



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Informe de servicio social: Estudio de utilización de medicamentos oncológicos “Fulvestrant y Docetaxel” para el cáncer de mama en un hospital de tercer nivel

División: Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Lugar de realización: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Alumno: José Miguel Zarza Becerra

Asesor interno: M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares

Asesores externos:

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Mtro. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez

Periodo de estudio: 22-enero/22-julio 2018

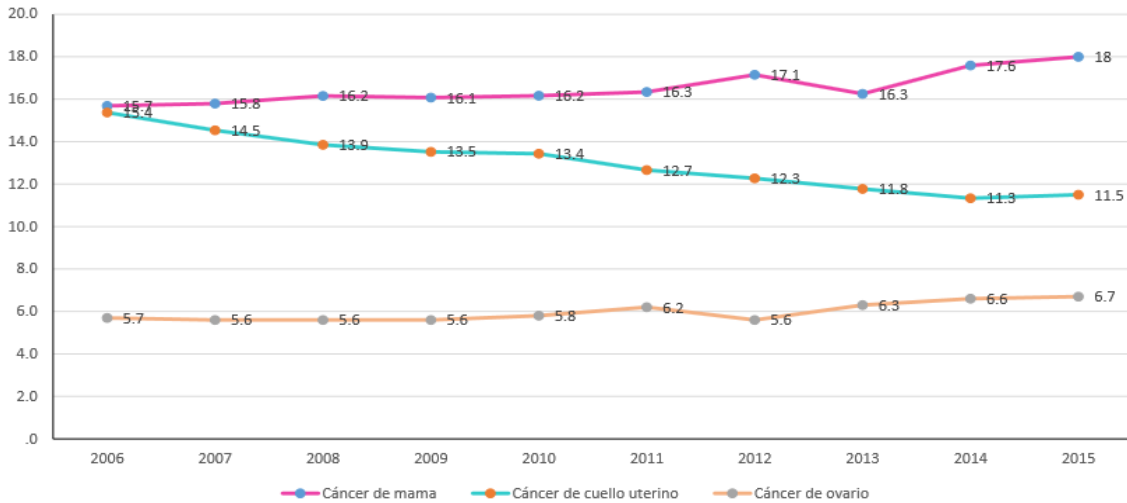
Introducción

El cáncer de mama consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular. Son células que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva, estas pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo donde pueden adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis (Santaballa, 2017).

El cáncer de mama es el tumor maligno más habitual que afecta a las mujeres, y representa el 18% de todos los cánceres femeninos (McPershon, 1994). A nivel mundial, la incidencia de la enfermedad está creciendo; datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2014) señalan que cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos y ocurren 458 mil muertes por esta enfermedad a nivel mundial. Cada año se diagnostican alrededor de medio millón de nuevos casos, de los cuales alrededor de la mitad se producen en América del Norte y en Europa Occidental.

Es la causa con mayor mortalidad en la mujer con 521,907 defunciones anuales a nivel mundial de las cuales ocurren más en países subdesarrollados. La tendencia de la mortalidad es ascendente debido a una mayor incidencia de la enfermedad por el aumento de la esperanza de vida al nacimiento, cambios de estilos de vida y la relación entre el cáncer y la obesidad (Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2016).

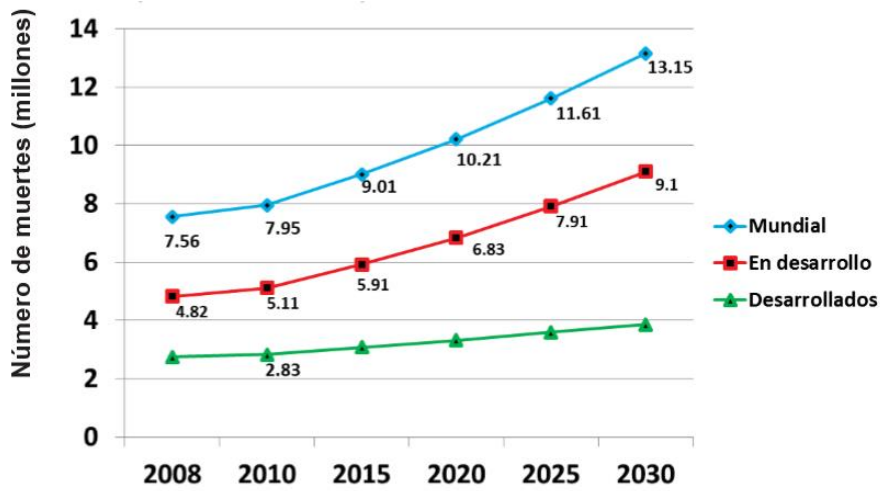
En América Latina, es la neoplasia más común en mujeres de América Latina, con una incidencia de 152,059 casos anuales. La incidencia en la región es de 27.0 casos por 100,000 mujeres, alcanzando valores superiores a 50 en países como Argentina, Uruguay, Brasil y Guyana. La mortalidad en la región es de 43,208 defunciones con una tasa de 47.2 por 100,000 mujeres. Lo que representa el 14% de las defunciones anuales por esta causa, Tres países que cuentan con mayor mortalidad son: Argentina (19.92), Uruguay (22.69) y Guyana (20.05). (Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2016). En México, en el 2015 esta neoplasia presenta una tasa de mortalidad de 18 por cada 100,000 habitantes como se puede ver en la gráfica 1.



Gráfica 1. Tasa de mortalidad de mujeres en México por cada 100,000 habitantes. Fuente INEGI 2015.

Mientras que en el ISSSTE, se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad del cáncer de mama, ya que mientras que en el país la tasa de mortalidad es cercana al 18.1 por cada 100 mil mujeres, en el instituto es de 15.8; esto gracias a las nuevas estrategias implementadas, a la nueva adquisición de medicamentos y a la detección oportuna (ISSSTE, 2017).

Existen múltiples factores de riesgo; sin embargo, en la mayoría de los casos no hay un factor definido como causa, las más frecuentes son: consumo de tabaco, consumo de alcohol, inactividad física, obesidad, factores ambientales, familiares que han sufrido cáncer mamario, menopausia tardía, entre otros. (OMS, 2014). Se estima, que para el año 2030 si la enfermedad sigue una tendencia ascendente como hasta ahora se registrarían hasta 13.5 millones de muertes a nivel mundial, de las cuales 9.1 ocurrirían en países en vías de desarrollo como se muestra en la siguiente gráfica (INCan, 2015).



Gráfica 2. Número de fallecimientos por cáncer de mama

Desde hace mucho se ha reconocido que muchos cánceres de mama dependen de hormonas, y que la manipulación hormonal puede afectar a la evolución de la enfermedad. Las primeras respuestas de cáncer metastásico de mama a la manipulación hormonal mediante ovariectomía bilateral se dio a conocer en 1896 (Beatson, 1896).

El comportamiento de la enfermedad positiva a los receptores hormonales positivos es diferente al de aquella con receptores hormonales negativos en cuanto a su agresividad; así como la evolución de la enfermedad y el tiempo y sitio de recurrencia. Las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos experimentan durante su vida un riesgo constante de recurrencia tardía, aproximadamente entre 6 y 15 años tras el diagnóstico, así como de muerte relacionada con cáncer (Baum M. *et.al*, 2002) (Howell A. *et.al*, 2002) (Forbes J. *et.al*, 2008).

