

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Farmacología



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico  
dispensado en oficina de farmacia en pacientes con cáncer de mama y  
cáncer de próstata**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María González Gragera**

Directoras

**M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado**  
**M. Emilia Carretero Accame**

**Madrid, 2018**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



**ESTUDIO DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO  
DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DISPENSADO  
EN OFICINA DE FARMACIA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS DOCTORAL

MARÍA GONZÁLEZ GRAGERA

MADRID, 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA



**ESTUDIO DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO  
DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DISPENSADO  
EN OFICINA DE FARMACIA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

TESIS DOCTORAL

MARÍA GONZÁLEZ GRAGERA

**DIRIGIDA POR:**

**DRA. M. PILAR GÓMEZ-SERRANILLOS CUADRADO**

**DRA. M. EMILIA CARRETERO ACCAME**

MADRID, 2017





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

**Dra. M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado**, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y **Dra. M. Emilia Carretero Accame**, Profesor Emérito Complutense del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado **“Estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en oficina de farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata”** constituye la memoria de Tesis Doctoral que presenta Dña. **María González Gragera** para optar al grado de Doctor, y que ha sido realizado en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, bajo nuestra dirección.

Asimismo, concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos su presentación y defensa en la Universidad Complutense de Madrid, para que sea juzgado por el Tribunal correspondiente.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.

Dra. M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado

Dra. M. Emilia Carretero Accame



A mi familia (M, G y B)



## **AGRADECIMIENTOS**

Después del tiempo dedicado a la realización de esta Tesis, no puedo dejar de agradecer a todas las personas que me han ayudado a llegar hasta el final.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. M. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado y a la Dra. M. Emilia Carretero Accame por impulsarme a realizar y terminar esta Tesis. Por su tesón, perseverancia, paciencia, sinceridad, y crítica constructiva. Pero sobre todo por lo aprendido a nivel profesional y personal durante nuestras largas conversaciones en aquel despacho de vuestro Departamento.

Al equipo de estadísticos, que llegó de la mano de un gran amigo. Por todo lo que me han enseñado, por su ayuda incondicional y generosidad. Que suerte haberles encontrado en este camino.

A todos los farmacéuticos que han participado activamente en este proyecto, en la inclusión de cada paciente. Sin ellos, sin su disponibilidad y colaboración esta Tesis no hubiera sido posible.

A mis padres, por estar siempre al pie del cañón, por no dejar que me rinda. Por ser ejemplo de constancia, trabajo, sencillez y humildad. Por ayudarme a no perder nunca mi ilusión y mi entusiasmo ante las dificultades del día a día.

A mis hermanos, Blanca y Luis, porque han ejercido como tales siendo mi paño de lágrimas en los momentos más conflictivos y casi siempre mi compañía en los más divertidos.

A Rosa, por su eficiencia y su apoyo en todo momento, a todas horas.

A Esther, mi amiga del alma. Cuanto te echaré de menos el día que defienda esta Tesis. Siempre estarás conmigo, siempre juntas.

A mis amigos y compañeros de trabajo. Por su amistad incondicional, por sus ánimos, por su cariño.

A mi familia, Gonzalo, Bea, Gabriel y María. Soís la alegría de mi vida. No la entendería sin vosotros.

Detrás de los sueños cumplidos siempre hay esfuerzos que la gente no ve



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS .....	1
RESUMEN .....	5
SUMMARY .....	11
1. INTRODUCCIÓN .....	19
1.1. PACIENTE ONCOLÓGICO .....	20
1.1.1. Cáncer, conceptos generales .....	20
1.1.2. Epidemiología del cáncer .....	25
1.1.3. Factores implicados en el cáncer .....	34
1.1.4. Aspectos generales del tratamiento oncológico .....	38
1.1.4.1. Cirugía.....	39
1.1.4.2. Radioterapia .....	40
1.1.4.3. Quimioterapia.....	40
1.1.4.4. Inmunoterapia .....	46
1.1.4.5. Terapias endocrinas.....	53
1.1.4.6. Terapias dirigidas.....	54
1.2. CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO Y AVANZADO .....	65
1.2.1. Conceptos generales .....	65
1.2.2. Epidemiología del cáncer de mama .....	65
1.2.3. Evolución y diagnóstico del cáncer de mama.....	70
1.2.4. Aspectos generales del tratamiento en pacientes con cáncer de mama .....	72
1.2.4.1. Cirugía.....	72
1.2.4.2. Radioterapia .....	74
1.2.4.3. Quimioterapia.....	74
1.2.4.4. Inmunoterapia .....	76
1.2.4.5. Terapias endocrinas.....	79
1.2.4.6. Terapias dirigidas.....	82
1.3. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y AVANZADO .....	86

1.3.1. Conceptos generales .....	86
1.3.2. Epidemiología del cáncer de próstata .....	89
1.3.3. Evolución y diagnóstico del cáncer de próstata .....	92
1.3.4. Aspectos generales del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata ....	93
1.3.4.1. Observación vigilada.....	94
1.3.4.2. Cirugía: Prostatectomía Radical.....	94
1.3.4.3. Radioterapia .....	95
1.3.4.4. Crioterapia.....	96
1.3.4.5. Terapia endocrina: supresión androgénica.....	96
1.3.4.6. Quimioterapia.....	99
1.3.4.7. Inmunoterapia .....	100
1.3.4.8. Otros tratamientos .....	100
1.4. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN ENFERMEDADES CRÓNICAS .....	105
1.4.1. Concepto de cumplimiento terapéutico .....	105
1.4.2. Consecuencias del incumplimiento terapéutico.....	106
1.4.3. Magnitud del incumplimiento terapéutico .....	106
1.4.4. Factores relacionados con el incumplimiento del tratamiento farmacológico. .....	107
1.4.5. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico .....	109
1.4.6. Cumplimiento terapéutico en paciente oncológico.....	113
1.4.7. Estudios previos sobre el cumplimiento terapéutico en paciente oncológico.. .....	114
1.4.8. Estrategias de eficacia para la mejora del cumplimiento terapéutico .....	118
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>123</b>
2.1. JUSTIFICACIÓN. ....	123
2.2. OBJETIVOS.....	124
2.2.1. Objetivo general .....	124
2.2.2. Objetivos específicos .....	124
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>127</b>
3.1. ENTORNO ASISTENCIAL .....	127

3.1.1. Área sanitaria .....	127
3.1.2. Oficina de Farmacia .....	129
3.1.3. El personal de Oficina de Farmacia .....	129
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	132
3.2.1. Población diana .....	132
3.2.2. Criterios de inclusión en el estudio.....	132
3.2.3. Criterios de exclusión en el estudio .....	132
3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	133
3.3.1. Descripción .....	133
3.3.2. Antineoplásicos orales de dispensación en Oficina de Farmacia .....	133
3.4. DESARROLLO .....	135
3.4.1. Ámbito temporal .....	135
3.4.2. Fases del estudio .....	136
3.4.2.1. Fase I: revisión bibliográfica.....	136
3.4.2.2. Fase II: elaboración del protocolo y encuestas .....	136
3.4.2.3. Fase III: selección de farmacias y recogida de datos .....	137
3.4.2.4. Fase IV: tratamiento de datos y resultados .....	138
3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO .....	138
3.5.1. Variables independientes .....	138
3.5.1.1. Variables sociodemográficas .....	139
3.5.1.2. Variables de calidad de vida .....	139
3.5.1.3. Variables clínicas y farmacológicas.....	140
3.5.1.4. Variables de ejercicio físico.....	141
3.5.1.5. Variables nutricionales.....	142
3.5.1.6. Variables cómo afecta su enfermedad a su vida diaria y ánimo ....	144
3.5.2. Variables dependientes .....	148
3.5.2.1. Adherencia al tratamiento .....	148
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	149
3.7. CUESTIONES ÉTICAS .....	150
4. RESULTADOS .....	155

4.1. PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.....	157
4.1.1. Variables independientes .....	157
4.1.1.1. Variables sociodemográficas .....	157
4.1.1.2. Variables de calidad de vida .....	160
4.1.1.3. Variables clínicas y farmacológicas.....	164
4.1.1.4. Variables de ejercicio físico .....	174
4.1.1.5. Variables nutricionales.....	177
4.1.1.6. Variables cómo afecta su enfermedad a su vida diaria y ánimo ....	180
4.1.2. Variables dependientes .....	183
4.1.2.1. Adherencia al tratamiento .....	183
4.1.3. Análisis comparativo entre adherencia al tratamiento y variables independientes .....	184
4.2. PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA.....	192
4.2.1. Variables independientes .....	192
4.2.1.1. Variables sociodemográficas .....	192
4.2.1.2. Variables de calidad de vida .....	195
4.2.1.3. Variables clínicas y farmacológicas.....	200
4.2.1.4. Variables de ejercicio físico .....	207
4.2.1.5. Variables nutricionales.....	210
4.2.1.6. Variables cómo afecta su enfermedad a su vida diaria y ánimo ....	211
4.2.2. Variables dependientes .....	214
4.2.2.1. Adherencia al tratamiento .....	214
4.2.3. Análisis comparativo entre adherencia al tratamiento y variables independientes .....	215
4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES .....	222
5. DISCUSIÓN .....	227
6. CONCLUSIONES .....	243
7. ANEXOS .....	247
8. BIBLIOGRAFÍA .....	279

## ABREVIATURAS

ACT: Terapia Celular Adoptiva

AF: Atención Farmacéutica

ALK: Cinasa de Linfoma Anaplásico

AO: Antineoplásicos Orales

BAAS: Escala de Adhesión de Basilea

BCG: Bacilo de Calmette Guérin

CAR: Receptores Quiméricos de Antígenos

CCDA: Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos

CDKs: Cinasas Dependientes de Ciclinas

CM: Cáncer de Mama

CMF: Ciclofosfamida, Metotrexato y Fluorouracilo

CMM: Cáncer de Mama Metastásico

CP: Cáncer de Próstata

CTLA-4: Antígeno 4 del Linfocito T Citotóxico

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

EORTC QLQ C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FAC: Fluorouracilo, Doxorubicina y Ciclofosfamida

FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*

FACITG: *Functional Assessment of Cancer Therapy General*

FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*

FACT-B: *Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast*

FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*

FAHI: *Functional Assessment of HIV Infection*

FAMS: *Functional Assessment of Multiple Sclerosis*

FDA: *Food & Drug Administration*

FEC: Fluorouracilo, Epirubicina y Ciclofosfamida

FGFR: Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos  
FSH: Hormona Estimulante del Folículo  
GDP: Difosfato de Guanosina  
GLI: Factores de transcripción del oncogén asociados a GLIoma  
GnRH: Hormona Liberadora de Gonadotropina  
GTPasa: Guanosina Trifosfatasa  
HTA: HiperTensión Arterial  
IARC: *International Agency for Research on Cancer*  
IGF-1: Factor de Crecimiento Insulínico 1  
IMRT: Radioterapia guiada por la Imagen  
INE: Instituto Nacional de Estadística  
LH: Hormona Luteinizante  
LHRH: Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante  
LMC: Leucemia Mieloide Crónica  
MAPK: Proteína Cinasas Activadas por Mitógenos  
MARS: Escala Informativa de Adherencia a la Medicación  
MMAS: Escala Morisky de Adherencia a la Medicación  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PDGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas  
PI3K: Fostatidil Inositol 3 Cinasas  
PS: Productos Sanitarios  
PSA: Antígeno Prostático Específico  
Rb: Retinoblastoma  
RE: Receptor Estrogénico  
RH: Receptor Hormonal  
RMN: Resonancia Magnética Nuclear  
RPg: Receptor Progesterónico  
RT: Radioterapia  
RTC: Receptor de Tirosina Cinasas

RTC-3D: Ratioterapia Conformada

RTU: Resección Transuretral

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SF-36: *Short Form – 36*

SFT: Seguimiento FarmacoTerapéutico

SMO: Proteína transmembrana SMOothened

SPD: Sistemas Personalizados de Dosificación

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TCR: Receptor Antigénico de los Linfocitos T

TKI: Inhibidores de Tirosina Cinasa

VEB: Virus de Epstein-Barr

VEGFR: Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VPH: Virus del Papiloma Humano



## RESUMEN

### **Estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata**

#### **Introducción**

El cáncer es, actualmente, uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales, no solo porque se ha convertido en una de las principales causas de muerte en todo el mundo, sino también por el impacto psicosocial de los pacientes, por la incidencia en la calidad de vida de los mismos y su entorno, y por los recursos sanitarios implicados en su asistencia y tratamiento.

Pero, además, el paciente oncológico presenta muchas veces síntomas que requieren tratamiento tales como dolor, astenia, complicaciones orales, alteraciones de la piel, alteraciones nutricionales, deshidratación, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiopulmonares, trastornos cognitivos y delirio, y trastornos del sueño. Es importante, además, tener en cuenta que un 60% de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad y que más del 80% presentan otras enfermedades que también requieren medicación.

Todos ellos son factores que contribuyen a que este grupo de pacientes estén polimedicados. La falta de adherencia al tratamiento constituye un problema prevalente y de importante relevancia en la práctica clínica. En general, se estima que aproximadamente uno de cada dos pacientes no toma la medicación según las indicaciones de prescripción realizadas por el médico, aunque esta proporción varía mucho en función de la patología analizada.

Aunque todavía no se ha cuantificado el coste económico por la falta de cumplimiento terapéutico en enfermedades oncológicas, se puede intuir que son costes muy elevados porque el incumplimiento terapéutico lleva consigo un aumento de visitas a urgencias hospitalarias, aumento de pruebas complementarias y aumento de ingresos hospitalarios.

Además, la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública. Existen múltiples evidencias sobre la relación existente entre la falta de adherencia terapéutica y el aumento de la morbimortalidad debido a la pérdida de eficacia del medicamento.

Médicos, enfermeros y farmacéuticos son conscientes de este problema y, desde las oficinas de farmacia, se puede ayudar de forma muy importante a solventar este problema, siempre en comunicación directa con todo el personal sanitario de Atención Primaria.

Ello es debido a que las Oficinas de Farmacia son el lugar más cercano y accesible para el paciente ambulatorio, y cuenta con farmacéuticos y técnicos en farmacia preparados para implementar programas específicos que mejoren y controlen el cumplimiento terapéutico.

## **Objetivos**

El objetivo principal del estudio fue evaluar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en la Comunidad de Madrid, en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata considerando la adherencia al tratamiento un eje fundamental en la actuación del farmacéutico en relación con el paciente.

Los objetivos secundarios establecidos fueron:

- Conocer la adherencia al tratamiento de pacientes de cáncer de mama y próstata.
- Evaluar el cumplimiento terapéutico e identificar las causas de incumplimiento terapéutico.
- Conocer las necesidades de los pacientes con cáncer de mama y próstata desde la Oficina de Farmacia, teniendo en cuenta las características propias de su enfermedad a fin de detectar los factores de riesgo de la no adherencia.
- Analizar el estado físico, emocional y nutricional de pacientes de cáncer de mama y próstata de la Comunidad de Madrid durante su tratamiento oncológico y como puede impactar en el cumplimiento terapéutico.
- Proponer un modelo de seguimiento para asegurar el cumplimiento terapéutico oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en la Comunidad de Madrid, en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata.

## **Material y Métodos**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional no intervencionista, transversal y retrospectivo. Los datos que se recogieron sobre las enfermedades (cáncer de mama y cáncer de próstata), seguimiento farmacoterapéutico, estado emocional y personal, se corresponden con el patrón de la investigación no experimental, a través de un cuaderno de recogida de datos y encuestas validadas de calidad de vida.

Para llevar a cabo el estudio se determinó como población elegible pacientes con cáncer de mama y próstata en tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia. Accedieron

a participar 20 Farmacias de la Comunidad de Madrid, estimando la inclusión de un total de 150 pacientes (100 con cáncer de mama y 50 con cáncer de próstata).

El presente trabajo de Tesis Doctoral se dividió en 4 fases que se describen a continuación:

- Fase I: revisión bibliográfica: no sólo sobre el cáncer en general, sino de forma específica sobre el cáncer de mama y de próstata. Paralelamente, se realizó la búsqueda bibliográfica referida al impacto del incumplimiento terapéutico, no solo en enfermedades crónicas, sino también en las oncológicas por el efecto directo que tiene sobre la eficacia y, por tanto, sobre la morbimortalidad. Esta revisión incluye los factores que pueden influir en que la adherencia al tratamiento sea mayor como, por ejemplo, la calidad de vida, el ejercicio físico y la dieta.

- Fase II: elaboración del protocolo y encuestas: una vez detectada la necesidad de conocer el papel del farmacéutico en su Oficina de Farmacia en el cumplimiento terapéutico de los pacientes oncológicos, se procede a definir la población de estudio estableciendo los criterios de inclusión y exclusión en el mismo.

Para poder evaluar el cumplimiento terapéutico de estos pacientes, se elaboran los siguientes documentos que se utilizarán a lo largo del estudio: hoja de recogida de datos para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata, el “Test de Hermes” específico para evaluar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, el “Test de Godin y Shepard” para evaluar el grado de ejercicio físico que realizan los pacientes, el “Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea” que realizan los pacientes y los cuestionarios específicos sobre el estado de ánimo FACT-B y FACT-P.

- Fase III: selección de farmacias y recogida de datos: diariamente, tanto el farmacéutico titular como los adjuntos (si es el caso) de la Oficina de Farmacia, seleccionaron los pacientes en tratamiento con alguno de los fármacos mencionados a continuación.

Una vez identificado el paciente, se le informa del objetivo del estudio y se le hace entrega de una “Hoja de información al paciente para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia”, tras lo cual se les pasa una hoja de “Consentimiento informado”.

Una vez que el paciente acepta participar en el estudio, cumplimenta junto con el farmacéutico el consentimiento informado y ya puede proceder a completar los formularios mencionados en el apartado anterior.

- Fase IV: tratamiento de datos y resultados: a medida que se iban recogiendo los cuadernos de recogida de datos se procedía a su análisis. Una vez recogidos todos los cuadernos se procede al tratamiento de los datos para determinar las variables a analizar.

## Resultados

Finalmente, se propuso participar a 121 pacientes de los cuales, 90 aceptaron participar en el mismo y 31 decidieron no hacerlo. De los 90 participantes, 59 corresponden a pacientes con cáncer de mama y 31 con cáncer de próstata. Dichos pacientes tenían que estar en tratamiento con alguno de los siguientes fármacos antitumorales en el momento de la inclusión en el estudio:

- Pacientes con cáncer de mama: Nolvadex (Tamoxifeno), Femara, Galdar o Loxifan (Letrozol), Arimidex o Amenur (Anastrozol), Faslodex (Fulvestrant) y Aromasil o Gepex (Exemestano).
- Pacientes con cáncer de próstata: Zoladex (Goserelina), Eligard (Leuprorelina) y Casodex o Saveprost (Bicalutamida).

El paciente oncológico con tratamiento antineoplásico dispensado en la Oficina de Farmacia se podría considerar como un paciente cumplidor. Siguiendo el test de Hermes, el 88,14% de las mujeres con cáncer de mama y el 87,10% y de los hombres con cáncer de próstata que participaron en el estudio, se considera que son cumplidores.

Las variables de la calidad de vida como nivel de cansancio, nivel de estrés, horas y calidad de sueño, consumo de tabaco y consumo de alcohol, parecen influir en el cumplimiento terapéutico, aunque, no se puede relacionar directamente por no resultar estadísticamente significativo debido posiblemente al tamaño muestral.

Al cuantificar y valorar la variable de “ejercicio físico” en pacientes ya diagnosticadas de cáncer de mama, solo el 60% informó sobre el tiempo dedicado al ejercicio físico. De ellas, tan solo el 8% afirmó realizar algún tipo de ejercicio frecuentemente. En cuanto a los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata prácticamente la mitad (45,16%) no dedican ningún tiempo al ejercicio físico.

En relación a la adherencia a la dieta mediterránea los resultados del estudio mostraron que el 76,27% de las pacientes con cáncer de mama reflejaron tener una buena adherencia a la dieta mediterránea, frente al 29% de los pacientes con cáncer de próstata.

Al analizar el estado anímico de los pacientes siguiendo las encuestas FACT-B y FACT-P, en general, el estado físico de todos los pacientes es bueno. Es importante conocer el estado anímico de los pacientes para que el cumplimiento terapéutico no se convierta en una preocupación adicional.

