

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**FACTORES QUE INCIDEN EN LA ADHERENCIA AL  
TRATAMIENTO ORAL ONCOLOGICO EN MUJERES CON  
CÁNCER DE MAMA EN SAN JOSÉ, COSTA RICA, DE  
JUNIO 2019 A DICIEMBRE 2019.**

**WENDY PAMELA LEÓN GUZMÁN**

**SAN JOSE, COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2019**

*El esfuerzo infinito por ser el mejor es el deber del hombre; es su propia recompensa. Todo lo demás está en manos de Dios.*

***Mahatma Gandhi.***

**AGRADECIMIENTO**

*A mis padres; mi mamá* por enseñarme a ocuparme y no preocuparme, *a mi papá* por el apoyo incondicional y siempre estar para mí.

*A mis hermanas;* mis pilares, mis mejores amigas, no tengo palabras para agradecerles todo el apoyo durante estos años.

*A mis hijos; Mateo*, mi primer gran amor, por enseñarme a amar de verdad, por tanto, amor y felicidad, *a Felipe*, aunque no te tenga aún en mis brazos me has enseñado a sacar fuerzas donde pensé que ya no había, gracias a los dos por ser mi mayor motivación, mamá los ama.

*A toda mi familia;* por siempre creer en mí, por motivarme a cumplir mis sueños, y lograr todo lo que me proponga.

*A la Dra. Eva Diana Quirós;* eternamente agradecida por el apoyo incondicional durante esta etapa, por siempre estar atenta a mi embarazo y ayudarme en todo lo que estuviera a su alcance.

*A la Dra. Odilie Valverde;* gracias por guiarme en todo este proceso, por ayudarme a sacar mi tesis adelante, por estar siempre disponible, por la gran atención y siempre estar dispuesta a ayudarme.

**DEDICATORIA**

*A Dios*, por darme la oportunidad de estudiar, por ayudarme a salir adelante en mis momentos más difíciles, por darme la fuerza de salir adelante a pesar de las circunstancias.

*A mis hijos, Mateo y Felipe*, por ser mi mayor motivación, por darme las fuerzas de superación, por ellos logré completar mi carrera, y por ellos logré realizar cambios en mi vida que me hacen estar y llegar a estar donde estoy.

*A mi familia*, a todos porque siempre estuvieron, están y se que van a estar siempre para mí.

## TABLA DE CONTENIDOS

<i>Mahatma Gandhi</i> .....	2
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	3
<b>DEDICATORIA</b> .....	4
<b>TABLA DE ILUSTRACIONES</b> .....	6
<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>Planteamiento del Problema.</b> .....	8
<b>Objetivos</b> .....	9
<b>Objetivo general</b> .....	9
<b>Objetivos específicos</b> .....	9
<b>Justificación</b> .....	10
<b>Antecedentes</b> .....	12
<b>Internacionales.</b> .....	12
<b>Nacionales.</b> .....	15
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	20
<b>Definición cáncer de mama</b> .....	20
<b>Fisiopatología</b> .....	21
<b>Diagnóstico del cáncer de mama</b> .....	22
<b>Exploración clínica de las mamas.</b> .....	22
<b>Mamografía.</b> .....	23
<b>Ecografía.</b> .....	24
<b>PAAF (punción-aspiración con aguja fina) y BAG (biopsia con aguja gruesa).</b> .....	25
<b>Biopsia quirúrgica.</b> .....	25
<b>Factores de riesgo del cáncer de mama</b> .....	26
<b>Fases del cáncer de mama (Estadios)</b> .....	28
<b>Tipos de cáncer de mama</b> .....	30
1. <b>Carcinoma in situ (estadio 0)</b> .....	30
2. <b>Carcinoma infiltrante.</b> .....	36
3. <b>Tratamiento sistémico: estadios avanzados recurrentes.</b> .....	52
<b>Terapia Farmacológica Oral en Costa Rica</b> .....	62
1. <b>Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE)</b> .....	62
2. <b>Inhibidores de la Aromatasa</b> .....	79

• Inhibidores no selectivos: .....	80
• Inhibidores selectivos: .....	80
Adherencia Terapéutica. ....	97
Calidad de vida. ....	99
Problemática a nivel de América del cáncer de mama .....	104
<b>CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>106</b>
Enfoque de la investigación.....	106
Diseño de la investigación .....	107
Descriptivo.....	107
Sujetos de la investigación.....	107
Criterios de inclusión y exclusión para la entrevista a especialistas. ....	107
<b>CAPITULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>110</b>
Análisis de los resultados.....	110
<b>CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>119</b>
Conclusiones.....	119
Recomendaciones.....	120
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>122</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>128</b>
Anexo 1. Entrevista realizada a farmacéuticos de farmacia oncológica.....	128
Anexo 2. Entrevista realizada a médicos oncólogos .....	129

## **TABLA DE ILUSTRACIONES**

<b>Ilustración 1-1</b>	<b>20</b>
<b>Ilustración 2-2</b>	<b>22</b>
<b>Ilustración 3-3</b>	<b>24</b>
<b>Ilustración 4-4</b>	<b>25</b>
<b>Ilustración 5-5</b>	<b>30</b>
<b>Ilustración 6-6</b>	<b>32</b>
<b>Ilustración 7-7</b>	<b>36</b>

<b>Ilustración 8-8</b>	<b>56</b>
<b>Ilustración 9-9</b>	<b>67</b>
<b>Ilustración 10-10</b>	<b>69</b>
<b>Ilustración 11-11</b>	<b>90</b>
<b>Ilustración 12-12</b>	<b>97</b>

## CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

### **Planteamiento del Problema.**

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública y es la primera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer adulta en Latinoamérica y en el ámbito mundial. Por tanto, es prevenible. Esta enfermedad presenta una distribución muy importante a nivel mundial es así como en un estudio de cáncer en las mujeres Hispánicas el cáncer de seno es el más comúnmente diagnosticado entre estas; en el 2012 se presentaron un aproximado de 17,100 mujeres, del 2000 a 2009, las tasas de incidencia de cáncer de seno disminuyeron de 97.2 a 93.0 entre las mujeres hispanas, y de 138.1 a 128.4 entre las mujeres blancas no hispanas. La tasa de incidencia de cáncer de seno entre las mujeres hispanas es 26% menor que la de las mujeres blancas no hispanas, (Rebeca Siegel, 2014).

Según datos del Ministerio de Salud Pública en Costa Rica, la provincia de San José tiene la tasa ajustada más alta, 52,97 por 100.000 mujeres, le sigue Cartago con 40,70 y en tercer lugar Alajuela con 38,21. En Costa Rica el cáncer de mama constituye la primera causa de muerte en mujeres tanto pre como post menopaúsicas, y como parte del tratamiento se les brinda terapia oral oncológica, el cual produce efectos secundarios o indeseables que pueden afectar la adherencia a dicho tratamiento, por lo que se requiere de un acompañamiento por parte del personal médico y farmacéutico que fomente su apego y mejore su calidad de vida. (MSP, 2012).

En la actualidad, van en aumento las investigaciones sobre el impacto del cáncer en relación a la salud biopsicosocial, demostrándose que tanto la enfermedad como los tratamientos, son capaces de generar pérdidas en la percepción de calidad de vida en cada una de sus dimensiones (físico, psicológico, social y espiritual), entendida como un concepto subjetivo y multifactorial, que especifica la noción humana relacionada con el grado de satisfacción sobre su condición física, estado emocional, vida familiar, amorosa y social, así como el sentido que le otorga a su propia vida. En el ámbito oncológico, el concepto de calidad de vida se relaciona con la habilidad de los pacientes para manejar sus actividades

diarias en función de su condición física (control de síntomas), bienestar psicológico y la ejecución de quehaceres cotidianos. (Rivillas JC, 2015).

El diagnóstico y tratamiento quirúrgico inicial del cáncer de mama, son acontecimientos estresantes que producen en las pacientes dificultades psicopatológicas y un detrimento de su calidad de vida, afectando la feminidad, la autoestima y la sexualidad. Numerosas investigaciones concluyentes muestran la quimioterapia como el tratamiento médico adyuvante relacionado con una más marcada disminución en la Calidad de Vida del paciente oncológico (Bajuk L, Reich M. 2011)

### **Pregunta.**

**Considerando lo anterior, se plantea la siguiente pregunta, *¿Qué factores inciden en el apego al tratamiento farmacológico oral oncológico en las mujeres con cáncer de mama en Costa Rica?***

### **Objetivos**

#### **Objetivo general**

Analizar el grado de adherencia al tratamiento farmacológico oral oncológico en mujeres con cáncer de mama en Costa Rica, con el fin de reconocer las causas de abandono o apego.

#### **Objetivos específicos**

Determinar los factores que limitan o favorecen la adherencia al tratamiento farmacológico oral oncológico en mujeres portadoras de cáncer de mama en Costa Rica, con el fin de evidenciar la necesidad de fortalecer programas de adherencia terapéutica.

Evidenciar la existencia de un seguimiento farmacoterapéutico en este grupo de mujeres, que permita mejorar la adherencia terapéutica en Costa Rica.

Proponer un instrumento que fomente la adherencia al tratamiento oral oncológico en mujeres con cáncer de mama, para mejorar su calidad de vida.

## Justificación

La Organización Mundial de la Salud OMS (2004), reconoce que la adherencia deficiente a los tratamientos de las enfermedades crónicas está relacionada con altos costos sanitarios y malos resultados en salud. En los pacientes con cáncer, la adherencia al tratamiento antineoplásico oral oscila entre 16 y 100%, dependiendo del tratamiento y del método empleado en la medida. En enfermedades oncológicas la adherencia se ha estudiado principalmente en pacientes con cáncer de mama y terapia hormonal adyuvante. El 80% de los cánceres de mama de las mujeres posmenopáusicas presentan receptores hormonales, por lo que los estrógenos estimulan el crecimiento tumoral. El objetivo del tratamiento hormonal es inhibir la síntesis de estrógenos o bloquear los receptores y, de esta manera, evitar la progresión de la enfermedad.

Muchos cuidadores y pacientes no comunican sus preocupaciones a sus médicos. Varios factores contribuyen a esta dificultad; muchos pacientes y sus cuidadores creen que el dolor, la pena, la ira y el sufrimiento son inevitables con el cáncer. Otros creen que los médicos no desean tratar tales aspectos, porque ven la falta de preocupación o interés del profesional en preguntar, lo cual se necesita para desarrollar un diálogo significativo. Como resultado de un inadecuado entendimiento de las necesidades del paciente y la familia, se incrementan tanto los costos del cuidado de la salud, como el sufrimiento innecesario.

Para los profesionales de la salud y en particular para los médicos, examinar estos aspectos significa que necesitan prestar más atención a los pacientes como individuos durante las diversas etapas de su enfermedad, desde el diagnóstico hasta la fase terminal (Tamburini M, Gangeri L, Brunelli C, et al.2015)

Según Bonevski et al., existen tres métodos primarios usados para medir algunos resultados de la morbilidad en pacientes con cáncer: la calidad de vida, la satisfacción del paciente y la valoración de necesidad. Cossich et al., consideran que los dos primeros han

fallado porque mezclan los resultados prácticos de la calidad del servicio con la percepción del paciente sobre la morbilidad y los procesos del tratamiento, mientras la valoración de necesidades puede proveer además una medida directa sobre la magnitud de los deseos de ayuda del paciente para necesidades no identificadas.

Las necesidades de información son principalmente reconocidas durante la fase del diagnóstico y en la toma de decisiones antes del tratamiento y cuando los pacientes son sometidos a tratamientos quirúrgicos invasivos o con importantes efectos secundarios que causan un cambio en el estilo de vida o una modificación en la imagen corporal. Las necesidades de apoyo psicosocial aparecen más a menudo cuando el paciente percibe la situación difícil de controlar por razones físicas o emocionales. Quienes más reportaron necesidades insatisfechas fueron pacientes jóvenes, con bajos ingresos, sin hijos cerca que pudieran apoyarles, con un cuidador que no era su cónyuge y con pequeños y menores sistemas de apoyo y resiliencia. (Duke J, Treloar C, Byles J, 2015)

La OMS, señala que la relación entre el paciente y el prestador de asistencia sanitaria debe ser una asociación que recurra a las capacidades de cada uno, también en el Plan Nacional contra el Cáncer (Colombia) 2012-2021, se incluye como la cuarta línea estratégica el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes y los sobrevivientes con cáncer, basados en los efectos de la enfermedad y el tratamiento y el impacto sobre la familia y el entorno, proponiendo acciones en los diferentes ámbitos (político, normativo, comunitario y salud), para fortalecer la atención integral a los pacientes, que incluya todas las dimensiones de la persona y el entorno, haciendo énfasis en programas de cuidados paliativos y resaltando la importancia de la educación a familiares y cuidadores, con el fin de mantener los niveles de calidad de vida, por lo que a través de esta propuesta se busca dar significado social a las experiencias de personas con cáncer y los niveles de calidad de vida percibidos por ellos.

Además, la descripción de los grados de riesgo para la adherencia al tratamiento oncológico y los factores influyentes es útil para la identificación de aspectos prioritarios para dar apoyo social a la persona con cáncer recientemente diagnosticado y facilitar la experiencia de vivir con la enfermedad a fin de preservar niveles altos de calidad de vida.

Los resultados son útiles para entender las necesidades particulares de personas con enfermedad crónica oncológica, las dificultades que para el cumplimiento de metas

terapéuticas en nuestro medio y la afectación sobre la percepción de las dimensiones de la calidad de vida.

También, permitirá que, ante la alta incidencia de enfermedades oncológicas en nuestro perfil epidemiológico, los profesionales de Farmacia sean competentes ante las realidades que afectan la adherencia a los tratamientos y la calidad de vida y las posibles intervenciones de factores que se identifiquen como claves en la afectación de estos conceptos.

### **Antecedentes**

#### **Internacionales.**

La gravedad del diagnóstico de los pacientes con cáncer presupone una mayor adherencia a los tratamientos, esta afirmación no ha sido demostrada con estudios metodológicamente relevantes. Se ha demostrado que la falta de adherencia en el tratamiento antineoplásico oral puede suponer un importante problema con repercusión en la eficacia del tratamiento como se ha confirmado con imatinib, para el que se ha asociado no adherencia y falta de respuesta. (Marin D et al, 2010).

Hay diferentes métodos para medir la adherencia y todos ellos tienen sus limitaciones, por lo que se recomienda utilizar más de uno. Según Winterhalder R et al, 2011 en el estudio “Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales” realizado en España utilizaron el recuento de pastillas sobrantes, el seguimiento de las visitas a Farmacia y la entrevista al paciente como métodos de medida. Aun así, no se evita el posible encubrimiento de errores por parte del paciente ni se garantiza el cumplimiento exacto respecto a las pautas y recomendaciones. En este estudio el 72% de los pacientes se consideraron completamente adherentes, tasa que se encuentra dentro de los rangos recogidos en la bibliografía, pero inferior a la reportada en otras series de casos.

Salas Zapata C, Grisales Romero H, en su estudio “Calidad de vida y factores asociados en mujeres con cáncer de mama en Antioquia, Colombia”, utilizaron el cuestionario de calidad de vida WHOQOL BREF, el cuestionario fue administrado a las

pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama que se encontraban en condiciones de responder la encuesta y que estaban “inscritas” (en 2009) en algún programa de tratamiento oncológico en Antioquia. Igualmente, se incluyeron los registros de la historia clínica de las pacientes, con el fin de obtener información relacionada con su diagnóstico y tratamiento.

El WHOQOL BREF permite valorar de forma independiente la calidad de vida general en una escala de 1 a 5, siendo 1 la peor valoración y 5 la mejor. En este estudio se obtuvo un promedio de 3,9 en la calidad de vida de las pacientes y de 3,7 en su satisfacción con la salud (DE = 1,1 para ambas puntuaciones). Las pacientes que tenían un mayor nivel de escolaridad, las que provenían del nivel socioeconómico alto, aquellas que eran separadas y quienes se encontraban afiliadas al régimen contributivo en salud presentaron los niveles más altos de calidad de vida general.

En cuanto al apoyo moral de familiares y amigos, las pacientes que lo percibían como soporte para afrontar las dificultades del diagnóstico notificaron una mejor calidad de vida que las que no lo percibían, siendo el apoyo de los amigos el más frecuente (Salas Zapata C, Grisales Romero H, 2014).

El principal hallazgo de este estudio es que la calidad de vida de las mujeres encuestadas, analizada desde las diferentes dimensiones (dominios) del WHOQOL BREF, es mejor en aquellas con mayor nivel de escolaridad, que están afiliadas al régimen contributivo, que reciben apoyo de familiares o amigos, que provienen del nivel socioeconómico alto y que tienen, como soporte para afrontar el diagnóstico, creencias personales, sea espirituales o religiosas (Salas Zapata C, Grisales Romero H, 2014).

Álviz Amador A, Martínez Zambrano J (2016) en su estudio llamado “Adherencia, satisfacción al tratamiento y calidad de vida de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Universitario del Caribe. (Cartagena, Colombia)” desarrollado en el Hospital Universitario del Caribe, entre agosto de 2014 y abril de 2015. La muestra fueron 23 pacientes,

diagnosticadas de cáncer de mama. La adherencia, satisfacción al tratamiento y calidad de vida se determinaron con los instrumentos siguientes: Cuestionario simplified medication adherence questionnaire (SMAQ), registro de dispensación del hospital (RD), test de satisfacción ESTAR del Estudio ARPAS adaptado y el cuestionario WHOQOL BREF respectivamente. El cuestionario ESTAR fue validado por expertos y mediante alfa de Cronbach.

El 54,78% de las pacientes (según SMAQ), fueron no adherentes a quimioterápicos, la satisfacción fue de 3,94 (rango 0-6). La calidad de vida estuvo en un promedio de 3.2 (rango 1-5), con valores de 14,5% y 7,14% en el nivel 5 del rango. La mayoría de las dimensiones del cuestionario de calidad de vida guardan una correlación directamente proporcional con el nivel total de satisfacción al tratamiento; arrojando un dato negativo (-0,3207) únicamente en la dimensión de satisfacción con la eficacia al tratamiento.

Souza BF, Moraes JA, Inocenti A, Santos MA, Silva AEBC, Miasso AI, en su artículo “Mujeres con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapéuticos: síntomas depresivos y adhesión al tratamiento” (2014), se realizó en un hospital de Sao Paulo, Brasil. La muestra de conveniencia se constituyó de 112 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que retiraron el quimioterapéutico en la farmacia de la Central de Quimioterapia en el período de octubre de 2012 a marzo de 2013.

La entrevista estructurada, realizada en sala privada en el propio servicio, fue la técnica utilizada para la recolección de los datos y se basó en un guion compuesto por tres partes. La primera estuvo compuesta por datos de identificación demográfica, socioeconómica, clínica y terapéutica de las pacientes.

En cuanto a los medicamentos, la descripción fue basada en el primer nivel de clasificación Anatómica Química y Terapéutica (Anatomical Therapeutic Chemical-ATC) de la OMS. La segunda parte del guion consistió en la Prueba de Morisky, que permite identificar el grado de adhesión del paciente al tratamiento medicamentoso y evaluar su comportamiento en cuanto al uso diario del medicamento. La tercera parte del guion objetivó

identificar la presencia de síntomas depresivos en la muestra en estudio, donde fue aplicado el Inventario de Depresión de Beck.

### **Nacionales.**

En Costa Rica se han venido desarrollando una serie de acciones en cuanto al cáncer de mama que han estado más enfocadas en el apoyo de la mujer diagnosticada; sin embargo, en la mayoría de los casos las acciones no son documentadas para futuras referencias.

En el Instituto Nacional de las Mujeres (2015) indica que han desarrollado acciones en torno a la prevención de cáncer de mama y fortalecimiento de capacidades institucionales en materia de prevención, atención y tratamiento de la enfermedad. También han trabajado con grupos de mujeres organizadas, en sensibilización e información por medio de campañas, materiales didácticos y audiovisuales.

Por su parte, el Ministerio de Salud cuenta con el Plan Nacional para la Prevención del Cáncer 2011-2017, donde se establece el estilo de vida como un determinante del cáncer y señala la importancia que representa la eliminación o disminución a la exposición de factores de riesgo, tanto individuales, como ambientales en la lucha contra el cáncer y se hace referencia al trabajo en torno a factores como la obesidad, buena alimentación, actividad física, el control de tabaco, reducción en el consumo de bebidas alcohólicas y la educación en salud.

En referencia a la Encuesta Nacional de Nutrición 2008-2009 del Ministerio de Salud, se evidenció que el sobrepeso y la obesidad se han convertido en un problema de salud pública ya que favorecen la aparición de otras enfermedades crónicas no transmisibles. La encuesta señaló que el 62,4% de los hombres entre 20-64 años; el 77,3% de las mujeres entre 45 a 64 años y el 59,7% de las mujeres de 20 a 44 años, presentaron sobre peso y obesidad.

Por otra parte, Sáenz et al (2011), desarrollaron un estudio exploratorio transversal sobre la Perspectiva Epidemiológica y Socio Institucional del Cáncer de Mama en Costa Rica, con el fin de obtener información sobre la percepción de riesgo, prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en las mujeres de nuestro país, esta

investigación caracterizó dichas variaciones e identificó los motivos, valoraciones y apreciaciones femeninas subjetivas.

Algunos aspectos para destacar en este estudio realizado por Sáenz et al (2011), se encuentra que, en un grupo de 27 mujeres entrevistadas, 6 de ellas consideraron la importancia de educar en salud desde la escuela primaria y 21 mujeres lo ven importante en la etapa de la adolescencia. Solamente 9 mujeres se realizaban el autoexamen mamario mensual aduciendo no estar informadas adecuadamente sobre el riesgo de esta enfermedad. Aunado a ello, se entrevistó a otro grupo de 10 mujeres sanas entre 18 y 25 años donde tres reconocen que los estilos de vida saludables son una herramienta en la prevención del cáncer de mama.

Como resultado de dicho estudio nace una iniciativa en el 2011 por parte de la Universidad de Costa Rica y la Universidad Nacional el Proyecto de Capacitación intergeneracional para la sensibilización y concientización sobre el cáncer de mama y cérvix en mujeres mayores de 15 años en la gran área metropolitana (Mujeres que Salvan Vidas), el cual trabaja de la mano con organizaciones no gubernamentales bajo dos líneas: la “navegación de pacientes” y capacitación a población sana. En cuanto al componente de capacitación este proyecto ha implementado acciones especialmente con mujeres en riesgo social mediante una metodología participativa por medio de talleres, charlas vivenciales y se han hecho entrega de materiales educativos como volantes, desplegados y afiches.

Aunado a esto, se encuentra el Foro Permanente de Cáncer en Mujeres en Costa Rica que nace en 2014 como respuesta al incremento del cáncer en la población femenina de nuestro país y el cual tiene como objetivo según Alvarado y Bermúdez (2014):

Desarrollar y fortalecer la capacidad de acción colectiva basada en el diálogo social entre organizaciones sociales, sector privado e instituciones públicas, para dar respuesta a las necesidades y/o problemas que enfrenta la mujer con cáncer en los ámbitos de promoción de la salud, prevención, atención, rehabilitación y cuidados paliativos de la enfermedad (p.11).

Por otro lado, Barrantes (2009) desarrolló un estudio descriptivo transversal ecológico con 1226 egresados por cáncer del Hospital San Vicente de Paúl, donde concluye

que el cáncer es un problema de salud pública y que para el planteamiento de políticas en salud se debe conocer la realidad local tanto en incidencia como en mortalidad. La autora también destaca que la aparición de esta enfermedad muchas veces está ligada con prácticas pocos saludables como el tabaquismo, alcoholismo, tipo de dieta, sedentarismo y obesidad.

En 1987 se publicaron tres estudios. El primero en la misma publicación de la OPS mencionada previamente, en que se encontró una actualización sobre la epidemiología del cáncer de mama en Costa Rica. En esta oportunidad Bixby y Vásquez anotan que tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de mama iban en aumento (Bixby & Vásquez, 1987). Para el periodo de su estudio, 1971-1975 establecieron una incidencia de 26,7 casos por 100 000 mujeres y una mortalidad de 16,1/100 000 mujeres.

Las otras dos publicaciones están relacionadas entre sí. Lee y colaboradores publicaron un interesante estudio de casos y controles en el que estudiaron 171 mujeres entre 21 y 58 años con cáncer de mama, respecto al uso de acetato de medroxiprogesterona, un anticonceptivo ampliamente utilizado en aquel entonces e incluso ahora en nuestro país y el riesgo de cáncer de mama. (Lee et al., 1987).

El grupo de Lee publicó otro análisis de esta misma población de mujeres con cáncer de mama en que hicieron análisis univariante sobre la fertilidad y confirmaron la información ya conocida, en cuanto al menor riesgo de cáncer de mama, según mayor fuera el número de hijos (Rosero, Oberle & Lee, 1987). Es de resaltar que, basados en el descenso de la fertilidad en los setentas, propusieron un aumento de la incidencia del cáncer de mama en Costa Rica del 30% entre 1980 y el 2000.

La doctora Sierra, pionera de la investigación en cáncer en nuestro país, dio su aporte en este tema a finales de los ochenta con una publicación titulada *Cáncer in Costa Rica*. En ella analiza los datos del entonces recientemente fundado Registro Nacional de Tumores (RNT) entre 1979 y 1983. Establece la incidencia de cáncer de mama para ese periodo en 31,3 casos por 100 000 mujeres. Encontró un descenso de la mortalidad con respecto a principios de los setenta de 19,8%. Reportó la mayor incidencia en las áreas del valle central

versus las costas y una proporción de cáncer invasor versus in situ de 9 a 1 (Sierra, Parkin & Leiva, 1989).

A principios de los noventa, el Boletín de la OPS se vuelve a ocupar del tema del cáncer de mama en Costa Rica. En esa oportunidad, Irwin y colaboradores anotan sobre el cribado que menos de la mitad de las mujeres entre 25 y 58 años de edad, en una encuesta nacional, refirieron haber recibido un examen clínico de mamas (Irwin, Oberle & Rosero, 1991).

En 1996, el grupo liderado por Sankaranarayanan de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer publicó un artículo que comparó la mortalidad por diversos tipos de cáncer en algunos países en desarrollo, que contaban con registros nacionales de tumores versus los Estados Unidos, datos del SEER y Europa, datos de EUROCARE (Sankaranarayanan, Swaminathan & Black, 1996). Encontraron una mayor mortalidad por cáncer de mama en los países en desarrollo e hipotetizaron que se debía a la presentación inicial en estadios más avanzados y a la menor disponibilidad de quimioterapia con nuevos agentes.