Como en el resto de tumores, el cáncer de mama se clasifica en estadios según la extensión de la enfermedad. Un cáncer de mama en estadio I es un cáncer en etapa inicial y un estadio IV es un cáncer 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 (Santaballa, 2017).

Estadio 0 o carcinoma *in situ*: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento del lobulillo o de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma invasor.

Estadio I: El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.

Estadio II: Incluye los siguientes:

- a) El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a los ganglios linfáticos axilares.
- b) El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar).
- c) El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos.

Estadio III o localmente avanzado:

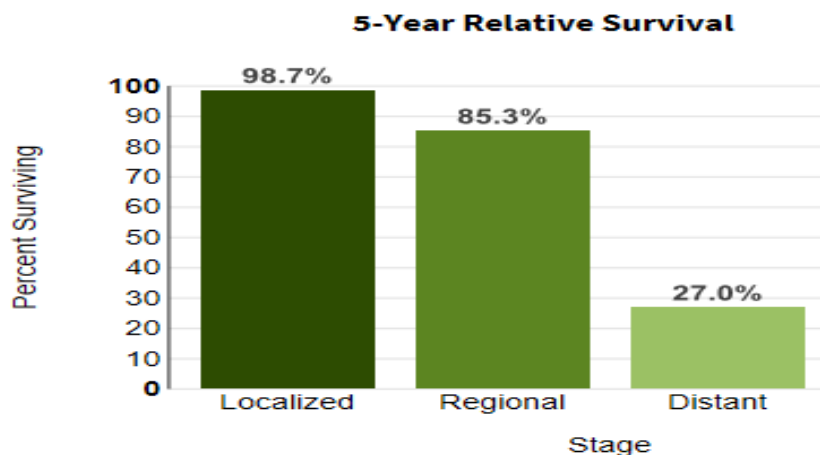
- a) **Estadio IIIA:** El tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o los situados detrás del esternón.
- b) **Estadio IIIB:** Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de mama.
- c) **Estadio IIIC:** Tumor de cualquier tamaño que afecta ganglios axilares, ganglios detrás del esternón o debajo o por encima de la clavícula.

Estadio IV: El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Con el paso del tiempo y del desarrollo de técnicas más sofisticadas se pudo analizar los genes del cáncer de mama, dando lugar a una clasificación más precisa que se correlaciona mejor con el riesgo de recaída de la enfermedad. La clasificación molecular establece cuatro subtipos de cáncer de mama (Santaballa, 2017):

1. **Luminal A:** subtipo con receptores de hormonas de estrógenos, progesterona o ambos positivos y HER2 negativo.
2. **Luminal B:** subtipo con receptores de hormonas de estrógenos, progesterona o ambos positivos y HER2 positivo.
3. **Tipo Basal o triple negativo:** subtipo con receptores de hormonas negativos y HER2 negativo.
4. **Con exceso de receptores HER2:** subtipo con receptores de hormonas negativos y HER2 positivo.

El pronóstico para las mujeres con cáncer de seno varía según la etapa de la neoplasia. En general, las tasas de supervivencia son de 5 años después del diagnóstico y estas son más favorables para las mujeres con cáncer que esté en sus etapas iniciales; sin embargo, el pronóstico de cada mujer es específico a sus circunstancias. La siguiente gráfica describe el porcentaje de personas diagnosticadas con cáncer de seno que sobreviven la tasa de supervivencia de 5 años entre 2008 y 2014. (National Cancer Institute, 2015).



Gráfica 3. Porcentaje de sobrevivientes a tasa de 5 años. Imagen tomada de National Cancer Institute, 2015.

Los casos de cáncer de mama de tipo basal o triple negativo como el subtipo con exceso de receptores HER2 tienden a tener el peor pronóstico. HER2 ó receptor 2 del factor de crecimiento de las células es una proteína que participa en el

crecimiento de las células. Está presente en células normales y en la mayoría de los tumores, pero en un 15-20% de los tumores de mama se encuentra en concentraciones elevadas y esto confiere al tumor mayor agresividad (Santaballa, 2017). Las mujeres con diagnóstico de este subtipo de cáncer tienen más probabilidades de ser más jóvenes en comparación con las mujeres con diagnóstico de otros tipos de cáncer de mama (The Cancer Genome Atlas Network, 2012).

El cáncer de mama luminal A es el tipo más común y tiende a tener mejor pronóstico que los otros tres tipos. El cáncer de mama luminal B tiende a tener peor pronóstico que el luminal A, pero mejor pronóstico que los tumores de tipo basal y con exceso de receptores HER2. Los investigadores sugirieron que las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama luminal A pueden responder bien a un tratamiento que solo incluya hormonoterapia, mientras que las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama luminal B pueden responder mejor a un plan de tratamiento con quimioterapia y hormonoterapia.

En particular, el cáncer de mama luminal B, los estrógenos actúan como factores de crecimiento endocrinos para al menos un tercio de los cánceres de mama, y la privación de este estímulo al tumor es una terapia reconocida para la enfermedad avanzada (Muss, 1992).

Dependiendo del diagnóstico, del estadio y de los receptores entre otros factores, la literatura dicta un orden terapéutico que es hormonoterapia, quimioterapia, Trastuzumab. Mientras que las pacientes postmenopáusicas se les administra Palbociclib, inhibidores de aromatasa, Fulvestrant y en caso de que generen resistencia quimioterapia (Cárdenas, *et.al*, 2017)

Un enfoque alternativo a la retirada de estrógenos es antagonizar con antiestrógenos. Estos son fármacos que se unen y que compiten por los receptores de estrógeno (ER) presentes en el tejido sensible a estrógenos. Los antiestrógenos no esteroideos convencionales, tales como tamoxifeno, compiten eficazmente por la unión a ER, pero su eficacia está limitada a menudo por el agonismo parcial que presentan, lo que da como resultado un bloqueo incompleto de la actividad mediada por estrógenos. (Furr B. *et.al*, 1984) (May F. *et.al*, 1987).

El tratamiento hormonal secuencial representa un enfoque demostrado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado sensible a hormonas y es administrado para:

- Reducir el riesgo de reincidencia de cáncer de mama después de la cirugía.
- Para mantener el tumor cancerígeno antes de ser removido quirúrgicamente.
- Para tratar el cáncer de mama recurrente

En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama cuya enfermedad ha evolucionado después del tratamiento con tamoxifeno, el tratamiento de elección son los inhibidores de aromatasa.

Esta enzima pertenece a la superfamilia del citocromo P450, el cual cataliza la conversión de andrógenos, fundamentalmente testosterona y androstenediona en estrógenos, principalmente estradiol y estrona (Hinojosa, *et.al*, 2010).

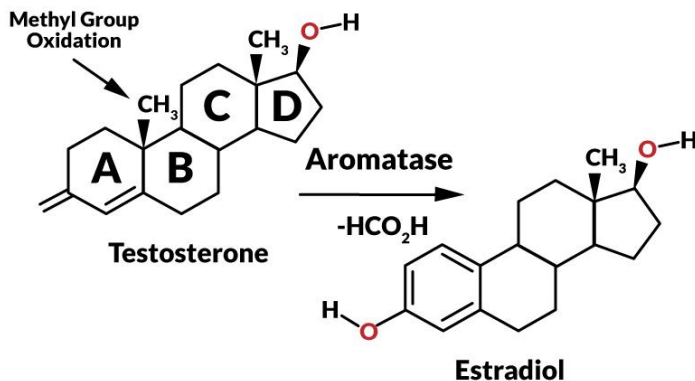


Figura 1. Conversión de testosterona a estradiol por la enzima aromatasa. La enzima oxida el grupo metil de los andrógenos formando el anillo aromático característico de los estrógenos.

