncer.

Aunque los primeros estudios sobre la hipertermia datan de mediados del siglo XX, los avances tecnológicos en las últimas décadas han permitido una aplicación más precisa y controlada. Ensayos clínicos han demostrado que, al combinarse con otros tratamientos, la hipertermia puede mejorar el control local del tumor, reducir su tamaño e incluso aumentar la supervivencia en ciertos tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama. La investigación sobre la hipertermia en mujeres está en crecimiento, lo que ofrece una gran oportunidad para mejorar los tratamientos en esta población. Las mejoras tecnológicas han permitido un control más preciso de la temperatura, reduciendo significativamente los efectos secundarios y abriendo la puerta a un uso más seguro de esta técnica.

La radioterapia ha sido fundamental en el tratamiento del cáncer desde finales del siglo XIX, comenzando con el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen en 1895. Este avance abrió la puerta a la aplicación de la radiación en la medicina. Posteriormente, Henri Becquerel y los Curies descubrieron la radiactividad natural, lo que impulsó el uso de la radiación en el tratamiento de tumores. En las décadas de 1940 a 1960, la llegada de tecnologías como los aceleradores lineales mejoró la precisión en la administración de la radiación, aumentando la efectividad del tratamiento y reduciendo los efectos secundarios. Desde entonces, la radioterapia ha evolucionado con técnicas avanzadas, como la radioterapia conformada y la radioterapia estereotáctica, convirtiéndose en una herramienta esencial en la oncología moderna.

La combinación de radioterapia e hipertermia se ha consolidado como una opción terapéutica prometedora en el tratamiento del cáncer, mejorando los resultados clínicos al aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la radiación. Este enfoque, que comenzó a investigarse en la década de 1970, se basa en el hecho de que la hipertermia potencia el daño celular causado por

la radioterapia, favoreciendo la destrucción de las células cancerígenas sin incrementar significativamente los efectos secundarios. Desde la década de 1980, la aplicación controlada de calor ha demostrado mejorar el control local de tumores y aumentar las tasas de supervivencia en diversos tipos de cáncer, incluidos sarcomas y cáncer de cuello uterino.

Hoy en día, el uso combinado de radioterapia e hipertermia se considera un enfoque viable para el tratamiento del cáncer de mama. Los avances en la tecnología han permitido una administración más precisa del calor, minimizando los riesgos asociados a esta técnica. Sin embargo, aunque se han observado beneficios clínicos en diversas poblaciones,

aún existen grandes oportunidades para avanzar en la investigación, especialmente en la optimización de los protocolos de tratamiento y la evaluación de los efectos a largo plazo en mujeres. Esto enfatiza la importancia de realizar ensayos clínicos más amplios y específicos que ayuden a definir con mayor claridad los roles de ambas terapias en este grupo de pacientes, lo que puede conducir a tratamientos más efectivos y personalizados.

El estado actual del arte sugiere que, aunque la hipertermia ofrece beneficios prometedores como terapia coadyuvante en radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres, todavía existen brechas en el conocimiento que requieren más investigación. Esto incluye la necesidad de ensayos clínicos más amplios y específicos para esta población, el análisis de los resultados a largo plazo y la optimización de los protocolos de tratamiento para garantizar la máxima efectividad con efectos adversos mínimos.

### **5.3.2. Antecedentes históricos**

Adriana Aguilar-Lemarroy, *History of breast cancer 2019* esta revista médica busca informar La historia del cáncer de mama se remonta al antiguo Egipto, donde se documentaron los primeros casos y tratamientos. A lo largo de los siglos, diversas civilizaciones y médicos propusieron teorías para explicar su origen y desarrollo. Hipócrates, por ejemplo, relacionó el cáncer de mama con un desequilibrio de los humores corporales. Durante la Edad Media, los tratamientos eran invasivos y se basaban en creencias como la teoría de los humores o la influencia de factores emocionales. No fue hasta el siglo XVIII que surgieron ideas más racionales, como la propuesta de Henri Le Dran de extirpar el tumor antes de que se propagara. A pesar de estos avances, el cáncer de mama sigue siendo un problema de salud pública importante en la actualidad. La investigación científica ha permitido un mejor entendimiento de esta enfermedad y el desarrollo de tratamientos más efectivos.

Fisher, B. 1985, *Tamaño del tumor y pronóstico en cáncer de mama* busca Evaluar la relación entre el tamaño del tumor y el pronóstico en pacientes con cáncer de mama. Llego un régimen poblacional de 1.417 pacientes con cáncer de mama; Estudio retrospectivo de investigación donde se encontró que el tamaño del tumor es un factor predictivo importante del pronóstico en

pacientes con cáncer de mama y se concluyó que el tamaño del tumor es un factor crucial en la determinación del pronóstico en pacientes con cáncer de mama.

J. D. Picard 1998 Historia de la mamografía. Se Presentar la historia y el desarrollo de la mamografía como técnica para el diagnóstico y detección del cáncer de mama. Esta revisión histórica y documental demostró que la mamografía comenzó en 1913 con el estudio radiohistológico de A. Salomon El segundo período (1947-1970) vio la correlación radiológica y clínica En el tercer período (a partir de 1970) enfatizó el valor de la mamografía en la detección del cáncer de mama. Y concluyó que La mamografía ha evolucionado significativamente desde su inicio en 1913 y se ha convertido en una herramienta fundamental para la detección y diagnóstico del cáncer de mama, gracias a las contribuciones de numerosos investigadores y radiólogos.

Pelegriño RR, Velázquez ML, Pelegriño VB. Cáncer de mama en pacientes femeninas de Granma: 1992 - 2011. A través de un análisis de datos de 1110 pacientes en Granma, se identificaron patrones específicos del cáncer de mama. El estudio reveló que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la quinta década de vida ente de 50 y 70 años y afecta predominantemente la parte superior externa de la mama derecha. Las imágenes mamográficas de estas pacientes mostraron, en su mayoría, nódulos y alteraciones en la estructura del tejido mamario. En cuanto al tipo de cáncer, el carcinoma ductal infiltrante fue el más comúnmente diagnosticado

Veronesi, U. 2002 investigo sobre Los Efectos de la mastectomía y la conservación del seno en el cáncer de mama con el objetivo de Evaluar los efectos de la mastectomía y la conservación del seno en el tratamiento del cáncer de mama, con 1.100 pacientes con cáncer de mama. Se realizo el estudio prospectivo demostrando se encontró que la conservación del seno es una

opción segura y efectiva para pacientes con cáncer de mama, en conclusión, La conservación del seno es una alternativa viable a la mastectomía en pacientes con cáncer de mama.

Escudero, FJ (2005). Evolución histórica de la reconstrucción mamaria Halsted popularizó la mastectomía radical a finales del siglo XIX, impidiendo la reconstrucción mamaria. Cirujanos europeos como Tansini y Ombredanne intentaron reconstrucciones, pero fueron eclipsados. A principios del siglo XX, se probaron injertos de grasa, pero no eran duraderos. La reconstrucción mamaria tuvo que esperar décadas para desarrollarse debido a la influencia de Halsted y los desafíos técnicos. Como resultado se determinó que reconstrucción mamaria, antes considerada perjudicial, ahora se reconoce como esencial para la recuperación física y emocional de las mujeres mastectomizadas. Avances como técnicas quirúrgicas menos invasivas, implantes de silicona mejorados, expansión tisular y colgajos microquirúrgicos han hecho posible una reconstrucción más natural y efectiva.

Dowsett, M. 2005 Efectos de la terapia hormonal en el cáncer de mama. su objetivo era Evaluar los efectos de la terapia hormonal en el tratamiento del cáncer de mama con 1.500 pacientes con cáncer de mama aprobados, este Estudio retrospectivo se encontró que la terapia hormonal reduce significativamente el riesgo de recaída en pacientes con cáncer de mama; Donde se concluyó que La terapia hormonal es un tratamiento efectivo en el cáncer de mama.

Berry, D. A 2006 Busca ver Efectos de la detección temprana en el cáncer de mama con el objetivo de Evaluar los efectos de la detección temprana en el cáncer de mama con un aproximado de 100.000 pacientes con cáncer de mama este metaanálisis. Se encontró que la detección temprana reduce significativamente el riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama por lo tanto La detección temprana es crucial en la prevención del cáncer de mama.

Poitevin CA, Ramos PR, Chávez NJ. Actualidades en radioterapia para cáncer de mama. Rev Mex Mastol 2016. El tratamiento estándar para cáncer de mama en etapas tempranas es cirugía

conservadora y radioterapia postoperatoria. En este artículo de revisión se incluye la evidencia más actual sobre el control local y la supervivencia, el uso de dosis de incremento, la radioterapia a ganglios, el hipofraccionamiento y la asociación con terapias blanco.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2012. Comparación de la quimioterapia y la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer de mama temprano. Un metaanálisis colaborativo evaluó la eficacia comparativa de la quimioterapia y la hormonoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano. Los resultados mostraron que la quimioterapia se asoció con una reducción significativa en el riesgo de recurrencia a distancia y mortalidad por enfermedad, en particular en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos."

Beth E Fisher (1985) Radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama temprano; llevaron a cabo un ensayo clínico prospectivo en el que se evaluó el impacto de la radioterapia en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. Los resultados de este estudio, que incluyó a 1417 pacientes, demostraron que la radioterapia adyuvante se asociaba con una reducción significativa en el riesgo de recurrencia local y a distancia, así como en la mortalidad por enfermedad."

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 1998 Se investigo sobre Efectos de la quimioterapia y la radioterapia en el cáncer de mama temprano. Buscando Evaluar los efectos de la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama temprano donde el grupo de 30.000 pacientes con cáncer de mama temprano en este Metaanálisis; Se encontró que la quimioterapia y la radioterapia reducen significativamente el riesgo de recaída y muerte en pacientes con cáncer de mama temprano; pidiendo concluir que la quimioterapia y la radioterapia son tratamientos funcionales en el cáncer de mama temprano.