Wesseling y colaboradores publicaron en 1999 un interesante artículo que relaciona la incidencia de varios tipos de cáncer en Costa Rica con el uso de pesticidas (Wesseling, Antich, Hogstedt, Rodríguez & Ahlbom, 1999). Combinaron la información del RNT, el censo de población de 1984, el censo agrícola del mismo año y los datos del uso de pesticidas en los 81 cantones. Encontraron que las zonas rurales con utilización fuerte de pesticidas tenían un riesgo relativo de cáncer asociado a hormonas (cáncer de mama entre otros) de 1,3 a 1,8.

Más de quince años pasaron para que se produjeran nuevas publicaciones sobre el cáncer de mama en Costa Rica. En 2004, encontramos la primera de una serie de publicaciones del grupo del Dr. Gutiérrez Espeleta (Ramírez, Gutiérrez & Loáiciga, 2004). Ellos se han dedicado al estudio del cáncer de mama hereditario a través de mutaciones deletéreas en los genes BRCA1 y BRCA2.

En 2012, publicaron los resultados de la frecuencia de mutaciones en estos genes dentro de una población de 111 mujeres con cáncer de mama, seleccionadas por sus antecedentes familiares de esta enfermedad. Encontraron cuatro mutaciones distintas en cinco pacientes para un 4,5% del total (Gutiérrez et al., 2012), la mayoría en BRCA2. En una actualización de la serie publicada poco después encontraron dos mutaciones más, lo que aumentó la tasa a 5,2% (García, Gutiérrez & Narod, 2012). El Dr. Adolfo Ortiz Barboza reportó en 2011 un valioso dato sobre la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama en nuestro país. Encontró una supervivencia a uno, tres y cinco años de 93%, 77% y 68% (Ortiz, Gómez, Cubero, Bonilla & Mena, 2011).

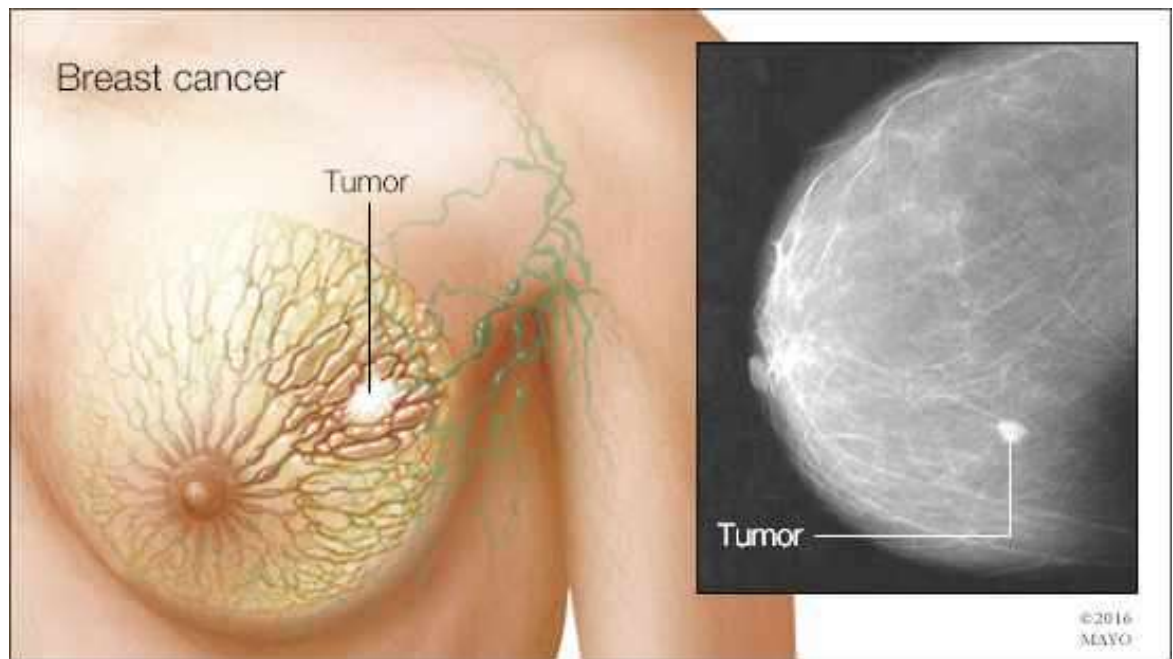
En 2014, se publicó en Plos One un estudio sobre la costo-efectividad de las estrategias del control del cáncer de mama en Centroamérica: los casos de Costa Rica y México. Contó con la participación del departamento de fármaco-economía de la CCSS y concluyó y utilizó estimaciones de la OMS y propias. Recomendaron la implementación de campañas de información masiva, examen clínico de mamas o mamografía según los recursos de cada país. Hacen la salvedad de que no existe evidencia para evaluar la efectividad de estas recomendaciones (Niëns et al. 2014).

Uno de los estudios más valiosos por la gran cantidad de información sobre una población definida de pacientes con cáncer de mama en nuestro país fue publicado en 2014 por las doctoras Srur y Cartín. Ellas analizaron 199 pacientes tratadas por cáncer de mama entre enero de 2009 y mayo de 2010 en el hospital San Juan de Dios. Destaca en su estudio que hallaron una edad media de diagnóstico de 53 años, una supervivencia a casi cuatro años de 88%, un 37% de pacientes en estadios III y IV al momento y una proporción de pacientes Her2 negativas de 17% (Srur & Cartín, 2014).

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### Definición cáncer de mama

El cáncer de seno (o cáncer de mama) se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer en forma descontrolada. Estas células normalmente forman un tumor que a menudo se puede observar en una radiografía o se puede palpar como una protuberancia (masa o bulto). El tumor es maligno (cáncer) si las células pueden crecer penetrando (invadiendo) los tejidos circundantes o propagándose (metástasis) a áreas distantes del cuerpo. El cáncer de seno ocurre casi exclusivamente en las mujeres, pero los hombres también lo pueden padecer. (American Cancer Society, 2017).



### Ilustración 0-1

#### Tumor en cáncer de mama

Fuente. Mayo Clinic, 2017.

## **Fisiopatología**

El cáncer de mama invade localmente y se disemina a través de los ganglios linfáticos regionales, la circulación sanguínea o ambos. El cáncer de mama metastásico puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo (más comúnmente los pulmones, el hígado, el hueso, el cerebro y la piel). La mayoría de las metástasis de piel aparecen cerca del sitio de la cirugía mamaria; las metástasis en el cuero cabelludo también son comunes. A menudo, el cáncer de mama metastásico aparece años o décadas después del diagnóstico y del tratamiento inicial. (Manual, MSD 2019)

El término “cáncer” agrupa entidades clínicas de diverso origen, como cáncer de mama, neuroblastomas, osteosarcomas o leucemias entre otras. A pesar de las distintas manifestaciones clínicas de esta enfermedad, ha sido posible generar un consenso en ciertos principios comunes que se observan en las distintas entidades clínicas, cuya complejidad se ha ido descifrando gracias a los avances tecnológicos. (Hanahan, D. 2014)

Ya en el comienzo del estudio de esta enfermedad, en 1838, se describió que el tejido canceroso estaba conformado por células con morfología alterada, y se postuló que la causa de esta enfermedad yacía en lesiones celulares. Actualmente, el cáncer es considerado como un desorden de células que se dividen anormalmente, lo que conduce a la formación de agregados que crecen dañando tejidos vecinos, se nutren del organismo y alteran su fisiología. Además, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos, donde encuentran un nicho apropiado para continuar su crecimiento originando una metástasis que en muchas ocasiones es la causa de muerte de los individuos afectados. (Mitrus I., 2012)

Durante los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido conocer diversos aspectos de la fisiología celular. El estudio de las células cancerosas tanto a nivel celular, molecular, metabólico y genético ha permitido mejorar de manera significativa el manejo de los distintos aspectos clínicos de esta enfermedad, como el crecimiento tumoral, invasividad y metástasis y entregando antecedentes que permitan predecir la sensibilidad a distintos tipos de terapia.

En el ámbito clínico, esto se ha traducido en la introducción de biomarcadores tumorales (moléculas que se expresan en niveles anormales en ciertos tipos de cáncer y pueden ser detectadas para diagnosticar o analizar la evolución de una enfermedad) y la identificación de potenciales blancos terapéuticos. Por lo tanto, la aplicación de conocimientos básicos de fisiopatología celular se ha traducido en mejoras en las estrategias preventivas, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas para los pacientes afectados o en riesgo de cáncer (Jadus M.R., 2012).

## **Diagnóstico del cáncer de mama**

### **Exploración clínica de las mamas.**

En las revisiones ginecológicas anuales, el ginecólogo realizará un examen de las mamas y axilas con el objetivo de descartar alteraciones palpables en las mismas. Dado que el cáncer de mama es muy poco frecuente en mujeres con edad inferior a los 30-35 años, no es probable que el ginecólogo solicite pruebas diagnósticas complementarias a esta edad, salvo si observara alguna alteración en la exploración. Sin embargo, si en la familia existen antecedentes familiares o alteraciones genéticas conocidas, probablemente complementará esta exploración con otras pruebas diagnósticas como la mamografía, ecografía.



### Ilustración 2-2 1

#### Autoexploración mamaria, signos de alerta.

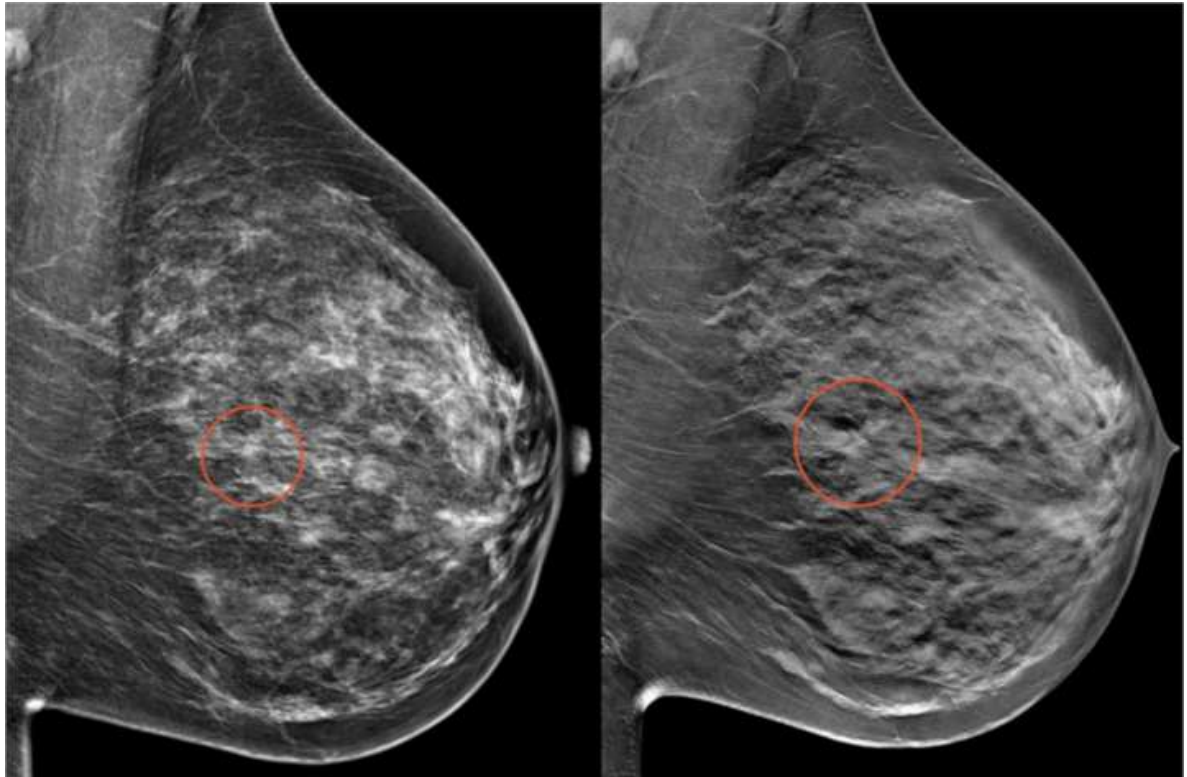
Fuente. OMS, 2017.

#### Mamografía.

Es la prueba más eficaz para diagnosticar precozmente el cáncer de mama, ya que es capaz de detectar las lesiones mucho tiempo antes de que puedan ser descubiertas por una misma o por el médico. Es una radiografía de la mama que se realiza con un aparato de rayos X que se denomina mamógrafo, cuya forma está adaptada a la situación de las mamas y produce unas dosis de radiación mínima. En la actualidad existen técnicas de mamografía más modernas como la mamografía digital y la tomosíntesis. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2014)

Esta última consiste en la unión de un mamógrafo digital y un tomógrafo por lo que es posible obtener múltiples imágenes de la mama y realizar una reconstrucción 3D. Técnicamente se puede realizar a cualquier edad. Sin embargo, en las mujeres jóvenes, premenopáusicas, que tienen unas mamas densas (con mucho tejido glandular) la sensibilidad de esta prueba es menor a la hora de detectar lesiones de pequeño tamaño, por eso es

preferible utilizar o complementarla con otro método diagnóstico como la ecografía. Como prueba en un programa de cribado o screening del cáncer de mama se debe realizar de forma periódica y rutinaria cada 1 ó 2 años en mujeres entre 45-50 y 65-70 años. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2014)



**Ilustración 3-3 1**

**Mamografía en 3D.**

**Fuente.** Gaceta médica, 2015.

**Ecografía.**

El ecógrafo emplea ondas sonoras de alta frecuencia para generar imágenes en una pantalla. No emite radiación. Es una prueba sencilla, indolora y de rápida ejecución. Es una técnica complementaria a la mamografía y especialmente útil en las mujeres jóvenes con mamas densas y para diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2014).



*Ilustración 4-4* Ecografía de mama.

**Fuente.** Askabide, 2012

### **PAAF (punción-aspiración con aguja fina) y BAG (biopsia con aguja gruesa).**

Se trata de obtener una muestra de células o de tejido mamario para su estudio al microscopio por un especialista en Anatomía Patológica. Son pruebas sencillas, que se realizan de forma ambulatoria. Con la BAG se obtiene un cilindro más o menos grueso de tejido por lo que permite realizar un diagnóstico definitivo de la lesión. (Asociación Española Contra el Cáncer, 2014)

### **Biopsia quirúrgica.**

Se trata de extirpar el nódulo o tejido sospechoso para su estudio anatomopatológico. En la actualidad se emplea cada vez con menos frecuencia gracias al desarrollo de la BAG, técnica mucho más sencilla que no precisa de ingreso ni de anestesia. Hoy sabemos que las células tumorales poseen diferentes características biológicas que determinan el subtipo de cáncer de mama y el tratamiento más indicado para cada caso. En la actualidad se estudia, de

manera sistemática, si las células tumorales presentan Receptores Hormonales (para estrógenos y para progesterona), expresión aumentada de la proteína HER2, así como otros parámetros de agresividad celular (capacidad de duplicarse con rapidez). (Asociación Española Contra el Cáncer, 2014)

### **Factores de riesgo del cáncer de mama**

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de que una persona desarrolle cáncer. Si bien los factores de riesgo con frecuencia influyen en el desarrollo del cáncer, la mayoría no provocan cáncer de forma directa. Algunas personas con varios factores de riesgo nunca desarrollan cáncer, mientras que otras personas sin factores de riesgo conocidos desarrollan cáncer.

Conocer los factores de riesgo y hablar con el médico al respecto puede ayudarlo a tomar decisiones más informadas sobre las opciones de estilo de vida y atención médica. La mayoría de los casos de cáncer de mama son esporádicos, lo que significa que se desarrollan a partir del daño a los genes de una persona que se produce por casualidad después del nacimiento. No hay riesgo de transmitir este gen a los hijos de la persona. (American Society of Clinical Oncology, ASCO, 2018)

Los casos de cáncer de mama hereditario son menos frecuentes, y representan entre el 5 % y el 10 % de los casos de cáncer. Los casos de cáncer de mama hereditario aparecen cuando se transmiten cambios genéticos, llamados mutaciones, dentro de una familia, del padre o la madre al hijo. Muchas de estas mutaciones se encuentran en los genes de supresión de tumores, tales como el BRCA1 o el BRCA2. Normalmente, estos genes evitan que las células crezcan fuera de control y se transformen en cáncer. Pero cuando dichas células presentan una mutación, pueden desarrollarse sin control. (ASCO,2018)

Al considerar el riesgo de desarrollar cáncer de mama, es importante recordar que la mayoría de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no presentan factores de riesgo evidentes ni antecedentes familiares de cáncer de mama. Múltiples factores de riesgo influyen en el desarrollo del cáncer de mama. Esto significa que todas las mujeres deben ser conscientes de los cambios en sus mamas. También deben hablar con sus médicos sobre la

posibilidad de someterse a exámenes de mama regulares realizados por un médico y a mamografías, que son una radiografía de la mama la cual, a menudo, puede detectar un tumor demasiado pequeño como para palpase. (ASCO, 2018)

Los siguientes factores según ASCO,2018 pueden elevar el riesgo de que una mujer desarrolle cáncer de mama:

Edad. El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta a medida que la mujer envejece y, en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla en mujeres de más de 50 años.

Antecedentes personales de cáncer de mama. Una mujer que ha tenido cáncer en una mama presenta un riesgo más elevado de presentar un nuevo cáncer en cualquiera de las mamas.

Antecedentes familiares de cáncer de mama. El cáncer de mama puede ser hereditario si su familia tiene una o más de las siguientes características:

Parientes de primer grado, como madres, hermanas e hijos, a quienes se les haya diagnosticado cáncer de mama o de ovarios, en especial antes de los 50 años. Si 2 parientes de primer grado desarrollaron cáncer de mama, el riesgo es de 5 veces el riesgo promedio.

Muchos parientes cercanos a quienes se les haya diagnosticado cáncer de mama o de ovarios, en especial antes de los 50 años. Los parientes cercanos incluyen abuelos, tíos y tías, sobrinos y sobrinas, nietos y primos.

Un integrante de la familia que haya desarrollado cáncer de mama en ambas mamas.

Un pariente hombre que haya desarrollado cáncer de mama. Es incierto cuánto aumenta el riesgo de una mujer de tener cáncer de mama cuando un hombre en la familia tiene cáncer de mama, a menos que se deba a una mutación hereditaria.

Si un hombre en su familia ha desarrollado cáncer de mama o una mujer ha desarrollado cáncer de mama de forma temprana o ha desarrollado cáncer de ovario, es

importante que hable con su médico. Esto podría ser un signo de que su familia porta una mutación hereditaria del gen del cáncer de mama, como BRCA1 o BRCA2. (ASCO,2018)

Al observar los antecedentes familiares, también es importante considerar el lado paterno de la familia. El lado paterno es igual de importante que el lado materno en la determinación del riesgo personal de desarrollar cáncer de mama. (ASCO,2018)

Riesgo hereditario/predisposición genética. Existen varios genes hereditarios vinculados con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como otros tipos de cáncer. Los genes BRCA1 o BRCA2 son las mutaciones conocidas más frecuentes. Las mutaciones de estos genes se vinculan con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario, así como otros tipos de cáncer. El riesgo de que un hombre desarrolle cáncer de mama (en inglés), así como el riesgo de que tenga cáncer de próstata, también aumenta si presenta mutaciones de estos genes. (ASCO,2018)

### **Fases del cáncer de mama (Estadios)**

Como en el resto de los tumores, todos los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad. Un cáncer de mama en estadio I es un cáncer de mama en una etapa inicial y un estadio IV es un cáncer de mama avanzado que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M). El estadio, por lo general, no se conoce hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares.

**Tabla 1.** Estadios del cáncer de mama.

<b>Estadio 0 o carcinoma in situ:</b>
<b>Carcinoma lobulillar in situ:</b> lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento del lobulillo. Raramente se convierte en cáncer invasor pero aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en la mama de la lesión como en la contralateral.
<b>Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal:</b> lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.
<b>Estadio I.</b>
El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.
<b>Estadio II. Incluye cualquiera de los siguientes:</b>
El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila.
El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar).
El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares
<b>Estadio III o localmente avanzado. A su vez se divide en:</b>
<b>Estadio IIIA.</b> Incluye los siguientes:
El tumor mide menos de 5cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable o a los ganglios situados detrás del esternón.
El tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a los ganglios situados detrás del esternón .
<b>Estadio IIIB.</b>
Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de mama.
<b>Estadio IIIC.</b> Es un tumor de cualquier tamaño con:
Afectación de más de 10 ganglios axilares.
Afectación de ganglios axilares y de ganglios situados detrás del esternón.
Afectación de ganglios situados por debajo o por encima de la clavícula.
<b>Estadio IV</b>
El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

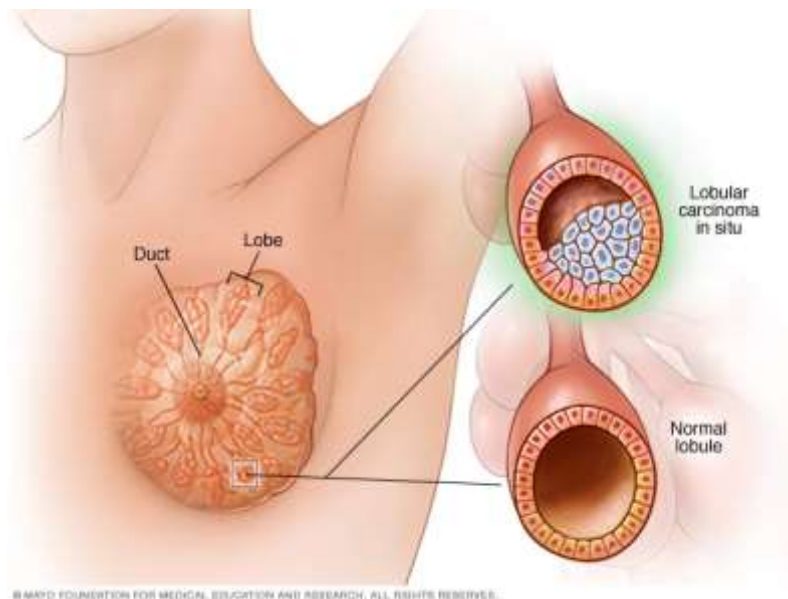
**Fuente.** Sociedad Española de Oncología Médica,2018.

El sistema AJCC más reciente, en vigor desde enero de 2018, incluye los sistemas de estadificación para determinar la etapa clínica y la etapa patológica en el cáncer de seno. La etapa patológica (también llamada la *etapa quirúrgica*), se determina mediante el examen del tejido extirpado durante una operación. A menudo, si no es posible realizar una cirugía de inmediato o en absoluto, en su lugar, al cáncer se le asignará una etapa clínica. Esto se basa en los resultados de un examen médico, biopsia, y estudios por imágenes. La etapa clínica se usa para ayudar a planear el tratamiento. A menudo, no obstante, el cáncer se ha propagado más que el estimado de la etapa clínica y puede que no proporcione un pronóstico del paciente tan preciso como la etapa patológica. (American Cancer Society, 2017).

## Tipos de cáncer de mama

### 1. Carcinoma in situ (estadio 0)

#### 1.1. *Carcinoma lobulillar in situ.*



**Ilustración 5-5 1**

**Fuente. Mayo Clinic, 2019.**

### *1.1.1. Definición.*

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas que afecta al lóbulo sin capacidad de infiltrar la membrana basal.

### *1.1.2. Diagnóstico.*

No suele manifestarse clínicamente ni tampoco desde el punto de vista radiológico, ya que la mamografía no cursa con microcalcificaciones. El CLIS se caracteriza por su alta frecuencia de multicentricidad (42- 86%) y bilateralidad (9- 69%). Al diagnosticarse un CLIS, ambas mamas tienen el mismo riesgo (15%) de desarrollar carcinoma infiltrante en 20-30 años, lo que supone un riesgo total del 30%. De este modo, se comporta más como un marcador de riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo que como una lesión premaligna en sí misma.

### *1.1.3. Tratamiento.*

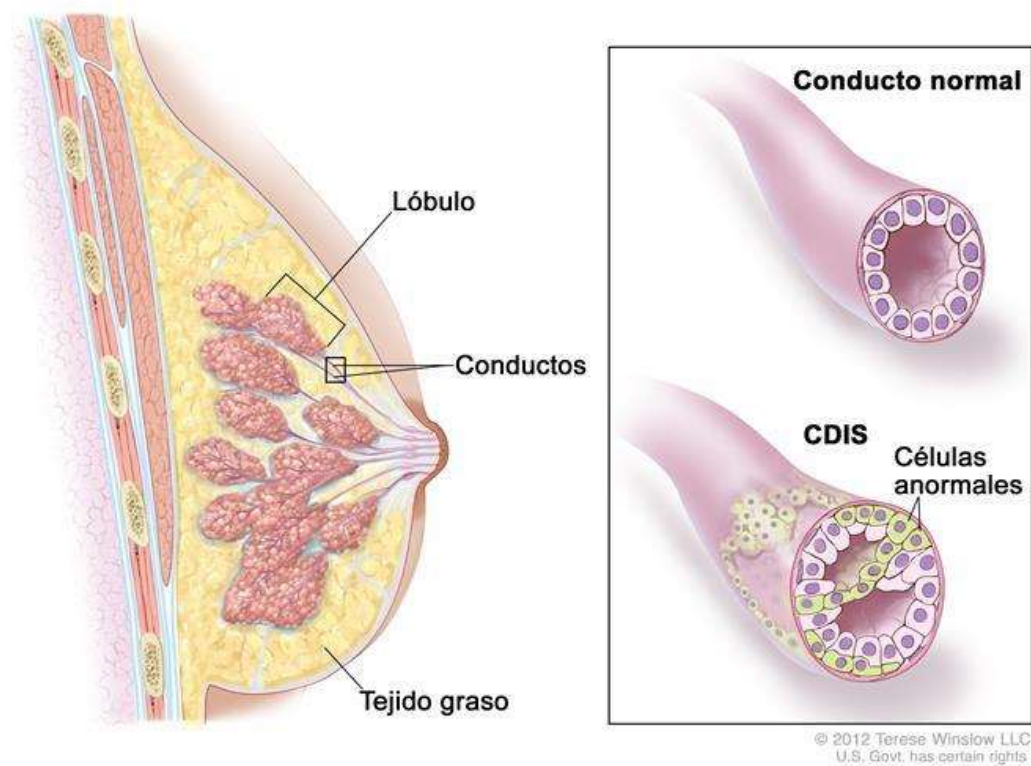
Después de la biopsia, no existe indicación de administrar tratamientos locales adicionales. La ampliación de márgenes, aún en presencia de afectación de estos, y la mastectomía unilateral no están indicadas, dada la tendencia a la multicentricidad y bilateralidad. Tampoco está indicada la linfadenectomía axilar ni la realización de técnica de ganglio centinela por la incapacidad de estos tumores de producir metástasis axilares. Se debe valorar la administración de tratamiento hormonal con tamoxifeno dada la disminución del 56% del riesgo de carcinoma infiltrante que presentaron las mujeres diagnosticadas de carcinoma lobulillar in situ randomizadas a recibir tratamiento con tamoxifeno dentro del estudio NSABP-1 (Fisher B, 2014). En algunos casos (en general mujeres con cancerofobia que no puedan asumir el riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante) se puede realizar una mastectomía simple profiláctica con reconstrucción inmediata.