Este complejo enzimático se expresa en diferentes tejidos como son el ovario, hipotálamo, hígado, la mama, en el tejido mamario neoplásico y en mujeres posmenopáusicas, la aromatización es mayor en los tejidos periféricos.

Los inhibidores de la aromatasa se clasifican en 2 grupos (Tabla 1):

Tipo 1: Compiten con el sustrato natural al unirse al sitio catalítico de la enzima. Después son transformados por ésta en un producto con actividad alquilante, capaz de crear enlaces covalentes en el lugar del sitio de unión al sustrato, inactivando irreversiblemente la enzima.

Tipo 2: Conocidos también como inhibidores competitivos de la aromatasa, se unen reversiblemente al sitio activo de la enzima. Esta acción se mantiene mientras la concentración del inhibidor sea suficiente para ocupar el sitio de unión enzimático.

Tabla 1. Inhibidores de la aromatasa de acuerdo a su síntesis y naturaleza farmacológica

| Generación | Tipo 1 (inactivador esteroide) | Tipo 2 (inhibidor no esteroide) |
|------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Primera | Testolactona | Aminoglutetimida |
| Segunda | Formestano | Fadrozol |
| Tercera | Exemestano | Anastrozol, Letrozol |

Inhibidores de primera generación:

Aparecieron en la década de 1960. La Aminoglutetimida fue el primer que bloqueaba la aromatización. Se administró con cierto éxito a pacientes con cáncer de mama; sin embargo, debido a su elevada toxicidad y fotosensibilización, actualmente se prescribe muy poco.

Inhibidores de segunda generación:

El Formestano fue el primer inhibidor de aromatasa de segunda generación de naturaleza esteroide; reemplazó a la Aminoglutetimida debido a su selectividad, efectividad y pocas reacciones adversas. El Fadrozol es un inhibidor no esteroide de la aromatasa, esta generación que es 600 veces más potente que la Aminoglutetimida, es altamente selectivo y tiene baja toxicidad. En algunos países como Japón, está aprobado como tratamiento de segunda línea contra el cáncer de mama.

Inhibidores de tercera generación:

En 1990 comenzaron a desarrollarse, y fueron aprobados por la FDA en Estados Unidos. Estos son agentes inhibidores de gran eficacia y especificidad que los de primera y segunda generación. El Exemestano es un inhibidor tipo 1 de naturaleza esteroide que inactiva irreversiblemente el complejo enzimático de la aromatasa.

El Anastrozol es un agente derivado del Benciltrazol que ha demostrado alta eficacia y selectividad. Carece de efectos en la síntesis de aldosterona y cortisol. El anastrozol fue el primer inhibidor aprobado por la FDA, el cual está indicado para tratar pacientes con cáncer de mama resistente a Tamoxifeno.

El Letrozol es otro inhibidor no esteroide que fue aprobado por la FDA ya que presenta potencia farmacológica y especificidad elevada a comparación del Anastrozol además de poseer pocas reacciones adversas (Hinojosa, *et.al*, 2010).

Cabe señalar que cada uno de los 3 agentes inhibidores de tercera generación han sido estudiados ampliamente y se han determinado 3 esquemas distintos de administración, uno es como adyuvante inicial durante 5 años, como un tratamiento secuencial hasta completar 5 años después de haber sido administrado previamente 2-3 años de Tamoxifeno o como un tratamiento extendido durante 5 años adicionales tras haber completado 5 años de Tamoxifeno. Se debe tener en cuenta que los inhibidores de aromatasa ofrecen perfiles de toxicidad distintos, especialmente músculo-esqueléticos, cardiovasculares y lipídicos que obligan a realizar controles y cuidados adicionales, por lo que la elección entre una u otra estrategia terapéutica debería individualizarse en virtud de las características pronósticos de cada paciente (Esteban, *et.al*, 2006).

Además de lo mencionado anteriormente acerca de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación, estos agentes presentan los siguientes beneficios a las pacientes con cáncer de mama tratadas con Tamoxifeno (Herruzo, 2004):

- Tiempo medio hasta progresión mayor que con Tamoxifeno.
- Reducción en la incidencia de accidentes tromboembólicos.
- No es probable que produzca estimulación del crecimiento tumoral en pacientes resistentes al Tamoxifeno.
- Eficacia probada como segunda línea de tratamiento.
- Bien tolerado, dosificación cómoda (una vez al día).

Por otro lado, la quimioterapia es una mezcla que medicamentos para tratar el cáncer, el objetivo es detener directamente el crecimiento celular del tumor dejándolas incapaces de duplicarse e induciendo la apoptosis o destrucción celular. Hay más de 50 fármacos antineoplásicos distintos, que se pueden emplear solos o en combinación. La elección del tratamiento depende del tipo de tumor, de su localización, del estado general de paciente, de los tratamientos administrados previamente, etc. Para el cáncer de mama algunos de los medicamentos utilizados en la quimioterapia son Docetaxel, Paclitaxel, Cisplatino, Doxorubicina entre otros, estos son administrados principalmente por vía intravenosa. En función de la mezcla preparada, la quimioterapia presenta múltiples mecanismos. (Guillén C., *et.al*, 2017).

Los derivados de platino inhiben la síntesis del DNA al formar enlaces covalentes con la guanina y adenina de las cadenas de DNA. Los medicamentos más importantes de este grupo son: Cisplatino, Carboplatino y Oxaliplatino.

Las antraciclina son un grupo de compuestos antitumorales pertenecientes a los agentes que interaccionan con las topoisomerasas, su mecanismo de acción aún no es completamente claro pero se sabe que su acción antitumoral se atribuye a las siguientes acciones: intercalación entre las bases del DNA inhibiendo su síntesis, inhibiendo la transcripción del DNA mediante la inhibición de la enzima topoisomerasa II, generación de radicales libres y alteración de las membranas celulares. Doxorubicina, Daunorrubicina, Epirubicina entre otros.

Los taxanos son medicamentos de primer orden para el tratamiento de cáncer de mama. Pertenecen a los agentes que interaccionan con los microtúbulos. Estos son polímeros proteicos que están presentes en el citoplasma de las células y son vitales para su viabilidad, ya que forman parte del huso mitótico que permite la migración de los cromosomas durante la mitosis, previamente a la división celular. Además participan en otras acciones celulares como el transporte, la secreción, locomoción, adhesión, mantenimiento de la forma, etc. El Paclitaxel y Docetaxel pertenecientes a los taxanos, estimulan el ensamblaje de los microtúbulos y estabiliza su formación inhibiendo su despolimerización e induciendo la apoptosis.

Estos medicamentos pertenecientes a la quimioterapia están indicados para tratar el cáncer de mama, sin embargo existen también clasificaciones de esta como lo es la adyuvante la cual es administrada para destruir células cancerígenas que puedan haber quedado en el organismo después de la extirpación quirúrgica; la neo-adyuvante referente a cuando la quimioterapia es administrada antes del proceso quirúrgico con el fin de reducir el tamaño del cáncer y la quimioterapia de segunda elección o denominada también quimioterapia de rescate, esta se administra cuando una enfermedad no responde, genera resistencia o reaparece después de la quimioterapia de primera elección (Guillén C., *et.al*, 2017).