Jens Overgaard. (1989) Hipertermia como adyuvante de la radioterapia en el cáncer de mama. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el papel de la hipertermia como

sensibilizador de la radioterapia en 108 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Los resultados de este estudio demostraron que la combinación de hipertermia y radioterapia se asoció con una mayor tasa de respuesta patológica completa y una reducción significativa en el riesgo de recurrencia local y a distancia.

Clare C. Vernon 1996. Hipertermia y radioterapia en el cáncer de mama: resultados de un estudio multicéntrico se busca evaluar la efectividad y seguridad de la hipertermia y radioterapia contando 354 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado este estudio multicéntrico que comprobó que la combinación de hipertermia y radioterapia mejoró significativamente la supervivencia y redujo la tasa de recaída, para concluir que la hipertermia es un adyuvante efectivo y seguro de la radioterapia en el cáncer de mama.

Timothy M. Zagar (2018) Hipertermia y radioterapia en el cáncer de mama: una revisión sistemática realizó una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de la hipertermia como adyuvante de la radioterapia en el cáncer de mama. Los resultados de este análisis mostraron que la combinación de ambas terapias se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global.

## **6. Metodología**

El diseño del estudio se llevará a cabo una revisión sistemática según las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantizar la transparencia y rigor en el proceso, utilizamos la evaluación GRADE sintetizado por medio de la herramienta Rob2, constituida por documentos no publicados en revistas académicas indexadas, plantea retos particulares en su evaluación, dada la heterogeneidad de su calidad metodológica y la ausencia de un proceso de revisión por pares estándar, es necesario evaluar de manera crítica aspectos como la relevancia de la información, la solidez de los diseños de investigación, la transparencia en la presentación de los resultados y su pertinencia para el contexto del proyecto

Para las fuentes de información se realiza una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas, incluyendo:

- PubMed
- Scopus
- Cochrane Library
- Web of Science
- ClinicalTrials.gov
- Google Scholar

La estrategia de Búsqueda se desarrollará combinando términos específicos y palabras clave relacionadas con:

- Hipertermia
- Cáncer de mama
- Radioterapia
- Mujeres
- Efectividad
- Seguridad

La selección de estudios consta de dos revisores independientes evaluarán los títulos y resúmenes de los estudios identificados en la búsqueda inicial. Los estudios que cumplan con los criterios de inclusión se someterán a una revisión de texto completo. En caso de discrepancias, se consultará a un tercer revisor para alcanzar un consenso. Con respecto a la extracción de datos se diseñará una plantilla de extracción de datos que incluirá:

- Información sobre las características de los estudios.
- Características demográficas y clínicas de las pacientes.
- Resultados relacionados con la eficacia.
- Resultados relacionados con la seguridad.

En el análisis de Datos

Se realizará un análisis investigativo. Se utilizarán medidas de efecto adecuadas para sintetizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la hipertermia. En caso de heterogeneidad significativa en los estudios, se realizarán análisis de subgrupos si es pertinente.

La Síntesis de Resultados

Se presentarán los resultados en tablas y figuras para facilitar la comparación. Se incluirá un resumen narrativo que aborde cada uno de los objetivos específicos planteados. Se discutirán las limitaciones de la revisión, incluyendo la posible heterogeneidad entre estudios y la calidad variable de los estudios incluidos, Los resultados de la revisión sistemática se presentarán en un artículo para su publicación en una revista revisada por pares, siguiendo las normativas específicas de la revista elegida.

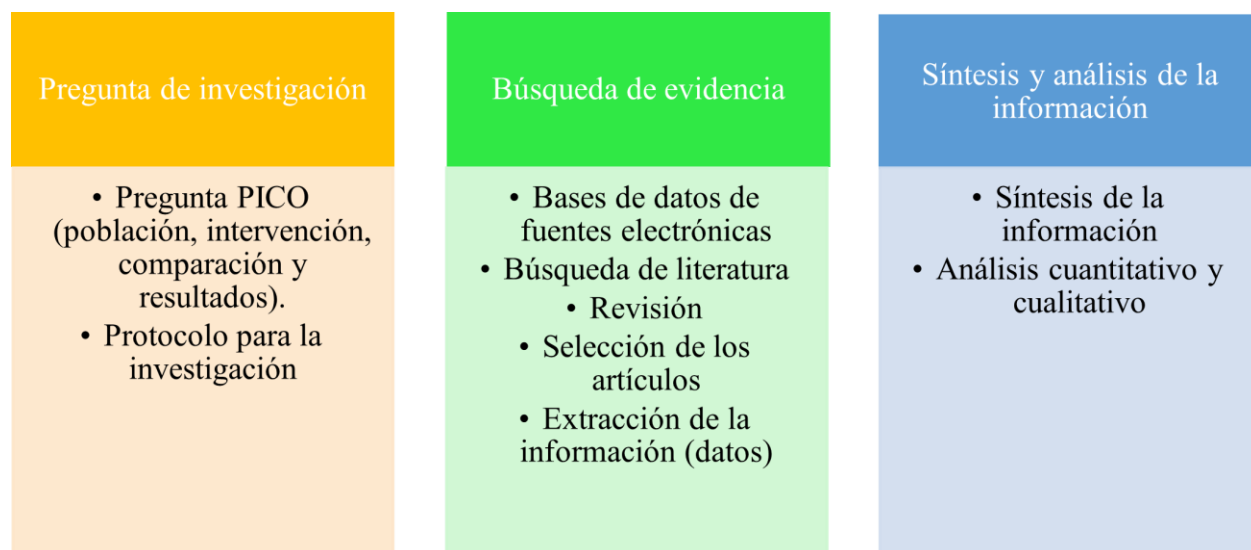
### **6.1. Tipo de investigación**

Revisión sistemática: una revisión sistemática se define como un estudio integrativo, cualitativo, retrospectivo y observacional que suministra una síntesis completa sobre una investigación de un tema específico. Es considerada una base de análisis metodológico y sistemático para revisar un determinado número de investigaciones científicas de importancia, que buscan generar evidencias ante una pregunta de investigación formulada (Ferreira et al., 2019).

Desde un punto metodológico, el uso de la revisión sistemática logra la síntesis de los resultados de investigaciones de origen primario, por medio de estrategias que permiten la limitación de un sesgo y del error aleatorio. La búsqueda sistemática de artículos con relevancia potencialmente científica, la identificación de criterios claros, la selección de información de los artículos que definitivamente serán incluidos dentro de la revisión, así como el análisis de los diseños experimentales y de la ejecución de estos estudios por medio de la síntesis de datos que son obtenidos a partir de estos trabajos y su interpretación, son parte de las estrategias que van incluidas dentro de una revisión sistemática. (Ferreira et al., 2019).

Se desarrolla una revisión sistemática de intervenciones, la cual consiste en un resumen claro y estructurado de la información disponible que responde a una pregunta clínica específica. Es decir que, a partir de una pregunta de investigación se consulta la bibliografía existente con la finalidad de encontrar una respuesta, y esto me permite encontrar todas las respuestas, compararlas y llegar a conclusiones sobre cuál es la intervención más efectiva para aplicar. En la Figura 15 se logra evidenciar la metodología empleada para la elaboración de la revisión sistemática.

**Figura 15:** Metodología para elaborar la revisión sistemática.



*Fuente: Elaboración propia*

Se incluyen estudios de ensayos clínicos aleatorizados, que aborden, la hipertermia; la radioterapia; La hipertermia como terapia Coadyuvante de la radioterapia; El cáncer de mama en mujeres, Terapia coadyuvante y Efectividad y seguridad de la hipertermia.

Criterios de inclusión: los tipos de estudio considerados dentro de esta revisión sistemática incluyen los ensayos clínicos controlados aleatorizados en idioma inglés, español y portugués, disponibles y originales en texto completo, referentes a la efectividad y seguridad en el uso de la hipertermia como tratamiento para el cáncer de mama en mujeres.

Criterios de exclusión: son excluidos los ensayos o trabajos clasificados como cuasiexperimentales, se excluye estudios de intervención enfocados a otras terapias o tratamientos convencionales como cirugía (mastectomía, linfadenectomía); Quimioterapias; Terapia Hormonal y Terapias Dirigidas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

### Pregunta de Investigación

La pregunta de investigación se elabora sobre la base de lo establecido en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (Centro Cochrane Iberoamericano, 2011). Dicha pregunta permite establecer cuál es el alcance del estudio por lo que debe ser sencilla específica y fácil de responder (Villasis et al., 2020). Ver tabla 2.

### Pregunta PICO

A continuación, se muestra la formulación de la pregunta de investigación, en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Formulación de la pregunta de investigación – PICO

<b>POBLACION (P)</b>	pacientes mujeres con cáncer de mama
<b>INTERVENCIÓN (I)</b>	Hipertermia como terapia coadyuvante para el cáncer de mama
<b>COMPARACIÓN (C)</b>	Tratamiento convencional (Radioterapia)

<b>RESULTADO - OUTCOME (O)</b>	Efectividad y seguridad en la reducción del tumor, mejoría en la calidad de vida y supervivencia.
--------------------------------	---

*Fuente: Elaboración propia*

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad y seguridad en el uso de la hipertermia como terapia coadyuvante en radioterapia para el cáncer de mama en mujeres?

Pregunta PICO. ¿En mujeres con cáncer de mama (P), cómo se compara el uso de hipertermia (I) con la radioterapia (C) en términos de efectividad y seguridad para reducir el tumor y mejorar la calidad de vida (O)?

Tipo de estudios

Los tipos de estudio considerados dentro de esta revisión sistemática incluyen los trabajos controlados aleatorios, cuasi aleatorios, estudios de tipo ensayo clínico, en idioma inglés y español, disponibles y originales en texto completo, referentes a la efectividad y seguridad en el uso de la hipertermia como terapia coadyuvante de radioterapia en el tratamiento para el cáncer de mama en mujeres.

Tipo de Población

Pacientes, mujeres diagnosticadas con cáncer de mama.