## Conclusiones

1. El paciente oncológico al que se le ha dispensado su tratamiento antineoplásico en la Oficina de Farmacia se puede considerar como un paciente cumplidor según los resultados obtenidos en el test de Hermes (88,14% y el 87,10% de las mujeres con cáncer de mama y de los hombres con cáncer de próstata, respectivamente).
2. La principal causa de incumplimiento terapéutico es el olvido de tomar la medicación en ambas poblaciones de estudio.
3. Se han identificado como principales factores de riesgo en la no adherencia al tratamiento hormonal para mujeres con cáncer de mama, el número de fármacos en tratamiento, el nivel de estudios y el nivel de cansancio.
4. Los factores de riesgo identificados en la no adherencia al tratamiento hormonal para hombres con cáncer de próstata son el nivel educativo, nivel de estrés y la calidad y cantidad de sueño.
5. En relación a la variable de “ejercicio físico” en pacientes ya diagnosticados de cáncer de mama, solo el 59% informó sobre el tiempo dedicado a dicho ejercicio. El 8% afirmó realizar algún tipo de ejercicio frecuentemente. Por el contrario, en el caso de los hombres con cáncer de próstata el 97% informó sobre el tiempo dedicado al ejercicio, y solo el 3,23% afirmó realizar algún tipo de ejercicio frecuentemente.
6. En relación a la adherencia a la dieta mediterránea los resultados del estudio mostraron que el 76,27% de las pacientes con cáncer de mama reflejaron tener una buena adherencia a la dieta mediterránea, frente al 29% de los pacientes con cáncer de próstata.
7. En general, el estado físico de todos los pacientes es bueno, como se ha comprobado mediante las encuestas FACT-B y FACT-P. Es importante conocer el estado anímico de los pacientes para que el cumplimiento terapéutico no se convierta en una preocupación adicional.



## **SUMMARY**

### **Study of the therapeutic compliance of the cancer treatment dispensed in a pharmacy in patients with breast cancer and prostate cancer**

#### **Introduction**

Cancer is currently one of the most important health problems in most Western countries. Not only because it has become one of the leading causes of death in the world, but also because of the psychosocial impact on patients, the impact on the quality of life of the same and their environment, and by the health resources involved in patient care and treatment.

In addition, the cancer patient often exhibits symptoms requiring treatment such as pain, asthenia, oral complications, skin disorders, nutritional disorders, dehydration, gastrointestinal disorders, cardiopulmonary disorders, cognitive disorders and delirium, and sleep disorders. It is also important to take into account that 60% of patients with cancer are over 65 years old. Therefore, age-related organ dysfunction has to be considered as well as the fact that more than 80% of these patients have other diseases that also require medication.

All of these are factors that contribute to this group of patients being polymedicated. The lack of adherence to treatment is a prevalent problem and of great relevance in clinical practice. In general, it is estimated that approximately one in two patients does not take the medication as prescribed by the physician, although this proportion varies greatly depending on the pathology analyzed.

Although the economic cost due to the lack of therapeutic compliance in oncological diseases has not yet been quantified, one can guess that the cost are very high as therapeutic noncompliance leads to an increase of visits to hospital emergencies, increase of complementary tests and increase of hospitalizations.

In addition, the WHO considers the lack of adherence a priority public health issue. There is multiple evidence of a relationship between lack of therapeutic adherence and increased morbidity and mortality due to the loss of efficacy of the drug.

Doctors, nurses and pharmacists are aware of this problem. The pharmacies, in direct communication with all the primary health care staff, can help in a very important way to solve this problem.

This is because pharmacies are the closest and most accessible place for outpatients, and pharmacists and pharmacy technicians are prepared to implement specific programs that improve and control compliance.

## **Objectives**

The main objective was to evaluate the therapeutic compliance of the cancer treatment dispensed in pharmacies in the Community of Madrid, in patients with breast cancer and prostate cancer considering adherence to the treatment a fundamental axis in the performance of the pharmacist in relation to the patient.

The secondary objectives were:

- To know the adherence to the treatment of breast and prostate cancer patients.
- To evaluate therapeutic compliance and identify the causes of therapeutic noncompliance.
- To know the needs of patients with breast and prostate cancer related to the pharmacy and take into account the characteristics of their disease in order to detect risk factors for non-adherence.
- To analyze the physical, emotional and nutritional status of patients with breast and prostate cancer in the Community of Madrid during their oncological treatment and how it may impact on therapeutic compliance.
- To suggest a follow-up model to ensure oncological therapeutic compliance dispensed at a pharmacy in the Community of Madrid, in patients with breast cancer and prostate cancer.

## **Material and methods**

A descriptive, non-interventional, transverse and retrospective observational study was carried out. Data collected on the diseases (breast cancer and prostate cancer), pharmacotherapeutic follow-up, emotional and personal status correspond to the pattern of non-experimental research, through a data collection notebook and validated surveys of quality of life.

To carry out this study, the eligible patient population was defined as patients with breast and prostate cancer in cancer treatment dispensed at the pharmacy. 20 Pharmacies from the Community of Madrid agreed to participate, estimating the inclusion of a total number of 150 patients (100 with breast cancer and 50 with prostate cancer).

The present doctoral thesis was divided in 4 phases as described below:

- Phase I: bibliographic review: not only on cancer in general, but specifically on breast and prostate cancer. At the same time, a bibliographical search was conducted regarding the impact of therapeutical non-compliance, not only on chronic but also oncological diseases due to its direct effect on efficacy and, therefore, on morbidity and mortality. This review includes factors that may influence adherence to treatment, such as quality of life, physical exercise and diet.

- Phase II: elaboration of the protocol and surveys: once the need to know the role of the pharmacist in the pharmacy in the therapeutic compliance of cancer patients is detected, it will be proceed, with the definition of the study population by establishing the inclusion and exclusion the criteria.

In order to be able to evaluate the therapeutic compliance of these patients, the following documents are elaborated that will be used throughout the study: data collection sheet for the study of the therapeutic compliance of the oncological treatment dispensed in pharmacy in patients with breast cancer and prostate cancer, the specific "Hermes Test" to evaluate the therapeutic compliance of cancer treatment dispensed in the pharmacy, the "Godin and Shepard Test" to evaluate the degree of physical exercise performed by patients, the "Adhesion Questionnaire to the Mediterranean Diet "performed by the patients and the specific FACT-B and FACT-P mood questionnaires.

- Phase III: selection of pharmacies and data collection: daily, both the proprietary pharmacist and the adjuncts (if applicable) of the pharmacy selected the patients on treatment with any of the drugs listed below.

Once the patient is identified, he/she is informed of the purpose of the study and is given a "Patient Information Sheet" for the study of the therapeutic compliance of the cancer treatment dispensed at the pharmacy, after which they will receive an "Informed Consent Form".

Once the patient agrees to participate in the study, he/she completes the informed consent with the pharmacist and can proceed to complete the forms mentioned in the previous section.

- Phase IV: processing of data and results: as the data collection logs were collected, their analysis was carried out. Once all the notebooks were collected, the data were processed to determine the variables to be analyzed.

## **Results**

Eventually, it was proposed to 121 patients to participate in the study. Of those 121 patients 90 accepted to participate in the study and 31 decided not to do so. Of the 90 participants,

59 correspond to patients with breast cancer and 31 with prostate cancer. These patients had to be treated with any of the following antitumor drugs at the time of inclusion in the study:

- Patients with breast cancer: Nolvadex (Tamoxifen), Femara, Galdar or Loxifan (Letrozole), Arimidex or Amenur (Anastrozole), Faslodex (Fulvestrant) and Aromasil or Gepex (Exemestane).
- Patients with prostate cancer: Zoladex (Goserelina), Eligard (Leuprorelina) and Casodex or Saveprost (Bicalutamida).

The oncologic patient with antineoplastic treatment dispensed at the pharmacy could be considered as a compliant patient. Following the Hermes test, 88.14% of women with breast cancer and 87.10% of men with prostate cancer who participated in the study are considered to be compliant.

Quality of life variables such as fatigue level, stress level, hours and quality of sleep, smoking and alcohol consumption seem to influence therapeutic compliance although they cannot be directly related as they are not statistically significant, possibly possible to the sample size.

When quantifying and evaluating the variable "physical exercise" in patients already diagnosed with breast cancer, only 60% reported on the time spent on physical exercise. Of these, only 8% claimed to frequently perform some type of exercise. As for patients diagnosed with prostate cancer, almost half of the patients (45.16%) do not spend any time on physical exercise.

Regarding adherence to the Mediterranean diet, the results of the study showed that 76.27% of patients with breast cancer showed a good adherence to the Mediterranean diet, compared to 29% of patients with prostate cancer.

When analyzing the emotional state of the patients following the FACT-B and FACT-P surveys, in general, the physical state of all the patients is good. It is important to know the patients' mental state so that the therapeutic compliance does not become an additional concern.

## **Conclusions**

1. The dispensation of antitumor drugs is not only carried out in hospital pharmacies but also in pharmacies, as it is the case of endocrine therapies with antineoplastic end. A cancer patient who has been given the antineoplastic treatment at the pharmacy could be considered as a compliant patient according to the Hermes test results (88,14% vs 87,10% of the breast cancer patients and prostate cancer patients respectively).

2. The main cause of the therapeutic incompliance is that the patients of both populations forget to take it.
3. The main risk factors in breast cancer patients to undertake the antineoplastic treatment are the number of treatments, the academic level and the rest level.
4. The main risk factors in prostate cancer patients to undertake the antineoplastic treatment are the academic level, stress level and the quality and amount of patient's dream.
5. Regarding the physical activity in patients who have been already diagnosed of breast cancer, only the 59% informed about the time they spent to this kind of exercise. The 8% of the patients confirmed that they did any kind of exercise often. On the other hand, the 97% of the patients who have been diagnosed of prostate cancer, had informed about the time they spent in exercises and only the 3,23% of the patients confirmed they did any kind of exercise often.
6. Regarding the Mediterranean diet adherence, the study results showed that the 76,27% of the breast cancer patients were compliance with the diet. On the other hand, only the 29% of the prostate cancer patients were compliance with it.
7. In general, the physic condition of all the included patients is good as it was shown in the FACT-B and FACT-P questionnaires. It is important to know the anemic situation of the patients. By this way the treatment compliance will not be an additional worry.



# 1. INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen y crecen sin control en cualquier parte del cuerpo. Constituye actualmente uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales debido a que se ha convertido en la segunda causa de muerte en todo el mundo (14% del total tras las enfermedades cardiovasculares que suponen el 34%), al sufrimiento humano que provoca, a los recursos sanitarios implicados en su asistencia y tratamiento, así como a los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología (Bray et al., 2002; Sánchez et al., 2010).

En los últimos años se han incorporado grandes avances sustanciales en la prevención, diagnóstico y opciones de tratamiento para los diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, a pesar de este progreso, la prevalencia sigue aumentando debido al crecimiento y envejecimiento de la población a nivel mundial (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2015).

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que la mayor parte de los cánceres desarrollados en humanos (70-90%) se relacionan con factores exógenos o ambientales potencialmente previsibles y evitables (tabaquismo, alcohol, dieta alimentaria, factores ocupacionales, contaminación ambiental, radiaciones, fármacos, infecciones víricas y bacterianas) y con factores endógenos e invariables (principalmente factores genéticos o hereditarios, envejecimiento, sexo, raza y distribución geográfica) (Butt et al., 2016; DeVita et al., 2005; Doll et Peto, 1981; Espejo-Herrera et al., 2016; Peña González et al., 2006).