### 1.1.4. Seguimiento.

Seguimiento El seguimiento del carcinoma lobulillar in situ incluye la exploración física cada 6-12 meses durante 5 años y posteriormente anual y la realización de mamografía bilateral anual.

### 1.2 Carcinoma ductal in situ.

#### Carcinoma ductal in situ (CDIS)



**Ilustración 6-6 1**

**Fuente.** Instituto Nacional de Cáncer, USA, 2012.

### *1.2.1. Definición.*

El carcinoma ductal in situ (CDIS) consiste en la proliferación de células epiteliales malignas, limitadas a los conductos y lobulillos mamarios sin sobrepasar la membrana basal. A partir de la utilización de la mamografía como método de screening, el diagnóstico de CDIS se ha incrementado en los últimos años, representando de un 20 a un 30% de todos los cánceres de mama detectados por mamografía y el 15% de todos los cánceres de mama diagnosticados en Estados Unidos. (Fisher B, 2014)

El CDIS es considerado una lesión precursora de carcinoma invasivo. Según las series, entre un 14% y un 60% de los carcinomas ductales in situ diagnosticados por mamografía y no tratados desarrollarán carcinoma invasor en la misma mama en un plazo de 10 años.

### *1.2.2. Diagnóstico.*

Aunque la forma de presentación más frecuente es como hallazgo asintomático de microcalcificaciones en una mamografía de screening, en ocasiones se diagnostica tras estudio histológico de una lesión palpable, como secreción patológica por el pezón o como enfermedad de Paget del pezón. Radiológicamente, el 90% de las pacientes con CDIS detectado por mamografía presentan microcalcificaciones. El resto presenta hallazgos mamográficos menos típicos como masas, nódulos y ductos prominentes. Desde el punto de vista del diagnóstico anatomopatológico, la PAAF sola no es suficiente para el diagnóstico de CDIS al no poder distinguir entre neoplasia invasiva e in situ, por lo que es necesaria la obtención de tejido mediante BAG o biopsia asistida por vacío (mamotomo). (Szabo BK,2009).

### *1.2.3. Tratamiento.*

Existe acuerdo generalizado en que el fin del tratamiento del CDIS es la conservación de la mama con un resultado estético óptimo y con el menor riesgo posible de futuras recurrencias de lesiones in situ o invasivas. Hay algunas mujeres para las que la mastectomía sigue siendo el tratamiento idóneo, pero en la mayoría de las mujeres con CDIS es apropiado el tratamiento conservador. Existe indicación de mastectomía:

1. En casos con áreas amplias de CDIS en los que no se puede conseguir un resultado oncológicamente aceptable sin comprometer gravemente la estética de la mama.

2. En pacientes con múltiples áreas de CDIS que no puedan ser abordadas con una sola incisión. En pacientes con contraindicación para la radioterapia. (Tabla 4).

**Tabla 2.** Contraindicaciones para la administración de radioterapia

Absolutas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo</li> <li>• Historia de radioterapia previa (incluida radioterapia en manto por linfoma de Hodgkin)</li> </ul>
Relativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades del colágeno (esclerodermia y lupus eritematoso sistémico)</li> <li>• Incapacidad para el decúbito</li> </ul>

En las pacientes sometidas a mastectomía por CDIS debe considerarse siempre la opción de reconstrucción mamaria, a ser posible de forma inmediata. Si la indicación es cirugía conservadora se valorará la presencia o no de multifocalidad dentro del mismo cuadrante. En el caso de no existir multifocalidad se realizará tumorectomía y si existiera se realizará cuadrantectomía. Respecto a los márgenes quirúrgicos en el tratamiento conservador, basándose en estudios que evalúan la supervivencia sin recurrencia local se consideran márgenes adecuados aquellos mayores de 10 mm. (Boyle P, 2012)

Silverstein, 2012, ha diseñado un índice pronóstico (USC/VNPI) basado en el tamaño de la lesión, la amplitud de los márgenes, la clasificación anatomopatológica y la edad de la paciente que sirve para decidir el tratamiento más adecuado del CDIS: escisión exclusivamente, escisión más radioterapia o mastectomía: Así, para pacientes con valores del índice de 4, 5 y 6 puede considerarse tratamiento solamente con escisión quirúrgica; las pacientes con valores de 7, 8 y 9 deben recibir radioterapia después de la extirpación de la lesión y en aquellas con USC/VNPI de 10, 11 y 12 debería considerarse realizar una

mastectomía. Ante unos márgenes quirúrgicos menores de 10 mm puede considerarse ampliar la tumorectomía siempre que los resultados estéticos lo permitan.

**Tabla 3.** Índice pronóstico de Van Nuys para carcinoma ductal in situ

<b>Puntuación</b>	1	2	3
<b>Tamaño</b>	≤ 15 mm	16-40 mm	> 41 mm
<b>Márgenes</b>	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
<b>Histología</b>	Bajo grado Sin necrosis	Bajo grado Sin necrosis	Alto grado Con/sin necrosis
<b>Edad</b>	≥ 60	40-60	≤ 60

**Fuente.** Silverstein, 2012.

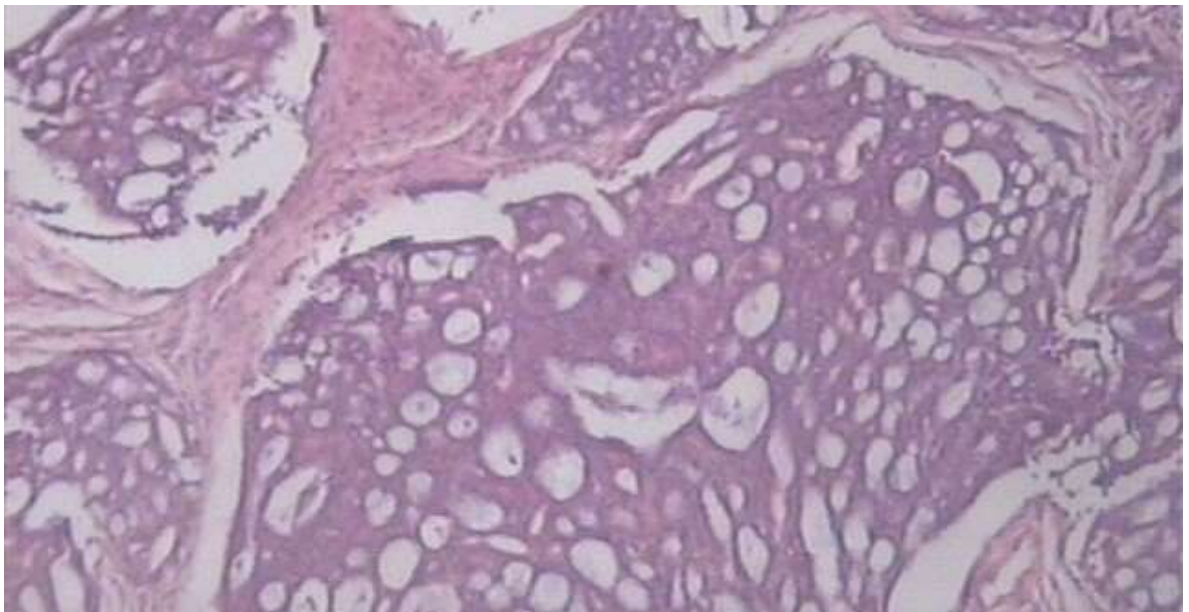
La incidencia de afectación axilar es menor del 1% (generalmente asociada a carcinoma micro invasor oculto) por lo que no se recomienda el vaciamiento ganglionar. Se puede valorar la realización de ganglio centinela en caso de realizarse mastectomía (ya que, de este modo, en el caso de encontrarse tumor infiltrante no sería posible la realización la localización del mismo) en tumores mayores de 5 cm y en aquellos con micro invasión sospechada o probada si se plantea cirugía conservadora. (Breast Imaging reporting and data system (BIRADS®), 2013).

La dosis de radioterapia recomendada es de 4500- 5000 cGy en fracciones de 180-200 cGy, recomendándose la sobreimpresión en el lecho tumoral sobre todo si los márgenes son escasos. Se recomienda tratamiento con tamoxifeno durante 5 años en aquellas con tumores con receptores hormonales positivos, ya que su administración ha demostrado reducir tanto el riesgo de cáncer de mama contralateral como las recidivas en la mama ipsolateral en aquellas tratadas con cirugía conservadora. (BIRADS®, 2013).

#### *1.2.4. Seguimiento.*

El seguimiento del carcinoma ductal in situ incluye la exploración física cada 6 meses durante 5 años y posteriormente anual y la realización de mamografía anual.

## **2. Carcinoma infiltrante.**



**Ilustración 7-7 1**

**Fuente.** Breast Cancer, 2018.

### **2.1. Tratamiento quirúrgico.**

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son tanto el control locoregional de la enfermedad como obtener información pronóstica que permita seleccionar el tratamiento complementario apropiado con la menor mutilación y secuelas estéticas posibles. Aunque durante décadas ha prevalecido el planteamiento Halstediano de control local y extirpación en bloque del proceso tumoral, a partir de los años 70, se

comenzó a considerar el cáncer de mama como un proceso sistémico, reduciéndose la agresividad de la cirugía. (BIRADS®, 2013).

Tanto los estudios europeos como americanos han demostrado supervivencias libres de enfermedad y supervivencia global idénticos cuando se compara cirugía conservadora y radioterapia con cirugías radicales con mejores resultados estéticos. Esto ha llevado a considerar la cirugía conservadora de mama, cuando es posible, la terapia local de elección en el cáncer de mama.

## ***2.2. Tratamiento hormonal.***

### ***a) Premenopáusicas***

El tratamiento hormonal de elección en mujeres premenopáusicas con RE positivos es la administración de tamoxifeno durante 5 años que ofrece una disminución del 32% en la mortalidad y del 45% en el riesgo de recaída (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG),2015). En mujeres con contraindicación para la administración de tamoxifeno una opción es la castración quirúrgica o radica o la administración de análogos de LHRH durante 2 años. A pesar de la falta de evidencia a favor de la combinación de tamoxifeno y ablación de la función ovárica, se puede valorar su administración en mujeres jóvenes (menores de 35 años) con riesgo intermedio/alto y en mujeres premenopáusicas de cualquier edad con riesgo alto, especialmente si no consiguen la amenorrea tras la quimioterapia.

### ***b) Postmenopáusicas***

El tratamiento hormonal adyuvante ofrece un beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama. Durante muchos años, la administración de tamoxifeno durante 5 años ha sido el tratamiento hormonal estándar en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. (EBCTCG,2015).

En diciembre del 2011, los resultados preliminares del estudio ATAC marcaron el comienzo de la aparición de los resultados de ensayos con inhibidores de aromatasa utilizados durante 5 años en lugar de tamoxifeno, tras 2-3 años de

tamoxifeno y durante 5 años tras finalizar 5 años de tratamiento con tamoxifeno. Los resultados de estos estudios confirman el beneficio de utilizar inhibidores de aromatasa en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas al incrementar el intervalo libre de enfermedad (no disponemos evidencia de aumento de supervivencia global). Sin embargo, desconocemos la secuencia más adecuada y la duración óptima del tratamiento. Esto hace que cualquiera de los inhibidores de aromatasa en los esquemas publicados pueda ser considerado una opción válida (Tabla 6).

**Tabla 4.** Ensayos randomizados con inhibidores de aromatasa en el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama

Ensayo	Diseño	N°	Mediana Seguimiento	Resultados
<b>43</b> ATAC	Tamoxifeno vs Anastrozol vs Tamoxifeno + Anastrozol durante 5 años	6 936	33.3	HR para recaída (A vs T) 0.82 (0.7-0.96; p=0.014)
<b>ITA44</b>	Tamoxifeno vs Anastrozol tras 2-3 años de Tamoxifeno	448	36	HR para recaída A vs T 0.35 0.18-0.68; p=0.001)
<b>IES45</b>	Tamoxifeno vs Exemestano tras 2-3 años de Tamoxifeno adyuvante hasta completar 5 años en pacientes sin	2 474	30 .6	HR para recaída (E vs T) 0.68 (0.56-0.82; de p= 0.00005)

	evidencia de enfermedad.			
<b>MA-1746</b>	Letrozol vs Placebo en pacientes tras 5 años de Tamoxifeno adyuvante sin evidencia de enfermedad			
<b>BIG 1-9847</b>	Letrozol (5 años) vs Tamoxifeno (5 años) vs Tamoxifeno (2 años) seguido de letrozol (3 años) vs Letrozol (2 años) seguido de tamoxifeno (3 años). Sólo datos de Letrozol vs Tamoxifeno	793 5	25 .8	HR para recaída (L vs T) 0.81; p < 0.01.

El tratamiento hormonal con tamoxifeno debe comenzarse después de finalizar la quimioterapia. Se desconoce si con los inhibidores de aromatasa ocurre lo mismo. No obstante, al igual que con el tamoxifeno, se recomienda administrarlos de manera secuencial con la quimioterapia. (Albain M, et al. 2012)

### ***2.1.1. Tratamiento con quimioterapia adyuvante.***

La administración de quimioterapia adyuvante sistémica ha demostrado una mejoría en la supervivencia global independientemente de la edad, afectación ganglionar y sensibilidad hormonal. De los estudios publicados con quimioterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. La administración de la poliquimioterapia es superior a la monoterapia.

2. Los resultados del último análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) confirman la superioridad de los regímenes con antraciclinas (FAC y FEC) sobre CMF, con una disminución del riesgo relativo de recaída y muerte por cáncer de mama del 11% y 16% respectivamente. Este beneficio, aunque significativo, es menor en mujeres mayores de 50 años, sin afectación ganglionar y con receptores hormonales negativos.

3. No existen estudios que comparen directamente las dos antraciclinas más utilizadas (epirubicina y doxorubicina). Sin embargo, en el análisis conjunto del EBCTCG de estudios que comparan esquemas con epirubicina o adriamicina con CMF, no parecen existir diferencias en función de la antraciclina utilizada.

4. En cuanto a la administración de regímenes con 2 o 3 fármacos, no existen comparaciones directas. No obstante, la administración de 4 ciclos de esquemas de tratamiento con dos fármacos incluyendo antraciclinas (AC/EC) es equivalente a la pauta de CMF en términos de supervivencia global y libre de enfermedad, mientras que pautas con 3 fármacos (FAC/FEC) administrados durante 6 ciclos han demostrado superioridad frente a CMF tanto en términos de supervivencia global como libre de enfermedad. (Brown AM et al, 2011).

5. No está establecida la dosis ni la duración óptima del tratamiento con antraciclinas. La administración de 6 ciclos del régimen FEC es superior a 3 ciclos. Sin embargo, no existen comparaciones directas con la administración de 4 ciclos. Igualmente, la administración de FEC utilizando dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina es superior a la administración de 50 mg/m<sup>2</sup>, pero se desconoce si dosis intermedias de epirubicina (75 mg/m<sup>2</sup>) ofrecerían resultados equivalentes. (Fumoleau P, et al, 2010).

6. Existe poca evidencia sobre el beneficio de la quimioterapia en pacientes mayores de 70 años, por lo que habría que individualizar su administración en pacientes ancianas.

7. La adición de taxanos (paclitaxel y docetaxel) en pacientes con ganglios positivos tanto de manera secuencial como concomitante ha demostrado aumento en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto al tratamiento con antraciclinas. Hasta la fecha no disponemos de datos que permitan demostrar la superioridad de un taxano sobre otro ni el beneficio de administrarlos de manera secuencial o concomitante. (Fumoleau P, et al, 2010).

8. La utilización de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama y sobreexpresión de c-erb-B2 de manera concurrente o secuencial con la quimioterapia ofrece un incremento significativo de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. (Fumoleau P, et al, 2010).

9. No existe evidencia de beneficio de las altas dosis de quimioterapia en el cáncer de mama. (Fumoleau P, et al, 2010).

En base a estos datos, se propone según el riesgo de recidiva los siguientes esquemas:

2.1.2. *Riesgo intermedio: Ganglios negativos***Tabla 5.** Esquemas propuestos según el riesgo de recidiva

<b>FEC 7559</b>	<b>FEC 10052</b>	<b>FAC50</b>	<b>AC49</b>
Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1.	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1.	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1
Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup> día 1	Epirubicina 100 mg/m <sup>2</sup> día 1.	Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1
5 Fluorouracilo 600 mg/m <sup>2</sup> día 1	5 Fluorouracilo 100 mg/m <sup>2</sup> día 1	5 Fluorouracilo 100 mg/m <sup>2</sup> día 1	Repetir cada 21 días
Repetir cada 21 días	Repetir cada 21 días	Repetir cada 21 días	

Fuente. **Propia, tomada de (Fumoleau P, et al, 2010).**

Se recomienda la administración de quimioterapia con antraciclinas durante al menos 4 ciclos.

En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-B2 administrar trastuzumab:

**Tabla 6.** Esquemas propuestos según el riesgo de recidiva

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel trisemanal 4→Trastuzumab semanal x 4056	AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel semanal x 12→Trastuzumab semanal x 4056	AC x 4 → Docetaxel trisemanal x 4 + Trastuzumab semanal x 12→Trastuzumab trisemanal hasta completar un año	Docetaxel trisemanal x 6 + Carboplatino trisemanal x 6 + Trastuzumab semanal x 18 →Trastuzumab trisemanal hasta completar un año	*CMF49
Adriamicina 60 mg/m2 día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 175 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg	Adriamicina 60 mg/m2 día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 80 mg/m2 día 1 Repetir semanalmente durante 12 semanas Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg	Adriamicina 60 mg/m2 día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Docetaxel 100 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la	Docetaxel 75 mg/m2 día 1 Carboplatino AUC 6 día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel y carboplatino → Trastuzumab 6	Ciclofosfamida 600 mg/m2 días 1 y 8 Metotrexate 40 mg/m2 días 1 y 8 5 Fluorouracilo 600 mg/m2 días 1 y 8 Repetir cada 28 días

Repetir semanalmente durante 52 semanas.	Repetir semanalmente durante 52 semanas.	administración de docetaxel → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año.	mg/kg cada 21 días hasta completar un año	
--	--	---	---	--

\*En mujeres con contraindicación para recibir antraciclinas o negativa a la alopecia se pueden administrar 6 ciclos de CMF.

**Fuente.** Propia, modificada de (Fumoleau P, et al, 2010).

**b) Tabla 7.** Riesgo intermedio: Ganglios positivos Se recomienda administrar quimioterapia con antraciclinas y taxanos.

AC x 4 → Paclitaxel x 455	TAC 53	FEC 100 x 3 → Docetaxel x 354	FEC 100 x 4 → Paclitaxel x 860	AC x 4 → Paclitaxel x 461
Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Se recomienda soporte con filgrastim y profilaxis	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Epirubicina 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Epirubicina 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 7 días	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 14 días Administrar filgrastim .5mcg/kg/ días 3-10 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 14 días

	Antibiótica con quinolonas. Repetir cada 21 días			Administrar filgrastim 5mcg/kg/ días 3-10
--	--	--	--	--

Como alternativa, se pueden utilizar esquemas de poliquimioterapia con antraciclinas como en pacientes sin afectación ganglionar. (Tabla 7)

**Fuente.** Propia, modificada de (Fumoleau P, et al, 2010).

En mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-B2 administrar trastuzumab.

**Tabla 8.** Esquema alternativo de poliquimioterapia con antraciclinas.

<b>AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel trisemanal x 4→Trastuzumab semanal x 4056</b>	<b>AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel semanal x 12→Trastuzumab semanal x 4056</b>	<b>AC x 4 → Docetaxel trisemanal x 4 + Trastuzumab semanal x 12→Trastuzumab trisemanal hasta completar un año</b>	<b>Docetaxel trisemanal x 6 + Carboplatino trisemanal x 6 + Trastuzumab semanal x 18 →Trastuzumab trisemanal hasta completar un año</b>
Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir semanalmente	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Carboplatino AUC 6 día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2

Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg Repetir semanalmente durante 52 semanas.	durante 12 semanas Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg Repetir semanalmente durante 52 semanas.	Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año.	mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel y carboplatino → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año.
---	--	---	---

Fuente. **Propia, modificada de (Fumoleau P, et al, 2010).**

2.1.3. *Riesgo alto. Se recomienda administrar quimioterapia con antraciclinas y taxanos.*

**Tabla 9.** Quimioterapia con antraciclinas y taxanos.

<b>AC x 4 → Paclitaxel x 455</b>	<b>TAC</b>	<b>FEC 100 x 3 → Docetaxel x 354</b>	<b>FEC 100 x 4 → Paclitaxel x 860</b>	<b>AC x 4 → Paclitaxel x 461</b>
Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1
Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1	Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1	100 mg/m <sup>2</sup> día 1	100 mg/m <sup>2</sup> día 1	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1
1 Repetir cada 21 días	1	5 Fluorouracilo 100 mg/m <sup>2</sup> día 1	5 Fluorouracilo 100 mg/m <sup>2</sup> día 1	1 Repetir cada 14 días
	Ciclofosfamida	Repetir cada 21	Repetir cada 21	

Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días.	da 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Se recomienda soporte con filgastrim y profilaxis Antibiótica con quinolonas. Repetir cada 21 días.	días Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días.	días Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 7 días.	Administrar filgastrim 5mcg/kg/ días 3-10 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 14 días Administrar filgastrim 5mcg/kg/ días 3-10.
---	--	---	---	---

Fuente. **Propia, modificada de (Fumoleau P, et al, 2010).**

**Tabla 10.** Esquema en mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-B2 (se administra trastuzumab)

AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel trisemanal x 4 →Trastuzumab semanal x 4056	AC x 4 → Trastuzumab semanal x 12 +Paclitaxel trisemanal x 12 →Trastuzumab semanal x 4056	AC x 4 → Docetaxel trisemanal x 4 + Trastuzumab semanal x 12 →Trastuzumab trisemanal hasta completar un año	Docetaxel trisemanal x 6 + Carboplatino trisemanal x 6 + Trastuzumab semanal x 18 →Trastuzumab trisemanal hasta completar un año
Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Carboplatino AUC 6

mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 175 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg Repetir semanalmente durante 52 semanas.	mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 80 mg/m2 día 1 Repetir semanalmente durante 12 semanas Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg Repetir semanalmente durante 52 semanas.	mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Docetaxel 100 mg/m2 día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año.	día 1 Repetir cada 21 días Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg x 12 semanas durante la administración de docetaxel y carboplatino → Trastuzumab 6 mg/kg cada 21 días hasta completar un año.
--	--	---	--

**Fuente.** Propia, modificada de (Fumoleau P, et al, 2010).

#### ***2.1.4. Tratamiento sistémico: estadios localmente avanzados.***

Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado representan menos del 10% de todos los casos nuevos de cáncer de mama. Este subgrupo de pacientes incluye enfermas de características muy diversas, algunas de las cuales presentan tumores grandes, pero técnicamente operables (T3 N1) y otras con tumores inoperables (T4 N2-3). En estas pacientes, tras la administración del tratamiento sistémico primario hasta alcanzar la máxima respuesta, se realizará una valoración clínica y radiológica. En función de la respuesta, tamaño y localización del tumor, edad de la paciente y comorbilidad asociada se decidirá el tipo de tratamiento quirúrgico (mastectomía ó cirugía conservadora).

### ***2.1.5. Tratamiento sistémico primario con quimioterapia***

La definición de tratamiento sistémico primario se prefiere actualmente a los términos de tratamiento neoadyuvante, preoperatorio o de inducción. Dado que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica, en los últimos años está aumentando la tendencia a administrar tratamiento sistémico previo al tratamiento locorregional. De los estudios publicados basados en tratamiento sistémico primario en estadios II, IIIA y IIIB se pueden extraer las siguientes conclusiones (Kaufmann M, Mickwitz G, Smith R, et al, 2003):

1. El tratamiento sistémico primario permite incrementar el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador.
2. No existen diferencias entre la quimioterapia primaria y quimioterapia adyuvante en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
3. El número de ganglios axilares metastáticos es inferior en pacientes que reciben quimioterapia primaria respecto a las que son operadas de inicio.
4. La respuesta al tratamiento sistémico primario es un factor pronóstico, presentando mejor supervivencia aquellas que alcanzan respuesta completa patológica.
5. A diferencia del tratamiento adyuvante, el tratamiento sistémico primario permite valorar la sensibilidad a los fármacos utilizados, lo que pudiera ser de utilidad en el futuro para escoger el tratamiento individual de cada paciente.

El tratamiento habitualmente utilizado ha sido el uso de poliquimioterapia inicial con combinaciones de antraciclinas hasta alcanzar la máxima respuesta, seguido de un tratamiento local (cirugía y radioterapia). Durante los últimos años se han publicado estudios utilizando taxanos en combinación con antraciclinas o de manera secuencial que han demostrado un incremento en el porcentaje de respuestas patológicas, pero con resultados contradictorios en cuanto a incremento de supervivencia libre de recidiva. (Smith IC, et al, 2012). No obstante, dado el beneficio de la utilización de taxanos en estadios iniciales y el mayor número de respuestas completas patológicas obtenidas, su utilización parece una alternativa razonable.

En tumores con sobreexpresión de c-erb-B2, la administración de trastuzumab en combinación con epirubicina y paclitaxel consigue un porcentaje de respuestas completas patológicas del 66.7%, resultado significativamente superior al obtenido por la misma combinación de fármacos sin trastuzumab (25%) (Francis D, 2015). La evaluación de la respuesta se hará preferiblemente con Resonancia de la mama.

**Tabla 11.** Esquemas con antraciclinas + paclitaxel

<b>AP x 4 → CMF x 467</b>	<b>AC x 4 → Paclitaxel semanal x 12</b>	<b>AC x 4 → Paclitaxel trisemanal x 468</b>	<b>Paclitaxel semanal x 12 → FAC x 469</b>
Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Metotrexate 40 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 5 Fluorouracilo 600 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir cada 28 días.	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir semanalmente durante 12 semanas Trastuzumab 4mg/kg (dosis carga) → Trastuzumab 2 mg/kg Repetir semanalmente durante 52 semanas.	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días.	Paclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> Administrar semanalmente durante 12 semanas Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 5 Fluorouracilo 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días.