## Tipo de intervenciones

Las intervenciones se enfocan en la efectividad y seguridad en el uso de la hipertermia como terapia coadyuvante en radioterapia para el cáncer de mama en mujeres, teniendo en cuenta las categorías para la intervención que a continuación se especifican:

Intervención clásica: uso de la hipertermia como terapia coadyuvante para el cáncer de mama en pacientes mujeres.

Comparador: intervención clásica: uso de otras terapias como la radioterapia para el tratamiento para el cáncer de mama en pacientes mujeres.

## Tipo de desenlace o resultado

Como resultado o desenlace primario se encuentran: La mejora en el control local del cáncer y la respuesta clínica recurrente, facilitadas por la combinación de hipertermia y radioterapia, así como la garantía de una reducción en el volumen tumoral.

Desenlaces secundarios: Evaluación de la toxicidad del tratamiento, la calidad de vida de los pacientes, la duración de la respuesta al tratamiento, la seguridad del mismo, los efectos adversos, la reducción de síntomas y el tiempo hasta la recurrente del cáncer.

Dependerán de los resultados obtenidos, de la interpretación y medición que tomará cada uno de en los estudios seleccionados.

## Métodos de búsqueda

El protocolo de revisión de la literatura científica permitió desarrollar la revisión sistemática, con base en la declaración PRISMA (Page, 2021). La búsqueda de estudios y artículos se realizó con base en los descriptores formulados en la Tabla X, al emplear diferentes combinaciones de los términos MeSH o de los operadores booleanos (AND – OR). Se emplearon diferentes combinaciones: (“hyperthermia” AND “breast cancer” AND “radiotherapy”), (“hyperthermia” OR “breast cancer” OR “radiotherapy”), (“hyperthermia” AND “breast cancer” AND “adjuvant therapy”), (“hyperthermia” OR “breast cancer” OR “adjuvant therapy”), (“hyperthermia” AND “cancer” AND “radiotherapy”), (“hyperthermia” OR “cancer” OR “radiotherapy”), (“hyperthermia” AND “breast cancer” AND “female patients”), (“hyperthermia” OR “breast cancer” OR “female patients”), ((“hyperthermia” [Mesh]) AND “breast cancer” [Mesh]) AND “radiotherapy” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) OR “breast cancer” [Mesh]) OR “radiotherapy” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) AND “cancer” [Mesh]) AND “adjuvant therapy” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) OR “cancer” [Mesh]) OR “adjuvant therapy” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) AND “breast cancer” [Mesh]) AND “female patients” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) OR “breast cancer” [Mesh]) OR “female patients” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) AND “cancer” [Mesh]) AND “radiotherapy” [Mesh]), ((“hyperthermia” [Mesh]) OR “cancer” [Mesh]) OR “radiotherapy” [Mesh]).

Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE por medio de PubMed y National Library of Medicine (NCBI), ELSEVIER a través de Science Direct y CENTRAL (Cochrane Library).

**Tabla 3:** Definición de términos MeSH

<b>PALABRA CLAVE</b>	<b>DECS</b>	<b>MESH</b>
1. Hipertermia	Hipertermia	Hyperthermia

2. Cáncer De Mama	Cáncer de mama	Breast Cancer
3. Radioterapia	Radioterapia	Radiotherapy
4. Terapia Coadyuvante	Terapia coadyuvante	Adjuvant Therapy
5. Pacientes mujeres	Pacientes mujeres	Female patients

Fuente: *Elaboración Propia*

Extracción y análisis de los datos

Selección de los estudios

Teniendo como base los metabuscadores y las palabras clave para recolectar la evidencia científica, se procedió a realizar una preselección a partir de la identificación del título y el resumen que fueran concordantes con los descriptores. Ya en una segunda revisión, se hizo una lectura completa del texto, donde se seleccionaron los artículos que tenían los diferentes criterios de inclusión. Los estudios que no cumplían con los criterios de elegibilidad fueron excluidos del presente trabajo.

Técnicas de extracción y análisis de los datos

Los artículos seleccionados previamente fueron sometidos a un formulario para depurar la información, donde se incluyeron los parámetros concretos para extraer de cada uno de los artículos, incluyendo los criterios de inclusión, nombre del estudio, autores, año, lugar dónde se realizó (contexto clínico o ambulatorio, país), objetivos, diseños de investigación utilizados, escalas de medición o estrategias de medición, variables de resultado, población, tipos de terapia

utilizada, resultados, principales conclusiones y recomendaciones. Lo anteriormente expuesto fueron datos relevantes al momento de analizar en detalle cada estudio seleccionado.

#### Evaluación de riesgo de sesgos y calidad de los estudios incluidos

Para la evaluación del riesgo de sesgos y calidad de los estudios ya seleccionados, se abordaron diferentes dominios por medio de la herramienta Rob2 para sintetizar y evaluar la calidad general de la evidencia que sustenta los hallazgos.

#### Consideraciones éticas

La presente revisión sistemática no presenta riesgo para las personas o la comunidad, puesto que no se requirió la intervención directa de sujetos. Se contó con los permisos requeridos para el uso y manipulación de los metabuscadors y las bases de datos empleadas, respetando los derechos de autor de los artículos manejados en la bibliografía.

Acorde al artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, emitida por el Ministerio de Salud y Protección Social, esta revisión es un estudio investigativo que no presenta riesgos, al emplearse diferentes técnicas o métodos de investigación documental de tipo retrospectivo, no se tuvo en cuenta intervenciones o modificaciones intencionales en las variables (sociales, psicológicas, biológicas o fisiológicas) que se manejaron dentro del estudio.

## **6.2. Área de estudio.**

El área de estudio se centrará en mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer de mama. Esta elección se basa en la creciente prevalencia del cáncer de mama en mujeres, el estudio abordará específicamente a mujeres que están en diferentes etapas del tratamiento y seguimiento, desde el diagnóstico inicial hasta el tratamiento y la fase de recuperación. Se incluirán variables como el tipo de tratamiento recibida (radioterapia), la efectividad de los tratamientos y las respuestas clínicas observadas, además, se analizarán los factores asociados con la efectividad y seguridad de las terapias aplicadas, evaluando las características individuales de los pacientes. Este enfoque permitirá desarrollar estrategias más efectivas y personalizadas para el manejo del cáncer de mama en este grupo etario.

## **7. Resultados**

### **7.1. Análisis y discusión de los resultados**

#### **7.1.1. Presentación de los resultados**

En la búsqueda bibliográfica, se preseleccionaron 35 artículos que cumplían con los criterios establecidos, los cuales incluían el título, resumen y datos relevantes. Estos artículos estaban alineados con los criterios de inclusión, que se centraban en la efectividad y seguridad del uso de la hipertermia como tratamiento para el cáncer de mama en mujeres. Se excluyeron, en cambio, aquellos estudios de intervención que se enfocaban en otras terapias o tratamientos convencionales, como la cirugía (mastectomía y linfadenectomía), quimioterapia, terapia hormonal y terapias dirigidas.

La búsqueda se realizó en diversas bases de datos, incluyendo PubMed, Scopus, Google Scholar, ClinicalTrials.gov y Cochrane Library, en tres idiomas diferentes: inglés, español y portugués. A partir de esta búsqueda, se obtuvieron los siguientes resultados: 16 artículos de PubMed, 4 de Scopus, 9 de Google Scholar, 3 de Cochrane Library y 3 de ClinicalTrials.gov, sumando un total de 35 artículos identificados.

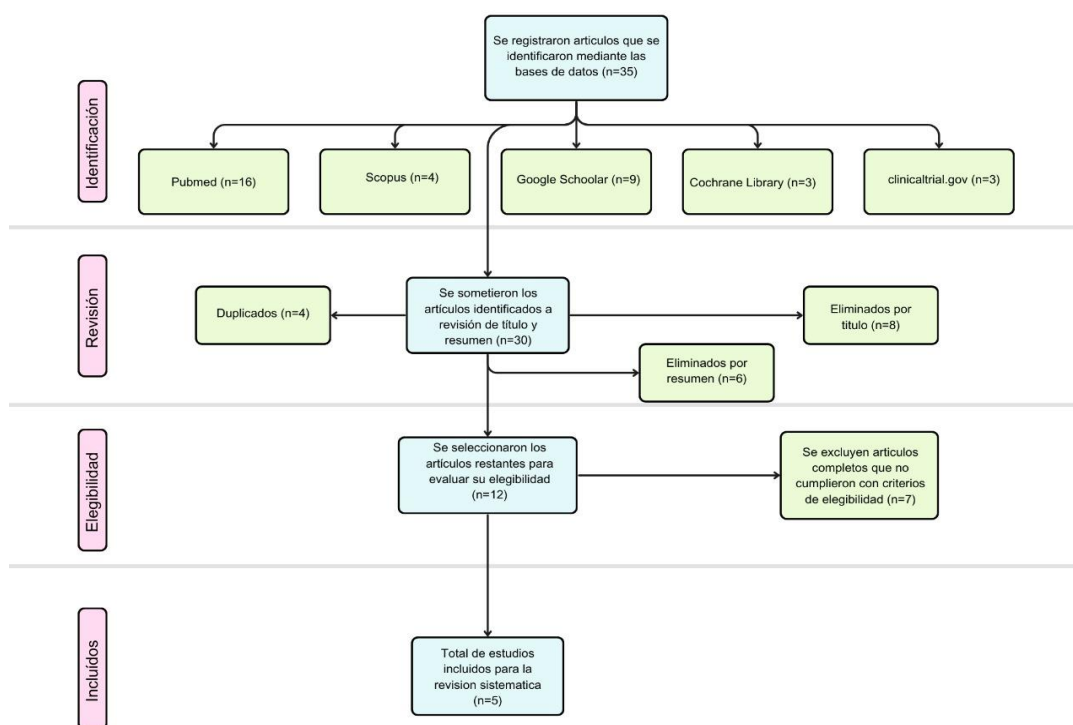
Posteriormente, los 35 artículos fueron sometidos a una revisión de título y resumen, de la siguiente manera:

- Se eliminaron 4 artículos duplicados y otros 8 por no cumplir con los criterios de relevancia basados en sus títulos.
- Tras la revisión de los resúmenes, se excluyeron 6 artículos adicionales que no cumplían con los criterios de inclusión.