Todas estas estrategias terapéuticas han ido desarrollándose al paso del tiempo y al desarrollo de nuevas tecnología e investigaciones, sin embargo, sigue siendo de particular interés el problema del tratamiento después del “fracaso” de los inhibidores de aromatasa de 3ª generación ya que el crecimiento del cáncer de mama ya no es detenido por el tratamiento con un inhibidor de aromatasa, o con tamoxifeno, o con ambos, un inhibidor de aromatasa y Tamoxifeno juntos (Wakeling A., *et.al*, 2001). Por lo que los estudios siguen enfocados en obtener un antiestrógeno específico y con alta afinidad por receptores de estrógenos.

El Fulvestrant es el primero de una nueva clase de antiestrógenos puros, y está completamente libre de la actividad agonista parcial, de tipo estrógeno, asociada con antiestrógenos actualmente disponibles como el Tamoxifeno.

El Fulvestrant se administra vía intramuscular, es un antagonista del receptor de estrógenos, se une de manera competitiva conduciendo a una inhibición de la señalización de los estrógenos y del crecimiento de células cancerígenas (Ciruelos E., *et.al*, 2014).

Los estudios han demostrado que los tumores resistentes a Tamoxifeno y a inhibidores de la aromatasa siguen siendo sensibles al tratamiento con Fulvestrant (Osborne *et al* 1994). Una ventaja que presenta el Fulvestrant al Tamoxifeno es que presenta un agonismo total y no parcial como se puede observar en la siguiente imagen (Wakeling, 2001):

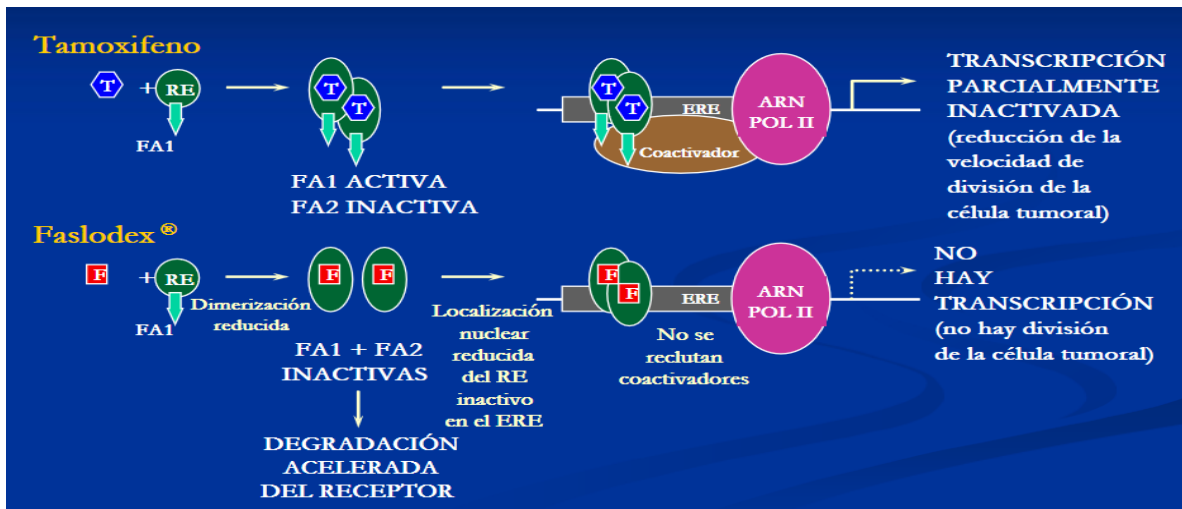


Imagen 1. Mecanismo de acción del Tamoxifeno vs Fulvestrant (Faslodex). El tamoxifeno se une a los receptores de estrógeno, sin embargo permite la dimerización de este receptor, se internaliza del citoplasma al núcleo donde activa parcialmente la transcripción y por ende una lenta división celular; mientras que el Fulvestrant se une al receptor de estrógenos y no permite la dimerización de estos receptores, por lo que lo degrada y no permite la transcripción del DNA impidiendo la división celular tumoral.

Además el fulvestrant, es el medicamento que menor reacciones adversas presenta en comparación con los inhibidores de la aromatasa como lo muestra la siguiente tabla: (BreastCancer, 2015).

Tabla 2. Reacciones adversas de los medicamentos hormonales (BreastCancer, 2015).

| | Anastrozol | Exemestano | Letrozol | Fulvestrant |
|------------------------|------------|------------|----------|-------------|
| Dolor óseo y articular | Sí | Sí | Sí | |
| Osteoporosis | Sí | Sí | Sí | |
| Adelgazamiento óseo | Sí | Sí | Sí | |
| Náuseas | Sí | | Sí | Sí |
| Vómito | Sí | | Sí | Sí |
| Bochornos | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Debilidad | Sí | Sí | | |
| Fatiga | Sí | Sí | Sí | |
| Dolor de cabeza | | Sí | | |
| Insomnio | | Sí | | |
| Sudoración | | | | |
| Mareo | | | Sí | |
| Aumento de peso | | | Sí | |
| Constipación | | | | |

| | | | | |
|------------------|--|--|--|----|
| Dolor de espalda | | | | Sí |
| Diarrea | | | | Sí |

Existen parámetros para determinar la eficacia de los medicamentos, en especial para los medicamentos indicados para el cáncer de mama se puede determinar si un medicamento es eficaz y desacelera la evolución de la enfermedad, como lo es la supervivencia libre de progresión (SLP), es un tipo de tasa de supervivencia que mide la cantidad de tiempo durante y después de la medicación en el que la enfermedad que está siendo tratada no empeora o se disemina. A veces se usa como una medición dirigida a estudiar la salud de una persona con una enfermedad para intentar determinar cómo de bien está funcionando el tratamiento. Esta medición es frecuentemente utilizada por el National Institute for Health and Clinical Excellence³ del Reino Unido y por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para evaluar la efectividad de un tratamiento oncológico (FDA, 2007).

Además, para determinar la calidad de vida del paciente que recibe un tratamiento oncológico de manera consistente se requiere el uso de criterios estándar para medir cómo la enfermedad afecta las capacidades de la vida diaria del paciente. La escala ECOG describe el nivel de calidad de vida de un paciente en términos de su capacidad para cuidar de sí mismo, la actividad diaria y la capacidad física (Oken M., *et.al*, 1982)

La escala fue desarrollada por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y se publicó en 1982; cabe destacar que este parámetro permite comparar la eficacia entre 2 o más tratamientos oncológicos. La siguiente tabla muestra a detalle los grados de la escala en función de las capacidades del paciente.

Tabla 3. Escala ECOG. Traducción propia. Tomada de (Oken M., *et.al*, 1982)

| Grados | Estado de desempeño ECOG |
|--------|--|
| 0 | Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actividades previo a la enfermedad sin restricción. |
| 1 | Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa ligero, trabajo de oficina. |
| 2 | Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaces de llevar a cabo cualquier actividad laboral; y más del 50% del día está despierto. |
| 3 | Capacidad limitada de autocuidado; confinado a la cama o silla más del 50% del día. |
| 4 | Completamente discapacitado; no puede llevar a cabo ningún cuidado personal; totalmente confinado a la cama o la silla |
| 5 | Muerto |

Objetivo general

Evaluar el costo-beneficio del tratamiento oncológico con Fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con pacientes que no recibieron este medicamento en un hospital de tercer nivel.