**Fuente.** Propia, modificado de (Francis D, 2015).

**Tabla 12.** Esquemas con antraciclinas + docetaxel

<b>AC x 4 →</b>			<b>ET x 671</b>		<b>AT x 672</b>	
<b>Docetaxel x 470</b>						
Adriamicina	60		<b>Epirubicina</b>	<b>75</b>	<b>Adriamicina</b>	<b>50</b>
mg/m2	día	1	<b>mg/m2 día 1.</b>		<b>mg/m2 día 1.</b>	
Ciclofosfamida	600		<b>Docetaxel</b>	<b>75</b>	<b>Docetaxel</b>	<b>75</b>
mg/m2	día 1	Repetir cada	<b>mg/m2 día 1</b>	<b>Repetir</b>	<b>mg/m2 día 1</b>	<b>Repetir</b>
		21 días.	<b>cada 21 días.</b>		<b>cada 21 días</b>	
Docetaxel	100					
mg/m2	día 1	Repetir cada				
		21 días.				

**Fuente.** Propia, modificado de (Francis D, 2015).

**Tabla 13.** Esquemas en mujeres con cáncer de mama con sobreexpresión de c-erb-2 (se administra trastuzumab)

<b>AC x 4 → Trastuzumab</b>		<b>AT x 3 → Paclitaxel x 4 →</b>	
<b>semanal x 12 +Paclitaxel semanal x 12 CMF x 3 (Esquema NOAH).</b>			
<b>→ Trastuzumab semanal x 4056.</b>			
Adriamicina	60 mg/m2	día 1	Adriamicina 60 mg / m2 día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m2	día 1	Paclitaxel 150 mg / m2 día 1
		Repetir cada 21 días.	Seguido de:
Paclitaxel	80 mg/m2	día 1	Paclitaxel 175 mg / m2 / 21 días
Repetir	semanalmente	durante 12	x 4 ciclos Seguido de Ciclofosfamida
		semanas.	600 mg/m2 días 1 y 8 Metotrexate 40
		Trastuzumab 4mg/kg (dosis	mg/m2 días 1 y 8
		carga) → Trastuzumab 2 mg/kg	
		Repetir	5 Fluorouracilo 600 mg/m2 días
		semanalmente	1 y 8 Repetir cada 28 días x 3
		durante 52 semanas.	

**Fuente.** Propia, modificado de (Francis D, 2015).

### ***2.1.6. Tratamiento sistémico primario hormonal***

A pesar de que la mayoría de los estudios utilizando tratamiento sistémico primario se han realizado con quimioterapia, el tratamiento hormonal puede ser una opción válida en mujeres postmenopáusicas con positividad para los receptores hormonales. El tratamiento hormonal ofrece como ventajas sobre la quimioterapia la posibilidad de mantener el tratamiento durante el periodo quirúrgico, permite tratar pacientes no subsidiarias de quimioterapia por edad o comorbilidad, así como seleccionar el tratamiento adyuvante más adecuado en función de la respuesta.

El letrozol, administrado en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos produce un porcentaje de respuestas (RC + RP) del 55%, permitiendo cirugía conservadora en un 70% de pacientes consideradas candidatas a mastectomía de inicio (Eiermann W). Recientemente, un estudio en pacientes postmenopáusicas con receptores estrogénicos positivos randomizó a recibir quimioterapia neoadyuvante con adriamicina y paclitaxel, anastrozol o exemestano.

Se observó equivalencia tanto en respuestas objetivas (76%, 76% y 81%, respectivamente), como en porcentajes de cirugía conservadoras (24%, 30% y 34%, respectivamente), con supervivencias libre de enfermedad a 3 años equivalentes (Semiglazov VF, 2014). De este modo, el tratamiento hormonal neoadyuvante con inhibidores de aromatasa es una opción válida en mujeres postmenopáusicas con tumores con RE y RP positivos, especialmente en mujeres ancianas, con contraindicación para recibir quimioterapia o rechazo a la misma. El tratamiento se mantendrá al menos 12- 16 semanas, con valoración clínica mensual.

## **3. Tratamiento sistémico: estadios avanzados recurrentes.**

### **3.1. Recidiva local.**

La recidiva local es la reaparición del tumor en el territorio tratado previamente con cirugía (conservadora o radical) con o sin radioterapia previa. La recurrencia local debe ser

documentada histológicamente y en caso de aparecer tras cirugía conservadora distinguirla de un segundo tumor primario. Al igual que en el diagnóstico inicial se debe realizar un estudio de extensión completo para descartar afectación a distancia, lo que contraindicaría en principio un tratamiento local de la recidiva.

#### ***a) Recurrencia local tras tratamiento conservador***

El tratamiento más habitual es la mastectomía. No obstante, en casos seleccionados se puede plantear una nueva tumorectomía y valoración de reirradiación. En caso de recidiva local de gran tamaño, de rápido crecimiento es recomendable el inicio de tratamiento sistémico y en caso de respuesta plantear una posterior cirugía radical (Suzuki H, 2013).

#### ***b) Recurrencia local tras mastectomía***

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, siempre que el tamaño de la lesión lo permita. Posteriormente, si no ha recibido radioterapia, se debe plantear irradiación del lecho quirúrgico y de las cadenas ganglionares. En caso de existir una recurrencia difusa en el lecho de la mastectomía, se recomienda iniciar tratamiento sistémico. (Suzuki H, 2013).

### **3.2. Recidiva locoregional.**

Es la reaparición de la neoplasia en los ganglios de la axila, supraclavicular y mamaria interna. Es recomendable la confirmación histológica y al igual que en las recidivas locales, realizar un estudio de extensión para descartar afectación a distancia. Esta situación es de pronóstico más ominoso que las recidivas locales, aunque algunas pacientes (especialmente las N0 al diagnóstico) pueden tener una excelente evolución con tratamiento local de rescate. Si la recidiva axilar es abordable quirúrgicamente, se realizará la extirpación quirúrgica, seguida de radioterapia axilar y supraclavicular en caso de no haberse administrado radioterapia previamente; en caso de radioterapia previa se debe valorar la posibilidad de reirradiación, sobre todo si el intervalo libre de recidiva tras la misma ha sido prolongado (Perez CA, Kuske RE, et al., 2011).

En caso de recidivas axilares no abordables con cirugía se recomienda tratamiento sistémico y posterior valoración en función de la respuesta de cirugía de rescate. Aunque no

está definido el papel de un tratamiento sistémico con hormonoterapia y/o quimioterapia “adyuvante” tras la resección completa de una recidiva locoregional se debe valorar su administración.

### **3.3. Recidiva sistémica**

En la gran mayoría de los casos, el tratamiento del cáncer de mama diseminado/recurrente tiene una finalidad paliativa, siendo sus objetivos la eliminación de los síntomas con la menor toxicidad posible y el incremento de la supervivencia. El cáncer de mama es una entidad muy heterogénea en la que se combinan múltiples factores, por lo que debe de considerarse a cada paciente de manera individual para seleccionar el mejor tratamiento en cada caso. (Perez CA, Kuske RE, et al., 2011). En cualquier caso, se trata de un tratamiento multidisciplinario, basado fundamentalmente en la quimioterapia, hormonoterapia y en los nuevos agentes biológicos, que en combinación con la cirugía y la radioterapia contribuyen a conseguir un adecuado control de los síntomas y aumento de supervivencia.

#### ***a) Elección del tratamiento sistémico***

Una vez detectada la presencia de metástasis se debe realizar una evaluación clínica completa, realizar estudio de imagen (preferiblemente con TC y gammagrafía ósea) para determinar la localización y extensión de la enfermedad, determinar los factores pronósticos tumorales (receptores hormonales y c-erb-B2) en la biopsia al diagnóstico y si es posible en las localizaciones a la recaída. En función de estos factores (receptores hormonales y c-erb-B2, extensión y localización de las metástasis, intervalo libre de enfermedad y edad de la paciente) se clasifica a las pacientes en grupos de riesgo (Tabla 14). En casos de sobreexpresión de c-erb-B2 1+ , 2+ y 3+ por inmunohistoquímica se deberá realizar FISH.

**Tabla 14.** Categoría de riesgo en mujeres con cáncer de mama metastático

	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
<b>Presencia de receptores hormonales</b>	Si	No
<b>Sobreexpresión de HER-2 neu</b>	No	Si
<b>Intervalo libre de enfermedad</b>	Mayor de 2 años	Menor de 2 años
<b>Número de metástasis</b>	Bajo	Alto
<b>Localización de las metástasis</b>	Hueso, partes blandas	Visceral
<b>Afectación de órganos vitales</b>	No	Si

**Fuente.** (Perez CA, Kuske RE, et al., 2011).

### ***b) Tratamiento hormonal***

Las mujeres con criterios de bajo riesgo son candidatas a un tratamiento hormonal, dada la baja toxicidad y elevada probabilidad de respuesta, a menudo de larga duración. La respuesta a una primera manipulación hormonal tiene un importante valor predictivo de respuesta a sucesivas líneas hormonales, de manera que aquellas enfermas que responden a una primera línea tienen muchas posibilidades de responder a una segunda e incluso a una tercera manipulación hormonal, mientras que aquellas que no responden a la primera es poco probable que respondan a líneas sucesivas.

Al igual que en adyuvancia se distinguirá entre mujeres pre y postmenopáusicas.

### *1. Tratamiento hormonal en mujeres premenopáusicas*

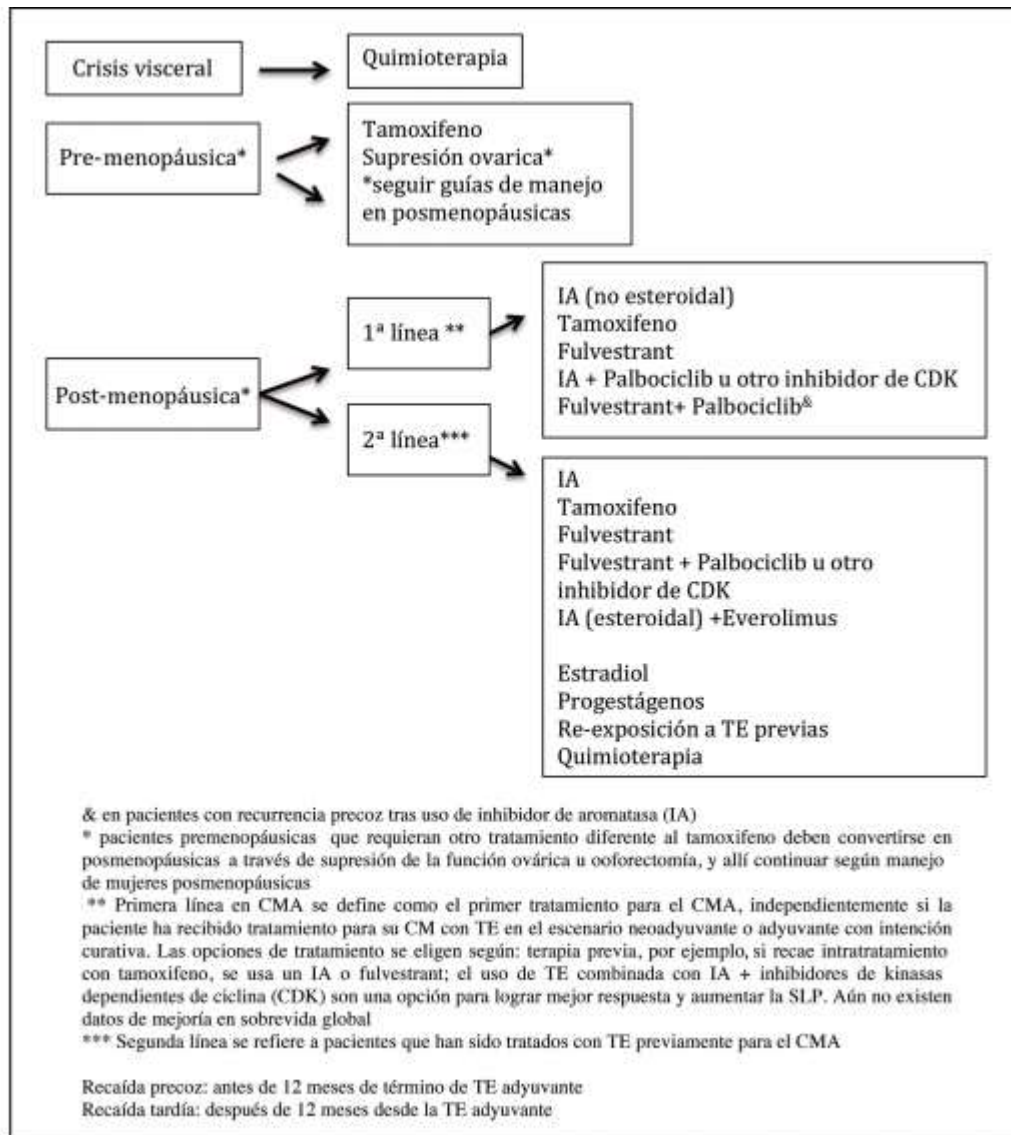
Los resultados conseguidos con tamoxifeno y ablación ovárica (quirúrgica, radioterápica o farmacológica) en primera línea de tratamiento hormonal son equivalentes con porcentajes de respuesta entorno al 25%. La combinación de ambos tratamientos es superior en respuestas globales y supervivencia por lo que se puede considerar la primera línea de tratamiento en mujeres que no hayan recibido tamoxifeno o que no lo hayan recibido durante el último año. Dados los resultados obtenidos por los inhibidores de aromatasa en mujeres postmenopáusicas, se ha investigado su papel en mujeres premenopáusicas asociados a ablación ovárica. A pesar de su menor experiencia de uso, podría ser una opción a en mujeres con contraindicación para recibir tamoxifeno y tras progresión al mismo. (Prowell TM, 2004).

### *2. Tratamiento hormonal en mujeres postmenopáusicas*

Los inhibidores de aromatasa (no esteroideos: anastrozol y letrozol; esteroideos: exemestano) son considerados el tratamiento de primera línea en cáncer de mama avanzado. Los tres fármacos han demostrado una mayor actividad que el tamoxifeno, tanto en respuesta global, como beneficio clínico, tiempo hasta la progresión y perfil de toxicidad (Bonnetere J, Robertson J, Thurlimann B, et al.,2010).

No se dispone de resultados de estudios comparativos entre los distintos inhibidores de aromatasa para considerar alguno de primera elección. En caso de progresión al utilizar un inhibidor de aromatasa, se puede utilizar un inhibidor de aromatasa de otra clase (esteroideo si previamente se utilizó un no esteroideo y viceversa) o administrar tratamiento con un antiestrógeno puro (fulvestrant) (Osborne CK, 2010).

**Ilustración 4.** Algoritmo de manejo para pacientes con cáncer de mama avanzado (CMA) receptores de estrógenos positivo (RE+).



### Ilustración 8-8 1

**Fuente.** (Osborne CK, 2010).

### *c) Tratamiento con quimioterapia*

Las mujeres con enfermedad de alto riesgo deben recibir tratamiento con quimioterapia. No existe una evidencia firme para recomendar una poliquimioterapia de inicio frente a un tratamiento secuencial con diferentes agentes en monoterapia, ya que, aunque el tratamiento combinado ha demostrado un incremento en el porcentaje de respuestas (con mayor toxicidad), no existe un claro beneficio en supervivencia frente a un tratamiento con los mismos fármacos de manera secuencial.

No obstante, en determinadas circunstancias, con enfermedad muy agresiva, la poliquimioterapia puede conseguir una respuesta más rápida y un mejor control sintomático. La elección de los fármacos dependerá de su perfil de toxicidad, de la situación de la paciente y del esquema utilizado en adyuvancia. En pacientes que hayan recibido antraciclinas en adyuvancia, se recomienda la utilización de taxanos, solos o en combinación. (Brandi M, 2004)

En caso de no haberlas recibido, tanto los taxanos como las antraciclinas, en monoterapia o en combinación son opciones válidas. La capecitabina, gemcitabina y la vinorelbina son opciones adecuadas en segunda y sucesivas líneas en monoterapia, asociadas a antraciclinas y taxanos o asociadas entre ellas. Las pacientes con cáncer de mama metastático y sobreexpresión de HER2/neu se benefician de un tratamiento con trastuzumab, bien en monoterapia o en combinación.

El trastuzumab asociado a taxanos (en monoterapia o asociados a sales de platino), vinorelbina, gemcitabina, ha demostrado un incremento en porcentaje de respuestas, tiempo hasta la progresión, y en algún caso, mayor supervivencia. Las antraciclinas asociadas a trastuzumab ocasionan una cardiotoxicidad significativa por lo que salvo el caso de las antraciclinas liposomales no se recomienda su utilización fuera de ensayos clínicos. (Brandi M, 2004)

**Tabla 15.** Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de mama metastático (Regímenes con antraciclinas).

Monoterapia	FEC 75/10052	F AC85	EC83	AC49	AT85
Adriamicina 60-75 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21 días	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1	Ciclofosfamida 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	Epirubicina 90 mg/m <sup>2</sup> día 1	Adriamicina 60 mg/m <sup>2</sup> día 1	Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días
Epirubicina 75-100 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21 días	Epirubicina 75-100 mg/m <sup>2</sup> día 1 5	Adriamicina 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 5	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> día 1	
Doxorubicina liposomal pegilada 40-50 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 28 días	Fluorouracilo 600 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días	Fluorouracilo 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 21 días	Repetir cada 21 días	Repetir cada 21 días	
Poliquimioterapia					

Fuente. (Brandi M, 2004)

**Tabla 16.** Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de mama metastático (Regímenes con Taxanos)

Monoterapia	Monoterapia
Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21 días Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21 días	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Gemcitabina 1200 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir cada 21 días
Paclitaxel 80-100 mg/m <sup>2</sup> semanal Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> semanal	Docetaxel 80 mg/m <sup>2</sup> día 1 Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir cada 21 días
<b>Poliquimioterapia</b> Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> /12 h x 14 días Repetir cada 21 días	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir cada 21 días
Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> día 1 Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h x 14 días Repetir cada 21 días	Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir cada 21 días
Paclitaxel 150 mg/m <sup>2</sup> día 1 Gemcitabina 2500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir cada 14 días	

**Fuente.** (Marty M, 2005)

**Tabla 17.** Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de mama metastático (Regímenes con nuevos fármacos)

Monoterapia	Combinación
Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> /12 h x 14 días cada 21 días Vinorelbina 25-30 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días.	Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Gemcitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir cada 21 días.
Gemcitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días.	Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h x 14 días Repetir cada 21 días.

**Fuente.** (Marty M, 2005)

**Tabla 18.** Esquemas utilizados en el cáncer de mama metastático HER2/neu positivo

Monoterapia	Combinación
Paclitaxel 80-100 mg/m <sup>2</sup> semanal Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> semanal	Carboplatino AUC 2 semanal + Paclitaxel 60 mg/m <sup>2</sup> semanal.
Vinorelbina 25-30 mg/m <sup>2</sup> semanal	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días + Carboplatino AUC 6 cada 21 días.
Capecitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> cada 12 horas vo x 14 días cada 21 días.	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días + Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> .
Gemcitabina 1200 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días.	

**Fuente.** (Rosen PP,2004)

#### *d) Tratamientos complementarios*

Independientemente de los tratamientos sistémicos, los tratamientos locales, especialmente la radioterapia tiene un papel importante, especialmente en el tratamiento de metástasis cerebrales, coroides, compresión medular, plexopatías por infiltración tumoral,

metástasis líticas dolorosas o con riesgo de fractura en las que hay que considerar el tratamiento con radioterapia antes que el tratamiento sistémico. En casos seleccionados, la cirugía debe ser valorada (pleurodesis en derrames pleurales recidivantes, toracotomía en resección de metástasis pulmonar única, mastectomía de limpieza en tumores ulcerados y cirugía ortopédica en casos de fracturas patológica).

Los bisfosfonatos (ácido zoledrónico), además de su papel en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, han demostrado reducir el dolor óseo, la incidencia de complicaciones óseas y mejora la supervivencia libre de progresión ósea por lo que están indicados en mujeres con afectación ósea por cáncer de mama, esperanza de vida superior a 3 meses y creatinina < 3 mg/dl. (Osborne CK, 2010)

## **Terapia Farmacológica Oral en Costa Rica**

### **1. Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE)**

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, llamados MSRE, bloquean los efectos del estrógeno en el tejido mamario. Los MSRE funcionan uniéndose a los receptores de estrógeno en las células de la mama. Si un MSRE se une al receptor del estrógeno, no hay espacio suficiente para que el estrógeno se acople a la célula. Si el estrógeno no está unido a la célula de la mama, la célula no recibe las señales del estrógeno que le indican que debe crecer y multiplicarse. (Breast Cancer, 2012)

Las células de otros tejidos del cuerpo, como los huesos y el útero, también tienen receptores de estrógeno. Sin embargo, cada receptor de estrógeno tiene una estructura ligeramente distinta, según el tipo de célula en que se encuentra. Por lo tanto, los receptores de estrógeno de las células de las mamas son diferentes de los receptores de estrógeno de las células de los huesos, y estos dos receptores de estrógeno son diferentes de los receptores de estrógeno del útero. Como su nombre lo indica, los MSRE son "selectivos", lo cual significa que un MSRE que bloquea la acción del estrógeno en las células de las mamas puede activar

la acción del estrógeno en otras células, como las células de los huesos, del hígado y del útero. (Breast Cancer, 2012)

### **1.1. Beneficios de los MSRE.**

Dado que el tamoxifeno es el MSRE que se utiliza con más frecuencia, en la mayoría de los estudios que comparan los MSRE con los inhibidores de la aromatasa se ha analizado el tamoxifeno frente a los inhibidores de la aromatasa. En varios estudios se ha comparado el tamoxifeno con los inhibidores de la aromatasa para determinar qué tipo de medicamento es el más eficaz para tratar a mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama con receptores de hormonas positivos en estadio temprano. (Breastcancer, 2019)

Un inhibidor de la aromatasa es el mejor tipo de hormonoterapia para comenzar en el caso de mujeres postmenopáusicas. En el tratamiento del cáncer de mama de estadio temprano con receptores de hormonas positivos, los inhibidores de la aromatasa brindan más beneficios y menor cantidad de efectos secundarios graves en comparación con la administración de tamoxifeno. (Breastcancer, 2019)

El cambio a un inhibidor de la aromatasa después de recibir tamoxifeno durante 2 a 3 años (para un total de 5 años de hormonoterapia) ofrece más beneficios que la administración de tamoxifeno durante 5 años. La administración de un inhibidor de la aromatasa durante 5 años, después de haber tomado tamoxifeno durante 5 años, reduce aún más el riesgo de recurrencia del cáncer en comparación con la interrupción del tratamiento después de haber recibido tamoxifeno. (Breastcancer, 2019)

La administración de un inhibidor de la aromatasa durante 5 años, después de haber tomado tamoxifeno durante 5 años, reduce aún más el riesgo de recurrencia del cáncer en comparación con la interrupción del tratamiento después de haber recibido tamoxifeno. En el caso de las mujeres premenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama de receptores de hormonas positivos, el MSRE tamoxifeno es el tratamiento de hormonoterapia estándar. (Breastcancer, 2019)

### **1.1.2. Tamoxifeno.**

Se sintetizó en la década de 1960, cuando se reconoció su efecto antiproliferativo sobre el tejido mamario. Sobresalen sus acciones estrogénicas en el hueso, los lípidos séricos y el endometrio. Recientemente se comenzó a entender cómo este medicamento puede modificar la expresión genética de acuerdo con un tejido en particular y, así, aparecieron los SERMs, de los cuales el tamoxifeno es el prototipo. (Vessieres A, et al, 2011).

El tamoxifeno es un SERM derivado del trifeniletileno, aprobado en 1977 por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), como tratamiento contra el cáncer de mama avanzado. Este fármaco compite con los estrógenos por la unión al receptor, aunque la afinidad de ellos es mayor, unas 100 a 1000 veces; por lo tanto, el tamoxifeno debe coexistir en los tejidos en concentraciones superiores a los estrógenos.

Sus principales metabolitos son el Nesmetiltamoxifeno y el trans-4-hidroxitamoxifeno, que poseen afinidad por los receptores estrogénicos más parecida al 17 $\beta$ -estradiol. Su vida media prolongada alcanza valores terapéuticos en varias semanas a la dosis de 20 mg al día y persiste en los tejidos durante varios meses después de discontinuar el tratamiento. (Speroff L, et al, 2010)

El complejo tamoxifeno-RE se une al ADN; sin embargo, el mensaje agonista o antagonista de estrógenos está mediado a través de elementos promotores presentes según el tipo celular. El tamoxifeno bloquea la actividad del dominio de activación del RE AF-2, por consiguiente, se manifestará como un antagonista de los estrógenos en todos los ambientes celulares sobre genes que requieran sólo al AF-2; no obstante, en los ambientes donde el AF-1 sea el activador dominante, el tamoxifeno manifestará su habilidad como agonista parcial. (Hall JM, et al, 2011)

Con base en ello, suponemos que el tamoxifeno tendrá una respuesta mejor en los tumores con predominio de los receptores estrogénicos beta (RE  $\beta$  positivos). Es interesante especular si los tumores RE  $\beta$  positivos tratados con tamoxifeno disminuyen el número de estos receptores como un mecanismo de adaptación para su crecimiento. Se puede estudiar si los genes supresores tumorales BRCA-1 y BRCA-2 reprimen la transactivación de los receptores estrogénicos mediante interacción directa con el receptor; de esta manera, la

inactivación del BRCA-1 que conlleva a cáncer de mama y ovarios podría contribuir no solamente por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, sino también a través de la alteración del funcionamiento del receptor estrogénico.

El Proyecto de Prevención del Cáncer de Mama y Colon de Estados Unidos (NSABP-P1, por sus siglas en inglés), señala que 80% de las pacientes con cáncer de mama con la mutación BRCA-1 tienen receptores estrogénicos negativos (RE -), lo cual cuestiona la posible eficacia del tamoxifeno en este grupo de pacientes. (King MC, et al, 2012)

La respuesta neta de los diferentes SERMs, como el tamoxifeno, puede depender del equilibrio particular de proteínas correpresoras y coactivadoras de una célula; por lo tanto, es posible inferir que, en algunas células de cáncer de mama con abundancia de coactivadores, algunos SERMs, como el tamoxifeno, podrían tener mayor actividad como agonista de estrógenos y, de este modo, serían inefectivos o contraproducentes en algunos casos.