- Así, quedaron 12 artículos para evaluar su elegibilidad.
- Se evaluó la elegibilidad de estos 12 artículos restantes, de los cuales se excluyeron 6 que no satisfacían los criterios de inclusión.
- Finalmente, se incluyeron 6 estudios en la revisión sistemática.

### 7.1.2. Técnica de extracción de los datos.

**Figura 16:** Resultados metodología Prisma.



Fuente: *Elaboración propia*

A continuación, en la tabla 4 se encuentra los estudios seleccionados con sus principales características.

**Tabla 4:** Características de estudios seleccionados.

Titulo	Autores	Año	Objetivo	Población	Metodología	Estadísticas	Resultados
<b>Radioterapia e hipertermia en el tratamiento del cáncer recurrente locorregional : relato de los primeros pacientes tratados en Portugal</b>	María Adelina Costa, Carlos Fardilha Graça Fonseca, Juan Conde, Carmen Calzada, Fátima Rodrigues, Joana Vale, Paula Genésio, Fernanda Ponte, André Ferreira, Antonio Moreira Pinto, Paulo Costa.	2017	Describir la experiencia inicial del Departamento de Radioncología y del Servicio de Oncología Médica en el tratamiento de la recurrencia locorregional de tumores malignos irradiados, utilizando radioterapia asociada a hipertermia	18 pacientes (16 mujeres, 2 hombres) con recidivas tumorales irresecables en áreas previamente irradiadas. pacientes con recidivas tumorales irresecables en áreas previamente irradiadas. pacientes con recidivas tumorales irresecables en áreas previamente irradiadas.	En este estudio consistió en un análisis retrospectivo de 18 pacientes con recidivas tumorales irresecables en áreas previamente irradiadas.	Tasa de respuesta completa: 44% Tasa de respuesta parcial: 56% Toxicidades grado 2: 32% (radiodermatitis). No se observaron toxicidades grado 3.	la patología mamaria fue la más prevalente, representando el 72% de los casos, seguida por tumores de cabeza y cuello (12%), ginecológicos (8%), cerebrales (4%) y del sistema endocrino (4%). Después de un seguimiento de 3,5 meses (rango de 1-11 meses), se observó que el 44% de los pacientes no presentaba síntomas de enfermedad, mientras que el 56% mostró una respuesta parcial con reducción del

---

dolor, sangrado e  
infección. Las  
reacciones  
cutáneas variaron  
desde eritema leve  
hasta  
descamación  
húmeda. En  
cuanto a la  
tolerancia al  
tratamiento, no se  
registraron  
toxicidades de  
grado 3. Sin  
embargo, el 32%  
de los pacientes  
presentó  
radiodermatitis de  
grado 2, y el 8%  
intolerancia a la  
hipertermia  
debido al dolor.  
Todos los  
pacientes bajo  
terapia sistémica  
respondieron  
completamente.  
Tres pacientes  
presentaron  
progresión de la  
enfermedad fuera

---

de los campos de tratamiento, y solo un paciente desarrolló una nueva lesión dentro del área irradiada dos meses después del tratamiento.

<b>Hipertermia y reirradiación para recurrencias locorregional es en cánceres de mama preirradiados : una experiencia institucional única.</b>	Niloy R Datta y col. Semana Médica Suiza	2015	El análisis retrospectivo o fue evaluar la seguridad y eficacia de la hipertermia local (HT) y la reirradiación (ReRT) en el tratamiento de cánceres de mama recurrentes locoregional es preirradiados en el Kantonsspital	Con la que se trabajo fue de 24 pacientes de género Femenino (todos los pacientes tienen cáncer de mama), Ubicadas geográficamente en Kantonsspital Aarau, Suiza.	Tasa de respuesta objetiva global: 91,7% (22/24), Tasa de respuesta completa: 66,7% (16/24) y una tasa de respuesta parcial: 25% (6/24), el control local actuarial a los 3 años: 59,7%, la Mediana de supervivencia global posterior al retratamiento: 10 meses .	Se basa veinticuatro pacientes previamente irradiados que habían desarrollado recurrencias locorregionales en la pared torácica o la mama, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales, fueron reirradiados a una dosis media de 36,8 Gy (rango 20-50 Gy) administrada a una dosis media por fracción de	Se observó una tasa de respuesta objetiva global del 91,7% (22/24), con una respuesta completa en el 66,7% (16/24) de los pacientes y una respuesta parcial en el 25% (6/24) de los pacientes. El seguimiento posterior a la termorradioterapia varió de 1 a 38 meses (mediana de 10 meses). La tasa de control local actuarial a los 3 años fue del 59,7%. Más
--	--	------	--	---	--	---	---

---

al Aarau, Suiza.	2,33 Gy (rango 1,8-4,0 Gy). Todos los pacientes recibieron HT local a 41 a 43 °C, una o dos veces por semana antes de la radioterapia. Se realizó termometría en línea durante las sesiones de hipertermia.	pacientes que alcanzaron una respuesta completa mantuvieron el control locorregional hasta su muerte o el último seguimiento en comparación con aquellos que fueron respondedores parciales o no respondedores (la mediana de supervivencia libre de enfermedad local no se alcanzó para los respondedores completos; para los respondedores parciales y no respondedores, 4 meses; $p < 0,001$ ). La mediana de supervivencia global posterior al retratamiento para
---------------------	--	---

---

---

							los 24 pacientes fue de 10 meses. Se observó toxicidad aguda de grado III/IV en solo un paciente y ningún paciente tuvo morbilidad tardía significativa.
<b>Hipertermia Combinada Con Radioterapia Para El Cáncer De Mama Superficial: Cáncer Y Recurrencia De La Pared Torácica: Una Revisión De Datos Aleatorios.</b>	Timoteo M. Zagar, James R. Oleson, Zeljko Vujasković, Marco W. Dewhirst , Oana I. Craciunescu , Kimberly L. Blackwell ,Leonardo R. Prosnitz Y Ellen L. Jones	2010	Evaluar la eficacia de la hipertermia combinada con radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama superficial y la recurrencia de la pared torácica.	pacientes con cáncer de mama superficial y recurrencia de la pared torácica	Revisión de ensayos aleatorizados y estudios prospectivos que evaluaron la combinación de hipertermia y radioterapia	Tasa de respuesta completa (RC) con hipertermia y radioterapia: 59% y 66,1%; Tasa de RC con radioterapia sola: 41% y 42,3% ; Mejora significativa en la tasa de RC con la adición de hipertermia a la radioterapia	adición de hipertermia a la radioterapia aumenta la tasa de respuesta completa en pacientes con cáncer de mama superficial y recurrencia de la pared torácica y La toxicidad asociada con la hipertermia es manejable y principalmente autolimitada. La hipertermia combinada con radioterapia puede ser beneficiosa

---

para pacientes con recurrencia de la pared torácica que han recibido previamente radioterapia.

<b>Evaluación</b>	Sharvari	2019	evaluar la	Total de	Revisamos nuestra	Tasa de respuesta	El volumen de
<b>Clínica Y</b>	Dharmaiah ,		efectividad	pacientes: 36	experiencia clínica	general: 61.1%	radiación repetido
<b>Dosimétrica</b>	Jonathan		y seguridad	Periodo de	y dosimétrica de	Respuesta	promedio fue de
<b>De Pacientes</b>	Zeng ,		de combinar	tratamiento:	pacientes con	completa: 47.2%	574 cc (rango 11-
<b>Con Cáncer</b>	Vinay S.		la	2011-2017	cáncer de mama que	(17 pacientes)	3620 cc). Se
<b>De Mama</b>	Rao ,		hipertermia	Mediana de	recibieron	Respuesta parcial:	utilizaron
<b>Recurrente</b>	Ouyang Zi ,		con la	seguimiento: 11	hipertermia y	13.9% (5	electrones,
<b>Tratadas</b>	Tianjun Ma		radioterapia	meses	radiación para el	pacientes)	fotones
<b>Con</b>	, Kevin Yu ,		para tratar el	Pacientes con	cáncer de mama		convencionales y
<b>Hipertermia</b>	Heeruk		cáncer de	radioterapia	recurrente de 2011 a		técnicas de
<b>Y Radiación</b>	Bhatt ,		mama	previa: 30	2017. Treinta y seis		radiación IMRT.
	Chirag Shah		recurrente.	(83.3%)	pacientes fueron		La IMRT se
	, Andrés			Pacientes con	tratadas con		utilizó para
	Godley ,			cáncer de mama	hipertermia y		volúmenes de
	Ping Xia ,			recurrente: 36	radiación. La		tratamiento
	Jennifer S.				mediana de		grandes y
	Yu.				seguimiento fue de		complejos y
					11 meses. Treinta		mostró dosis
					pacientes (83,3%)		aceptables para
					recibieron		los órganos en
					radioterapia previa.		riesgo. La tasa de
					El esquema de		respuesta general
					fracción de		fue del 61,1%. Se
					radiación más		observó una

---

utilizado fue 32 Gy	respuesta
en 8 fracciones. La	completa en 17
dosis de radiación	pacientes
media en el	(47,2%), una
momento de la	respuesta parcial
recurrencia fue de	en 5 pacientes
35,5 Gy (rango 20-	(13,9%),
64 Gy). La	enfermedad
hipertermia de	estable en 11
temperatura leve se	pacientes (30,6%)
administró dos	y enfermedad
veces por semana.	progresiva en 3
	pacientes (8,3%).
	Veintiséis
	pacientes
	experimentaron
	toxicidades
	agudas de grado 1
	y 2,
	principalmente
	dolor y eritema; y
	26
	experimentaron
	toxicidades a
	largo plazo de
	grado 1 y 2,
	principalmente
	hiperpigmentació
	n y linfedema.
	Tres pacientes
	desarrollaron