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2012 se diagnosticaron en España 215.534 casos nuevos de cáncer y se estimaba que para el 2020 (teniendo en cuenta las previsiones demográficas realizadas por las Naciones Unidas) se diagnosticarían 246.713 casos nuevos de cáncer en España. Recientemente, con motivo del día mundial del cáncer celebrado el 4 de febrero de este mismo año, 2017, se ha contrastado que en el 2015 en España se diagnosticaron 247.771 casos nuevos, sobrepasando la previsión realizada para el 2020 (Puente, 2015; SEOM, 2016).

Afortunadamente el riesgo de mortalidad por los diferentes tipos de cáncer ha ido disminuyendo de forma considerable en los últimos 20 años. A pesar de que alrededor del 50% de los enfermos diagnosticados de cáncer en España sobreviven más de 5 años, aquellos que padecen cáncer avanzado o metastásico pueden presentar supervivencias más cortas (Puente, 2015).

El tratamiento del cáncer varía en función del tipo de neoplasia y de su estadio. Actualmente se cuenta con un amplio espectro de tratamientos siendo frecuente la utilización de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas. En los últimos años, son cada vez más los fármacos antineoplásicos administrados por vía oral

(AO) los que se utilizan como tratamiento habitual. En comparación con la terapia intravenosa la terapia oral presenta múltiples ventajas, como por ejemplo, la flexibilidad en cuanto a lugar y tiempo de administración (traduciéndose en una mayor comodidad para el paciente y una mayor autonomía) y la disminución de las complicaciones y costes que supone la vía intravenosa. Estas ventajas de los AOs conllevan una mejora en la calidad de vida, objetivo primordial a alcanzar en pacientes con cáncer.

El paciente oncológico, además de la enfermedad neoplásica, presenta muchas veces síntomas colaterales que también requieren tratamiento, tales como dolor, astenia, complicaciones orales, alteraciones de la piel, alteraciones nutricionales, deshidratación, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiopulmonares, trastornos cardiovasculares, trastornos cognitivos y delirio, y trastornos del sueño. Es importante además tener en cuenta que un 60% de los pacientes con cáncer tiene más de 65 años, por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad, y que más del 80% presentan otras enfermedades que también requieren medicación (Berrocal, 2013).

Todos estos factores contribuyen a que este grupo de pacientes estén polimedicados y, por tanto, al desarrollo de interacciones farmacológicas. Por este motivo, la Atención Farmacéutica (AF) no solo hospitalaria sino también en Oficina de Farmacia, cobra especial importancia, tanto para hacer el seguimiento y asegurar el cumplimiento terapéutico, como también para la detección de estas posibles interacciones en pacientes en tratamiento con AOs (Van Leeuwen et al., 2011).

La falta de adherencia al tratamiento constituye hoy en día un problema prevalente y de relevancia crítica en la práctica clínica. En general, se estima que aproximadamente uno de cada dos pacientes no toma la medicación según las indicaciones de prescripción realizadas por su médico, aunque esta proporción varía mucho en función de la patología analizada (Sabaté, 2004).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la falta de adherencia un problema mundial de gran magnitud y un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas clínicas y económicas. Existen múltiples evidencias sobre la relación existente entre la falta de adherencia terapéutica y el aumento de la morbimortalidad debido a la pérdida de eficacia del medicamento (Sabaté, 2004).

## **1.1. PACIENTE ONCOLÓGICO**

### **1.1.1. Cáncer, conceptos generales**

La enfermedad del cáncer y, por tanto, los pacientes que la padecen, es de las más antiguas que se conocen. Se menciona ya en el papiro de Ebers (1500 a.C.). Mucho más tarde, lo

vuelve a mencionar Hipócrates (460-375 a.C.) llamándolo “karkinos” (cangrejo), aunque fue posiblemente Galeno (131-203 a.C.), el primero que propuso la teoría de la carcinogénesis al considerar el cáncer como un desequilibrio entre los humores.

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen y crecen sin control en cualquier parte del cuerpo.

Las células normales se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado y controlado, porque, aunque desarrollan mutaciones que no pueden ser adecuadamente reparadas, activan su propio programa de muerte. Sin embargo, la célula cancerosa desarrolla mutaciones que no pueden ser reparadas, olvidando además la capacidad para morir dividiéndose casi sin límite. Tal multiplicación en el número de células llega a formar unas masas, denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión destruyen y sustituyen a los tejidos normales. La población de las células tumorales es bastante heterogénea y no tienen la misma capacidad de proliferación indefinida, de invasividad o de diseminación (Ilie, 2014).

Hay cánceres, como los sanguíneos, que no tienen la capacidad de formar tumores, hay otros que no son malignos (cancerosos) y los menos, que crecen a un ritmo lento, que no se diseminan ni infiltran los tejidos vecinos y que se consideran “benignos”.

El cáncer original se puede extender o diseminar desde donde se originó a otros tejidos y órganos. Este proceso por el cual las células del cáncer se diseminan a otras partes del cuerpo se llama metástasis.

### **Diagnóstico general**

Ante la aparición de diferentes manifestaciones clínicas derivadas de la presencia de un tumor se inician una serie de estudios clínicos para proceder al diagnóstico.

Estos estudios comenzarán por la anamnesis (entrevista clínica entre el médico y el paciente) y la exploración física, y seguirán por investigaciones analíticas y de imagen.

Para el diagnóstico con certeza es imprescindible la confirmación histológica. Para ello siempre deberá extraerse y analizarse una muestra del tejido tumoral, con procedimientos estipulados como la punción-aspiración o la biopsia.

### **Tipos de cáncer**

El tipo de cáncer se define entre otros factores por el tejido u órgano en el que se formó. Desde una perspectiva estricta podrían definirse tantos tipos de cánceres como enfermos diagnosticados, en función de sus alteraciones moleculares y celulares específicas, pero de forma sintética se agrupan por el tejido que los dio origen:

- **Carcinomas:** se trata de los tipos más comunes de cáncer. Se originan a partir de células epiteliales. Hay muchos tipos de estas células y son las que cubren las superficies internas y externas de órganos, glándulas o estructuras corporales. Representan aproximadamente el 80% de la totalidad de los cánceres, incluyendo las variedades más comunes de cáncer como son cáncer de pulmón, mama, colon, próstata, páncreas y estómago, entre otros.
- **Sarcomas:** son cánceres que se forman a partir del tejido conectivo o conjuntivo. De este tejido derivan los músculos, los huesos, los cartílagos o el tejido graso. El osteosarcoma es el cáncer de hueso más común. Entre los tipos más frecuentes de sarcoma de tejido blando cabe destacar el leiomiomasarcoma, el sarcoma de Kaposi, el histiocitoma fibroso maligno, el liposarcoma y el dermatofibrosarcoma protuberante.
- **Leucemias:** son cánceres que se originan en la médula ósea, que es el tejido blando que se encuentra en el centro de los huesos responsable de la producción de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Las alteraciones en estas células pueden producir, respectivamente, diferentes anomalías como anemia, infecciones y alteraciones de la coagulación (sangrados o trombosis). Hay cuatro tipos comunes de leucemia, los cuales se agrupan en función de la rapidez con la que progresa o empeora la enfermedad (aguda o crónica) y del tipo de glóbulo con el que comienza el cáncer (linfoblástico o mieloide).
- **Linfomas:** son cánceres que comienzan en las células del sistema linfático, como el existente en ganglios y órganos linfáticos pudiendo existir en cualquier parte del cuerpo. Se conocen dos tipos principales de linfomas: linfoma de Hodgkin (linfocitos anormales que se llaman células de Reed-Sternberg) y linfoma no Hodgkin (grupo grande de cánceres que empiezan en los linfocitos y se pueden formar de células B o de células T).
- **Mieloma múltiple:** se conoce como el cáncer que comienza en las células plasmáticas anormales, denominadas células de mieloma, se acumulan en la médula ósea y se caracterizan por formar tumores en los huesos de todo el cuerpo.

Entre las células normales y las cancerosas existe un espectro de condiciones morfológicamente diferentes en su análisis microscópico (Moscow et Cowan, 2011).

## **Evolución**

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso por el cual las células del cáncer se diseminan a otras partes del cuerpo se llama metástasis. Sobre la evolución de los diferentes tipos de tumores es importante saber las siguientes características:

- El cáncer original se puede extender o diseminar desde donde se originó a otros tejidos y órganos vecinos a través de un proceso de invasión, emigrando e infiltrando directamente las áreas contiguas. Es lo que se denomina “invasión local”.
- Además, puede invadir los vasos sanguíneos y linfáticos viajando hasta otros órganos o tejidos distantes en los que puede infiltrarse e implantarse. Estos nuevos focos de

enfermedad son las “metástasis”, o enfermedad “diseminada” o “a distancia”, en contraposición al foco original del tumor, que se designa como tumor “primario” o “primitivo” (DeVita et al., 2005).

- El 90% de las muertes por cáncer son causadas por la metástasis. Conocer y controlar los mecanismos y las vías de señalización responsables de que el cáncer se disemine a los diferentes tejidos u órganos del organismo es fundamental para encontrar la mejor opción terapéutica y, por tanto, luchar con éxito contra esta enfermedad.
- El cáncer de origen desconocido es aquel que se diagnostica a través de sus metástasis y no es posible sin embargo detectar el tumor primario.
- Cada tipo de tumor se disemina de manera diferente, dependiendo de su localización y características biológicas.
- A veces el patrón de diseminación se explica por la anatomía, y otras, depende de la capacidad de las células tumorales de invadir lugares específicos.
- La diseminación puede tener lugar directamente a través de los vasos sanguíneos, o indirectamente, a través de los vasos linfáticos. Por medio de estos, las células tumorales alcanzan primero los ganglios linfáticos y finalmente el torrente circulatorio.
- Los ganglios linfáticos se localizan en grupos en diferentes áreas del cuerpo, siendo los más frecuentes el cuello, las ingles, axilas o el mediastino, y su invasión por el tumor determina que aumenten su tamaño, denominándose “adenomegalias” o “adenopatías” de origen tumoral (DeVita et al., 2005).

### **Respuesta al tratamiento**

Por cáncer “avanzado” o “metastásico” se entiende un tumor que se encuentra extendido más allá del órgano original y que habitualmente se halla en situación incurable, aunque no siempre es así.