Shang y Brown demostraron que el tamoxifeno induce el reclutamiento de correpresores a los promotores de la transcripción genética en las células mamarias, pero en las células endometriales estimula el reclutamiento de coactivadores; por lo tanto, la actividad en el útero requiere de la elevada expresión del coactivador de receptores esteroides 1 (SRC-1, por sus siglas en inglés). (Shang Y, et al, 2012)

El reclutamiento de las proteínas coactivadoras se acompaña de la acetilación de las histonas y, además, sabemos que el RE  $\beta$  carece de una porción larga del dominio F carboxilo terminal, que es muy importante para el efecto agonista de ciertos antiestrógenos, como el tamoxifeno. Mediante estudios de estructura molecular con cristalografía, se conoció que el tamoxifeno puede actuar como antagonista estrogénico, compitiendo con el estradiol en su unión al receptor estrogénico e induciendo cambios conformacionales que bloquean la interacción del complejo E/RE con las proteínas coactivadoras. (Shang Y, et al, 2012)

Actúa como un agonista de los estrógenos, en la mayor parte de los tejidos. Las acciones estrogénicas del tamoxifeno incluyen la síntesis de receptores para la progesterona (RP) y la disminución de la reabsorción ósea. Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas clínicas posmenopáusicas en 19%; no obstante, la densidad mineral ósea (DMO) puede

disminuir en mujeres premenopáusicas porque el tamoxifeno antagoniza la mayor actividad estrogénica basal. (Osborne CK, et al, 2010).

Tiene un efecto estrogénico sobre el endometrio, que amerita la estrecha vigilancia del mismo, ya que se ha reportado su asociación en 2.5 veces la posibilidad de inducir hiperplasia y cáncer endometrial de bajo grado en mujeres posmenopáusicas.<sup>9</sup> Su efecto sobre el hígado es agonista, mediando una reducción de los valores séricos de colesterol total y LDL, con elevación de las concentraciones de triglicéridos, con aumento de algunos factores de la coagulación. (Koshizuka K, et al, 2012)

También reduce la cantidad de antitrombina III, que ocasiona un pequeño incremento en la incidencia de tromboembolismo. En la mama, la vagina y el SNC tiene acción antiestrogénica.<sup>8</sup> El tamoxifeno es ampliamente utilizado en oncología para el tratamiento del cáncer de mama con metástasis y RE +, terapia del cáncer de mama temprano, como prevención primaria en mujeres con riesgo elevado para cáncer de mama, como aquellas con antecedentes de familiares con cáncer de mama antes de los 40 años, y cáncer in situ o con hiperplasia atípica. (Vessieres A, et al, 2011)

Debido a su asociación con mayor riesgo de cáncer endometrial y otros efectos secundarios, como la enfermedad tromboembólica, es conveniente analizar su inocuidad para poder emplearla en mujeres sanas y en terapias prolongadas para prevenir la aparición de un posible cáncer de mama. Se analizan brevemente los resultados de los cuatro estudios de prevención del cáncer de mama que se realizaron en mujeres sanas, de carácter multicéntrico, doble ciego, prospectivo, controlado por placebo y al azar.

De ellos, los dos primeros son estudios europeos muy pequeños que muestran un riesgo reducido, pero no significativo. Por contraste, el tercer ensayo que es estadounidense, y el cuarto, que es internacional, muestran las ventajas del medicamento. Uno de ellos compara a 2,700 mujeres italianas histerectomizadas sin cáncer de mama e ingiriendo 20 mg diarios de tamoxifeno durante casi cinco años, con 2,708 tomando un placebo, permitiendo a algunas de ellas recibir terapia hormonal de reemplazo (THR) para el tratamiento de los síntomas climatéricos. Se observó que, en las usuarias de tamoxifeno, con riesgo reducido para cáncer de mama, no había un efecto protector significativo, a diferencia de las pacientes que recibieron THR. (Veronesi U, et al, 2012)

Veronesi y colaboradores indicaron que el efecto protector del tamoxifeno es sólo en las mujeres con riesgo marcado para cáncer de mama con tumores con RE +, a diferencia de las mujeres de bajo riesgo. (Veronesi U, et al, 2013)

El otro estudio europeo, realizado en el Hospital Royal Marsden de Londres, analizó la capacidad preventiva del tamoxifeno para cáncer de mama en 2,494 mujeres sanas de 30 a 70 años, con historia familiar positiva, quienes ingirieron 20 mg del fármaco al día, o un placebo durante ocho años; sólo se observó la capacidad preventiva del tamoxifeno en las usuarias de THR, pero no en el resto de las participantes. La investigación estadounidense NSABP-P1,9 que abarca a 13,388 mujeres, concluye una reducción global del 49% de los casos de cáncer de mama invasivo o no, en mujeres con riesgo, que tomaron 20 mg de tamoxifeno durante cinco años. (Powles TJ, et al, 2010)

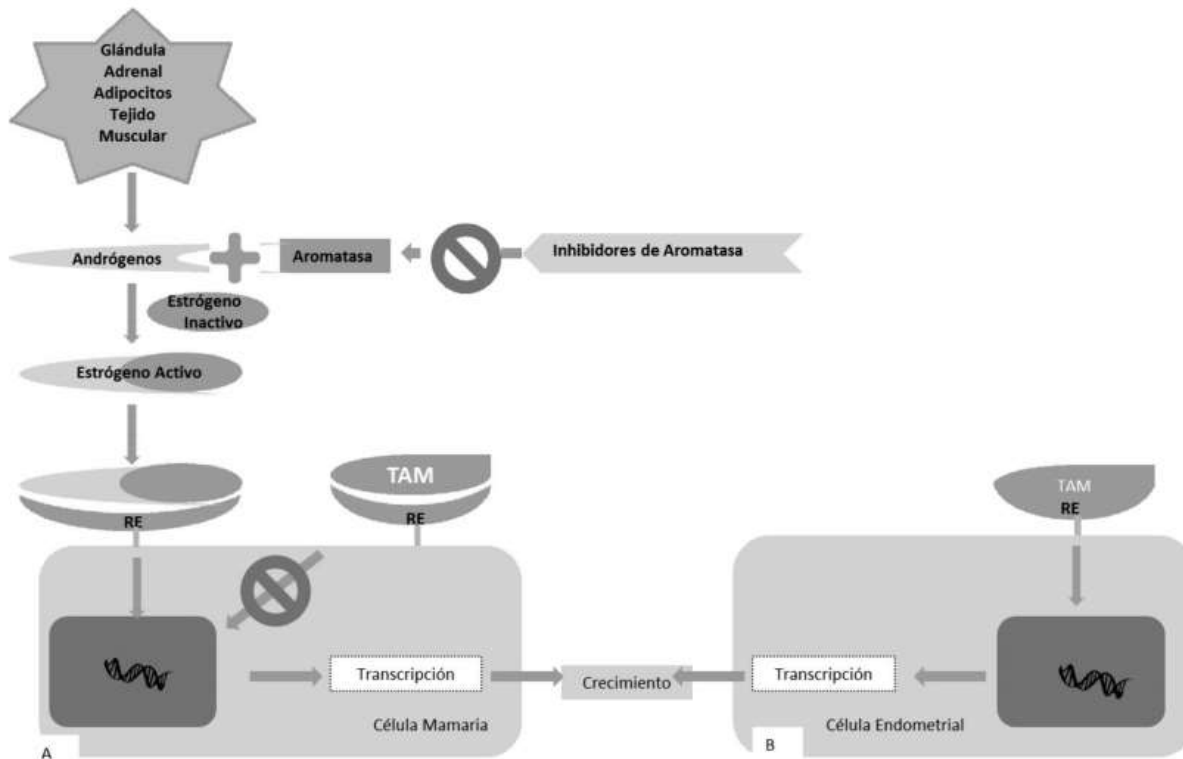
El estudio Internacional (IBIS-I, por sus siglas en inglés), donde se administraron 20 mg diarios de tamoxifeno, durante cinco años, a 7,152 mujeres de 35 a 70 años con antecedente familiar para cáncer de mama, mostró la reducción del 25% de los casos de cáncer de mama invasivo con la quimio prevención. Además, se reportó mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en usuarias de tamoxifeno. (International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I, 2012).

En el año 2013 Cuzick y colaboradores evaluaron los resultados de estos estudios en conjunto y reportaron que con el uso de tamoxifeno hubo una reducción del 38% en la incidencia de cáncer de mama con RE +. Actualmente se realiza el Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno (STAR, por sus siglas en inglés) o NSABPP2, el cual fue designado para resolver las controversias mostradas por las diferentes investigaciones señaladas.

Este estudio comenzó en julio de 1999 en casi 500 centros estadounidenses, con el objetivo de comparar la eficacia e inocuidad del tamoxifeno a dosis de 20 mg diarios, frente al raloxifeno a 60 mg al día, en 22,000 mujeres posmenopáusicas mayores de 35 años, con riesgo aumentado para cáncer de mama, de acuerdo con los criterios de Gail.

El tamoxifeno también se utiliza como inductor de la ovulación, en forma muy parecida al citrato de clomifeno (CC); es decir: ciclos de cinco días, comenzando el tercero al quinto día del ciclo menstrual, con dosis crecientes de 20 mg en la medida que no se alcanza la meta de la ovulación. Boostanfar y colaboradores<sup>17</sup> señalan que el tamoxifeno, con respecto al CC, aumenta la tasa de embarazos, disminuye los abortos, no afecta el moco cervical y reduce la disfunción de la fase lútea debido a su mayor efecto estrogénico sobre el útero. Los estrógenos son muy efectivos para controlar los trastornos vasomotores; sin embargo, todos los SERMs actúan como antiestrógenos en los centros regulatorios hipotalámicos y producen mayor frecuencia de bochornos. El tamoxifeno incrementa la incidencia de los bochornos en 17% comparado con un placebo.

Dhandapani y Brann comprobaron que el  $17\beta$ -estradiol y el tamoxifeno tienen efectos neuroprotectores al estimular la síntesis del factor de crecimiento beta 1, derivado de los astrocitos. El IGF I y el IGF II pueden activar al receptor estrogénico directamente. En este sentido, Wong y colaboradores<sup>20</sup> determinaron que el tamoxifeno tiene la capacidad para reducir la síntesis de ADN estimulada por los IGF al actuar sobre los receptores estrogénicos.



**Ilustración 9-9 1**

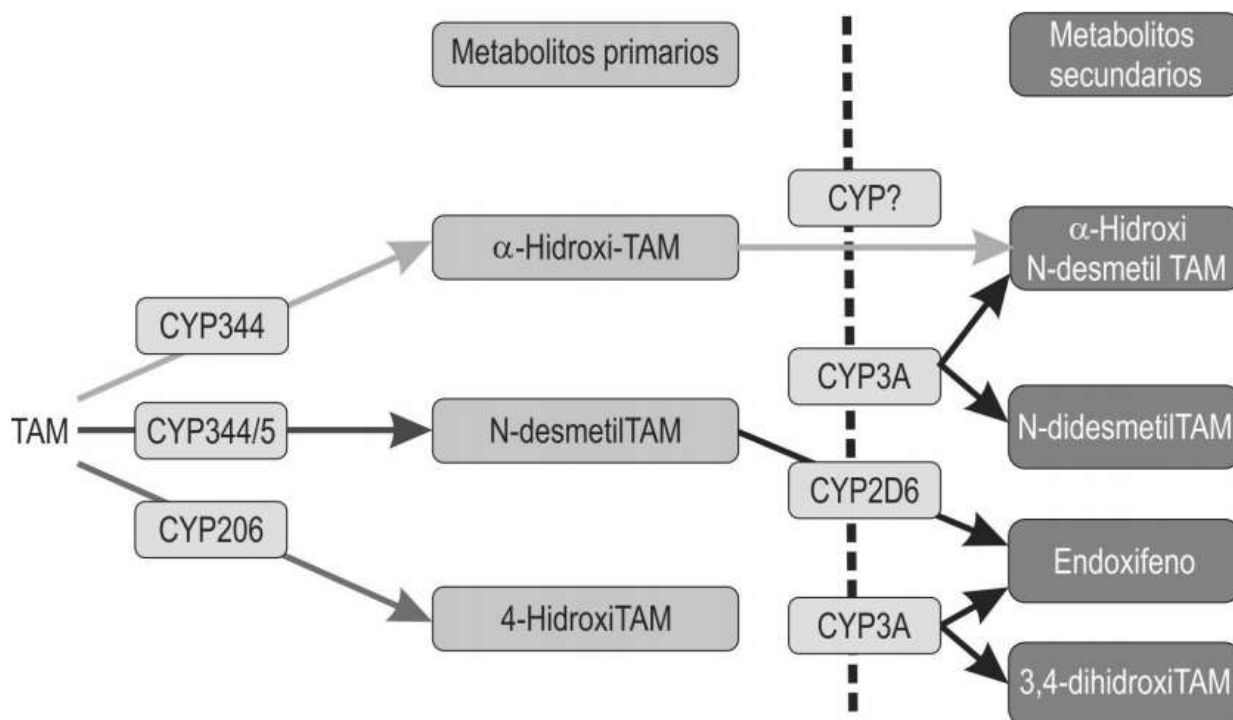
**Ilustración 9.** Síntesis de estrógenos, acción de hormonoterapéuticos y efecto del tamoxifeno sobre los receptores de estrógenos. Tamoxifeno (TAM) se une competitivamente a los receptores de estrógeno de tumores de seno produciendo un complejo nuclear que disminuye la síntesis de ADN e inhibe los efectos del estrógeno. Su acción no se limita a la mama, pues diferentes órganos tienen receptores para estrógenos (Figura 2B) (útero y hueso). En el útero tiene paradójicamente un efecto agonista estrogénico generando en algunos casos cáncer de útero y en el hueso mejora la asimilación de calcio, por lo que es beneficioso en la osteoporosis (Carpenter R. y Miller WR. 2009)

### ***1.1.3. Mecanismo de acción.***

Su mecanismo de acción se basa en su efecto antiestrogénico, bloquea la acción de esta hormona que estimula el desarrollo de las células tumorales (Figura 2). Su acción no se limita a la mama, pues diferentes órganos tienen receptores para estrógenos. En el útero (Figura 2) tiene un efecto agonista estrogénico y en el hueso mejora la asimilación de calcio, por lo que es beneficioso en la osteoporosis. El tamoxifeno es considerado como un profármaco ya que necesita ser transformado a sus respectivos metabolitos, los cuales son los responsables de su actividad farmacológica. (Ariza Y, 2016)

Este fármaco tiene metabolismo primario y secundario el cual se lleva a cabo en el hígado, principalmente por las enzimas del citocromo P450, (figura 3). (Higgins et al., 2009 y Goetz et al., 2005). Y dependiendo la integridad de los diversos citocromos los pacientes pueden ser caracterizados como metabolizador ultrarrápido (UM), metabolizador normal (EM), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador lento (PM) (Rodríguez e Ingelman., 2006). El N-desmetiltamoxifeno es el metabolito más abundante sin embargo no es el responsable de la actividad de tamoxifeno; el metabolito 4-hidroxitamoxifeno representa menos del 10 % de la oxidación primaria de tamoxifeno catalizada por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5, (ilustración 6) sin embargo se considera que su papel en el efecto farmacológico es muy importante ya que tiene un efecto antiestrogénico 100 veces superior al del tamoxifeno.

Estudios han demostrado que hay otro metabolito, el 4-hidroxi-N-desmetil tamoxifeno (endoxifeno) el cual es formado a partir de la oxidación de N-desmetiltamoxifeno catalizado por la enzima CYP2D6; endoxifeno es más importante que 4-hidroxitamoxifeno ya que contribuye de manera más significativa en el efecto total anticanceroso de tamoxifeno, por lo tanto, es el responsable de la actividad de este fármaco. (Goetz et al., 2009)



**Ilustración 10-10 1** Metabolismo del tamoxifeno. Metabolitos primarios y secundarios.

**Fuente:** (Desta et al., 2005)

#### **1.1.4. Farmacocinética del Tamoxifeno.**

Después de la administración oral, tamoxifeno es absorbido rápidamente, alcanzando concentraciones séricas máximas a las 4-7 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio (alrededor de 300 ng/ml) se alcanzan después de administrar 40 mg al día, durante 4 semanas. El fármaco posee una fuerte unión a albúmina sérica (>99%). El metabolismo es por hidroxilación, desmetilación y conjugación, dando lugar a elevación de diferentes metabolitos, los cuales poseen un perfil farmacológico similar al compuesto original, contribuyendo al efecto terapéutico. (Pamplona, H., 2013).

El tamoxifeno se metaboliza principalmente a través de la vía CYP3A4 a N-desmetil-tamoxifeno, que es metabolizado por el CYP2D6 a otro metabolito activo endoxifeno. En los pacientes que carecen de la enzima CYP2D6 las concentraciones de endoxifeno son aproximadamente un 75% menor que en pacientes con niveles normales de actividad de CYP2D6. La administración de inhibidores potentes de CYP2D6 reduce los niveles circulantes de endoxifeno en un grado similar. (Pamplona, H., 2013).

La excreción tiene lugar principalmente por heces con una vida media de eliminación de unos 7 días para el fármaco y de 14 días para el metabolito principal circulante N-desmetiltamoxifeno. (Pamplona, H., 2013).

#### *1.1.5. Interacciones del Tamoxifeno.*

El tamoxifeno sigue varias rutas metabólicas, aunque los metabolitos activos se obtienen por Ndemetilación mediante el CYP3A4 y por 4-hidroxilación mediante el CYP2D6 (4- hidroxitamoxifeno y endoxifeno). El metabolito N-demetilado una afinidad por los receptores estrogénicos varios cientos de veces superior a la del propio tamoxifeno. El 4-hidroxitamoxifeno es entre 30-100 veces más potente que el tamoxifeno en inhibir la proliferación celular mediada por estrógenos. La isoforma CYP2D6 presenta polimorfismos y se ha comprobado que los metabolizadores lentos pueden responder peor al tratamiento con tamoxifeno al estar limitada la obtención de los metabolitos activos. (Scripture CD, et al, 2015)

Todas aquellas sustancias que puedan provocar inducción o inhibición de las enzimas mencionadas pueden alterar el resultado del tratamiento. Por ejemplo, antidepresivos inhibidores potentes del CYP2D6, como fluoxetina y paroxetina, se han asociado con reducción en las concentraciones de alguno de los metabolitos activos (endoxifeno) de tamoxifeno con una mayor reducción de la concentración del metabolito endoxifeno en genotipos wild-type que en variantes del CYP2D6 con pérdida de función (reducción del 64% frente a 24%). (Stearns V, et al, 2013)

Esta interacción se ha asociado a un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. Otros antidepresivos inhibidores débiles como venlafaxina, citalopram y sertralina también disminuyen ligeramente las concentraciones plasmáticas de endoxifeno<sup>36,37</sup>. A su vez tanto el tamoxifeno como sus metabolitos N-demetiltamoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno poseen capacidad inhibitoria del CYP3A4 y pueden provocar interacciones a ese nivel. (Scripture CD, et al, 2015)

#### *1.1.6. Contraindicaciones.*

- *Embarazo*

Tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo. Existe un número escaso de informes sobre abortos espontáneos, defectos de nacimiento y muertes fetales, después de administrar tamoxifeno a mujeres gestantes, aunque no ha sido establecida relación causal.

Los estudios toxicológicos de reproducción en ratas, conejos y monos no han mostrado potencial teratogénico. En modelos de roedores del desarrollo del tracto reproductivo fetal, tamoxifeno estuvo asociado con cambios similares a los causados por estradiol, etinilestradiol, clomifeno y dietilestilbestrol (DES). Aunque se desconoce la relevancia clínica de estos cambios, algunos de ellos, especialmente la adenosis vaginal, son similares a los observados en mujeres jóvenes, expuestas intraútero a DES y que presentan un riesgo en una proporción de 1 en 1000 de desarrollar carcinoma de células claras de vagina o cérvix. (Pamplona, H., 2013).

Únicamente un reducido número de mujeres embarazadas ha sido expuesto a tamoxifeno, no comunicándose que tal exposición cause adenosis vaginal posterior o carcinoma de células claras de la vagina o cérvix en mujeres jóvenes expuestas intraútero a tamoxifeno. Se deberá advertir a las mujeres de no quedarse embarazadas mientras toman tamoxifeno, por lo que deberán utilizar métodos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales, si son potencialmente fértiles.

Las mujeres pre-menopáusicas serán examinadas cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento, para excluir la posibilidad de embarazo. Igualmente, se deberá informar a las mujeres de los riesgos potenciales para el feto, si se quedaran embarazadas mientras se les administra tamoxifeno o en un período de dos meses desde la suspensión del tratamiento (Pamplona, H., 2013).

- *Lactancia:*

No se conoce si tamoxifeno es excretado en leche humana y, por tanto, el fármaco no se recomienda a mujeres durante la lactancia. La decisión de suspender la lactancia o la terapia con tamoxifeno debe ser tomada, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. (Pamplona, H., 2013).

### 1.1.7. Reacciones adversas.

**Tabla 19.** Reacciones adversas del Tamoxifeno

Frecuencias	Sistema Corporal	Reacciones Adversas
Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Trastornos cardíacos y vasculares	Sofocos
Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Trastornos cardíacos y vasculares	Accidentes cerebrovasculares isquémicos Reacciones tromboembólicas: tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar)

	Trastornos del aparato reproductor y mama	Hemorragia vaginal Flujo vaginal Prurito vulvar Cambios endometriales (incluyendo hiperplasia y pólipos) Irregularidades menstruales
	Trastornos gastrointestinales	Intolerancia gastrointestinal
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Erupción cutánea
	Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Aturdimiento
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Síntomas relacionados con el tumor Retención de fluidos
	Trastornos musculoesqueléticos	Calambres musculares en extremidades inferiores
Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Trastornos oculares	Cataratas Retinopatía
	Trastornos del aparato reproductor y mama	Fibromas uterinos Cáncer de endometrio

	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hipersensibilidad, incluyendo angioedema
	Exploraciones complementarias	Trombocitopenia Leucopenia Neutropenia Anemia Cambios en los enzimas hepáticos Elevación de triglicéridos séricos
Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ )	Trastornos oculares	Cambios en la córnea Neuropatía óptica* Neuritis óptica*
	Trastornos del aparato reproductor y mama	Sarcoma uterino (principalmente tumores Müllerianos mixtos malignos) Endometriosis Quistes ováricos
	Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis
	Trastornos hepatobiliares	Hígado graso Colestasis Hepatitis
	Exploraciones complementarias	Hipercalcemia (sin incluir síntomas

		relacionados con el tumor)
Muy raras (<1/10.000)	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía intersticial
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Penfigoide bulloso

\* En un reducido número de casos se ha producido pérdida de la visión (causada por la neuropatía/neuritis óptica)

**Fuente:** (Pamplona, H., 2013).

#### ***1.1.8. Rango de dosis y duración del tratamiento habitual.***

Dosis en Adultos: el rango de dosis es de 20 a 40 mg diarios, administrados ya sea in dosis divididas dos veces al día o en una dosis única una vez al día. (MINSa, 2013)

### ***1.1.9. Duración del tratamiento.***

Según ASCO, 2018, las mujeres que han pasado por la menopausia y a quienes se les receta terapia hormonal cuentan con diversas opciones:

- Tamoxifeno durante 5 a 10 años
- Un AI durante un período de 5 a 10 años.
- Tamoxifeno durante 5 años, seguido de un AI hasta un máximo de 5 años.

Esto será un total de 10 años de terapia hormonal.

- Tamoxifeno durante un período de 2 a 3 años, seguido de 2 a 8 años de un AI durante un total de 5 a 10 años de terapia hormonal.

En general, las mujeres con cáncer en estadio I deberán esperar tomar terapia hormonal durante 5 años. Las mujeres con cáncer en estadio II o III podrán esperar tomarla hasta por 10 años.

#### Terapia hormonal para mujeres premenopáusicas

Como se indicó anteriormente, las mujeres premenopáusicas no deberían tomar AI únicamente, porque no funcionarán. Las opciones de terapia hormonal adyuvante para mujeres premenopáusicas incluyen las siguientes:

- Tamoxifeno durante 5 años.
- Luego, el tratamiento está basado en si las mujeres transitaron o no la menopausia en esos 5 años.

Si una mujer no transitó la menopausia después de los primeros 5 años de tratamiento, podrá continuar con el tamoxifeno durante otros 5 años, durante un total de 10 años de tamoxifeno.

Si una mujer transita la menopausia durante los primeros 5 años de tratamiento, podrá continuar con el tamoxifeno durante 5 años más o cambiar a un AI durante otros 5 años. Esto será un total de 10 años de terapia hormonal. Solo las mujeres que sean posmenopáusicas a ciencia cierta deberán considerar tomar un AI.

Podrá recomendarse la supresión ovárica durante 5 años junto con una terapia hormonal adicional, como el tamoxifeno o un AI, en las siguientes situaciones, según la edad de la mujer y el riesgo de recurrencia:

- En el caso de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama a edad muy temprana.
- En el caso de mujeres con alto riesgo de recurrencia del cáncer.
- En el caso de mujeres con cáncer en estadio II o III cuando también se recomiende quimioterapia.
- En el caso de mujeres con cáncer en estadio I o II con un mayor riesgo de recurrencia quienes también puedan evaluar someterse a quimioterapia.
- En el caso de mujeres que no puedan tomar tamoxifeno por otros motivos de salud, como tener antecedentes de coágulos de sangre.
- No se recomienda la supresión ovárica además de otro tipo de terapia hormonal en las siguientes situaciones:
  - En el caso de mujeres con cáncer con baja probabilidad de recurrencia.
  - En el caso de mujeres con cáncer en estadio I cuando no se haya recomendado quimioterapia.

## **2. Inhibidores de la Aromatasa**

La fuente principal de la síntesis de estrógenos en la mujer premenopáusicas son los ovarios, pero también se sintetizan en el tejido graso periférico mediante la aromatización de los andrógenos de origen suprarrenal. En la menopausia, la mayoría de los estrógenos tienen su origen en las glándulas suprarrenales. La aromatasa convierte la androstendiona en estrona y la testosterona en estradiol. Los inhibidores selectivos de la aromatasa pueden ser esteroideos y no esteroideos. Su mecanismo de acción es suprimir la vía periférica de la síntesis de las hormonas sexuales.

- **Inhibidores no selectivos:**

La aminoglutetimida es un inhibidor de la aromatasa no selectivo. Inhibe la enzima aromatasa, impidiendo la conversión de andrógenos en estrógenos y otras reacciones de hidroxilación de los esteroides. También bloquea la síntesis de esteroides mediante una acción competitiva al citocromo P450 (inhibe la producción de aldosterona y cortisol), por tanto estos pacientes necesitan la administración sustitutiva de glucocorticoides (hidrocortisona). Estaría indicada en el cáncer de mama metastásico en pacientes postmenopáusicas, inhibiendo la aromatización periférica (consigue una tasa global de respuestas del 32%, siendo muy eficaz en las metástasis óseas), y en el cáncer de próstata, suprimiendo los andrógenos suprarrenales. Tiene relevantes efectos secundarios como letargia, ataxia o nistagmo, náuseas y vómitos, hipotensión ortostática e hipotiroidismo. A veces produce trombocitopenia y leucopenia así como un rash pruriginoso al iniciar el tratamiento. Prácticamente en desuso, podría ser útil como tratamiento hormonal en el cáncer metastásico de mama, refractario a otras medidas hormonales.