---

							nuevas ulceraciones que sanaron con un tratamiento conservador. Un paciente desarrolló fibrosis pulmonar que resultó en disnea leve al esfuerzo.
<b>Radioterapia e hipertermia para pacientes con cáncer de mama con alto riesgo de recurrencia.</b>	Chiara De- Colle , Ana Beller , Cihan Gani , Nicola Weidner , Vanessa Heinrich , Ulf Lamprecht , Stephan Gaupp , Otilia Voigt , Oliver Dohm , Daniecrema lleras, Arndt.Christ ian Müller	2022	Evaluar la eficacia a largo plazo de la radioterapia (RT) e hipertermia (HT) combinadas en una gran cohorte monoinstitu cional de pacientes con cáncer de mama (CM) afectadas por un tumor resecado de	Totalde pacientes: 191; Total de tratamientos de RT + HT: 196; Pacientes con cáncer de mama recurrente: 154 (78,6%); Pacientes que habían recibido RT antes de RT + HT: 93 (47,4%)	Se analizaron retrospectivamente los registros de pacientes con cáncer de mama tratados con RT + HT entre 1995 y 2018. Se aplicaron dosis de RT de 50- 70 Gy concurrentes con HT superficial dos veces por semana. Para HT, se aplicó una temperatura entre 41 y 42 °C durante aproximadamente 1 h. El punto final primario fue el control local (CL), los puntos finales	esta Mediana de seguimiento: 12,7 años, el Control local (CL): 2 años: 76,4%; 5 años: 72,8% ;10 años: 69,5%. La Supervivencia global (SG): 2 años: 73,5% ; 5 años: 52,3%; 10 años: 35,5%. La Supervivencia libre de progresión (SLP): 2 años: 55,6%; 5 años: 41%,10 años: 33,6%	Se analizaron 191 pacientes y 196 tratamientos de RT + HT. En 154 casos (78,6%) se realizó RT + HT en pacientes con cáncer de mama recurrente. Entre estos, 93 (47,4% de toda la cohorte) habían recibido RT antes de RT + HT. La mediana de seguimiento fue de 12,7 años. La LC a los 2, 5 y 10 años fue de 76,4, 72,8 y 69,5%, respectivamente.

---

alto riesgo o	secundarios	La SG a los 2, 5 y
no resecable	comprendieron	10 años fue de
recientemente	toxicidad,	73,5, 52,3 y
te	supervivencia	35,5%,
diagnosticada	global (SG) y	respectivamente.
o y	supervivencia libre	La SSP a los 2, 5
recurrente.	de progresión (SLP)	y 10 años fue de

55,6, 41 y 33,6%,  
respectivamente.

Los factores  
predictivos de LC  
fueron el estadio  
tumoral, las  
metástasis a  
distancia, la  
expresión del  
receptor de  
estrógeno/progest  
erona, el estado de  
resección y el  
número de  
fracciones de HT.

En el análisis  
multivariado, el  
estadio tumoral y  
la expresión del  
receptor fueron  
significativos. No  
se observaron  
toxicidades  
agudas o tardías

---

Fuente: *creación propia*

## 7.2. Evaluación de la calidad de los estudios clínicos (ensayos clínicos)

Los resultados individuales y generales de la evaluación de calidad, obtenidos mediante las guías de valoración crítica, se detallan a continuación. Para los estudios de ensayos clínicos, esta evaluación se llevó a cabo utilizando la herramienta RoB 2.

**Figura 17: Resultado de herramienta Rob2**

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
	Art_1	Costa 2017	Radioterapia + Hipertermia	Radioterapia sola	Cicatrización y respuesta tumoral	1	+	+	+	+	+	!	+	Low risk
	Art_2	Datta 2015	Hipertermia + Reirradiación	Reirradiación sola	Cicatrización y respuesta tumoral	1	!	!	+	+	+	+	!	Some concerns
	Art_3	Zagar 2010	Hipertermia + Radioterapia	Radioterapia sola	Cicatrización y respuesta tumoral	1	+	+	+	!	+	!	-	High risk
	Art_4	Dharmaiah 2019	Hipertermia + Radiación	Radiación sola	Cicatrización y respuesta tumoral	1	+	+	+	+	+	+		
	Art_5	De-Colle 2022	Radioterapia + Hipertermia	Radiación sola	Control local y supervivencia	1	!	!	+	+	-	+		
													D1	Randomisation process
													D2	Deviations from the intended interventions
													D3	Missing outcome data
													D4	Measurement of the outcome
													D5	Selection of the reported result

Fuente: *Elaboración propia*

La tabla presenta un análisis del riesgo de sesgo en cinco estudios que comparan combinaciones de radioterapia e hipertermia frente a otros tratamientos, como radioterapia sola o reirradiación, en pacientes con cáncer de mama. Estos estudios evalúan diversos resultados, como cicatrización, respuesta tumoral, control local y supervivencia. Para evaluar la calidad de la evidencia, se examinan cinco dominios específicos de sesgo.

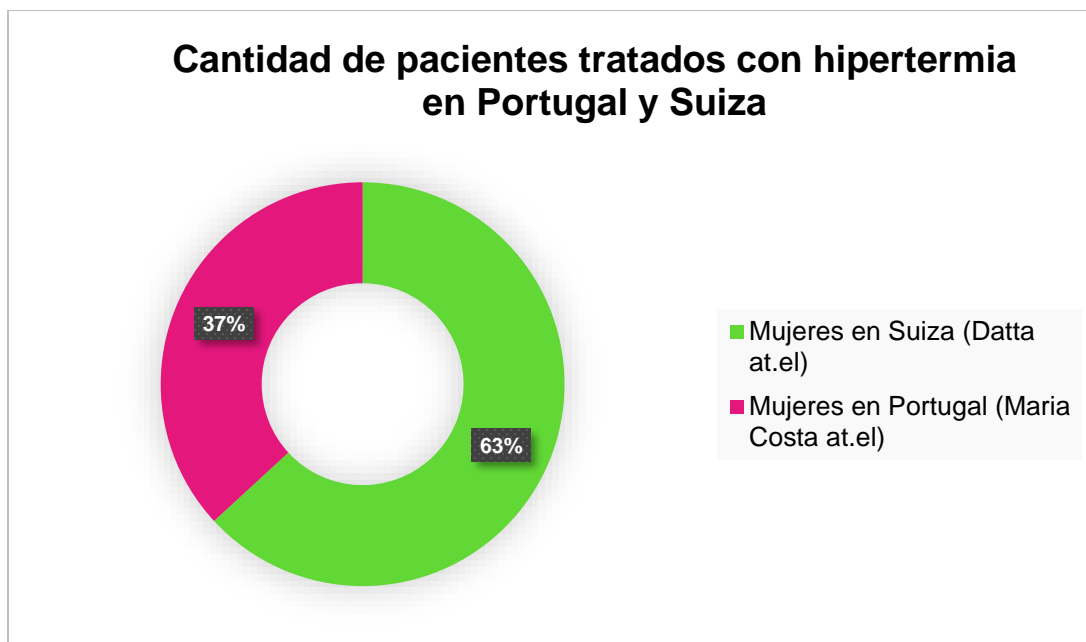
En la Dimensión 1 (Proceso de aleatorización), tres estudios presentan bajo riesgo de sesgo, mientras que dos estudios tienen algunas preocupaciones. En la Dimensión 2 (Desviaciones de la intervención), tres estudios también presentan bajo riesgo, y dos estudios muestran algunas preocupaciones. En contraste, en la Dimensión 3 (Datos faltantes), todos los estudios tienen bajo riesgo de sesgo. En la Dimensión 4 (Medición de los resultados), cuatro estudios muestran bajo riesgo y uno presenta algunas preocupaciones. Finalmente, en la Dimensión 5 (Selección de resultados), cuatro estudios tienen bajo riesgo y uno presenta alto riesgo.

En términos de la evaluación general del riesgo de sesgo, se observa lo siguiente: dos estudios son de bajo riesgo, dos estudios tienen algunas preocupaciones y uno presenta alto riesgo. Esto representa un 40% de estudios con bajo riesgo, otro 40% con algunas preocupaciones y un 20% con alto riesgo.

Este análisis sugiere que la mayoría de los estudios tienen un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios, lo que respalda la confiabilidad de los resultados obtenidos en estos estudios.

### **7.3. Resultados de los estudios**

**Figura 18:** *Cantidad de pacientes tratados con hipertermia en Portugal y Suiza*



*Fuente: Elaboración propia*

En los estudios realizados por María Adelina Costa at el y Niloy R Datta at el. Se identificó y describió las características clínicas y sociodemográficas de las pacientes incluidas en su estudio sobre hipertermia en los cuales María Adelina Costa at el, estudió una población que consistió en 18 pacientes, de los cuales todas diagnosticadas con recidivas tumorales irresecables en áreas previamente tratadas con radioterapia.

Niloy R Datta at el. Estudió una población compuesta por 24 pacientes, con un diagnóstico de cáncer de mama, tratados en el Kantonsspital Aarau en Suiza.