Objetivos particulares

- 1.- Analizar el esquema terapéutico de los pacientes tratados con y sin Fulvestrant.
- 2.- Determinar y comparar la tasa de sobrevivencia de los pacientes con el tratamiento sin Fulvestrant con los pacientes que sí lo recibieron en el Centro Médico 20 de Noviembre.
- 3.- Determinar el costo de los tratamientos oncológicos destinados a los pacientes con cáncer de mama.

Justificación

En México el cáncer de mama es la primera causa de muerte en mujeres superando así al cáncer cervicouterino (INEGI, 2017), el tratamiento indicado va desde las operaciones quirúrgicas, hasta las quimioterapias y tratamiento hormonal dependiendo de los receptores que exprese las células neoplásicas. El ISSSTE como se mencionó anteriormente obtuvo una tasa de mortalidad de 15 a comparación de la que hay en a nivel nacional que es de 18.1 por cada 100000 pacientes, esto se logra mediante el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Fulvestrant es uno de ellos, es un nuevo medicamento hormonal inyectable el cuál se une a los receptores hormonales de las células malignas inhibiendo su crecimiento y proliferación. Es aquí donde radica la importancia de este estudio, ya que este medicamento tiene un precio alrededor de \$10,000 pesos, lo que impacta directamente en el presupuesto del Hospital 20 de Noviembre por lo que se quiere analizar si los pacientes presentan una mayor calidad de vida con este medicamento que con el tratamiento hormonal tradicional (Anastrozol, Letrozol, Exemestano).

Metodología utilizada

Se realizó un estudio retrospectivo recurriendo al Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH), de manera aleatoria se seleccionaron a pacientes postmenopáusicas que no se les administró Fulvestrant y pacientes que si recibieron este medicamento, se obtuvo los expedientes clínicos donde se revisaron las especificaciones de sus terapias como el medicamento que se les administró y la escala ECOG del respectivo paciente.

Para determinar las piezas de Docetaxel que se les administró a los pacientes durante la quimioterapia se solicitó al Área de Mezclas la información acerca de este producto, sin embargo no se tuvo acceso a esta, por lo que se recurrió a calcular un aproximado de la dosis de Docetaxel que les fue administrada, para esto se tuvo que calcular el área superficial corporal (BSA) de los pacientes mediante el método de Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} * \text{peso (kg)}}{3600 (cm \frac{kg}{m^4})}}$$

Luego de esto, se hizo una relación entre el BSA y la dosis recomendada por la OMS que es de 75 mg/m² para obtener los miligramos administrados y por ende las piezas y el costo aproximado del tratamiento.

Una vez obtenido, la duración de todo el tratamiento se realizó la correlación del tiempo de sobrevivida y el porcentaje de los pacientes a través del tiempo en el que se les administró su terapia para así obtener las curvas de supervivencia.

Posteriormente, se revisó el Sistema Integral de Abasto de Medicamentos (SIAM) para recaudar el número de piezas que se les administro a los pacientes en el área de farmacia del hospital y poder obtener el costo total del tratamiento oncológico.

Finalmente, se compararon los costos de los respectivos tratamientos, así como la calidad de vida que obtuvieron los pacientes al final de la terapia.

Criterios de inclusión

Pacientes postmenopáusicas que presenten cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Criterios de exclusión

Pacientes no postmenopáusicas que no presenten cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Actividades realizadas

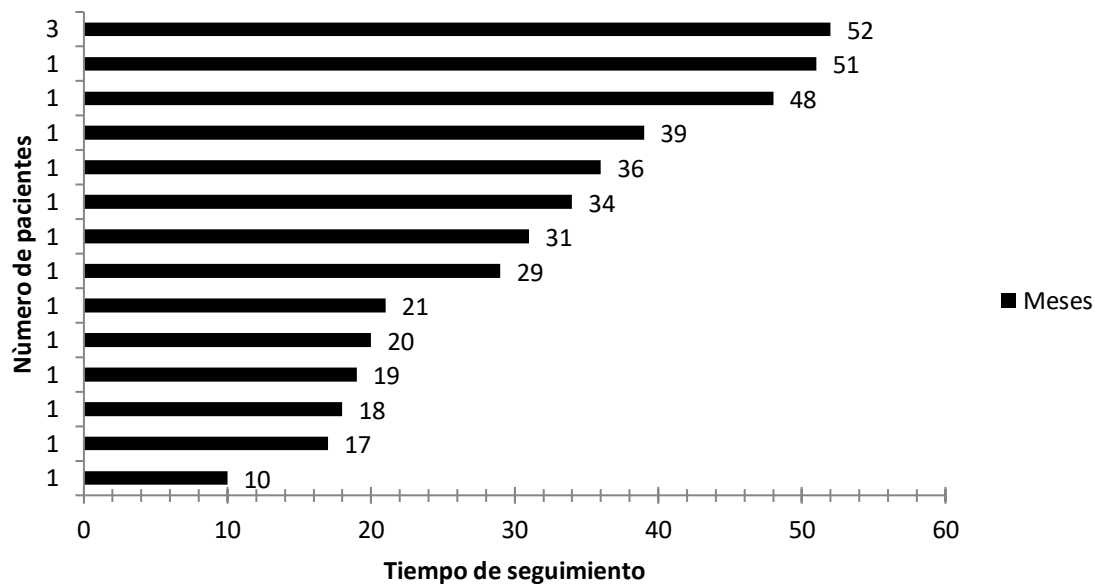
Se realizaron actividades en el área de farmacia hospitalaria en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con el fin de conocer más acerca del área, analizar los medicamentos de alto costo, especialmente en los que este estudio abarca, su costo, su prescripción así de las actividades que realizan tanto en despacho como en el almacén de farmacia para proporcionar ayuda para correcto uso racional de

medicamentos. Esto sirvió para conocer el régimen terapéutico que llevan los pacientes con sus respectivos medicamentos, así como su manejo en el almacén ya que algunos de ellos pertenecen a la cámara fría y se debe de cerciorar de que este cumpla con la temperatura adecuada en todo momento.

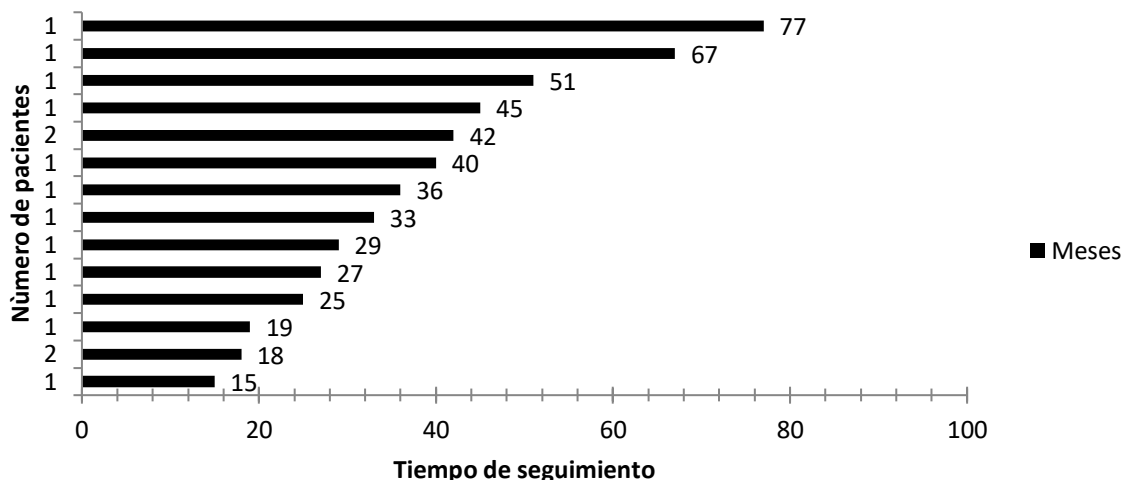
Con ayuda de la Jefa del servicio de oncología la Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez se hizo la consulta de los expedientes clínicos con el fin de proporcionar información acerca de los pacientes que pertenecieron a este estudio.