- **Inhibidores selectivos:**

Se han desarrollado inhibidores más específicos de la aromatasa que no requieren la administración concomitante de corticoesteroides. Se clasifican según su estructura, en esteroideos y no esteroideos. Si bien su utilidad en las mujeres postmenopáusicas está demostrada, en las premenopáusicas la utilización exclusiva de estos fármacos bloquea la síntesis de estrógenos periféricos, pero no la producción hormonal en el ovario. La asociación de agonistas LH-RH solventaría este problema.

### ***2.1. Inhibidores no esteroideos: Anastrozol y el letrozol.***

Se establecieron en principio como hormonoterapia de segunda línea en el tratamiento del cáncer avanzado de mama en mujeres postmenopáusicas, aunque los últimos estudios han demostrado ventajas frente a los antiestrógenos. En el momento actual, el tratamiento con inhibidores de la aromatasa es el tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico, localmente avanzado y en el tratamiento adyuvante en mujeres postmenopáusicas. En las mujeres premenopáusicas se utilizan añadiendo un análogo de la LH-RH, con la finalidad de suprimir la función ovárica. La ventaja de estos fármacos frente al tamoxifeno radica, además de en su potencial terapéutico, en la probabilidad de producir menor toxicidad como la

producción de fenómenos tromboembólicos y complicaciones ginecológicas, como el cáncer de endometrio.

## **2.2. *Inhibidores esteroideos:***

Formestano (4-hidroxiandrostendiona). Se une de forma irreversible a la aromatasa, siendo más específico que la aminoglutetimida. Presenta menor toxicidad que la anterior, no precisa tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y produce tasas de respuesta similares en el cáncer de mama metastásico. Su principal inconveniente es su forma de administración parenteral y las molestias que produce en el lugar de la inyección. Los estudios que lo comparan con el anastrozol no han demostrado ventajas significativas. El exemestano es un inhibidor irreversible esteroideo de la aromatasa con biodisponibilidad oral, con resultados similares a otros inhibidores como anastrozol y el letrozol, por lo que podría ser considerado como tratamiento de pacientes refractarias. (Biocancer, 2010)

Los inhibidores de la aromatasa detienen la producción de estrógeno en mujeres postmenopáusicas. Los inhibidores de la aromatasa bloquean la enzima aromatasa, que convierte el andrógeno en pequeñas concentraciones de estrógeno en el cuerpo. Esto significa que hay menor cantidad de estrógeno disponible para estimular la multiplicación de las células de cáncer de mama de receptores de hormonas positivos. (Breastcancer.org, 2012)

Los inhibidores de la aromatasa no pueden impedir que los ovarios produzcan estrógeno, por lo que solamente son adecuados para mujeres postmenopáusicas.

Existen tres inhibidores de la aromatasa:

- Arimidex (nombre genérico: anastrozol)
- Aromasin (nombre genérico: exemestano)
- Femara (nombre genérico: letrozol)

Cada uno de estos medicamentos es una píldora, que generalmente se toma una vez al día. Arimidex es el único inhibidor de la aromatasa que se encuentra disponible como medicamento genérico. (Breastcancer.org, 2012)

## **2.3. *Beneficios de los inhibidores de la aromatasa.***

En una serie de estudios, se han comparado los inhibidores de la aromatasa con el tamoxifeno a fin de determinar qué tipo de medicamento es el más eficaz para tratar a mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama con receptores de hormonas positivos en estadio temprano. En función de los resultados, la mayoría de los médicos recomiendan lo siguiente para después del tratamiento inicial (cirugía y posiblemente quimioterapia y terapia de radiación):

Un inhibidor de la aromatasa es el mejor tipo de hormonoterapia para comenzar. En el tratamiento del cáncer de mama de estadio temprano con receptores de hormonas positivos, los inhibidores de la aromatasa brindan más beneficios y menor cantidad de efectos secundarios graves en comparación con la administración de tamoxifeno. (Breastcancer.org, 2012)

El cambio a un inhibidor de la aromatasa después de recibir tamoxifeno durante 2 a 3 años (para un total de 5 años de hormonoterapia) ofrece más beneficios que la administración de tamoxifeno durante 5 años. (Breastcancer.org, 2012)

La administración de un inhibidor de la aromatasa durante 5 años, después de haber tomado tamoxifeno durante 5 años, reduce aún más el riesgo de recurrencia del cáncer en comparación con la interrupción del tratamiento después de haber recibido tamoxifeno. (Breastcancer.org, 2012)

## **2.4. Anastrozol.**

### *2.4.1. Mecanismo de Acción.*

El anastrozol y el letrozol, se unen en forma competitiva y de modo específico al grupo hemo de la subunidad del citocromo P-450 de la enzima aromatasa. Un miligramo de anastrozol administrado una vez al día por 28 días reduce la aromatización corporal total en 96.7%. Además, el anastrozol reduce la aromatización in situ en grandes tumores de mama ER+. El anastrozol no produce efecto clínicamente significativo sobre la síntesis corticoide suprarrenal en posmenopáusicas o en las concentraciones plasmáticas de la hormona luteinizante o la hormona estimulante del folículo y la hormona tiroidea. (Breastcancer.org, 2012)

#### 2.4.2. *Absorción, destino y excreción.*

El anastrozol se absorbe con rapidez después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se verifican después de dos horas. La dosificación repetida aumenta las concentraciones plasmáticas de anastrozol y el estado estable se obtiene después de siete días. El anastrozol se metaboliza por N-desalquilación, hidroxilación y glucuronidación. El metabolito principal es un triazol. Menos de 10% del medicamento se excreta como el compuesto original no metabolizado. La principal vía excretora es a través del hígado. (Breastcancer.org, 2012)

#### 2.4.3. *Farmacocinética.*

La farmacocinética de anastrozol se afecta por interacciones medicamentosas en el citocromo P-450.6

#### 2.4.4. *Usos terapéuticos.*

- Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer avanzado de mama positivo a receptor de hormona hasta la progresión de la enfermedad
- Tratamiento coadyuvante de cáncer de mama posmenopáusico durante cinco años o durante dos a tres años después de dos a tres años de tamoxifeno

#### 2.4.5. *Toxicidad clínica.*

Anastrozol no se ha comparado con placebo de forma aleatoria, doble ciega. Comparado con tamoxifeno, anastrozol causa:

- Menos sangrado y exudados vaginales
- Menos bochornos
- Menos cáncer de endometrio
- Menos eventos cerebrovasculares isquémicos y eventos tromboembólicos venosos
- Más trastornos musculoesqueléticos y fracturas

#### 2.4.6. *Interacciones.*

Anastrozol inhibe los CYPs 1A2, 2C8/9 y 3A4 in vitro. Estudios clínicos con antipirina y warfarina mostraron que anastrozol a una dosis de 1 mg no inhibía significativamente el metabolismo de antipirina y R- y S-warfarina, indicando que es improbable la coadministración de anastrozol con otros medicamentos resulte en interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por enzimas CYP. Las enzimas que median el metabolismo de anastrozol no han sido identificados. (Ratiopharm España, 2014)

Cimetidina, un inhibidor débil e inespecífico de los enzimas CYP, no afectó a las concentraciones plasmáticas de anastrozol. El efecto de los inhibidores potentes de CYP no se conoce. Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas con anastrozol que también recibían otros medicamentos prescritos de forma habitual. No hubo interacciones clínicamente significativas con los bisfosfonatos. Debe evitarse la co-administración de tamoxifeno o terapias que incluyan estrógeno con anastrozol, ya que esto puede disminuir su acción farmacológica. (Ratiopharm España, 2014)

#### 2.4.7. *Contraindicaciones.*

Mujeres embarazadas o durante el periodo de lactancia.

Pacientes con hipersensibilidad conocida a anastrozol o a alguno de los excipientes enumerados en la tabla 20.

**Tabla 20.** Lista de excipientes de Arimidex (Anastrozol).

<b>Lista Excipientes Arimidex</b>
Lactosa monohidrato
Povidona
Almidón glicolato sódico de patata
Estearato de magnesio
Hipromelosa Macrogol 300

Dióxido de titanio

**Fuente.** (Ratiopharm España, 2014)

*2.4.8. Reacciones Adversas.*

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas provenientes de ensayos clínicos, estudios postcomercialización o informes espontáneos. Las categorías de frecuencia, a menos que se especifique, se han calculado a partir del número de acontecimientos adversos notificados en un amplio estudio fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable y en tratamiento adyuvante durante 5 años (estudio “Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination” [ATAC, 2012]).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acuerdo a la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema (“SOC”). Los grupos de frecuencia se definen en base a la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron cefalea, sofocos, náuseas, erupción cutánea, artralgia, rigidez en las articulaciones, artritis y astenia. (Ratiopharm España, 2014).

**Tabla 21.** Reacciones adversas según la clasificación por órgano y sistema, y frecuencia

Reacciones adversas por “SOC” y frecuencia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia Hipercolesterolemia
	Poco frecuentes	Hipercalcemia (con o sin un aumento de la hormona paratiroidea)

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia Síndrome del Túnel Carpiano* Alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, pérdida y alteración del gusto)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Sofocos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incrementos en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
	Poco frecuentes	Incrementos en gamma-GT y bilirrubina Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuentes	Debilitamiento del cabello (alopecia) Reacciones alérgicas
	Poco frecuentes	Urticaria
	Raras	Eritema multiforme Reacción de tipo anafiláctico Vasculitis cutánea (incluyendo algunas notificaciones de 5 de 14 púrpura de Henoch-Schönlein)**

	Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia/rigidez en las articulaciones Artritis Osteoporosis
	Frecuentes	Dolor óseo Mialgia
	Poco frecuentes	Dedo en resorte
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Sequedad vaginal Hemorragia vaginal***
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia

**Fuente.** (ATAC, 2012)

\* Se han notificado acontecimientos de Síndrome del Túnel Carpiano en pacientes que recibían tratamiento con Arimidex en ensayos clínicos en mayor número que en aquellas que recibían tratamiento con tamoxifeno. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos tuvieron lugar en pacientes con factores de riesgo identificables para el desarrollo de dicha condición.

\*\* Debido a que en el ATAC no se observó vasculitis cutánea ni púrpura de Henoch-Schönlein, la categoría de frecuencia para estos eventos se puede considerar “Rara” ( $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1$ ) en base al peor valor de la estimación puntual.

\*\*\* Se ha comunicado frecuentemente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con Arimidex. Si la hemorragia persiste, se debe considerar una evaluación adicional.

En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de los acontecimientos adversos predefinidos en el estudio ATAC tras una mediana de seguimiento de 68 meses, independientemente de su causa, notificados en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento del ensayo y durante un periodo de hasta 14 días después de haber interrumpido dicho tratamiento.

**Tabla 22.** Acontecimientos adversos predefinidos en el estudio ATAC.

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Arimidex (N=3.092)</b>	<b>Tamoxifeno (N=3.094)</b>
Sofocos	1.104 (35,7%)	1.264 (40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1.100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas de columna, cadera, o muñeca/de Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)

Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Alteración cardiovascular isquémica	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina de pecho	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto de miocardio	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Alteración arterial coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Flujo vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier acontecimiento tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo EP (embolia pulmonar)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

**Fuente.** ATAC, 2012

Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observaron tasas de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de Arimidex y de tamoxifeno, respectivamente. La tasa de fractura observada para Arimidex es similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. La incidencia de osteoporosis fue del 10,5% en pacientes tratadas con Arimidex, y 7,3% en pacientes tratadas con tamoxifeno. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ATAC en tratamiento con Arimidex ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, un efecto específico de Arimidex, o ambos.

#### 2.4.9. *Rango de dosis y duración del tratamiento.*

La dosis recomendada de Arimidex para adultos incluyendo pacientes geriátricas es 1 comprimido de 1 mg, una vez al día. En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo, la duración recomendada del tratamiento adyuvante endocrino es de 5 años. (Serrano Galvache, 2014)

### 2.5. *Letrozol.*

#### 2.5.1. *Mecanismo de acción.*

La eliminación de los efectos estimulantes mediados por los estrógenos es un requisito previo para lograr la respuesta del tumor cuando el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos. En las mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen fundamentalmente por acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos suprarrenales —principalmente la androstenodiona y la testosterona— en estrona (E1) y estradiol (E2). La inhibición de la biosíntesis de estrógenos en los tejidos periféricos y en el propio tejido canceroso puede lograrse, pues, mediante la inhibición específica de la enzima aromatasa. (Novartis pharma, 2016)

El letrozol es un inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe a esta enzima uniéndose de forma competitiva al grupo hemo de la subunidad citocromo P450 de la enzima, lo que conduce a una disminución de la biosíntesis de estrógenos en todos los tejidos. (Novartis pharma, 2016)

#### 2.5.2. *Farmacocinética.*

- *Absorción.*

El letrozol se absorbe de forma rápida y completa en el tracto gastrointestinal (biodisponibilidad absoluta media: 99,9%). La ingestión concomitante de alimentos disminuye ligeramente la velocidad de absorción (mediana del  $t_{máx}$ : 1 hora en ayunas frente a 2 horas con la administración posprandial; media de la  $C_{máx}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/L en ayunas y  $98,7 \pm 18,6$  nmol/L con la administración posprandial), pero el grado de absorción (AUC) no varía. No se considera que este leve efecto sobre la velocidad de absorción revista interés

clínico, por lo que el letrozol puede administrarse con independencia del horario de las comidas. (Novartis pharma, 2016)

- ***Distribución.***

El letrozol se une a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 60%, sobre todo a la albúmina (55%). La concentración de letrozol en los eritrocitos es aproximadamente un 80% de la apreciada en el plasma. Tras la administración de 2,5 mg de <sup>14</sup>C-letrozol, cerca del 82% de la radiactividad en el plasma corresponde al compuesto inalterado. Así pues, la exposición sistémica a los metabolitos es reducida. El letrozol se distribuye amplia y rápidamente hacia los tejidos. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario es aproximadamente de  $1,87 \pm 0,47$  l/kg. (Novartis pharma, 2016)

- ***Biotransformación y metabolismo.***

La transformación metabólica en el metabolito carbinol farmacológicamente inactivo es la principal vía de eliminación del letrozol ( $CL_m = 2,1$  l/h), aunque es relativamente lenta en comparación con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 l/h). Las formas 3A4 y 2A6 del citocromo P450 son capaces de convertir el letrozol en este metabolito. La formación de metabolitos secundarios no identificados, así como la eliminación directa por vía renal o fecal, constituyen una fracción minoritaria de la eliminación global del letrozol. En las dos semanas posteriores a la administración de 2,5 mg de <sup>14</sup>C-letrozol a voluntarias posmenopáusicas sanas, un  $88,2\% \pm 7,6\%$  de la radiactividad se recuperaba en la orina y un  $3,8\% \pm 0,9\%$  en las heces. De la radioactividad recuperada en la orina durante un máximo de 216 horas, al menos el 75% ( $84,7\% \pm 7,8\%$  de la dosis) correspondía al glucurónido del metabolito carbinol, aproximadamente un 9% a dos metabolitos no identificados y el 6% al letrozol inalterado. (Novartis pharma, 2016)

- ***Eliminación.***

La vida media de eliminación terminal aparente en el plasma es de unos 2 a 4 días. Tras la administración diaria de 2,5 mg, las concentraciones estacionarias se alcanzan en 2 a 6 semanas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario son unas 7 veces mayores que las que se aprecian tras la administración de una dosis única de 2,5 mg, y de 1,5 a 2 veces superiores a los valores en el estado estacionario que cabría esperar en función de las concentraciones determinadas tras una dosis única, lo cual indica cierta falta de linealidad

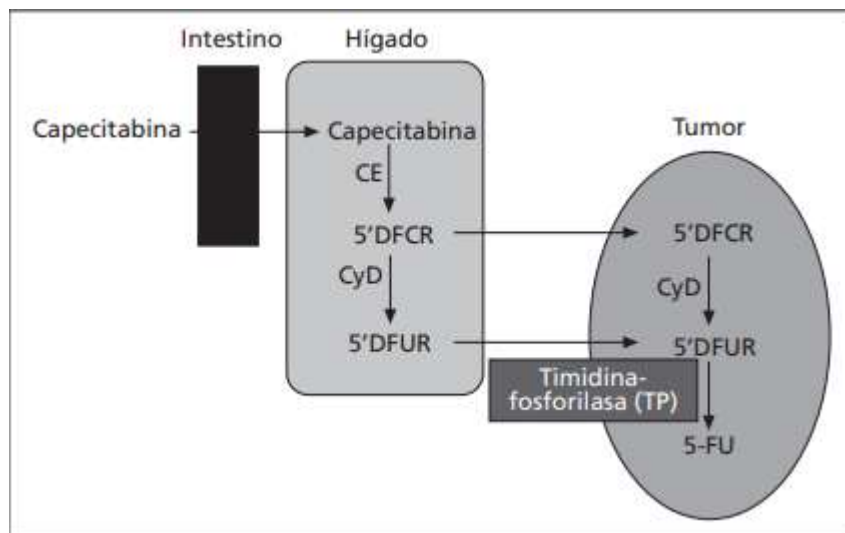
en la farmacocinética del letrozol cuando se administran 2,5 mg al día. Las concentraciones en el estado estacionario se mantienen con el tiempo, por lo que cabe suponer que no se produce una acumulación continua del letrozol. (Novartis pharma, 2016).

### **3. Fluoropirimidinas.**

#### **3.1. Capecitabina.**

##### **3.1.1. Mecanismo de Acción.**

La capecitabina (N4-pentiloxicarbonil-5'-deoxi-5-fluorocitidina) es el primer carbamato de fluoropirimidina por vía oral. Gracias a que posee una estructura carbamato en su molécula, capecitabina tras su administración oral se absorbe en el intestino con rapidez como molécula intacta, impidiendo la liberación de 5FU directamente en el tubo digestivo; esto reduce potencialmente el riesgo de experimentar los efectos tóxicos digestivos observados tras la administración oral de otras fluoropirimidinas que liberan directamente el 5FU en el intestino. En la primera etapa, capecitabina se hidroliza por la carboxilesterasa en el hígado y se convierte en el producto intermedio 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La siguiente etapa está dirigida por la citidina-desaminasa, que es muy activa en el hígado y el tejido tumoral y convierte la 5'-DFCR en el segundo producto intermedio, la 5'-desoxi-5-fluoruridina (5'-DFUR) que tampoco es citotóxica. La timidina-fosforilasa, que muestra una actividad significativamente mayor en el tejido tumoral que en el tejido normal, convierte la 5'-DFUR en 5FU en la etapa de conversión final, que culmina en la liberación selectiva de 5FU en el tejido tumoral, lo que reduce al mínimo la exposición general al 5FU (Figura 4 ) (González-Barón M, 1999)



**Ilustración 11-11 1**

**Ilustración 11.** Conversión enzimática de capecitabina en 5FU

**Fuente.** (González-Barón M, 1999)

La medición de las concentraciones de la timidina-fosforilasa (TP) en las células tumorales puede ser un indicador de la sensibilidad del tumor a capecitabina. Además, la actividad antitumoral de capecitabina se potencia si aumentan las concentraciones de TP en las células tumorales, lo cual se ha conseguido en xenoinjertos de cánceres humanos de mama tras la exposición previa a diversos citotóxicos como los taxanos, mitomicina C, cisplatino, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, gemcitabina, etc., y a la radioterapia dando como resultado una actividad mucho mayor o sinérgica (esto constituye el fundamento preclínico para desarrollar regímenes que combinen estos medicamentos con capecitabina). (Ishitsuka H.,2000)

Por último, la alta expresión y actividad de la TP en las células tumorales de los cánceres de mama se correlaciona con un aumento de la angiogénesis e inhibición de la apoptosis tumoral, lo que se traduce en un crecimiento tumoral más rápido y agresivo y a un pronóstico más desfavorable. Por tanto, capecitabina actuaría potencialmente contra las células más agresivas y, en consecuencia, ejercería su mayor actividad sobre todo en los pacientes con tumores de pronóstico más desfavorable. Tras la administración de capecitabina y la generación de 5FU preferentemente en la zona del tumor, este último

requiere la activación intracelular convirtiéndose en fluoridín-monofosfato (FUMP) para ejercer su actividad citotóxica.

Se han descrito, al menos, 3 vías diferentes por las que el 5FU puede ejercer sus efectos antineoplásicos:

a) inhibición de la timidilato sintetasa, enzima esencial para la síntesis de la mayoría de los nucleótidos de timidina, precursor necesario en la síntesis de ADN;

b) inhibición de la función del ARN y síntesis proteica; y

c) incorporación al ADN provocando su ruptura.

Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 5-FU provoca un crecimiento desequilibrado y la muerte celular. El 5FU se cataboliza en hígado y otros tejidos por la acción de la dihidropirimidindeshidrogenasa (DPD), la enzima de degradación limitadora, dando como metabolito final la  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL) sin actividad antiproliferativa. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina. (Ishitsuka H.,2000)

### **3.1.2. Farmacocinética.**

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que capecitabina tras la administración oral después de la ingesta de alimentos, se absorbe en el intestino sin metabolizarse de forma rápida y casi completa. ( Reigner B, et al. 2001).

Después de la toma oral, el tiempo que tardan en alcanzar concentraciones plasmáticas máximas los metabolitos de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5FU, es aproximadamente de 2 horas, lo que indica que la capecitabina se metaboliza con gran rapidez hacia 5-FU, aunque las concentraciones plasmáticas alcanzadas de 5FU sean bajas. Las concentraciones descienden exponencialmente con semividas ( $t_{1/2}$ ) de 0,6-0,8 horas y como consecuencia de esta breve  $t_{1/2}$  no hay indicios de que se acumulen en el plasma tras

la administración de dosis múltiples cada 12 horas. A las dosis máximas toleradas de capecitabina, la media de las concentraciones plasmáticas de 5FU son equiparables a las que se obtienen con infusiones continuas de 5FU a dosis bajas de 300 mg/m<sup>2</sup>. (Reigner B, et al, 2001)

Capecitabina se une relativamente poco a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, y dicha unión no depende de la concentración. Esta escasa unión hace que las posibilidades de desplazamiento de moléculas unidas a las proteínas por el efecto de capecitabina sean mínimas y favorece la penetración en los tejidos. El 96% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina siendo la excreción fecal mínima. El principal metabolito excretado por vía urinaria es la FBAL. En humanos, la concentración de 5FU que alcanza la capecitabina en tejido tumoral es, en promedio, 3 veces superior a la que se detecta en tejido sanos y aproximadamente 20 veces superior a las del plasma. Sin embargo, cuando se administra 5FU en bolus o infusión continua, su distribución no muestra estas diferencias, lo que refleja la ausencia de selectividad por el tumor. (Schüller J, et al, 2000).

No se han advertido diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos y los metabolitos fundamentales 5'-DFUR, 5FU y FBAL en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada causada por metástasis hepáticas en comparación con los pacientes con función hepática normal, por lo que no es necesario ajustar previamente la dosis en esta población de enfermos. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Poole C, et al, 2002).

En base a un estudio de farmacocinética en pacientes neoplásicos con insuficiencia renal leve a grave en el momento inicial, capecitabina está contraindicado en insuficiencia renal basal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en los enfermos con insuficiencia renal basal de carácter moderado (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) se recomienda reducir la dosis inicial de capecitabina al 75% de la dosis inicial habitual. La edad, ajustado el aclaramiento de creatinina, no tiene un efecto adicional significativo sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos. (Poole C, et al, 2002)

### **3.1.3. Dosificación y pauta de administración.**

Se han llevado a cabo diversos estudios en fase I con capecitabina administrado como monoterapia intermitente (2 semanas de tratamiento y una semana de descanso) o continua (sin periodo de descanso de la medicación) o en combinación con leucovorín, y un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y en fase II para identificar la pauta posológica más adecuada de capecitabina. En todos estos estudios capecitabina (Xeloda®) se ha administrado por vía oral dos veces al día en los 30 minutos siguientes al desayuno y la cena, aproximadamente cada 12 horas, en régimen ambulatorio. (Van Cutsem E, et al, 2000)

Se identificó que el régimen de monoterapia intermitente era el régimen más adecuado para el desarrollo clínico ulterior, basándose en los resultados más favorables de eficacia, la tolerabilidad y el índice terapéutico. La dosis recomendada fue de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>, durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de siete días. (Van Cutsem E, et al, 2000)

### **3.1.4. Efectos adversos.**

Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con el tratamiento con capecitabina observadas en los ensayos fase II de cáncer de mama fueron trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea (50%, grave 13%), náuseas (43%, grave 4%), vómitos (28%, graves 4%) y estomatitis (25%, grave 4%), síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar (53%, grave 16%), astenia (24%, grave 3%), anorexia (11%, grave 1%) e hiperbilirrubinemia (23%). Se registró únicamente un 5% de mielosupresión grado 3 ó 4 y alopecia. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir la dosis. (Shields AF, et al, 2001)

### **Adherencia Terapéutica.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cumplimiento o la adherencia terapéutica como la magnitud con la cual el enfermo sigue las instrucciones médicas para llevar a cabo un tratamiento. El seguimiento de una dieta o la modificación de un estilo de vida coinciden con las indicaciones dadas por el médico que está a cargo de su tratamiento. Haynes y Sackett definieron este concepto como la medida con la que el paciente modifica su conducta orientándola hacia la ingesta del medicamento; al poner en marcha tal medida es posible asegurar el cumplimiento en los tratamientos. Esto implica la aceptación de un diagnóstico del que depende el pronóstico, el cual, en ocasiones, puede ser desfavorable. (Orueta - Sánchez R, 2005).

El incumplimiento es la principal causa que evita la obtención de todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los enfermos. A este respecto, la falta de adherencia terapéutica es la herramienta que se utiliza para considerar la magnitud con la que el paciente sigue o no las instrucciones médicas, lo cual implica la falta de aceptación de un diagnóstico y su incidencia en el pronóstico; cuando el seguimiento de las instrucciones es negativo, el pronóstico empeora y los resultados pueden ser desfavorables. (Bayés R, 2000).

La Organización Mundial de la Salud (2004), resalta que la adherencia deficiente al tratamiento de las enfermedades crónicas es un gran problema a nivel mundial y enuncia que una repercusión de éste, son los bajos resultados en salud y el aumento de los costos sanitarios.