Ambos estudios evalúan la efectividad de la hipertermia en recidivas locorregionales, pero con enfoques diferentes: el primero abarca varios tipos de cáncer, mientras que el segundo se centra

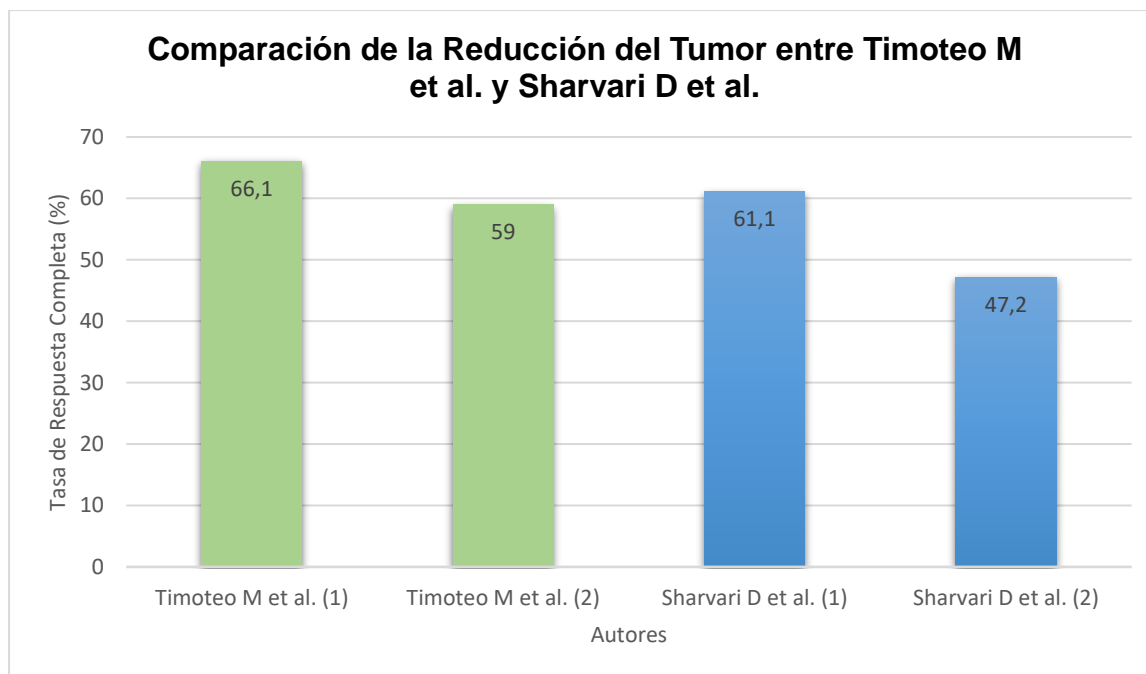
solo con cáncer de mama recurrente. Además, el primer estudio tiene una muestra más pequeña y un enfoque descriptivo, mientras que el segundo es un análisis retrospectivo.

**Figura 19:** *Características del paciente en el momento de la derivación para reirradiación e hipertermia.*

Parameter	Value
Age	38–88 years (66.0 ± 15.1)*
Interval between 1st treatment and retreatment	2–22 years (7.6 ± 5.7)*
Site of recurrence	
Chest wall	16 (66.6%)
Regional lymph nodes	4 (16.7%)
Chest wall and regional lymph nodes	2 (8.3%)
Breast	1 (4.2%)
Breast and regional lymph nodes	1 (4.2%)
Initial group stage <sup>#</sup>	
Stage I	6 (25%)
Stage II	3 (12.5%)
Stage III	13 (54.2%)
Stage IV	2 (8.3%)
Previous treatment received (alone or in combination)	
Radiotherapy	24 (100%)
Surgery	23 (95.8%)
Chemotherapy	20 (83.3%)
Hormonal therapy	15 (62.5%)
Previous radiotherapy dose	30–70 Gy (53.7 ± 10.5)*
* Mean ± standard deviation	
<sup>#</sup> Stage of the disease at the time of initial presentation	

*Fuente: (Dattaa, y otros, 2015)*

**Figura 20:** *Comparación de la Reducción del Tumor entre Timoteo M et al. y Sharvari D et al.*



*Fuente: Elaboración propia*

En los estudios realizados por Timoteo M et al y Sharvari D, et al. Se sintetizo el efecto específico de la hipertermia en mujeres, centrándose en la efectividad del tratamiento en términos de reducción del tamaño del tumor y mejora de los desenlaces clínicos, donde ambos evalúan la efectividad y seguridad de combinar la hipertermia con la radioterapia para tratar el cáncer de mama recurrente, estos se enfocan en pacientes con cáncer de mama superficial y concurrencial de la pared torácica y utilizan la combinación de hipertermia y radioterapia como tratamiento; Ambos artículos muestran una mejora significativa en la tasa de respuesta completa con la adición de hipertermia a la radioterapia, Los resultados son similares, con una tasa de respuesta completa del 59% y 66,1% Timoteo Met al, y del 47,2% y 61,1% Sharvari D, et al; Los dos reportan que la toxicidad asociada con la hipertermia es manejable y principalmente autolimitada.

**Figura 21:** *Estudio de respuestas a reducción de tumores y efectos adversos al tratamiento.*

Response	Number of Patients (%)
Complete response (CR)	17 (47.2)
Partial response (PR)	5 (13.9)
Stable disease (SD)	11 (30.6)
Progressive disease (PD)	3 (8.3)

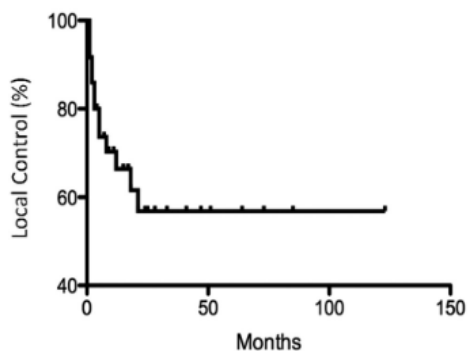


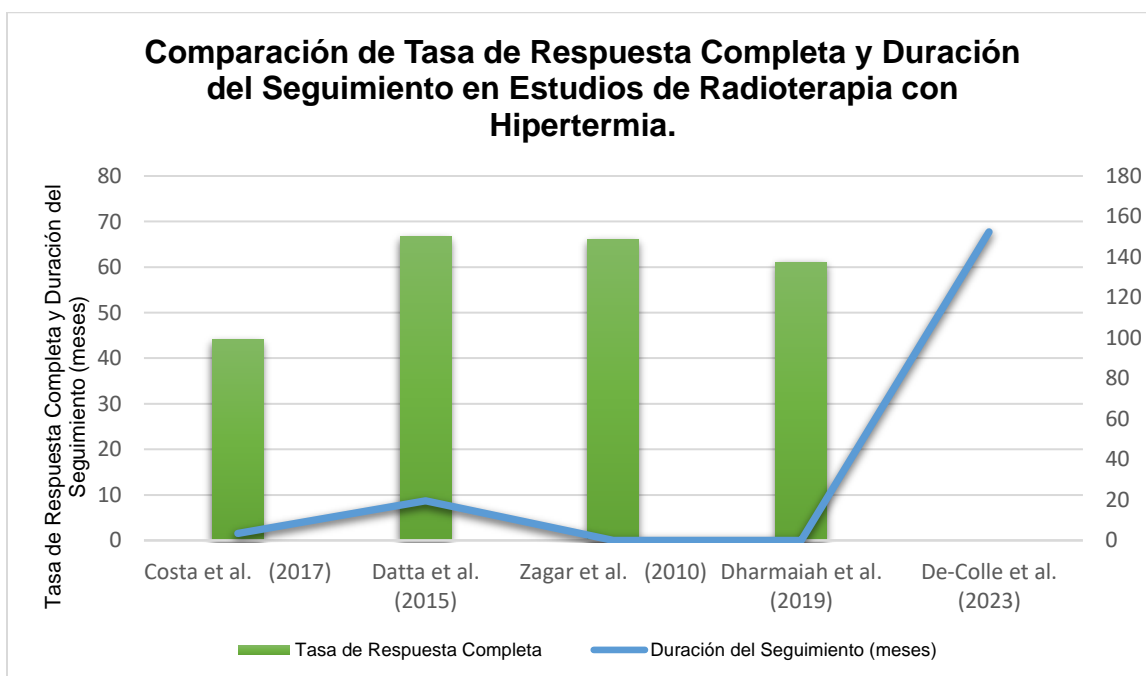
Figure 1. Kaplan-Meier curve of local control.

Table 3. Side effects of treatment.

Side effect	Number of patients (%)
<b>Acute</b>	
Pain	13 (36.1)
Erythema	10 (27.8)
Edema	6 (16.7)
Blisters	5 (13.9)
Dermatitis	4 (11.1)
Fatigue	3 (8.3)
Ulceration	2 (5.6)
Nausea	1 (2.8)
Scarring/fibrosis	1 (2.8)
None	10 (27.8)
<b>Long-term</b>	
Hyperpigmentation/tanning	8 (22.2)
Lymphedema	6 (16.7)
Scarring/fibrosis	5 (13.9)
Shortness of breath	1 (2.8)
Ulceration	
Present before treatment	3 (8.3)
Post-treatment	3 (8.3)
Pain	2 (5.6)
Telangiectasias	2 (5.6)
None	10 (27.8)

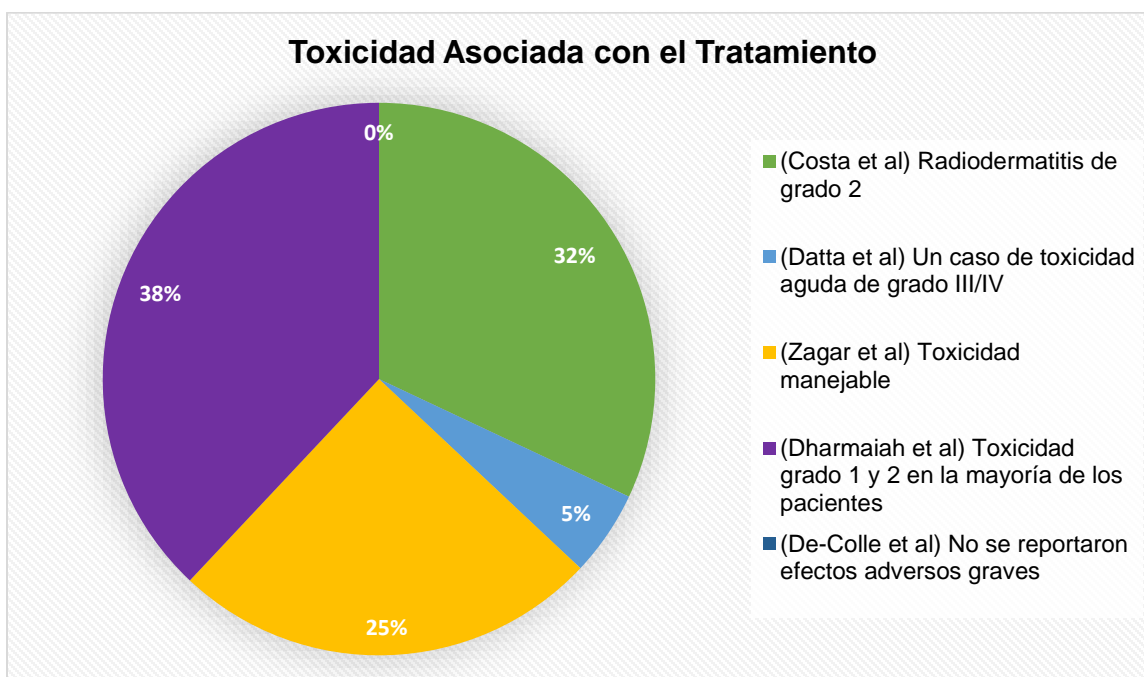
Fuente: (Dharmaiah, y otros, 2019)

**Figura 22:** Comparación de Tasa de Respuesta Completa y Duración del Seguimiento en Estudios de Radioterapia con Hipertermia.