Resultados

Mediante el sistema SIAM y SIAH se obtuvieron los detalles de los tratamientos de los 32 pacientes incluidos en este estudio los cuales el 50% de ellos recibió algún inhibidor de la aromatasa como el Anastrozol, Exemestano ó Letrozol; mientras que el otro 50% recibieron la terapia hormonal mencionada anteriormente y además recibieron Fulvestrant, cabe destacar que todos los pacientes en este estudio recibieron como parte de su quimioterapia Docetaxel. Se realizó un seguimiento terapéutico para registrar el tiempo en el cual se les administró el respectivo medicamento y por ende el tiempo que el paciente sigue sobreviviendo, obteniendo así la siguiente gráfica.



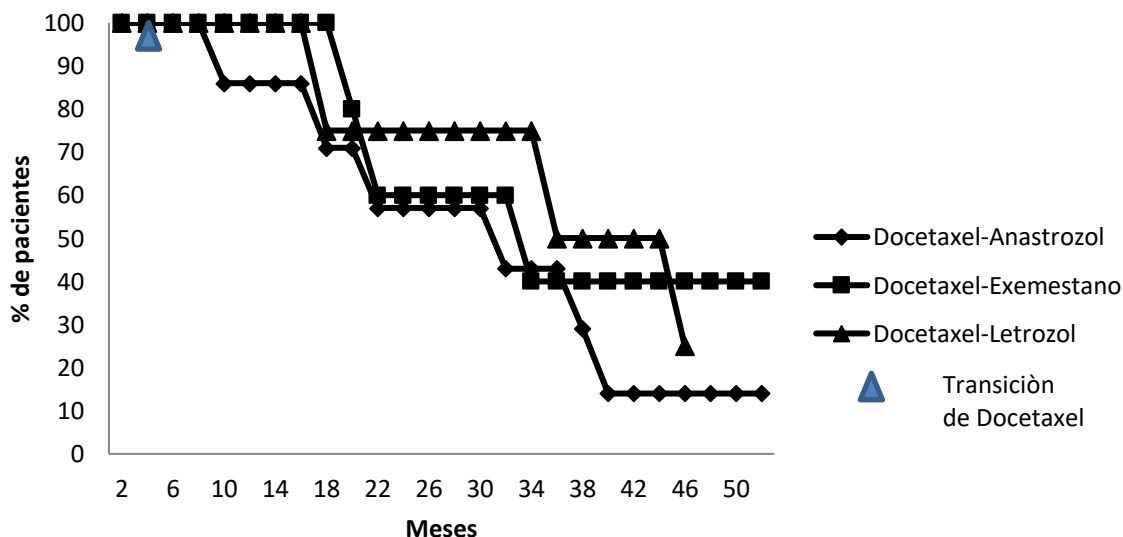
Gráfica 4. Tiempo de seguimiento de pacientes que no recibieron Fulvestrant.



Gráfica 5. Tiempo de seguimiento de los pacientes que recibieron Fulvestrant.

Como se puede observar en la gráfica 4, el rango de tiempo de supervivencia de los pacientes que no fueron tratados con Fulvestrant fue de 10 a 52 meses, destacando el tiempo de supervivencia de tres pacientes que su supervivencia fue de 52 meses. Mientras que los pacientes a los que se les administró Fulvestrant (gráfica 5), el rango del tiempo de supervivencia fue de 15 a 77 meses.

Posteriormente, una vez teniendo el medicamento que se les administró en un tiempo determinado, se agruparon y se realizaron las curvas de supervivencia (Gráfica 6).

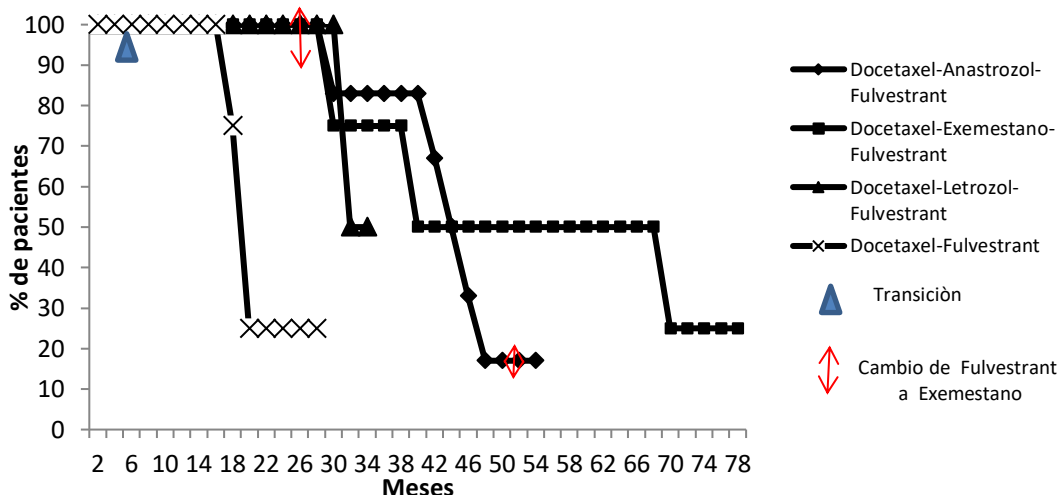


Gráfica 6. Curva de supervivencia de pacientes que no recibieron Fulvestrant. Después de 6 meses tras haber recibido su quimioterapia, se les administró hormonoterapia.

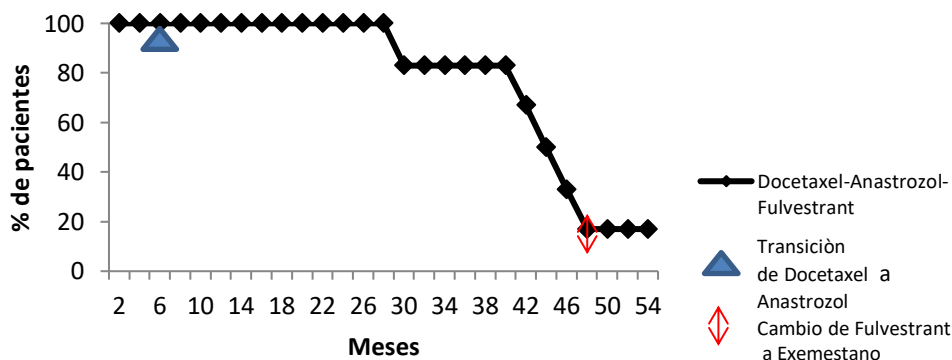
El 50% de los pacientes de los 3 grupos presentaron una supervivencia de entre 30 a 36 meses. Es importante mencionar que estas gráficas solo abarcan el

tiempo delimitado del estudio, por lo que los pacientes que siguieron con su medicamento después del tiempo de este estudio se denominan como censurados, ya que se desconoce si fallecieron, si cambiaron de unidad médica o si siguen asistiendo al hospital por su medicamento.