También se entiende por cánceres avanzados aquellos que por su extensión local son difícilmente tratables mediante abordajes regionales (como la cirugía o la radioterapia). Por otra parte, existen algunos cánceres diseminados que pueden ser curados. El estudio de la extensión de la enfermedad se denomina “estadificación” y sus fases evolutivas posibles, “estadíos”.

Cuando el cáncer se trata, nos podemos encontrar con diferentes situaciones:

- ✓ que la enfermedad progrese al tratamiento (progresión),
- ✓ que permanezca estable (estabilización),
- ✓ que disminuya en su tamaño (respuesta parcial), o
- ✓ que desaparezca (respuesta completa).

Es lo que se califica respectivamente como progresión, estabilización, respuesta parcial, o respuesta completa. En la práctica clínica esta gradación o clasificación se hace por una serie de criterios cuantitativos bien definidos (habitualmente se emplean los criterios RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), que evalúan los cambios en los diámetros de las lesiones tumorales, en las pruebas de imagen, antes, durante y después del tratamiento.

El cáncer “recurrente” se refiere a la reaparición de un cáncer tras presentar respuesta inicial o remisión completa. Esta recurrencia puede ser “local” cuando se produce donde creció el tumor primario, “regional” cuando se produce en la cercanía de este, o “a distancia” cuando se disemina a otro órgano o tejido (Puente, 2015).

### **Estadificación**

La estadificación es el medio por el que el oncólogo y otras especialidades médicas describen el tamaño del tumor y su grado de diseminación. Es fundamental porque determina el tipo de tratamiento que será necesario.

Se obtiene a través de pruebas de imagen que estudian las localizaciones de cada tumor, como la tomografía computerizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), entre otras, y otros procedimientos como la cirugía. Cada tipo de tumor requiere una serie de exploraciones concretas bien definidas en las guías oncológicas.

Cuando los tumores se encuentran localizados en una sola zona, los tratamientos locales como la radioterapia o la cirugía pueden ser suficientes, pero sin embargo no lo son, cuando se han diseminado.

El sistema de estadificación más utilizado es el denominado TNM (actualmente, séptima edición UICC/AJCC, 2009). A la T (tumor, tamaño) se le otorga un valor de 1 a 4, de menor a mayor tamaño; a la N (ganglios, *nodes*) se le califica de 0 a 3, donde 0 quiere decir que no hay invasión ganglionar y 3 que hay muchos ganglios afectados; finalmente a la M (metástasis) se le da un valor de 0 cuando no hay metástasis, y 1 cuando ha diseminado (Edge et Compton, 2010).

Estos datos TNM sirven para agrupar a los pacientes en cuatro clases, donde generalmente clase I corresponde a enfermos con tumores pequeños sin afectación ganglionar ni diseminación, clase II cuando el tumor invade el tejido próximo, clase III cuando hay mayor invasión local y afectación de ganglios linfáticos, y clase IV, aquellos casos en los que ya se han producido metástasis (Sobin et al., 2009).

## 1.1.2. Epidemiología del cancer

### ➤ A nivel mundial

Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (*International Agency for Reasearch on Cancer*, IARC), de la OMS, la incidencia del cáncer ha ido creciendo en los últimos años en prácticamente todos los países y, especialmente en los industrializados, donde el número de nuevos casos se ha duplicado en las últimas dos décadas. Esto puede deberse a muchos y muy diversos motivos, aunque se podrían destacar como más relevantes el envejecimiento de la población y un diagnóstico más temprano y accesible.

Según un estudio publicado por JAMA Oncology en diciembre de 2016 sobre la evolución del cáncer en 195 países desde 1990, por estos motivos que se acaban de mencionar, el cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial (14%) tras las enfermedades cardiovasculares (34%), y es una causa importante de morbilidad y mortalidad, con aproximadamente 14 millones de nuevos casos y 8 millones de muertes en 2012 y 15,7 millones de nuevos casos y 8,7 millones de muertes en 2015 (Bray et al., 2013; Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2016).

En relación a la incidencia, los cinco tipos de tumores diagnosticados más frecuentemente en 2015 en hombres fueron: cáncer de próstata (1,6 millones), el grupo formado por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (1,4 millones) y cáncer colorrectal (920.000), representando todos ellos el 42% de los tumores diagnosticados en dicha población.

Y en las mujeres, los cinco tipos de tumores más frecuentes fueron: cáncer de mama (2,4 millones), cáncer colorrectal (733.000) y el grupo formado por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (376.000), representando todos ellos el 46% de los tumores diagnosticados en la citada población.

En relación a la mortalidad, las principales causas de muerte por cáncer en hombres en el 2015 fueron cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, e hígado y estómago, con cifras de 1,11 millones, 577.000 y 535.000 respectivamente. Y en mujeres fueron el cáncer de mama, de tráquea bronquios y pulmón, y el cáncer colorrectal con cifras de 523.000, 517.000 y 376.000 respectivamente.

La carga de morbilidad del cáncer sigue siendo mayor para los países con niveles más altos de desarrollo, como EEUU, Reino Unido y Alemania. A nivel mundial, el 44% de todos los nuevos casos de cáncer y el 34% de todas las muertes por dicha enfermedad se encuentran en ese grupo.

Sin embargo, entre 2005 y 2015, curiosamente, el aumento más marcado de nuevos casos (un 50%) se produjo en los países menos desarrollados (un 36% para las naciones con más ingresos en el mismo periodo). Asimismo, la mortalidad por cáncer aumentó en más de 50 países, la mayoría en el África subsahariana.

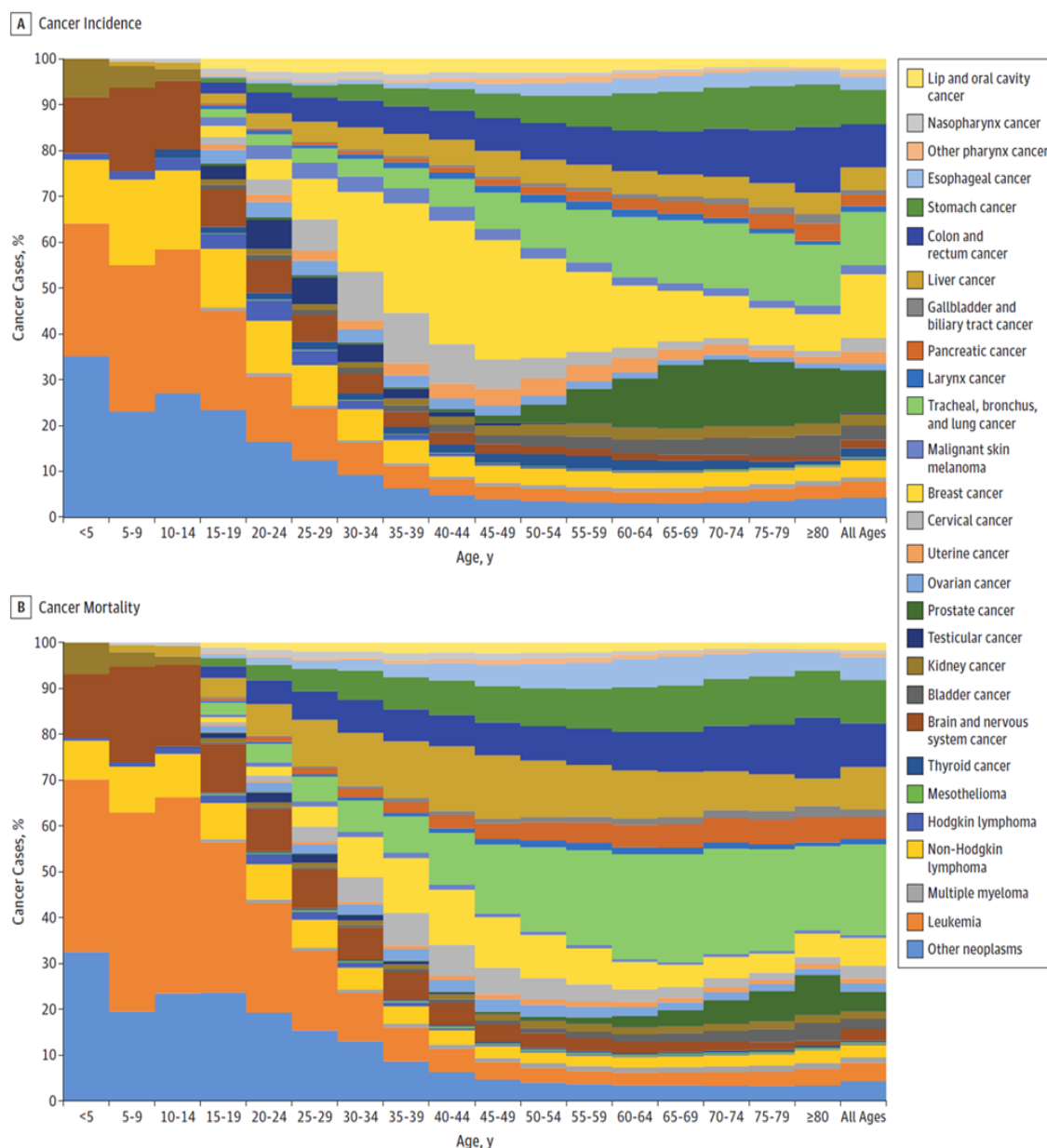


Figura 1. Incidencia vs mortalidad a nivel mundial en hombres y mujeres, y edad en el 2015 (JAMA Oncology. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2016).

➤ En Europa:

En Europa se registra el 26% de todos los tumores, a pesar de que la población europea represente el 10% de la población mundial. De los 3,9 millones de nuevos casos que se preveían para 2015, corresponden a varones 2,1 (53%) y 1,8 a mujeres (47%), siendo el más frecuente el cáncer de mama (el 13,5% de todos los casos de cáncer), seguido por cáncer colorrectal (13,0%), de próstata (12,1%) y de pulmón (11,9%) (Ferlay et al., 2013a).