Fuente: Elaboración propia

**Figura 23:** Toxicidad asociada con el tratamiento



*Fuente: Elaboración propia*

La comparación de la efectividad de la hipertermia con la radioterapia para el cáncer de mama en mujeres se puede evidenciar en el análisis gráfico en el cual se incluye dos perspectivas complementarias sobre la combinación de radioterapia e hipertermia en el tratamiento del cáncer. Por un lado, un gráfico de barras compara la tasa de respuesta completa y la duración del seguimiento en cinco estudios seleccionados. Los estudios de Datta et al. (2015) y Zagar et al. (2010) destacan con las tasas de respuesta más altas, evidenciando la efectividad de sus protocolos específicos, mientras que Costa et al. (2017) y Dharmaiah et al. (2019) presentan tasas menores, pero respaldando la efectividad de la misma. El estudio más reciente, De-Colle et al. (2023), no incluye la tasa de respuesta en el gráfico, pero ofrece el seguimiento más prolongado, resaltando su enfoque en la evaluación a largo plazo y de manera más corta, Datta et al. (2015) y

Costa et al. (2017) pero indicando su tasa de seguimiento. Por otro lado, un gráfico circular detalla la incidencia de efectos secundarios. La radiodermatitis de grado 2 (32%, Costa et al.) fue la toxicidad más común, seguida de toxicidades manejables (25%, Zagar et al.) y leves a moderadas (38%, Dharmiah et al.). Se reportó un caso aislado de toxicidad severa de grado III/IV (5%, Datta et al.), mientras que De-Colle et al. no registró efectos graves. Estos datos subrayan la efectividad del tratamiento y su perfil de seguridad, destacando variaciones entre los protocolos y su impacto en los pacientes.

**Figura 24:** Características de los pacientes, del tumor y del tratamiento en el momento del tratamiento con RT+HT

RT + HT total	196 (100%)
Recurrent BC previously irradiated	93 (47.4%)
Recurrent BC not previously irradiated	61 (31.1%)
First diagnosed BC	42 (21.4%)
Age (mean, range)	60 (30-88)
pT stage	
1	44 (22.4%)
2	41 (20.9%)
3	13 (6.6%)
4	42 (21.4%)
Unknown	56 (28.6%)
pN stage	
0	38 (19.4%)
1	28 (14.3%)
2	13 (6.6%)
3	14 (7.1%)
Unknown	103 (52.6%)
M stage	
0	138 (70.4%)
1	37 (18.9%)
Unknown	21 (10.7%)
Histology	
Invasive ductal	120 (61.2%)
Invasiv lobular	38 (19.4%)
Other	25 (12.8%)
Unknown	13 (6.6%)
ER/PR expression	
Positive	141 (71.9%)
Negative	53 (27%)
Unknown	2 (1%)
Her2 expression	
Positive	31 (15.8%)
Negative	138 (70.4%)
Unknown	27 (13.8%)
Grading	
1	2 (1%)
2	83 (42.3%)
3	79 (40.3%)
Unknown	32 (16.3%)
Resection margins	
R0	24 (12.2%)
Close	52 (26.5%)
R1	66 (33.7%)
R2	17 (8.7%)
Inoperable	28 (14.3%)
Unknown	9 (4.6%)
RT dose (Gy, mean, range)	57 (28-72)
<50 Gy	13 (6.6%)
≥50 Gy <60 Gy	77 (39.3%)
≥60 Gy <70 Gy	99 (50.5%)
≥70 Gy	7 (3.6%)
HT temperature	
Average (°C, mean, range)	39.6 (36.8-41.6)
Minimal (°C, mean, range)	38.5 (35.1-43)
Maximal (°C, mean, range)	41.3 (39.8-45.8)
HT fractions number (mean, range)	10 (1-15)

Fuente: (De-Colle, y otros, 2022)

## **8. Discusión**

La información derivada de los estudios concluyentes demuestra que la combinación de hipertermia y radioterapia, aplicada de forma dirigida, puede mejorar la tasa de respuesta en el tratamiento del cáncer de mama.

La innovación de este enfoque radica en su capacidad para aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la radiación, lo cual contribuye a una mayor efectividad en la reducción de tumores resistentes o recurrentes, sin incrementar significativamente la toxicidad. A diferencia de tratamientos más convencionales, como la radioterapia sola, que se enfoca principalmente en la destrucción celular, la hipertermia proporciona un efecto sinérgico que potencia los resultados terapéuticos, mejorando el control tumoral local sin causar un aumento importante en los efectos secundarios. Este enfoque ha sido respaldado por sociedades científicas de renombre, como la ESMO, ASTRO y ESTRO, que destacan los beneficios de la hipertermia en la mejora de la eficacia terapéutica sin comprometer la seguridad del paciente.

Además, este tratamiento muestra ventajas sobre otros enfoques menos explorados, en particular, en términos de tolerancia por parte de los pacientes. Según la ESTRO, los pacientes tratados con la combinación de hipertermia y radioterapia muestran una mejor tolerancia a los efectos del tratamiento, con menos incidencias de efectos adversos graves. La revisión sistemática realizada en este proyecto coincide con estos hallazgos, presentando datos de estudios que evidencian mejoras en las tasas de supervivencia y control de la enfermedad en comparación con los resultados de la radioterapia convencional.

## 9. Conclusiones

La combinación de radioterapia e hipertermia en el tratamiento del cáncer de mama recurrente muestra resultados prometedores en términos de efectividad y seguridad, tal como se observa en la mayoría de los estudios analizados. En general, los estudios revisados indican que la adición de hipertermia aumenta significativamente la tasa de respuesta completa en comparación con la radioterapia sola, con tasas que varían entre el 44% y el 91.7%, dependiendo del protocolo y las características de la población. Además, la hipertermia parece ofrecer una opción viable para mejorar el control local y, potencialmente, la supervivencia en pacientes con recurrencias locorregionales.

En términos de toxicidad, la evidencia sugiere que los efectos secundarios asociados a la hipertermia son manejables y en su mayoría leves (grado 1 y 2), con pocos casos de toxicidad grave. Esto refuerza la idea de que esta modalidad de tratamiento es segura para los pacientes, y que podría considerarse como una opción terapéutica viable, especialmente para aquellos con cáncer de mama recurrente en la pared torácica.

No obstante, existen variaciones en las tasas de respuesta y en los seguimientos reportados entre los estudios. Presenta una tasa de respuesta global notablemente alta (91.7%), mientras que otros estudios, reportan una respuesta más modesta. Estas diferencias pueden estar relacionadas

con la heterogeneidad en los protocolos de tratamiento, las dosis de radiación aplicadas, las poblaciones de pacientes y la duración del seguimiento.

## **10. Recomendaciones**

Personalización del tratamiento:

Los estudios revisados evidencian que la combinación de hipertermia con radioterapia tiene un impacto positivo en el tratamiento de cáncer de mama. Sin embargo, la variabilidad en los resultados sugiere que los protocolos deben ser personalizados. Es recomendable que los médicos ajusten la combinación de tratamiento según las características individuales de cada paciente, como la localización del tumor y el historial de tratamientos previos.

Mayor enfoque en estudios prospectivos:

A pesar de los resultados prometedores obtenidos en estudios retrospectivos como el de Datta et al. (2015), que presentan altas tasas de respuesta completa, es necesario realizar más estudios prospectivos de mayor tamaño para validar la efectividad de la combinación de hipertermia con radioterapia. Estos estudios pueden proporcionar una comprensión más profunda de los efectos a largo plazo y la efectividad del tratamiento, además de evaluar mejor la seguridad en poblaciones más amplias.

Consideración de la toxicidad en el tratamiento:

Aunque los efectos secundarios reportados en los estudios revisados son principalmente manejables y autolimitados, la toxicidad sigue siendo un factor importante en la aplicación de la hipertermia. Se debe seguir evaluando la toxicidad, especialmente en cuanto a la radiodermatitis

y los efectos secundarios severos que se reportaron en casos aislados (5% en el estudio de Datta et al.). La implementación de técnicas de hipertermia controlada y localizada podría reducir aún más los efectos adversos, lo que debe seguir siendo una prioridad en el desarrollo de este tratamiento.

Promoción de la formación profesional y disponibilidad de equipos especializados:

Es fundamental que las instituciones de salud inviertan en la capacitación del personal y la incorporación de esta técnica como tratamiento estándar en combinación con la radioterapia.

Asimismo, en la adquisición de tecnologías especializadas para asegurar la correcta aplicación de la hipertermia.

Evaluación continua de la efectividad a largo plazo:

El estudio de De-Colle et al. (2023) resalta la importancia del seguimiento a largo plazo para evaluar la sostenibilidad de los resultados obtenidos con la combinación de hipertermia y radioterapia. Sería beneficioso realizar estudios que comparen la efectividad a largo plazo de la combinación de hipertermia con radioterapia frente a tratamientos convencionales para determinar si este enfoque ofrece beneficios prolongados en términos de control tumoral y supervivencia.