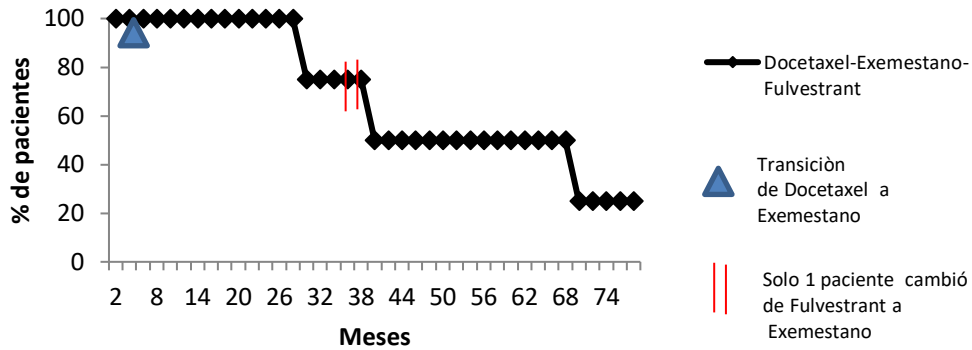
Mientras tanto, los pacientes a los que se les administró Fulvestrant los pacientes sobrevivieron un periodo de tiempo que va de los 20 a los 44 meses como se puede observar en las siguientes gráficas.



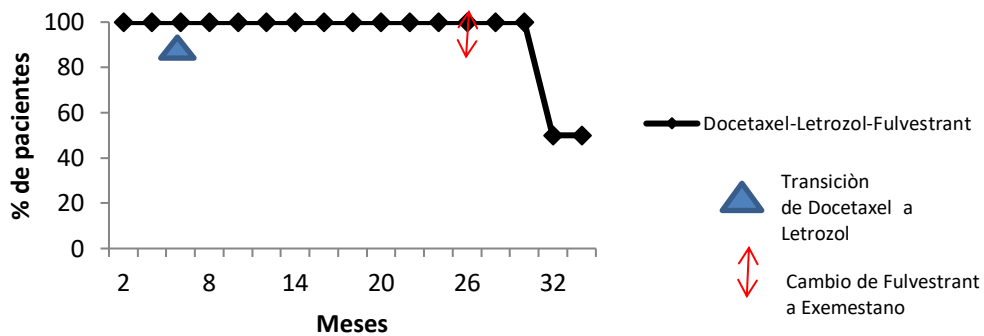
7. Curvas de supervivencia de pacientes que recibieron Fulvestrant en combinación con inhibidores de aromatasa (6 meses de tratamiento).



7a. Curva de supervivencia de pacientes que recibieron Anastrozol y Fulvestrant. Parte de la población recibió Exemestano esto debido al desabasto del medicamento en ese tiempo.



7b. Curva de supervivencia de pacientes que recibieron Exemestano y Fulvestrant.



siendo de 2 a 3 años más años de vida que los pacientes que solo recibieron los inhibidores de aromatasa.

Por otro lado al hablar de calidad de vida y de los costos de los tratamientos, los pacientes los cuales fueron tratados con Fulvestrant presentaron una mejor calidad de vida durante el tiempo el cual asistían al Centro Médico ya que el 94% de ellos presentaron un nivel ECOG 1 y su terapia tuvo un rango de costo de \$95,373.66 a \$325,922.45 pesos, mientras que el 63% de los pacientes que no lo recibieron tuvieron este mismo nivel de calidad de vida y un costo terapéutico de entre \$10,105.14 a \$97,637.40 pesos.

Tabla 4. Cuadro comparativo de la calidad de vida y costos de las terapias para el cáncer de mama.

| | Terapia sin Fulvestrant | Terapia con Fulvestrant |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| No. De pacientes tratados | 16 | 16 |
| Edad | | |
| Mediana | 74 | 63 |
| Rango | 53-87 | 49-74 |
| Escala ECOG | | |
| 1 | 10 (63%) | 15 (94%) |
| 2 | 5 (31%) | 1 (6%) |
| 3 | 1 (6%) | |
| Tiempo de supervivencia (meses) | | |
| Mediana | 33 | 35 |
| Rango | 10-52 | 15-77 |
| Costo terapéutico total | | |
| Mediana | \$ 46,995.76 | \$ 212,613.32 |
| Rango | \$ 10,105.14 - \$97,637.4 | \$ 95,373.66 - \$ 325,922.45 |

Análisis de resultados

Como se puede observar, los pacientes que recibieron Fulvestrant como parte de su tratamiento hormonal, tuvieron un mayor tiempo de supervivencia que va de los 15 a los 77 meses, mientras que los pacientes que fueron tratados solo con inhibidores de la aromatasa de 3ra generación presentaron un menor tiempo que va de los 10 a los 52 meses. Estos resultados son similares a los que presentan diversos estudios (Robertson, *et.al*, 2010; Geisler, 2011), que reportan un mayor tiempo de supervivencia a comparación de los pacientes que solo se les administró Anastrozol, Letrozol y Exemestano.

También mencionan, que se les administra Fulvestrant cuando el cáncer de mama genera resistencia a los inhibidores de la aromatasa, y que este es una buena

alternativa, ya que presentan la misma eficacia terapéutica, además de que estos medicamentos son más efectivos que el Tamoxifeno que se utilizaba antes como medicamento de primera elección. (Gong, *et.al*, 2014).

En cuanto a calidad de vida, en ambos grupos la mayoría de los pacientes 63% y 94% presentaron un nivel ECOG de 1, esto quiere decir que los pacientes gozan de independencia en sus actividades diarias, con leves dolencias y que son capaces de realizar actividades ligeras. Mientras que los demás pacientes, presentan mayores dolencias y necesitan mayor tiempo de reposo en cama, esto puede deberse a que la neoplasia este generando resistencia al tratamiento hormonal.

Existe una parte de la población estudiada que se le administró Fulvestrant después de haber recibido su quimioterapia, esto puede deberse a que anteriormente hayan sido diagnosticados y tratados en otro centro de salud y que después tuvieron una recaída asistiendo así al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, donde se les administró Fulvestrant directamente sin recibir algún inhibidor de la aromatasa debido a la posible generación de resistencia a estos medicamentos (González, *et.al*, 2015). Ante esto, Adelson, *et.al.*, 2016 reportan que una estrategia ante este hecho es administrar Bortezomib junto con Fulvestrant a los pacientes para aletargar su tiempo de sobrevivencia con una buena calidad de vida.

Durante el tiempo del estudio, se registraron unos pacientes que cambiaron de Fulvestrant a Exemestano, esto se debió al posible desabasto del medicamento, sin embargo, se ha demostrado que Exemestano se une de manera irreversible a la aromatasa y presenta una inhibición del 97.9% de todas las enzimas en el organismo (Geisler, 2011).

Finalmente en relación al aspecto económico, la terapia oncológica que incluye Docetaxel y a los inhibidores de la aromatasa de tercera generación tuvo un rango de costo de entre \$10,105.14 - \$97,637.40 pesos mientras que el costo de la terapia oncológica con Fulvestrant tuvo un rango de costo de \$ 95,373.66 - \$325,922.45 pesos, si comparamos la mediana de ambos rangos la terapia combinada con inhibidores de aromatasa y Fulvestrant es 4.5 veces mayor que la terapia sin este medicamento de última generación; sin embargo, los pacientes tratados con Fulvestrant presentan una sobrevivencia 2 años mayor que los pacientes que no lo recibieron, además de presentar una buena calidad de vida durante este periodo de tiempo.