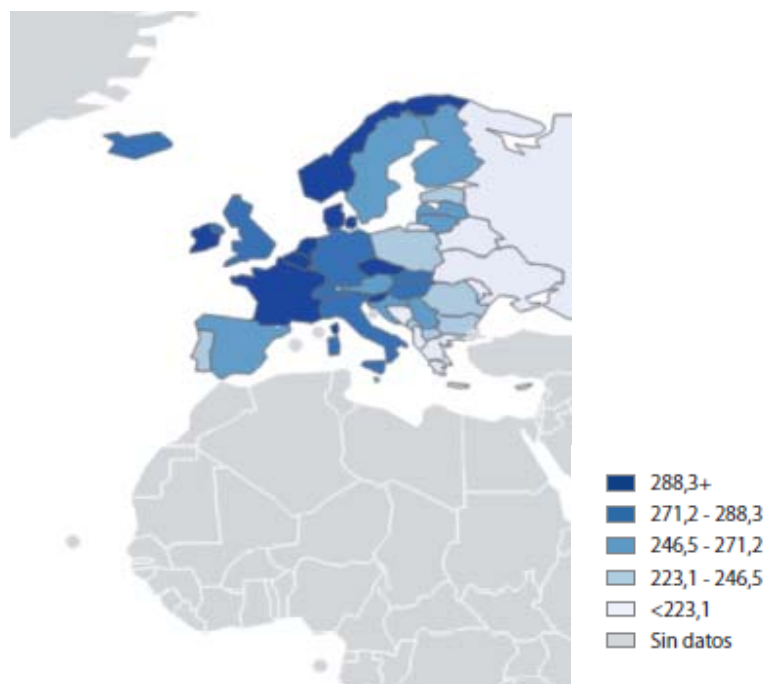


Figura 2. Tasas de incidencia relativa de cáncer ajustada por edad en Europa (SEOM, 2017).

➤ En España:

Por lo que respecta a España, según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), los tumores han sido la segunda causa de muerte en la población, siendo responsables de 27,5 de cada 100 defunciones.

Paralelamente, las cifras del cáncer en España son actualizadas y publicadas cada año por la SEOM, con motivo del día mundial del cáncer celebrado el 4 de febrero. En esta publicación se proporcionan los datos sobre incidencia, prevalencia y mortalidad de prácticamente todos los tipos de tumores.

El informe GLOBOCAN ha sido publicado por parte de la IARC, organismo especializado para el cáncer de la OMS, con los datos del año 2012 que siguen siendo los más actualizados a nivel mundial sobre incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial.

Tal y como se muestra en este informe y se puede observar a continuación en la tabla 1 y figuras 3 y 4, en el año 2012 en España, la incidencia del cáncer fue de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes mayores de 65 años). Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, se calculó que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer en España, 97.715 en mujeres y 148.998 en varones (superando los que se habían previsto para el 2015).

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2020	Todas las edades	148.998	97.715	246.713
	< 65 años	54.031	43.251	97.282
	> = 65 años	94.967	54.464	149.431

Tabla 1. Incidencia de cáncer en España distribuido por edad y sexo en 2012 y predicción para 2020 (SEOM, 2016).

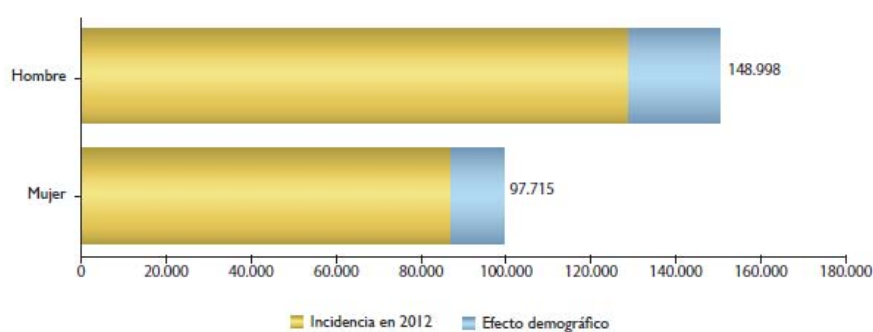


Figura 3. Incidencia de cáncer en España distribuido por sexo en 2012 y predicción para 2020 (SEOM, 2016).

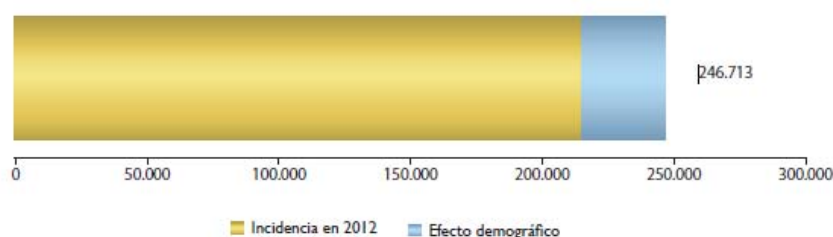


Figura 4. Incidencia de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para 2020 (SEOM, 2016).

En relación a la incidencia por tipo de tumor, los tumores más comunes en España para la población general en el 2012 fueron cáncer colorrectal (15,0%), próstata (13,0%), pulmón (12,5%), mama (11,6%) y vejiga (6,4%) tal y como se muestra en la figura 5.

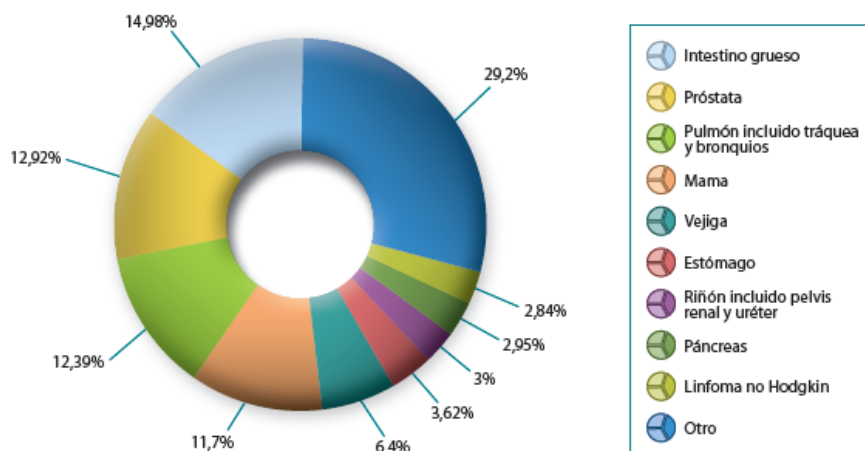


Figura 5. Incidencia de tumores en España (porcentajes) en el año 2012 (SEOM, 2016).

Si la distribución se hace por género:

- En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es el más común (Figura 6). Fue el tumor más frecuentemente diagnosticado en España en 2012 (25.215 casos nuevos), seguido del de colon (12.979), útero (5.121), pulmón (4.935) y ovarios (3.236 casos nuevos).

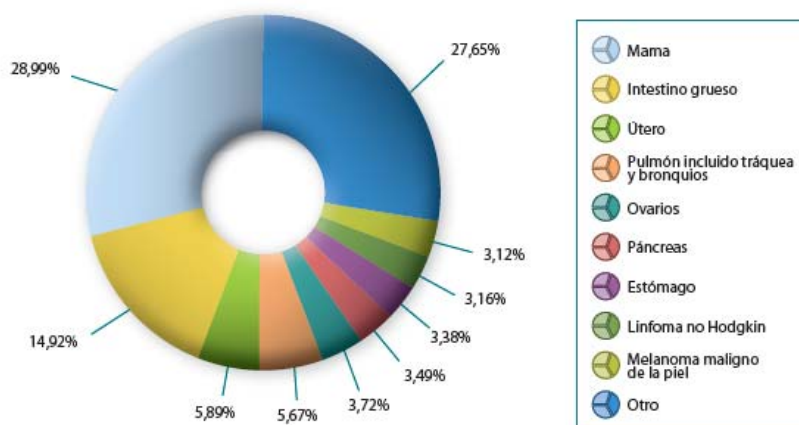


Figura 6. Incidencia de tumores en España en mujeres (porcentajes) en el año 2012 (SEOM, 2016).

- En el caso de los hombres, el cáncer de próstata sumó el mayor número de casos nuevos, (27.853) seguido por el de pulmón (21.780), colon (19.261), vejiga (11.584) y gástrico (4.866 casos nuevos) (Figura 7), pero el cáncer de pulmón fue el más letal, causando 17.179 defunciones en 2015.

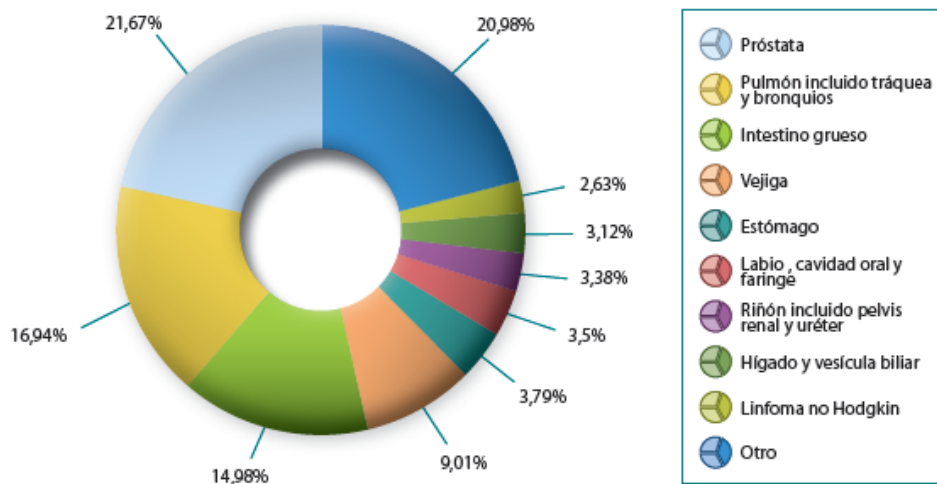


Figura 7. Incidencia de tumores en España en hombres (porcentajes) en el año 2012 (SEOM, 2016).

La prevalencia está directamente relacionada con la supervivencia, es decir, un tumor de alta prevalencia es el que tiene mayor supervivencia, mientras que los tumores con supervivencias más cortas tienen una menor prevalencia, aunque sean más frecuentes.

A modo de ejemplo, el cáncer de pulmón es de los menos prevalentes porque, aunque es uno de los más frecuentes, debido a su alta mortalidad su prevalencia a los 5 años es relativamente baja. Por el contrario, el cáncer de mama, también es uno de los cánceres más frecuentes pero debido a su baja mortalidad la prevalencia a los 5 años es relativamente alta.

En las siguientes figuras (8, 9 y 10) se representan los tumores más prevalentes en la población general, en hombres y mujeres en España en el año 2012 (prevalencia al año, a los 3 y a los 5 años).