Incorporación de la hipertermia en ensayos clínicos comparativos:

Para comprender mejor las ventajas y limitaciones de la hipertermia en el tratamiento del cáncer de mama, es recomendable incorporar la combinación de hipertermia y radioterapia en ensayos clínicos controlados comparativos. Esto permitiría evaluar la superioridad o no de este

enfoque frente a otros tratamientos estándar, lo cual facilitaría la toma de decisiones informadas en la práctica clínica.

## 11. Referencias

American cancer society. (s.f.). *Ganglios linfáticos en relación con el seno [ilustración]*.

Obtenido de American cancer society: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>

American cancer society. (s.f.). *Tejido mamario normal [ilustración]*. Obtenido de American cancer society: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/que-es-el-cancer-de-seno.html>

Costa, M. A., Fardilha, C., Fonseca, G., Conde, J., Calçada, C., Rodrigues, F., . . . & Costa, P. (2017). Radioterapia e hipertermia no tratamento de recidivas locorregionais: Primeiros casos tratado em Portugal. *Gazeta médica*, 1-5. Obtenido de <https://gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/view/21>

Datta, N. R., Puric, E. H., Marder, D., Lomax, N., Timm, O., Memminger, P., & Bodis, S. (2015). Hyperthermia and reirradiation for locoregional recurrences in preirradiated breast cancers: a single institutional experience. *pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25906357/>

Datta, N. R., Puric, E., Klingbiel, D., Gomez, S., & Bodis, S. (2016). Hyperthermia and radiation therapy in locoregional recurrent breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899950/>

- Dattaa, N. R., Puric, E., Heüberger, J., Marder, D., Lomax, N., Timm, O., & Bodis., P. M. (2015). Hyperthermia and reirradiation for locoregional recurrences in preirradiated breast cancers: a single institutional experience. *PubMed*.
- De-Colle, C., Beller, A., Gani, C., Weidner, N., Heinrich, V., Lamprecht, U., . . . & Müller, A.-C. (2022). Radiotherapy and hyperthermia for breast cancer patients at high risk of recurrence. *pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902116/>
- Dharmaiah, S., Zeng, J., Rao, V. S., Zi, O., Ma, T., Yu, K., . . . & Yu, J. S. (2019). Clinical and dosimetric evaluation of recurrent breast cancer patients treated with hyperthermia and radiation. *International Journa. pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544546/>
- División de Prevención y Control del Cáncer. (19 de Septiembre de 2024). *Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC*. Obtenido de Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC: <https://www.cdc.gov/breast-cancer/es/risk-factors/index.html>
- Falk, & Issels. (2001). *Magnamedic*. Obtenido de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>
- Freepik. (10 de Septiembre de 2010). *Ecografía para prevención y diagnostico [ilustración]*. Obtenido de Freepik.
- Horsman, & cols. (2007). *Magna medic*. Obtenido de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>
- Instituto nacional del cancer*. (23 de Julio de 2014). Recuperado el 2024, de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-de-hipertermia>

- Kampinga, & Konings. (1987). *Inhibition of repair of X-ray induced DNA damage by heat: the role of hyperthermic inhibition of DNA polymerase activity*. Obtenido de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>
- Kampinga, H. (2006). Obtenido de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>
- Kampinga, H., Dynlacht, J., & Dikomey, E. (2004). : *Mechanism of radiosensitization (43°C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines*. *Int J Hyperthermia*. Obtenido de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>
- Magna medic systems. (s.f.). Recuperado el 24 de septiembre de 2024, de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>
- Magna medic Systems. (s.f.). *Hipertermia combinada con radioterapia [ilustración]*. Obtenido de Magna medic Systems: <https://magnamedic.com/hipertermia/ht-y-rt-fundamentos-biologicos>
- Magna medic Systems. (s.f.). *Mecanismos de acción de la radioterapia [ilustración]*. Obtenido de Magna medic Systems: <https://magnamedic.com/hipertermia/ht-y-rt-fundamentos-biologicos>
- Magna medic Systems. (s.f.). *Radioterapia+hipertermia: Radio sensibilización [ilustración]*. Obtenido de Magna medic Systems: <https://magnamedic.com/hipertermia/ht-y-rt-fundamentos-biologicos>
- Mayoclinic. (s.f.). *Anatomía de mama [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>

Mayoclinic. (s.f.). *Biopsia por aguja de núcleo [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic:

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>

Mayoclinic. (s.f.). *Cambios en los pezones [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic:

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>

Mayoclinic. (s.f.). *IRM de mama [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic:

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>

Mayoclinic. (s.f.). *Radiografía del tejido mamario [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic:

<https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>

Mayoclinic. (s.f.). *Radioterapia [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic:

<https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/radiation-therapy/about/pac-20385162>

Mayoclinic. (s.f.). *Radioterapia de haz externo [ilustración]*. Obtenido de Mayoclinic:

<https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/radiation-therapy/about/pac-20385162>

*Mayoclinic.org*. (s.f.). Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>

*Mayoclinic.org*. (s.f.). Recuperado el 26 de Septiembre de 2024, de

<https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/radiation-therapy/about/pac-20385162>

*Mayoclinic.org*. (2 de Mayo de 2024). Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/cancer/in-depth/adjuvant-therapy/art-20046687>

National Cancer Institute website. (17 de Junio de 2021). *National Cancer Institute*. Obtenido de

National Cancer Institute: [www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hyperthermia](http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hyperthermia).

Sistemas Magna Medic. (27 de Agosto de 2015). *Magnamedic.com*. Obtenido de

Magnamedic.com.: <https://magnamedic.com/hipertermia/ht-y-rt-fundamentos-biologicos>

*Terapia de hipertermia para tratar el cáncer*. (2014). Obtenido de

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-de-hipertermia>

TODAY, C. (2022). *World Health Organization*. Obtenido de

[https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=20&populations=152\\_170\\_188\\_192\\_214\\_218\\_222\\_254\\_312\\_32\\_320\\_328\\_332\\_340\\_388\\_44\\_474\\_484\\_52\\_558\\_591\\_600\\_604\\_630\\_662\\_68\\_740\\_76\\_780\\_84\\_858\\_862&sexes=2&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=20&populations=152_170_188_192_214_218_222_254_312_32_320_328_332_340_388_44_474_484_52_558_591_600_604_630_662_68_740_76_780_84_858_862&sexes=2&types=1)

Vaupel. (1987). *Magna medic*. Obtenido de <https://magnamedic.com/hipertermia/accion-combinada-entre-hipertermia-y-radioterapia>

Winslow, T. (s.f.). *Terapia de hipertermia [ilustración]*. Obtenido de Instituto nacional de

cancer: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-de-hipertermia>

Zagar, T. M., Dewhirst, M. W., Craciunescu, O. I., Blackwell, K. L., Prosnitz, L. R., & Jones, E. L. (2010). Hyperthermia combined with radiation therapy for superficial breast cancer and chest wall recurrence: a review of the randomised data. *pubmed*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20849256/>

Zagar, T. M., Oleson, J. R., Vujasković, Z., Dewhirst, M. W., Craciunescu, O. I., Blackwell, K. L., & Jones, L. R. (2010). complete response (CR) rate in randomised trials involving irradiation with or without hyperthermia for chest wallrecurrence/superficial breast cancer. *Taylor & Francis*.

## Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> <i>Anatomía de mama</i> .....	13
<b>Figura 2:</b> <i>Cambios en los pezones</i> .....	15
<b>Figura 3:</b> <i>Ecografía mamaria</i> .....	16
<b>Figura 4:</b> <i>Radiografía del tejido mamario.</i> .....	16
<b>Figura 5:</b> <i>IRM de mama</i> .....	16
<b>Figura 6:</b> <i>Biopsia por aguja de núcleo</i> .....	17
<b>Figura 7:</b> <i>Terapia de hipertermia</i> .....	18
<b>Figura 8:</b> <i>Radioterapia</i> .....	20
<b>Figura 9:</b> <i>Radioterapia de haz externo</i> .....	22
<b>Figura 10:</b> <i>Tejido mamario normal</i> .....	27
<b>Figura 11:</b> <i>Ganglios linfáticos en relación con el seno</i> .....	28
<b>Figura 12:</b> <i>Hipertermia combinada con radioterapia</i> .....	32
<b>Figura 13:</b> <i>Radioterapia + hipertermia: radio sensibilización</i> .....	32
<b>Figura 14:</b> <i>Mecanismos de acción de la radioterapia.</i> .....	33
<b>Figura 15:</b> <i>Metodología para elaborar la revisión sistemática.</i> .....	47
<b>Figura 16:</b> <i>Resultados metodología Prisma.</i> .....	56
<b>Figura 17:</b> <i>Resultado de herramienta Rob2</i> .....	66
<b>Figura 18:</b> <i>Cantidad de pacientes tratados con hipertermia en Portugal y Suiza</i> .....	67
<b>Figura 19:</b> <i>Características del paciente en el momento de la derivación para reirradiación e hipertermia.</i> .....	69
<b>Figura 20:</b> <i>Comparación de la Reducción del Tumor entre Timoteo M et al. y Sharvari D et al.</i> .....	69
<b>Figura 21:</b> <i>Estudio de respuestas a reducción de tumores y efectos adversos al tratamiento.</i>	70

<b>Figura 22:</b> <i>Comparación de Tasa de Respuesta Completa y Duración del Seguimiento en Estudios de Radioterapia con Hipertermia</i> .....	71
<b>Figura 23:</b> <i>Toxicidad asociada con el tratamiento</i> .....	72
<b>Figura 24:</b> <i>Características de los pacientes, del tumor y del tratamiento en el momento del tratamiento con RT+HT</i> .....	72

### Índice de tablas

<b>Tabla 1:</b> Marco Legal de Programas para el Control del Cáncer de Mama en Colombia.....	26
<b>Tabla 2:</b> Formulación de la pregunta de investigación – PICO .....	48
<b>Tabla 3:</b> Definición de términos MeSH.....	51
<b>Tabla 4:</b> Características de estudios seleccionados. ....	57