Así mismo, reconoce que la Adherencia terapéutica es influida por distintos factores (socioeconómicos, relacionados con el proveedor, relacionados con la terapia, relacionados con la enfermedad y relacionados con el paciente), que se comporta como un proceso dinámico y requiere un enfoque multidisciplinario para lograr avances importantes al respecto. Aunque, existen diversos métodos para la medición de la adherencia terapéutica, la mayoría de ellos se concentra en la identificación subjetiva del seguimiento de recomendaciones médicas sobre el consumo de medicamentos y alimentos, pero no profundizan en la evaluación de los factores influyentes en la adherencia a los tratamientos.

En el curso y evolución de esta enfermedad resulta imprescindible considerar los factores psicológicos que intervienen. Uno de los más significativos es la adherencia terapéutica, la cual tiene gran trascendencia, pues su incumplimiento es grave debido a que hace ineficaz el tratamiento prescrito, lo cual no solo produce un aumento de la morbilidad y mortalidad, sino también aumenta los costos de la asistencia sanitaria y genera grandes pérdidas en lo personal, familiar y social.

Al respecto, estudios recientes refieren que en relación con el cáncer mamario 50 % de las pacientes no se adhieren al tratamiento; por tanto, resulta necesario que las intervenciones realizadas estén orientadas hacia ese fin.

Se realizó un estudio de intervención educativa en adultas mayores con cáncer de mama, pertenecientes al Policlínico "Ángel Ortiz Vázquez" del municipio de Manzanillo, provincia de Granma, Cuba, desde agosto hasta noviembre del 2013, con vistas a modificar sus conocimientos sobre adherencia terapéutica mediante un programa educativo. (Soler Y, Pere E, 2016)

El universo estuvo constituido por 64 ancianas y la muestra quedó conformada por 15, quienes cumplieron con los criterios establecidos. Se excluyeron las pacientes con discapacidad intelectual, trastornos psíquicos o deterioro cognitivo y cáncer de mama metastásico. Se emplearon métodos teóricos (análisis-síntesis, inducción-deducción y modelación) y empíricos (el examen mínimo del estado mental para evaluar el deterioro cognitivo y la encuesta). Entre las variables analizadas figuraron: nivel de escolaridad, estado conyugal, conocimientos sobre cáncer de mama y conocimientos sobre adherencia terapéutica. (Soler Y, Pere E, 2016)

Los resultados encontrados en relación con el nivel escolar difieren de otra investigación, en la cual predominó el nivel preuniversitario.<sup>5</sup> Los hallazgos científicos presentados son discordantes con otro estudio desarrollado en cuanto al interés de conocer el papel mediador de las variables psicológicas en el curso de la enfermedad neoplásica, donde prevaleció el nivel escolar de secundaria con los índices más altos de 65,2 %. (Soler Y, Pere E, 2016)

De hecho, la inexistencia en el estudio de pacientes analfabetas, desde el punto de vista psicológico es relevante, pues se considera un elemento facilitador en la atención psicológica de estas senescentes; además, el hecho de poseer un alto nivel de escolaridad favorece la comprensión de los mensajes de salud, lo que puede contribuir a un adecuado proceso de adaptación y ajuste a la enfermedad, que incluye la adherencia terapéutica. (Soler Y, Pere E, 2016)

Según el criterio de las autoras, el predominio de mujeres con vínculo de pareja es relevante para el ajuste a la enfermedad, pues en esta etapa constituye una importante red de apoyo social. Este resultado coincide con un estudio realizado en España, relacionado con la imagen corporal femenina en pacientes con cáncer de mama, donde predominaron las pacientes casadas y con ello mejores niveles de bienestar. (Soler Y, Pere E, 2016)

### **Calidad de vida.**

Según la O.M.S la definición de Salud sería un estado completo de bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad. Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua el término calidad sería la propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa que permiten apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su especie. El término vida hace referencia a un espacio de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un animal o vegetal hasta su muerte.

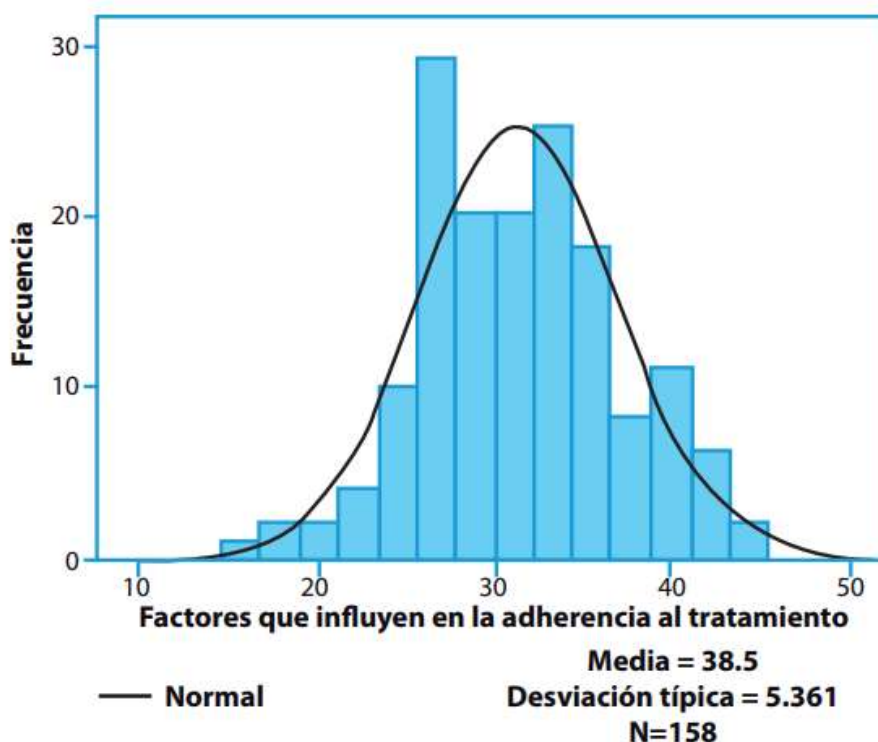
Sin embargo, aunque la mayoría de las personas comprenden intuitivamente las connotaciones que implica la expresión calidad de vida su definición es extremadamente complicada dentro del ámbito de la salud. A menudo el término “calidad de vida” es utilizado por el personal sanitario sin ningún tipo de definición explícita, abarcando elementos muy dispares con objeto de poder cuantificarla.

Aunque existen múltiples y variadas definiciones sobre lo que es calidad de vida, afortunadamente cada vez existe un mayor consenso sobre la misma, siendo las más acertadas (desde mi punto de vista) aquellas que hacen referencia a la evaluación subjetiva de la vida entendida como un todo, o la valoración de los pacientes sobre la satisfacción con su nivel

de funcionamiento normal comparándolo con el que ellos creían que era posible o ideal. (Bottomley A, 2013)

En un estudio realizado por Castañeda A, en Colombia, de abordaje cuantitativo, descriptivo, correlacional entre las variables calidad de vida y Grados de riesgo para la adherencia al tratamiento oncológico, de corte transversal con corte en el tiempo entre febrero y noviembre de 2013. Se incluyeron 158 personas, diagnosticadas recientemente con enfermedades crónicas oncológicas (0 y 6 meses), que asisten a la unidad de oncología y radioterapia de la Empresa Social del Estado Hospital Universitario de Santander (ESE HUS) para recibir cualquier tratamiento contra el cáncer, que cumplieran los criterios de inclusión: Personas mayores de 18 años, personas con cáncer confirmado entre 0 y 6 meses de diagnosticado, que asisten a la Unidad de Oncología y Radioterapia de la ESE HUS para recibir un tratamiento.

La sumatoria global de la escala Calidad de Vida, versión Paciente, mostró una media de 104,17 (DE 16,71), lo que muestra una tendencia media. La distribución de la variable fue normal y los valores extremos fueron 145 y 55 puntos. La Figura 5, muestra el comportamiento de la variable.



*Ilustración 12-12*

**Ilustración 12.** Histograma. Calidad de vida total de personas con enfermedad crónica oncológica diagnosticadas entre 0 y 6 meses.

**Fuente.** Castañeda AH. Tesis de Maestría, 2013.

La descripción de las dimensiones de la variable Calidad de vida, se presenta en la Tabla 23. La dimensión Bienestar físico mostró una media de 22,49 (DE 5,13), siendo la que menor afectación evidenció en el presente estudio; mientras que la dimensión bienestar psicológico mostró media de 41,77 (DE 10,12), comportándose como la variable que mostró mayor afectación. La dimensión bienestar social mostró media de 20,5 (DE 4,22) y la dimensión bienestar espiritual mostró media de 19,42 (DE 2,78).

La exploración por dimensiones permitió identificar el bienestar psicológico como la más afectada, mientras el bienestar físico es el menos afectado. Los síntomas físicos referidos por más del 50% son el dolor, la fatiga, cambios en el apetito y náuseas, y la evaluación del estado físico en general es excelente para 6,7% y bueno para 46,2%; en el bienestar psicológico la ansiedad y depresión se comportan como un problema importante para

pacientes con cáncer; en la evaluación del bienestar social se comprueba la afectación de la vida familiar y social y la gran carga económica impuesta por la enfermedad y el tratamiento; el bienestar espiritual se comporta como un factor protector para conservar la calidad de vida.

**Tabla 23.** Descripción de las dimensiones Bienestar Físico, psicológico, social y espiritual de personas con enfermedad crónica oncológica entre 0 y 6 meses. n=158

Dimensión	Puntaje de la escala	Media (DE)	Valor Mínimo	Valor Máximo
Bienestar físico	8 a 32	22,49 (5,13)	9	32
Bienestar psicológico	17 a 68	41,77 (10,12)	66	20
Bienestar social	8 a 32	20,50 (4,22)	10	31
Bienestar espiritual	7 a 28	19,42 (2,78)	9	26

**Fuente.** Castañeda AH. Tesis de Maestría, 2014.

#### *Factores sociales y culturales que disminuyen la probabilidad de adherencia*

Entre los factores sociales y culturales que influyen en la pobre adherencia al tratamiento se pueden destacar (Anyanwu SNC,2011):

- 1) El conflicto familiar (falta de ayuda y de apoyo por parte de los miembros de la familia y de amigos)
- 2) La comunicación deficiente con amigos y parientes
- 3) El aislamiento social
- 4) La mala o inadecuada comunicación médico–paciente
- 5) El incremento del consumo de recursos de la salud, como, por ejemplo, más visitas al médico, mayores tasas de hospitalización y estancias más largas
- 6) Oportunidad de cita; esto es, problemas para obtener una cita médica, como por ejemplo tener que esperar mucho tiempo para que se la den
- 7) Los altos costos de los medicamentos. Por ejemplo, balkrishnanha demostrado que hay mayores tasas de incumplimiento con el tratamiento en los ancianos cuando los costos de los medicamentos son elevados

8) La situación socioeconómica

9) Factores sociodemográficos como edad, raza y etnia y el nivel educativo

Concretamente se ha encontrado que los problemas en la comunicación tienen un impacto en el proceso de la toma de decisiones en los pacientes con cáncer de mama (Visram H, et al, 2011).

La falta de información acerca de las ventajas y desventajas del tratamiento es algo que influye notablemente en que los pacientes no se adhieran al tratamiento al igual que cuando los beneficios de este no son aparentemente obvios para el paciente (Atkins L, et al, 2006).

En lo que se refiere a la edad, se afirma que los adolescentes son menos adherentes que los pacientes pediátricos. Se ha clasificado a los adolescentes como el grupo etario menos adherente, debido a que tienen una comprensión menos desarrollada de su enfermedad, menor vulnerabilidad percibida, niveles más altos de negación, comportamiento rebelde y desacuerdo con los padres y con las figuras de autoridad.

Por otra parte, hay menor apoyo social en pacientes de más edad que en pacientes jóvenes, especialmente en aquellos con más de 85 años lo que influye directamente en la adherencia al tratamiento. La edad avanzada puede representar un obstáculo para la adecuada adherencia a la quimioterapia oral, pues probablemente se consumen múltiples medicamentos a la vez. (Partridge AH, et al, 2003)

En cuanto al grupo étnico, el personal de salud mental en general no ha sido sensible a las diferencias étnicas en cuanto a la forma en que los pacientes reconocen, definen y expresan sus síntomas y esto ha hecho que ellos tengan una actitud negativa hacia el personal de salud, lo que puede causar retraso en la búsqueda de atención o seguimiento y la no adherencia al tratamiento médico como tal (Kennedy BR, et al, 2007).

Otro de los factores que se ha encontrado que influye en la no adherencia al tratamiento son las creencias supersticiosas en el uso de los enfoques tradicionales de curación y / o espirituales (Adisa A, et al, 2008)

La adherencia a una rehabilitación adecuada después de la cirugía oncológica, que suele incluir sesiones de radioterapia y ciclos de quimioterapia, se puede ver afectada por factores psicosociales como; alcoholismo, situación familiar caótica o circunstancias que pueden limitar el acceso al tratamiento como problemas económicos o distancia geográfica. (Adisa A, et al, 2008)

### **Problemática nacional del cáncer de mama**

El cáncer es en la actualidad la segunda causa de muerte en Costa Rica y la mayor amenaza para la salud de los costarricenses. Actualmente mueren 8 personas por día en el país, por algún tipo de cáncer y durante los próximos 10 años, se calcula que el aumento de la incidencia de esta enfermedad producirá casi 11 mil casos nuevos por año.

En Costa Rica, en el 2015, se registró un total de 11.633 casos nuevos de cáncer, de los cuales el género femenino representó un 55%, siendo el cáncer de mama el de mayor incidencia con un aumento del 28% durante los últimos 15 años. Este pasó de 40 casos nuevos por cada 100 mil mujeres en el 2000 a 51 casos nuevos por cada 100 mil mujeres en el 2015 (tasas ajustadas). Entre 2011 y 2015, se diagnosticaron en promedio 1.131 mujeres con cáncer de mama en nuestro país. (Registro Nacional de Tumores, 2017).

### **Problemática a nivel de América del cáncer de mama**

Hasta 5% de la carga de la enfermedad en el mundo se relaciona con los tumores malignos. En los países ricos, esta cifra se eleva a 14.6% y disminuye a 2.2% en los pobres. La diferente carga atribuible a los tumores malignos se vincula con dos aspectos; por un lado, el riesgo de morir por estas causas en los países ricos es 2.4 veces mayor que en los países pobres y de ingresos medios, lo cual se refleja en un mayor número de años de vida perdidos por muerte prematura por otras causas y, por el otro, se observa una diferencia significativa en la contribución de los años vividos con discapacidad. Mientras que en los países ricos la carga de los tumores malignos relacionada con discapacidad es de 11.5%, en las naciones pobres es de sólo 2.6%. (The global burden of diseases 2008)

En el caso del cáncer de mama (CaMa), la situación es similar. En el mundo, alrededor de 1% de la carga de la enfermedad en las mujeres se vincula con esta causa y varía de 3.2%

en los países ricos a 0.4% en los pobres. En América Latina, los años de vida saludable (AVISA) perdidos debidos al CaMa ascienden a 615 000, lo cual representa 1.4% del total de AVISA por todas las causas y una tasa de 221 por 100 000 mujeres. De ese total, 91% corresponde a años perdidos por muerte prematura y 9% a años vividos con discapacidad. En contraste, en Estados Unidos y Canadá se pierden 673 000 AVISA (3% del total y una tasa de 410 por 100 000 mujeres), pero 71% se debe a muertes prematuras y 29% a discapacidad. El riesgo de perder un año por muerte prematura por CaMa es 1.4 veces mayor para las mujeres de Norteamérica. (The global burden of diseases 2008)

El notable aumento de la supervivencia de las mujeres que padecen cáncer de mama y habitan en el norte del continente explica estas diferencias. Los resultados del estudio mundial de supervivencia a cinco años de mujeres diagnosticadas con CaMa varían de 84% en Norteamérica a menos de 65% en Brasil y Eslovaquia. En fecha reciente, la información disponible ubica el tema del CaMa en la agenda de salud pública, no obstante que la tendencia creciente en su morbilidad, tanto en países ricos como en los de recursos bajos y medios, se ha reconocido desde hace 25 años. (The global burden of diseases 2008)

En los últimos años se ha documentado la importancia que el entorno social juega en la determinación de la enfermedad, así como en las variaciones de la incidencia entre diferentes áreas geográficas. Estudios sobre migrantes de países asiáticos a Estados Unidos de América o de mujeres de Polonia a Australia, ofrecen sólida evidencia de que es menor el componente genético que el ambiental. El incremento del riesgo de padecer o morir por esta causa en países pobres y de ingresos medios se vincula con cambios en los patrones reproductivos y nutricionales, además de la disminución de la fecundidad, los cambios en los estilos de vida y las condiciones de trabajo de las mujeres.

De manera adicional, las diferencias en el acceso a los servicios de salud y la tecnología disponible para la detección y tratamiento oportunos, así como el desempeño de los servicios de salud en la oferta de servicios de calidad, determinan las brechas de mortalidad y supervivencia por CaMa. (Morimoto T, 2014)

Aunque la mayoría de los factores de riesgo identificados puede ser modificable, los retos para los sistemas de salud se concentran en actividades que permitan fortalecer la

prevención primaria (investigación y desarrollo de tecnologías) y actividades de prevención secundaria y terciaria. La efectividad de la detección temprana y el tratamiento adecuado depende de la oportunidad con la que se aplican; de otra manera, los costos de la atención se incrementan en grado considerable, las ganancias en salud resultan mínimas y el esfuerzo desarrollado por el sistema es poco alentador. (Morimoto T, 2014)

### **CAPITULO III: MARCO METODOLÓGICO**

#### **Enfoque de la investigación**

Esta investigación tiene un enfoque cualitativo, se guía por áreas o temas significativos de investigación. Patton (2011) define los datos cualitativos como descripciones detalladas de situaciones, eventos, personas, interacciones, conductas observadas y sus manifestaciones. Así, el investigador cualitativo utiliza técnicas para recolectar datos, como la observación no estructurada, entrevistas abiertas, revisión de documentos, discusión en grupo, evaluación de experiencias personales, registro de historias de vida, e interacción e introspección con grupos o comunidades. (Hernández Sampieri, 2014)

Esta investigación es cualitativa ya que se utilizan recolección y análisis de datos de fuentes bibliográficas para así responder a los objetivos planteados o resolver nuevas preguntas que se desarrollen a lo largo de la investigación, además de las entrevistas abiertas hacia los profesionales en oncología y farmacéuticos.

## **Diseño de la investigación**

### **Descriptivo.**

Con los estudios descriptivos se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, únicamente pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren, esto es, su objetivo no es indicar cómo se relacionan éstas. (Hernández Sampieri, 2014)

Esta investigación es descriptiva ya que se van a determinar los factores que afectan la adherencia al tratamiento oral oncológico en cáncer de mama en mujeres de Costa Rica. Describe las tendencias de las mujeres con cáncer de mama.

### **Sujetos de la investigación.**

Se realizará la entrevista a 8 especialistas, cuatro farmacéuticos y cuatro especialistas en oncología. En hospitales públicos.

### **Criterios de inclusión y exclusión para la entrevista a especialistas.**

Se incluirán todos los médicos oncólogos que tengan relación con pacientes de cáncer de mama, además todos los médicos oncólogos especialistas en cáncer de mama.

Se excluirán los médicos generales, y otros especialistas que no sean de oncología.

Los médicos oncólogos que colaboraron con la entrevista fueron:

Dr. Lagos y Dr. Badilla (Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia)

Dra. González (Hospital San Juan de Dios)

Dr. Ordóñez (Hospital San Juan de Dios)

Las farmacéuticas entrevistadas fueron:

Dra. Castro, Dra. Chinchilla, Dra. Camacho, Dra. Guzmán (todas del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia)

**Tabla 4.** Tabla de unidades de análisis.

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Instrumento</b>
Determinar los factores que limitan o favorecen la adherencia al tratamiento farmacológico oral oncológico en mujeres portadoras de cáncer de mama en Costa Rica, con el fin de evidenciar la necesidad de fortalecer programas de adherencia terapéutica.	Adherencia terapéutica	La OMS define el cumplimiento o adherencia terapéutica como la magnitud con la cual el enfermo sigue las instrucciones médicas para llevar a cabo un tratamiento. (OMS,2014)	Entrevista a especialistas
Evidenciar la existencia de un seguimiento farmacoterapéutico en este grupo de mujeres, que permita mejorar la adherencia terapéutica en Costa Rica.	Seguimiento farmacoterapéutico	Es la práctica profesional farmacéutica que pretende evaluar y monitorizar la farmacoterapia en función de las necesidades particulares del paciente, con el	Entrevista a especialistas

		objetivo de mejorar o alcanzar resultados en su salud. Cipolle y Col (2010).	
Proponer un instrumento que fomente la adherencia al tratamiento oral oncológico en mujeres con cáncer de mama, para mejorar su calidad de vida.	Calidad de vida	La OMS define calidad de vida como la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. (OMS,2014)	Procedimiento para la elaboración de una herramienta para fomentar la adherencia al tratamiento oral oncológico en mujeres con cáncer de mama.

**Fuente.** Propia

### **Instrumentos.**

Se realizarán dos entrevistas diferentes; una para médicos oncólogos y otra a farmacéuticos de farmacia oncológica, vía correo electrónico, vía WhatsApp, vía telefónica y de manera personal, los profesionales laboran en instituciones de salud pública en San José. Las entrevistas fueron validadas por el comité de investigación de la Universidad Internacional de las Américas.

## **CAPITULO IV: ANALÍISIS DE LOS RESULTADOS**

### **Análisis de los resultados**

Se presentan a continuación los resultados obtenidos de la investigación, basados en una entrevista realizada a especialistas, tomando en cuenta los objetivos específicos, para dar respuesta a la pregunta y al objetivo general planteado en el Capítulo I.

*Determinar los factores que limitan o favorecen la adherencia al tratamiento farmacológico oral oncológico en mujeres portadoras de cáncer de mama en Costa Rica, con el fin de evidenciar la necesidad de fortalecer programas de adherencia terapéutica.*

Se realizó una entrevista dirigida a médicos oncólogos para poder obtener la información. Se entrevistaron a 4 médicos oncólogos de hospital público.

Se entrevistó acerca del nivel socioeconómico de las pacientes; según las respuestas de los profesionales, en general, el cáncer no discrimina por nivel socioeconómico. Incluso las pacientes que tradicionalmente se costean estudios médicos por fuera de la seguridad social, o que se han operado por medicina privada, llegan a la CCSS con estudios completos a tratarse con medicamentos oncológicos.

Debido a que muchas mujeres necesitan tratamientos a mediano plazo que no van a implicar un desembolso único, sino que deberán comprar un producto incluso por muchos años, lo cual hace que la seguridad social se vuelva muy atractiva. Inclusive hay pacientes extranjeras que prefieren pagar la mensualidad del seguro voluntario a tener que asumir el costo de la medicación. Se asume por parte de los encuestados, que algunas de las amas de

casa, tendrán dificultades económicas o serán dependientes y que la mayoría de las que son pensionadas, habrán pertenecido a la clase media. Muchas de las mujeres que se atienden son trabajadoras activas y necesitan una incapacidad temporal. Se concluye que la mayoría de estas pacientes son de clase media y bajo.

Además, se investigó con los entrevistados, acerca del predominio del cáncer de mama a nivel nacional, donde mencionan que: las tasas de incidencia de cáncer de mama en Costa Rica han aumentado de forma importante (en un 63%) del año 2000 al año 2013. Se diagnostican cerca de 1100 nuevos casos cada año. La incidencia más importante se presenta a nivel del Gran Área Metropolitana (población urbana) a su vez, se han reportado tasas elevadas de mortalidad en algunas zonas rurales tales como: Golfito, Montes de Oro, Santa Cruz, la zona de Los Santos, Orotina y Esparza. (El entrevistado no aportó fuente de información). Por otro lado, indican que la incidencia se da en cantones centrales del país (principalmente la provincia de San José)

Con relación al grupo etario, el más atendido a nivel institucional (CCSS), la incidencia se incrementa a partir de los 50 años. La mayor incidencia (tasa por 100 000 pacientes) se reporta en el grupo etario de 70 años y más. Sin embargo, tomando en cuenta las cifras absolutas, alrededor de un 70% de los casos se presenta en menores de 65 años. Además, el cáncer de mama ocurre más frecuente en mujeres postmenopáusicas, sin embargo, el grupo de mujeres premenopáusicas no es para nada despreciable. (El entrevistado no aporta fuente bibliográfica). Otro entrevistado indicó que la mayoría eran de 50 y 60 años.

Un estudio realizado por la Dra Ileana Srur-Rivero “Breast Cancer Characteristics and Survival in a Hispanic Population of Costa Rica” donde se estudiaron a 199 pacientes hispanas con diagnóstico de cáncer de mama, tratados entre enero de 2009 y mayo de 2010, se obtuvieron de una sola institución en San José, Costa Rica, determino que La mediana de edad al diagnóstico fue de 53 años. Con una mediana de seguimiento de 46,5 meses. (Srur-Rivero, N, 2014)

Se encuesta a los médicos sobre la importancia del apoyo familiar o de pareja: mencionan que, el cáncer de mama es muy frecuente, ocurre con mayor recurrencia en mujeres en edad postmenopáusica, y casi todas, son mujeres que son madres o abuelas o amigas o esposas o vecinas o hermanas. Además, si se habla sobre el apoyo económico, aun las que no tienen un buen apoyo económico pueden conseguir ayuda de múltiples tipos: dinero para los pases y transporte de parte de la CCSS, dinero para estudios complementarios, a través de fundaciones “rosa”, de las cuáles hay múltiples en el país y con financiamiento extenso.

Y en la mayoría de los casos, las pacientes cuentan con el apoyo del círculo familiar cercano. Por otro lado, indicaron que generalmente el apoyo que se observa es el de los familiares, de pareja es la menos frecuente, ya que el hombre “sale corriendo” ya sea por miedo, o por falta de interés, y terminan dejando sola o en abandono a la paciente, por lo que el apoyo familiar es el más se observa y por ende el más común.

Se entrevistó acerca de las expectativas de sobrevida por cáncer de mama: de forma general, en el hospital de la CCSS se han reportado de 91.7% en el primer año luego del diagnóstico y 71.5% a los 5 años. Aproximadamente entre un 60-70% de ellas se curan.