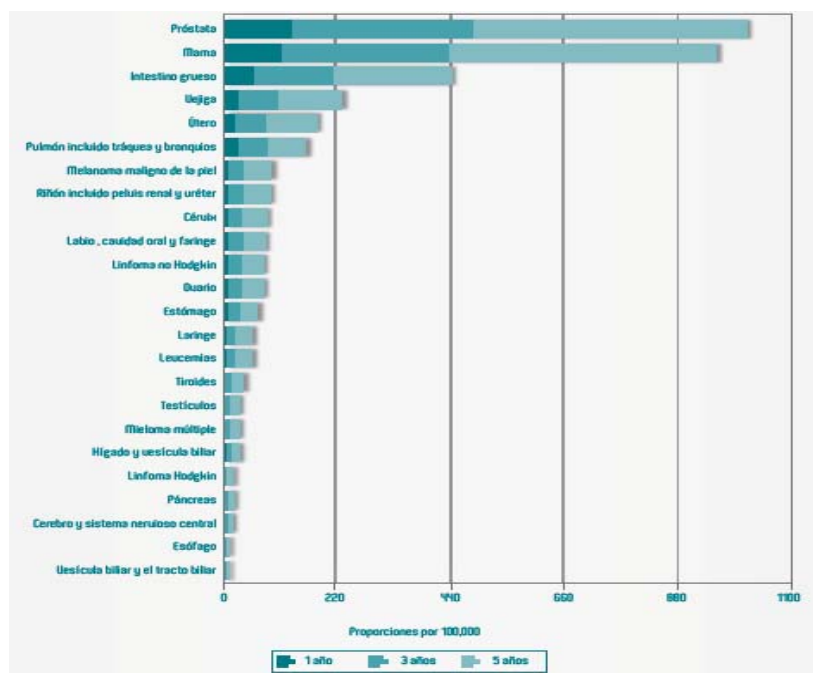


Figura 8. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2012 (población general) (SEOM, 2017).

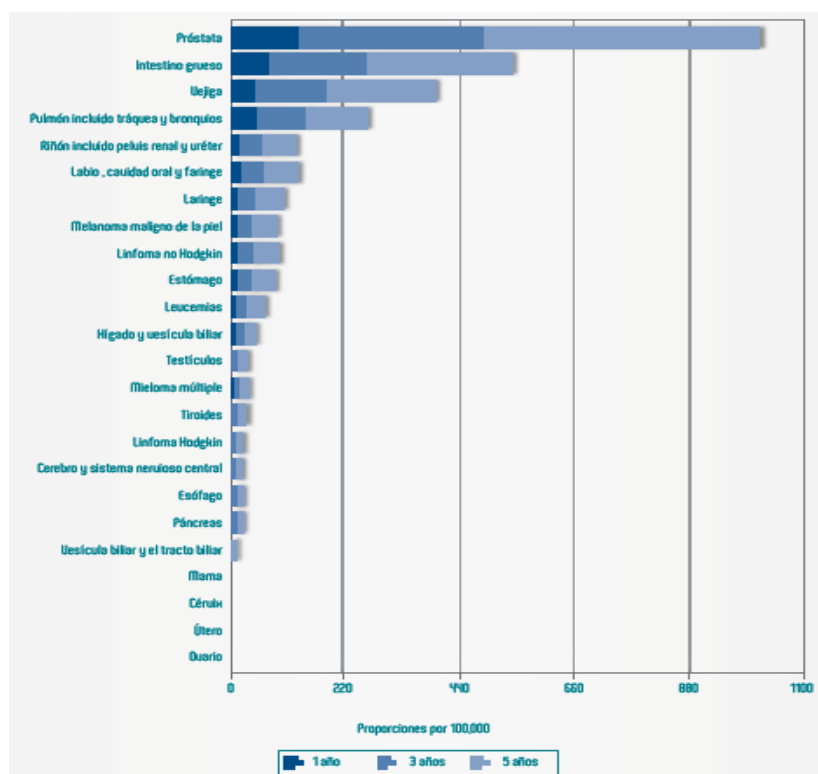


Figura 9. Estimación de la prevalencia de tumores en hombres en España para el año 2012 (SEOM, 2017).

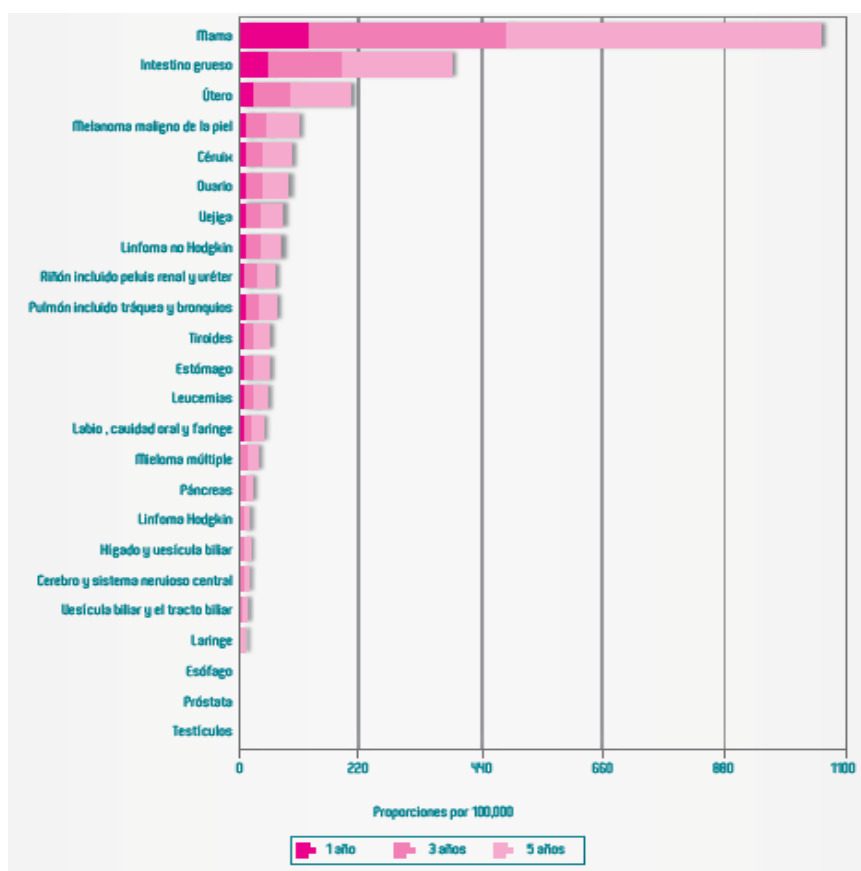


Figura 10. Estimación de la prevalencia de tumores en mujeres en España para el año 2012 (SEOM, 2017).

Respecto a la mortalidad, en el año 2012 el número de muertes fue de 102.762 casos (3/4 partes mayores de 65 años) con una tasa estandarizada por edad de 98,1 casos por 100.000 habitantes y año, y un riesgo de fallecer por cáncer antes de los 75 años del 10,2%.

Recientemente, con motivo del día mundial del cáncer, se han publicado los datos del año 2015 siendo el número de nuevos casos de cáncer en España de 303.809 y 110.491 muertes por dicha enfermedad, con un crecimiento mayor tanto en nuevos casos como en defunciones, para la población de más de 65 años.

Teniendo en cuenta las estimaciones poblacionales de las Naciones Unidas, se calcula que en 2020, 117.859 personas fallecerán por cáncer en España (73.424 varones y 44.435 mujeres).

Los tumores que provocaron el mayor número de muertes en 2012 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el de colon (14.700 muertes), seguidos del de mama (6.075 muertes), páncreas (5.720 casos) y próstata (5.481 muertes) tal y como se muestra en la figura 11.

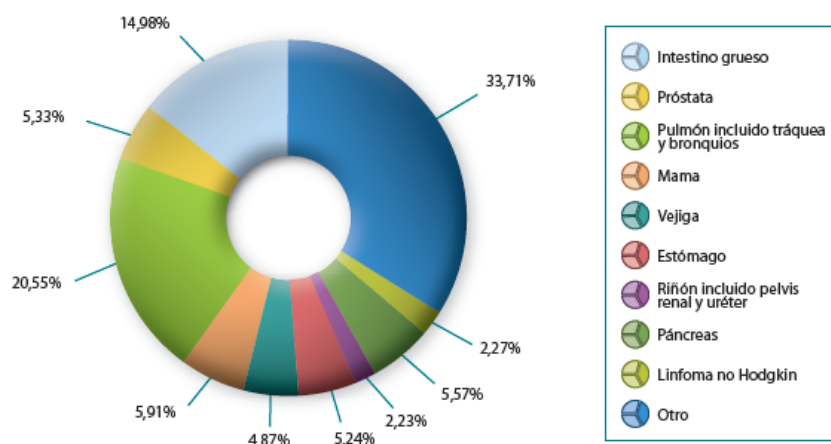


Figura 11. Estimación de la mortalidad por tipo de tumor en España para el año 2012 (SEOM, 2016).

Si se distribuye por sexo:

- En el caso de las mujeres, el cáncer de mama es el más común y también en proporción, el más letal (Figura 12). Fue la principal causa de muerte en el año 2012 (6.075 casos), seguido del cáncer de colon (5.985), pulmón (3.688), páncreas (2.717) y estómago (2.054).

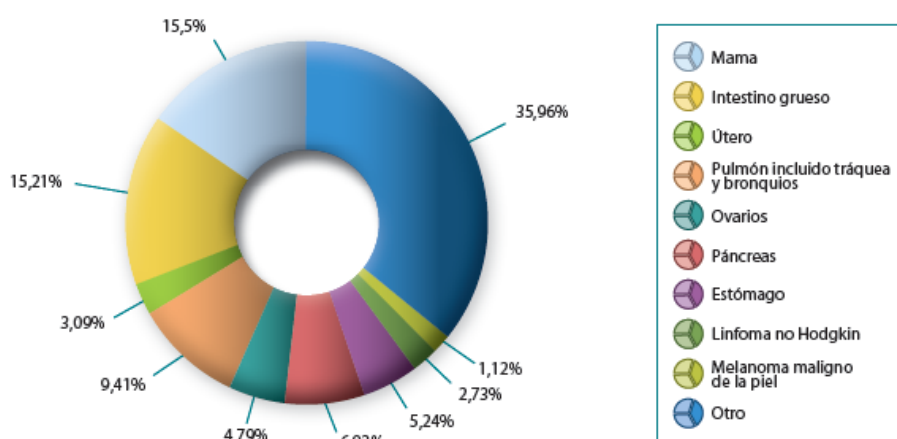


Figura 12. Estimación de la mortalidad por tipo de tumor en mujeres en España para el año 2012 (porcentajes) (SEOM, 2016).

- En el caso de los hombres, tal y como se muestra en la figura 13, el cáncer de pulmón fue el que más muertes provocó en el año 2012 (17.430) y en el año 2015 (17.179), seguido del cáncer de colon (8.742), próstata (5.481), vejiga (4.102) y estómago (3.335).