Otra ventaja del Fulvestrant es que es una solución inyectable y esta solo se aplica 1 vez al mes vía intramuscular, mientras que el Anastrozol, Letrozol y Exemestano son comprimidos y sus indicaciones son tomar 1 tableta diaria, por lo que el administrar Fulvestrant reduce la probabilidad de que al paciente se le olvide tomar su medicamento. Por lo que se puede confirmar que el Fulvestrant es una buena opción para tratar el cáncer de mama.

Conclusiones

1. Al analizar de *forma indirecta* la relación entre el costo y beneficio del Fulvestrant, se comprobó que los pacientes presentan un mayor tiempo de supervivencia y calidad de vida mayor que cuando solo reciben Docetaxel y los inhibidores de la aromatasa. A pesar de que el costo de la terapia hormonal sin Fulvestrant va de los \$ 10,105.14 a \$97,637.4 pesos; les brinda un menor tiempo de supervivencia, a comparación de los pacientes que si lo recibieron ya que la diferencia es de 2 a 3 años de supervivencia, por lo que el precio es justificable.
2. Se evaluó el esquema terapéutico de los pacientes tratados con y sin Fulvestrant, y se determinó que la combinación de quimioterapia, hormonoterapia y Fulvestrant genera mayor tiempo de progresión libre de enfermedad a las pacientes postmenopáusicas que cuando no se combinan en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
3. Se determinó que el costo de la terapia oncológica para el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas sin Fulvestrant oscila entre \$ 10,105.14 a \$97,637.4 pesos mientras que el costo terapéutico con Fulvestrant es de \$ 95,373.66 - \$ 325,922.45 pesos siendo este casi 10 veces mayor.

Recomendaciones

Realizar nuevamente estudios del Fulvestrant en relación a su costo-beneficio, ya que al momento que se realizó este estudio, la población a estudiar era limitada ya que como es un medicamento de nueva adquisición, solo se le administraba a estos pacientes, ahora son más los pacientes que son tratados con Fulvestrant por lo que tendría suma importancia darle seguimiento a ello.

Obtener datos más precisos ya que no se obtuvieron los datos completos y se recurrió a calcular la dosis administrada con el IPP que dicta la OMS, por lo que sería recomendable realizar estudios más completos para que tengan un mayor impacto.

Bibliografía

1. Adelson K., Ramaswamy B., Sparano J., Christos P., Wright J., *et.al.* "Randomized phase II trial of fulvestrant alone or in combination with bortezomib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors: a New York Cancer Consortium trial", *Nature Partner Journals Breast Cancer*, 2016 (37), 1-6
2. Armstrong J., Weiss M., Weissman L., "Hormonoterapia", *Breast Cancer*, 2015, [Consultado el 26/07/18], Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/hormonoterapia>

3. Baum M., Buzdar A., J. Cuzick, "Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial". *Lancet*, 2002 (359), 2131-2139.
4. Beatson G. "On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases". *Lancet*, 1896 (2), 104–107.
5. Cárdenas J., Bagarlló J., Bautista V., Cervantes G., Erazo A., *et.al.* "Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cancer mamario". 2017 (7), 46-75.
6. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. "Información Estadística Cáncer de Mama", 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccnegrs/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
7. Ciruelos E., Pascual T., Arroyo M., Blanco M., Manso L., Parrilla L., Muñoz C., Vega E., Calderón M., Sancho B., Cortes H. "The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer". *Breast*. 2014 (3), 201-208.
8. Estseban E., Fernández Y., Muñoz I., Villanueva N., Luque M., *et.al.*, "Tratamiento anti-hormonal adyuvante en mujeres post-menopáusicas con diagnóstico de carcinoma de mama", *Oncología Barcelona*, 2006 (29), 158-167.
9. FDA, "Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics". 2007.
10. Forbes J., Cuzick J., Buzdar A., Howell A., Tobias J., Baum M. "Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial". *Lancet Oncol*, 2008 (9), 45-53.
11. Furr B., Jordan V. "The pharmacology and clinical uses of tamoxifen". *Pharmaceutical Therapy* 1984 (25), 127-205.

12. Geisler J. "Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole – of clinical importance?". *British Journal of Cancer*, 2011 (104), 1059-1066.
13. Gong D., Man C., Xu J, FanY. "Fulvestrant 250mg versus Anastrozole 1 mg in the Treatment of Advanced Breast Cancer: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014 (15), 2095-2100.
14. González I., Villarreal C., Juárez O., Adel L., Cruz J., Téllez E. "Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR)", *Gaceta Mexicana de Oncología*, 2015 (14), 277-292.
15. Guillén C., Molina M. "Qué es, como funciona y tipos de quimioterapia", *Sociedad Española de Oncología Médica*, (116), 1-18.
16. Herruzo I., "Tratamiento hormonal del cáncer de mama", *Oncología (Barcelona)*, 2004 (27), 427-434.
17. Hinojosa J., Ramos R., Vital V., "Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción". *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*, 2010 (3), 63-68.
18. Howell A., Cuzick J., Baum M. "Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer". *Lancet*, 2005 (365), 60-62.
19. INEGI, "Estadísticas a propósito del Día de muertos", 2017, [Consultado el 23/08/18], Disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf
20. INEGI, "Estadísticas a propósito del... Día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre)", 2015, [Consultado el 29/08/17], Disponible en: www.inegi.org.mx%2Fsaladeprensa%2Faproposito%2F2015%2Fmama0.pdf&u sg=AFQjCNH6BUX95Xx16KzN1mNGhBnFcDT40.
21. INCan, "Programa Integral de Prevención y Control de Cáncer en México", 2015.

22. ISSSTE, "Guantes Rosas", 2017, [Consultado el 29/08/18], Disponible en: <https://www.gob.mx/issste/prensa/marca-issste-la-pauta-a-escala-nacional-en-la-reduccion-de-mortalidad-por-cancer-de-mama?idiom=es>
23. May F., Westley B. "Effects of tamoxifen and 4'-hydroxytamoxifen on the pNR-1 and pNR-2 estrogen-regulated RNAs in human breast cancer cells". *Journal Biological Chemistry* 1987 (262), 154-159.
24. McPershon K., Steel C., Dixon J. "Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics". *British Medical Journal*, 1994 (309), 1003-1006.
25. Muss M., "Endocrine therapy for advanced breast cancer". *Breast Cancer Research and Treatment*, 1992 (21), 15-26.
26. National Cancer Institute, "Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer", 2015, [Consultado el 20/08/18], Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html>
27. Oken M., Creech R., Tormey D., "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am J Clin Oncol.* 1982 (5), 649-655.
28. OMS, "Cáncer de mama", 2014 [Consultado el 29/08/17], Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/>.
29. OMS, "Perfiles oncológicos de los países", 2014. [Consultado el 20/08/18], Disponible en: http://www.who.int/cancer/country-profiles/mex_es.pdf?ua=1
30. Santaballa A., "Cáncer de mama", Sociedad Española de Oncología Médica, 2017.
31. The Cancer Genome Atlas Network, "Comprehensive molecular portraits of human breast tumors", *Nature*, 2012 (490), 61-70.
32. Wakeling A., Dukes M., Bowler J. "A Potent specific pure antioestrogen with clinical potential". *Cancer Res*, 2001 (51), 3867-3873.