Un estudio realizado por la Dra Ileana Srur-Rivero “Breast Cancer Characteristics and Survival in a Hispanic Population of Costa Rica” donde se estudiaron a 199 pacientes hispanas con diagnóstico de cáncer de mama, tratados entre enero de 2009 y mayo de 2010, se obtuvieron de una sola institución en San José, Costa Rica hubo una tasa de supervivencia global del 88%. Treinta y siete por ciento de los pacientes ( $p < 0.001$ ) estaban en las etapas III y IV durante el diagnóstico. El fenotipo del receptor hormonal negativo del receptor epidérmico humano ( $HR - HER2 -$ ) ( $p < 0.001$ ) estuvo presente en el 17% de los casos. En un análisis multivariante, local (razón de riesgo, RR: 7.2; intervalo de confianza, IC 95%: 3.8–7.6;  $p = 0.06$ ) y recurrencia a distancia (RR: 14.9; IC 95%: 7.7–28.9;  $p = 0.01$ ) mostró la asociación más fuerte con la probabilidad de muerte por la enfermedad. (Srur-Rivero, N, 2014).

En Costa Rica si una costarricense recibe hoy la noticia de que tiene cáncer de mama, es muy posible que en cinco años siga con vida, al igual que el 87% de quienes fueron diagnosticadas en el 2013 y llegaron a esta meta en el 2018. Estas son las conclusiones del estudio "Hechos y cifras mundiales sobre el cáncer 2018", cuyos datos fueron comentados por autoridades y especialistas de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). (Rodríguez I, 2018)

Según el reporte, que tomó en cuenta a 26 países del mundo y fue elaborado por la Asociación Estadounidense del Cáncer, con respecto a este tipo de tumor, Costa Rica es el país con mayor tasa de sobrevida de América Latina, solo sobrepasado por países como Estados Unidos (90% de sobrevida a cinco años) o Francia e Israel (ambos con 88%). La sobrevida a cinco años es de los índices más importantes en términos de análisis de la salud pública, pues en gran parte determina eficacia de detección y tratamiento. Cuando se sobrepasan los 60 meses con vida después del diagnóstico las opciones de supervivencia a más largo plazo son mayores. (Rodríguez I, 2018)

Roy Wong, epidemiólogo de la CCSS, indica que hay varios factores que pueden estar relacionados. "Costa Rica tiene una mayor sobrevida que otros países por varios motivos: hay más acceso a métodos de detección y tratamientos, hay más conciencia y educación en la población, y los medicamentos ya no son los de hace 15 años, ahora hay medicamentos y tratamientos más específicos para el subtipo de cáncer de mama que tiene la persona" (Wong R, 2018)

Dentro de estos factores también hay que tomar en cuenta no solo los servicios de la CCSS, si no los brindados por clínicas y hospitales públicos y los ofrecidos por fundaciones y asociaciones que buscan llevar las mamografías a distintos lugares del país. Esto ayuda a acelerar los procesos de diagnóstico para muchas mujeres, lo que les da mejores posibilidades de tratamiento. (Rodríguez I, 2018)

Se les preguntó acerca del cumplimiento de tratamiento que se les brinda: en general, el diagnóstico genera una llamada de atención tan importante desde el punto de vista de salud, que la mayoría de las mujeres son totalmente adherentes. La adherencia varía rara vez por ubicación geográfica, acceso a fármacos y/o comorbilidades. La mayoría de las mujeres se compromete seriamente con el tratamiento de por vida. Empieza a haber una pequeña disminución a la adherencia cuando los tratamientos o los seguimientos se prolongan más de 10 años. En general, las pacientes con cáncer de mama tienen buena adherencia al tratamiento.

Se indagó acerca de la polifarmacia en las pacientes: algunas mujeres premenopáusicas que tienen alto riesgo de recurrencia reciben quimioterapia durante meses, hormonoterapia durante años y terapia “biológica” por meses a años. Al igual que las mujeres postmenopáusicas. La diferencia en general radica en el hecho de que la mayoría de las mujeres postmenopáusicas ya han sido diagnosticadas con diabetes, hipertensión, EPOC, trastornos psiquiátricos, entre otros, y eso aumenta la polifarmacia. Salvo que estén con poliquimioterapia, sin embargo, la mayoría de las mujeres con tratamientos hormonales de oncología médica son únicos y no múltiples.

Además, del tratamiento estrictamente oncológico como quimioterapia, hormonoterapia, terapia blanca o dirigida, algunos de los esquemas de quimioterapia requieren tratamiento antiemético. En casos con metástasis óseas reciben además bifosfonato y algunas con frecuencia, reciben aporte de calcio y vitamina D (cuando son tratadas con hormonoterapia tipo inhibidor de aromatasas). Es frecuente, principalmente los casos con enfermedad avanzada, que reciban medicamentos para el control del dolor.

Al evaluar la existencia de los grupos de apoyo manifestaron que son muy frecuentes en las instituciones de la CCSS, según los expertos, la mayoría de los hospitales, cuentan con equipos interdisciplinarios, con especialistas en fisioterapia, psicología, enfermeras en salud mental, entre otros. A su vez, los casos que lo ameritan reciben valoración/soporte por trabajo social. En los diferentes servicios de oncología hay grupos de Damas Voluntarias para brindar soporte a estas pacientes, además muchas se involucran con el “movimiento rosa” de

por vida y otras incluso forman sus propios grupos de apoyo e incluso hay algunas que han creado sus propias fundaciones de apoyo.

Se investigó acerca de la presencia de alguna condición clínica que pueda afectar de alguna manera la adherencia terapéutica, se determinó que los factores que afectan el apego al tratamiento son diversos: el acceso a los servicios rara vez se vuelve un inconveniente, pero tiende a presentarse con mayor frecuencia en personas que viven en regiones muy distantes de los núcleos poblacionales donde hay más facilidades, en algunos casos las limitaciones económicas y dificultades de acceso (eventos climáticos, cierre de vías) pueden conllevar a pérdida de citas y de retiro/aplicación de tratamiento. Muy pocas veces la tolerancia es un problema, pues la mayoría de las mujeres se someten a esta “lucha” independientemente de los efectos adversos que puedan sobrevenir. Incluso cuando existe intolerancia a la terapia el médico puede ofrecer a muy corto plazo tratamientos que reemplazan al que genera problemas.

Recientemente se ha visto un aumento desproporcional en el reporte de eventos adversos con el Apo-Letrozol, un medicamento genérico que vino a sustituir, por cuestiones aparentemente de conveniencia económica, al Anastrozol, un equivalente terapéutico que estaba disponible en su presentación comercial original con el nombre Arimidex ®. Sin embargo, incluso en los casos de intolerancia importante vemos pacientes que siguen su tratamiento al “pie de la letra”, pues, como se menciona anteriormente, la presión que se ha generado en el apego al tratamiento es tal que las pacientes se toman su medicación a pesar de que les “cae mal” pues existe mucho compromiso personal y deseos de superar el diagnóstico. Además, un entrevistado manifestó que, la condición clínica puede predisponer al apego, comorbilidades pueden afectar, así como el estado funcional de la paciente, por ejemplo: cardiopatía isquémica, Insuficiencia renal o hepática, etc. Por otro lado, también indicaron que, se puede ver afectado por la medicina alternativa y las creencias de la zona o la familia.

***Evidenciar la existencia de un seguimiento farmacoterapéutico en este grupo de mujeres, que permita mejorar la adherencia terapéutica en Costa Rica.***

Se realizó una entrevista dirigida a Farmacéuticos que laboraran en farmacia oncológica institucionales (CCSS) y que tuvieran conocimiento acerca del tema de interés, se recopiló la siguiente información.

Al igual que a los médicos oncólogos se les encuestó acerca del cumplimiento del tratamiento que se les brindaba: en la mayoría de las pacientes si se cumple con el tratamiento que se les brinda, estas pacientes tienen claro que su tratamiento es de vida o muerte y que todo el tiempo cuenta. A nivel de Medicamentos restringidos se maneja únicamente las pacientes con Anastrozol (Arimidex) y según registros en el perfil de retiro de medicamentos, la mayoría de las pacientes retiran mes a mes. Sin embargo, para establecer si el paciente es realmente cumplidor se debería de tener un programa de seguimiento farmacoterapéutico que a la fecha no se tiene.

Además, se les preguntó acerca de la polimedicación a lo que contestaron que es variable y según la paciente, cuando se dan charlas de inicio sobre los inhibidores de aromatasa se les pregunta si son o no polimedicadas, si son polimedicadas se busca una hora conveniente donde el medicamento que se les administre no interaccione con los otros.

Muchas pacientes con cáncer de mama están en tratamiento, además del tratamiento para el cáncer, con otros medicamentos para otras enfermedades. Un estudio reciente de Castellón H, 2013, tuvo como objetivo conocer si la polifarmacia influye con la adherencia a la terapia endocrina adyuvante (tamoxifeno, letrozol, anastrozol, o exemestano) en el cáncer de mama. El estudio con 40.009 mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, letrozol, anastrozol, o exemestano entre 2009 y 2013, medía la polifarmacia en estas pacientes.

Se entrevistó acerca de las interacciones con otros medicamentos, a lo que indicaron que: la mayoría de las interacciones se dan con productos naturales, cuando se tiene el control

de medicamentos que se les está administrando se busca una hora adecuada para los nuevos tratamientos, pero el problema es con los productos herbales, ya que en el cáncer “todo es válido”, por lo que muchas pacientes consultan a naturópatas y macrobióticas y debido a que estos productos no poseen estudios es muy difícil determinar que tiene cada uno y ver si interaccionan o no.

Se les preguntó acerca de la adherencia, si las pacientes son o no adherentes: a lo que responden que no saben si lo son o no, sin embargo, cuando llegan con la receta a retirar el medicamento en el registro se logra ver que todas han llegado a retirar el producto mensualmente y aquellas que no lo retiran fue por algún cambio realizado previamente.

En cuanto al tema del seguimiento farmacoterapéutico en las pacientes en el hospital público mencionan que no existe, no hay ningún tipo de seguimiento por “inopia del personal”.

En cuanto a las respuestas obtenidas acerca de si las pacientes se interesaban en como mejoraba su salud: indicaron que no se les daban citas de seguimiento, por lo que se desconocía, sin embargo, hubo una respuesta en la cual indicaron que por el estado de salud en que se encontraban las pacientes siempre se encontraban con una actitud de interés acerca del avance de su enfermedad y de su mejoramiento.

Cuando se encuestó acerca de la realización de algún tipo de plan o ayuda para que cumplan con su tratamiento, respondieron que lo que se les brinda son unos “brochures”, con información general (cuando se debe tomar, para que sirve, los cuidados que se debe tener, efectos secundarios principales) se trata de hablar y bajarles el estrés o miedo que tienen durante las charlas. Se les brinda una línea telefónica para atender cualquier duda que se les presente.

Con respecto a la importancia acerca de la especialización del personal farmacéutico para lograr enriquecer los programas de atención a estas usuarias, se determinó que es realmente importante la especialización, se reciben acreditaciones en farmacia oncológica, maestrías en farmacia oncológica, sin embargo, no es solo la capacitación del personal, sino también contar con la infraestructura y los recursos humanos para instaurar los programas.

***Proponer un instrumento que fomente la adherencia al tratamiento oral oncológico en mujeres con cáncer de mama, para mejorar su calidad de vida.***

El instrumento propuesto es un planificador mensual 2020, dirigido a las mujeres con cáncer de mama, donde se les brinda a las pacientes páginas llamativas, con frases motivacionales donde les ayude a mejorar su estado de ánimo y poder llevar la enfermedad de una mejor manera, además se les brinda una hoja con emoticones plegables, y otros dibujos que pueden utilizar en las páginas y manifestar su estado de ánimo, por otro lado es una herramienta en donde pueden colocar sus citas médicas y fechas de despacho de medicamentos, y de esta manera ver aún más favorecida su adherencia, tendrán un espacio de notas en cada página donde puedan escribir indicaciones o sugerencias médicas al ir a sus citas. Es un planificador único para ellas, donde puedan llenar con la información personal de cada paciente.

El planificador es de color rosado debido al significado que tiene este sobre el cáncer de mama, tiene el lazo color rosa representativo de la enfermedad, con una arreglo floral alrededor, en la parte de la portada, en la contraportada tiene un par de guantes que representa una mujer que permanece fuerte durante la lucha contra el cáncer, con una frase que dice “winner” que significa “ganadora” en español, además el mes de octubre cuenta con ambas paginas color rosa, debido a que es el mes de la concientización del cáncer de mama, a diferencia de las otras páginas que son blancas y decoradas con demás colores.

## CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones.

Finalizada la investigación en este apartado se presentan a continuación las conclusiones y recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos de la investigación. Más que conclusiones constituyen la puerta a nuevos cuestionamientos y con ello, el punto de inicio para generar otros procesos investigativos.

- El cáncer no discrimina a nivel socioeconómico, por lo que este factor no va a limitar ni favorecer la adherencia, ya que los tratamientos son a largo plazo, representan un gran costo económico, por lo que las pacientes optan por el seguro social, cuenten o no con los recursos para atenderse a nivel privado.
- El factor demográfico puede producir alguna dificultad de acceso a los centros médicos.
- El grupo etario más común está determinado por las mujeres postmenopáusicas, mayores de 50 años, sin embargo, el grupo de pacientes premenopáusicas no es despreciable.
- Se determinó que el apoyo familiar es muy importante a la hora de apego al tratamiento, en nuestro país un alto porcentaje de pacientes cuentan con el apoyo del círculo familiar cercano.
- Con respecto a las expectativas de vida de las pacientes son realmente altas, debido al gran compromiso por mejorar su salud.

- El interés de estas por curarse de la enfermedad las lleva a tener una buena adherencia con el tratamiento, sin embargo, se ve un poco disminuida en aquellos tratamientos que se extienden por más de 10 años.

- La polimedicación es común en estas pacientes, sobre todo en aquellas mujeres postmenopáusicas que ya cuentan con enfermedades crónicas concomitantes, y, aun así, cumplen con su tratamiento crónico y con la terapia oncológica que reciben.

- Existen condiciones clínicas que pueden afectar de manera transitoria el apego al tratamiento, como por ejemplo intolerancia a la vía oral o procesos infecciosos, se han visto problemas de reacciones adversas con Apo-Letrozol (genérico) que vino a reemplazar al Arimidex (original), y sin embargo a pesar de las reacciones adversas las pacientes cumplen al pie de la letra su tratamiento.

- El seguimiento farmacoterapéutico no es una práctica que se dé a nivel del hospital público que se estudió, no hay seguimiento después del tratamiento.

- Falta el fortalecimiento del personal sobre los programas de atención farmacéutica.

- A la fecha, el único material de apoyo con el que cuentan las usuarias es con “brochures” que se les brinda en una charla de inicio.

### **Recomendaciones.**

- Incentivar a los estudiantes de farmacia a que se capaciten al finalizar sus estudios, en farmacia oncológica, es una gran área y esta población necesita de personal con la formación adecuada para ayudar a superar con éxito su enfermedad.

- Realizar más estudios en más centros médicos, tanto a nivel privado como público.

- Buscar más herramientas llamativas, que permitan informar a las pacientes acerca de su enfermedad.

- Incentivar a las diferentes instituciones médicas públicas a mejorar infraestructura y a capacitar a personal para poder darle seguimientos farmacoterapéuticos a las pacientes.
- Dotar a los hospitales regionales de los medicamentos para ser despachados por ellos, de tal manera que las usuarias no tengan que desplazarse a la gran área metropolitana para el retiro de los mismos, con la capacitación del personal de cada zona.
- Fortalecer los centros médicos a nivel de atención farmacéutica en el área oncológica, donde se les dé seguimientos de citas después del tratamiento, más que todo en aquellas pacientes donde su tratamiento se les extiende por más de 10 años.
- Ver las diferentes situaciones sociales y de apoyo moral de las usuarias, y velar por aquellas que no cuentan con suficientes recursos o apoyo en su enfermedad.
- Realizar charlas de información básica a los familiares involucrándolos de manera más participativa, explicarles el tratamiento que van a llevar, posibles reacciones adversas, la importancia del cumplimiento de la terapia, así como la importancia del apoyo que pueden recibir.
- Se sugiere la utilización del planificador de manera generalizada, para apoyo en el control de citas, registro terapéutico, control de efectos adversos etc., como una herramienta de apoyo tanto para los profesionales como para la usuaria.

## BIBLIOGRAFÍA

Albain M, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent. *Pror Am Soc Clin Oncol* 2012 (Abstr 143).

Agendia website: Mammaprint. Accessed at [www.agendia.com/healthcare-professionals/breast-cancer/mammaprint/](http://www.agendia.com/healthcare-professionals/breast-cancer/mammaprint/) on August 22, 2017.

American Joint Committee on Cancer. Breast. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:589.

Atkins L, Fallowfield L. Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006; 42 (14): 2271-76. Doi:10.1016/j.ejca.2006.03.004

Anyanwu SNC, Egwuonwu OA, Ihekwoaba EC. Acceptance and adherence to treatment among breast cancer patients in Eastern Nigeria. *Breast* 2011; 20 (2): S51- S53. Doi: 10.1016/j.breast.2011.01.009

Bayés R. Aspectos psicológicos de la adherencia terapéutica. En: Yubero S, Larrañaga E, editores. *SIDA: una visión, multidisciplinar*. La Mancha: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2000: 95-103. Carpenter, R., & Miller, W. R. (2009). Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 93, S1-S5.

Bonevski B, Sanson-Fisher R, Girgis A, Burton L, Cook P, Boyes A. Evaluation of an instrument to assess the needs of patients with cancer. *American Cancer Society*. 2011;88(1):217-225

Bonnetere J, Robertson J, Thurlimann B, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability) Study. *J Clin Oncol* 2010; 18: 3748-57

Boyle P, Ferlay J. Cancer-incidence and mortality in Europe, 2012. *Ann Oncol* 2012;16: 481-8.

Carpenter, R., & Miller, W. R. (2009). Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *British Journal of Cancer*, 93, S1-S5.

Cuzick J, Powles TJ, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley Modulares selectivos de los receptores estrogénicos (serms) 434 ginecología y obstetricia de México pdf elaborado en medigraphic S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2013;361:296-300

Cossich T, Schofield P, McLachlan S.A. Validation of the cancer needs questionnaire (CNQ) short-form version in an ambulatory cancer setting. *Quality of Life Research*. 2004;13:1225-1233.

Duke J, Treloar C, Byles J. Evaluation of a revised instrument to assess the need of men diagnosed with prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2015;13:895-903.

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2015; 365: 1687-717.

Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2011; 12: 1527-32.

Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2014; 90: 1371-88.

Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 2011; 8: 1493-96.

Foro de Atención Farmacéutica. Disponible en <http://pam.portalfarma.com/foro-de-atencion-farmaceutica>

Genomic Health, Inc. website: Oncotype DX. Accessed at [www.genomichealth.com/en-US/OncotypeDX.aspx](http://www.genomichealth.com/en-US/OncotypeDX.aspx) on August 22, 2017.

Galvache, S. (1997, 28 enero). [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61286/FT\\_61286.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61286/FT_61286.html.pdf). Recuperado 9 septiembre, 2014, de [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61286/FT\\_61286.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61286/FT_61286.html.pdf)

González-Barón M. Fluoropirimidinas orales en el tratamiento del cáncer. 1ª ed. Barcelona: Doyma, 1999.

Instituto Nacional de las Mujeres (s.f). *Cáncer de mama y cérvix*. Recuperado de: <http://www.inamu.go.cr/web/inamu/cancer-de-mama-y-cervix>

International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I). First results from the IBIS-I: a randomised prevention trial. *Lancet* 2012;360:817-24

Inhibidores De La Aromatasa. (2010). Recuperado de <http://www.biocancer.com/journal/618/33-inhibidores-de-la-aromatasa>

Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs* 2000; 18: 343-54.

Kennedy BR, Mathis CC, Woods AK. African americans and their distrust of the health care system: Healthcare for diverse populations. *J Cult Divers*. 2007; 14(2):56- 60.

King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA-1 and BRCA-2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1). *Breast Cancer Prevention Trial*. *JAMA* 2012;286:2251-6.

Koshizuka K, Serizawa M, Hasuda N, Furuya K, Mouri N, Takano K, et al. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia-report of 3 cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;31:1109- 12

Marin D et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28 (14):2381-8.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2017. Accessed at [www.nccn.org](http://www.nccn.org) on August 18, 2017.

Ministerio de Salud (2012). *Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017*.-1°. Ed. –San José, Costa Rica. ISBN: 978-9977-62-115-9. Recuperado de: [http://www.ministriodesalud.go.cr/gestores\\_en\\_salud/consejo\\_nacional\\_cancer/DM\\_plan\\_nacional\\_para\\_la\\_prevencion\\_y\\_control\\_del\\_cancer.pdf](http://www.ministriodesalud.go.cr/gestores_en_salud/consejo_nacional_cancer/DM_plan_nacional_para_la_prevencion_y_control_del_cancer.pdf)

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE). (s.f.-b). Recuperado 17 noviembre, 2012, de <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/hormonoterapia/msre>

Ortiz, A, Vargas, R y Muñoz, G. Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica 1990- 2003. San José: Ministerio de Salud. Unidad de Estadística- Registro Nacional de Tumores, 2005

Orueta - Sánchez R .Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, vol. 29-N 2- 2005.

Osborne CK, Zhao HH, Fuqua SAW. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol* 2010;18:3172-86.

Paik, S. Development and Clinical Utility of a 21-Gene Recurrence Score Prognostic Assay in Patients with Early Breast Cancer Treated with Tamoxifen. *The Oncologist*. 2007;12(6): 631-635.

Powles TJ, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 2010;352:98-101.

Pamplona, H. (2013, Abril). Ficha técnica. Recuperado de [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63754/FT\\_63754.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63754/FT_63754.html.pdf)

Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today?. *The Oncologist* 2004; 9: 507-17.

Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 225-34

Partridge AH, Wang P, Winer E, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 602-6. Doi: 10.1200/jco.2003.07.071

Proyecto de Fortalecimiento de la atención del cáncer con base de datos de Registro Nacional de Tumores. *Incidencia por tumores malignos más frecuentes en mujeres según año, Costa Rica 2000-2015. 2017.*

Reigner B, Blesch K, Weiddekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 85-104.

R. Olivera-Fernandez<sup>1</sup>, F. Fernandez-Ribeiro<sup>1</sup>, G. Piñeiro-Corrales<sup>2</sup> y C. Crespo-Diz<sup>1</sup>

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Galicia. España. 2014.

Salas Zapata C, Grisales Romero H. Calidad de vida y factores asociados en mujeres con cáncer de mama en Antioquia, Colombia. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28(1):9-18

Sáenz, M., Ortiza, A., Gutiérrez Miranda, M., & Bermúdez, J. (2010). *Proceso social del cáncer de mama en Costa Rica.* Heredia:Editorama.

Szabo BK, Aspelin P, Wiberg MK, et al. Dynamic MR imaging of the breast. Analysis of kinetic and morphologic diagnosis criteria. *Acta Radiol* 2009; 44: 379-86

Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2012;295:2465-8.

Semiglazov VF, Ivanov VG, Semiglazov VV, et al. Neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy for postmenopausal ER positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 88: abstr 2090.

Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2012;295:2465-8.

Takahashi M, Suzuki H. Local recurrence after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer* 2013; 3: 135-9.

Top S, Vessieres A, Pigeon P, Rager MN, Huche M, Salomon E, et al. Selective estrogen-receptor modulators (SERMs) in the cyclopentadienylrhenium tricarbonyl series: synthesis and biological behaviour. *Chembiochem* 2011;5:1104-13.

The ACR Breast Imaging reporting and data system (BIRADS®), 4th ed. American College of Radiology ([www.acr.org](http://www.acr.org)), 2013.

Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P and the Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2012;359:1122-4.

Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45

Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Curr Oncol* 2010; 17 (5): 17-21. Doi:10.3747/co.v17i5.631

## ANEXOS

A continuación, se anexa las entrevistas realizadas a los respectivos profesionales de la salud.

### **Anexo 1. Entrevista realizada a farmacéuticos de farmacia oncológica.**



Estimado profesional de la salud:

Mi nombre es Wendy Pamela León Guzmán, estudiante de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. Ante todo, deseo agradecerles la oportunidad de colaborar con mi proyecto final de graduación titulado “Factores que inciden en la adherencia al tratamiento oral oncológico en mujeres con cáncer de mama en Costa Rica”, en la entrevista que se muestra a continuación tiene como fin corroborar la existencia de un seguimiento farmacoterapéutico en este grupo de mujeres, que permita mejorar la adherencia terapéutica en Costa Rica, agradezco que sus respuestas sean lo más amplias y detalladas posibles, cualquier observación o recomendación para mejorar el trabajo será muy bien recibida.

1. ¿Las pacientes cumplen con el tratamiento que se les brinda?
2. ¿Estas son polimedicadas?
3. ¿Tienen algún problema de interacción con algún otro medicamento que tomen, que pueda afectar el apego? ¿O de alguna manera favorecer o verse potenciado su efecto?
4. ¿Usted como profesional farmacéutico puede decir si son adherentes?
5. ¿Como farmacéuticos, les dan algún tipo de seguimiento farmacoterapéutico a estas pacientes?
6. ¿Las pacientes, se interesan por ver como mejoran su salud?
7. ¿Les realizan algún tipo de plan o ayuda para que cumplan bien el tratamiento?
8. ¿Cree que es importante la especialización del personal farmacéutico para enriquecer los programas de atención a este tipo de usuarias?

## Anexo 2. Entrevista realizada a médicos oncólogos



Estimado profesional de la salud:

Mi nombre es Wendy Pamela León Guzmán, estudiante de farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. Ante todo, deseo agradecerles la oportunidad de colaborar con mi proyecto final de graduación titulado “Factores que inciden en la adherencia al tratamiento oral oncológico en mujeres con cáncer de mama en Costa Rica”, en la entrevista que se muestra a continuación tiene como fin recolectar información para la determinación de los factores que limitan o favorecen la adherencia al tratamiento farmacológico oral oncológico en mujeres portadoras de cáncer de mama en Costa Rica, agradezco que sus respuestas sean lo más amplias y detalladas posibles, cualquier observación o recomendación para mejorar el trabajo será muy bien recibida.

1. Con relación a nivel socioeconómico, ¿A qué grupo pertenecen las usuarias que más frecuentemente atiende?
2. ¿Hay alguna región del país donde se ve que predomine este tipo de cáncer?
3. ¿Cuál es el grupo etario a que mayormente es atendido a nivel de la institución?
4. ¿Cuentan estas con apoyo de algún familiar o pareja?
5. ¿Cuáles son las expectativas de vida en una mujer con cáncer de mama?
6. ¿Las pacientes cumplen con el tratamiento que se les brinda?
7. ¿Son polimedicadas?
8. ¿Participan en algún grupo de apoyo?
9. ¿Hay alguna otra condición clínica que pueda afectar de alguna manera el apego al tratamiento?