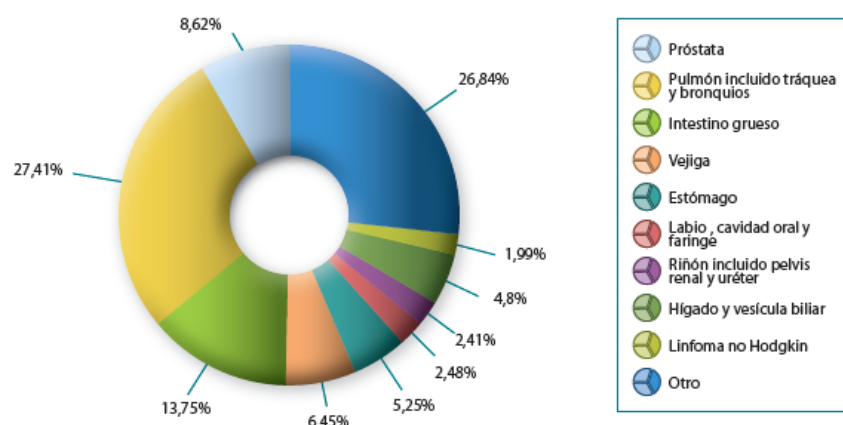


Figura 13. Estimación de la mortalidad por tipo de tumor en hombres en España para el año 2012 (porcentajes) (SEOM, 2016).

En términos generales y a modo de resumen, como se ha podido observar el cáncer con mayor incidencia es el colorrectal (15%), el que produce una mayor mortalidad es el de pulmón (20,6%) y el que tiene una prevalencia a 5 años más alta es el de mama (17,9%) (INE, 2016).

### 1.1.3. Factores implicados en el cáncer

Todavía existe un gran desconocimiento sobre las causas y factores implicados en la aparición y desarrollo del cáncer.

La identificación de las causas de esta enfermedad se ha realizado principalmente a través de estudios poblacionales de incidencia geográfica de cáncer y hábitos de vida, junto con estudios de exposición en animales y células.

Existen varios factores capaces de facilitar o completar las diferentes etapas de la carcinogénesis. Además, normalmente se requiere un largo periodo de tiempo para completar dichas etapas, siendo habitual que transcurra mucho tiempo desde la exposición al carcinógeno hasta la aparición clínica del cáncer. Sin embargo, el efecto de los carcinógenos será mayor y más precoz cuando se suma exposición a otros carcinógenos y más, cuando actúan factores intrínsecos de riesgo debido a las posibles mutaciones heredadas.

Como ya se comentó al inicio de esta introducción, diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la mayoría de los cánceres desarrollados por los humanos están relacionados con factores exógenos o ambientales, potencialmente previsibles y evitables, y con factores endógenos e invariables (Butt et al., 2016; DeVita et al., 2005; Doll et Peto, 1981; Espejo-Herrera et al., 2016; Peña González et al., 2006).

## Factores invariables

➤ Envejecimiento: el cáncer es una enfermedad generalmente asociada al envejecimiento, aunque existen tumores específicamente pediátricos e incluso fetales. Es previsible que con el alargamiento de la esperanza de vida haya un incremento del número de casos de cáncer en los próximos años, lo que supone un evidente reto sanitario, económico y social. (Belancio, 2015).

➤ Sexo: es evidente que determinados tipos de cáncer están directamente ligados al sexo (mama, próstata, útero, ovario, testículos, etc.), pero también pueden observarse diferentes incidencias de otros tipos tumorales según el sexo.

El número de casos de cáncer de pulmón que estaba previsto para 2015 era 4,4 veces más elevado entre los hombres que entre las mujeres en España; en el caso de cáncer de estómago y colorrectal se preveía que fueran 1,7 y 1,5 veces, respectivamente, más elevado en hombres que en mujeres. Estos datos tienen que ver con determinados hábitos establecidos y roles sexuales; es el caso del tabaquismo que es más común entre los hombres que entre las mujeres, aunque actualmente esta diferencia se está igualando rápidamente en España, lo que está modificando la tasa de cáncer de pulmón entre las mujeres.

En este sentido, el número de nuevos casos de cáncer de pulmón en 2012 entre las mujeres fue de 4.935, menos de los que fueron previstos para el 2015 (5.205 que supondría un 5,5% más), mientras que las previsiones sugerían una disminución de casos en los hombres (de 23.119 a 21.780 que supondría un 5,8% menos).

➤ Raza: las particularidades derivadas de la raza, influyen clarísimamente en la incidencia de determinados tipos de cáncer. En Estados Unidos se han detectado diferencias significativas en la incidencia del cáncer de mama entre las mujeres de raza blanca, raza negra y las de origen hispano. En el caso de la raza negra, los tumores de cáncer de mama suelen tener un fenotipo más agresivo y responden peor al tratamiento.

➤ Distribución geográfica: la distribución geográfica no es uniforme en algunos tumores. Por ejemplo, en Japón hay una incidencia muy elevada de cáncer de estómago (79,6 casos por 100.000 habitantes/año), mientras que en la India la incidencia es 9 veces menor. Frente a ello, el cáncer de mama es mucho menos frecuente en Japón si lo comparamos con Europa o incluso con Estados Unidos (Puente, 2015).

➤ Factores hereditarios: hay ciertas alteraciones que afectan a genes que ejercen una función de supresión de la proliferación celular o que intervienen en los mecanismos de reparación del ADN. De tal modo, que las mutaciones heredadas son determinantes para el 5-10% de todos los cánceres. En este punto, se han identificado mutaciones genéticas asociadas con más de 50 síndromes hereditarios de cáncer, esto nos da una idea de la importancia que están adquiriendo las pruebas genéticas para determinar si una persona

perteneciente a una familia con alguno de estos síndromes tiene una de estas mutaciones (NCI, 2015).

En el cáncer de mama se han identificado dos genes, BRCA1 y BRCA2, que actúan como genes supresores. Cuando hay mutaciones inhabilitantes en uno de ellos, siempre se asocia a un incremento que varía entre el 50% y el 80% del riesgo de padecer un cáncer de mama o de ovario. También hay un 20% de los casos de cáncer colorrectal que poseen un claro componente genético, como por ejemplo, la mutación del APC, un gen que codifica una proteína que juega un papel determinante en la supresión tumoral antagonizando el WNT (un oncogén), previniendo la progresión tumoral a través de varios mecanismos celulares (NCI, 2015).

### **Factores evitables**

Mucho más importantes que los anteriormente descritos, son los factores relacionados con el estilo de vida, es decir, con el consumo de determinados alimentos y la realización o no de determinadas actividades. Considerando que dicho estilo de vida puede ser modificado por la propia persona, nos encontramos ante factores evitables. Sin duda alguna, el tabaquismo (incluyendo el pasivo) y la dieta alimentaria son los más influyentes e importantes, sabiéndose que entre ambos se relacionan hasta con un 60% de todas las muertes inducidas por cáncer.

➤ Tabaquismo: hoy en día ya se sabe que el 30% de las muertes por cáncer se deben al consumo de tabaco, tanto activo como pasivo, en cuyo humo se han detectado más de 7.000 sustancias potencialmente carcinógenas, procedentes de la combustión del tabaco y del papel. Además del cáncer de pulmón, el tabaquismo se ha asociado a un aumento de la incidencia de cáncer de orofaringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, riñón, vejiga urinaria e hígado, así como a diversas formas de leucemia.

El padecimiento del cáncer de pulmón está íntimamente relacionado con el consumo de tabaco. Se sabe que el tabaco es responsable del 80% de todos los casos de cáncer de pulmón (Bialous et Sama, 2017). Por ejemplo, los fumadores que consumen entre 1 y 14 cigarrillos al día tienen hasta 8 veces mayor riesgo de padecer un cáncer de pulmón a lo largo de su vida que los no fumadores.

Si el consumo es superior de 20 cigarrillos/día, el riesgo de padecer cáncer de pulmón aumenta hasta 25 veces. Diez años después de haber dejado de fumar, el riesgo de aparición de un cáncer broncopulmonar disminuye hasta un 50% y prácticamente a un 90% después de 15 años. De todos modos, algunas personas, las menos, pueden desarrollar esta enfermedad transcurridos incluso más años. No olvidemos también la importancia de la exposición pasiva al tabaco entre los no fumadores, que se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer cáncer de pulmón (Kuper et al., 2002).

➤ Dieta alimentaria: un 30% de las muertes por cáncer se ha relacionado directamente con las costumbres alimenticias. La obesidad, unida a una baja actividad física, está claramente relacionada con la alteración de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas y con un incremento de la actividad enzimática de la aromatasasa (enzima clave en la síntesis de hormonas sexuales). Dichos aspectos se han asociado a un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama, de endometrio y de ovario.

Por otra parte, ha quedado demostrado que a la obesidad se le atribuye un incremento de la síntesis de insulina, de un factor de crecimiento, el *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), y de su receptor, que a su vez está relacionado con el cáncer de próstata en el hombre y el de mama en la mujer.

El consumo abusivo de grasas animales y carnes rojas se ha asociado con un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama, colon, próstata, riñón y estómago. La ingesta elevada de grasas saturadas está ligada igualmente con un mayor riesgo de aparición de algunos tumores.

Es importante también la condimentación y la preparación o el modo de cocinar los alimentos. Las aminas aromáticas heterocíclicas que se forman en las frituras y asados en parrilla, los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se forman también en asados y en ahumados, y los compuestos nitrogenados presentes en ahumados, salazones y escabeches, se han relacionado directamente con un aumento del riesgo de padecer cáncer de estómago y de colon.

Sin olvidar a los pesticidas industriales, algunos colorantes, edulcorantes y conservantes que también han sido relacionados con un incremento del riesgo de padecer algunos tumores digestivos.

A esto se añade que un 3% adicional de las muertes producidas por cáncer podrían ser debidas al consumo crónico de alcohol, sobre todo los tumores de orofaringe, esófago, hígado, mama y colorrectal. Y, además, otro 3% adicional es achacable al sedentarismo, que predispone a la aparición de determinados tumores como los de colon, endometrio y mama (Blot, 1992).

➤ Infecciones: los microorganismos son responsables de hasta un 6% de las muertes por cáncer en los países desarrollados, porcentaje que aumenta hasta el 22% en los países con un menor desarrollo. Las infecciones que se han relacionado más con el cáncer son las producidas por los virus de la hepatitis B y C, ligadas al hepatocarcinoma; las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), en especial los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, se asocian con el cáncer de cuello uterino, así como con los tumores de vulva, vagina, pene y canal anal (Hernández-Hernández et al., 2015).

Por otra parte, la infección por VPH-16 se asocia específicamente con los tumores de cabeza y cuello, en especial de orofaringe. La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) se asocia con el carcinoma de nasofaringe y el linfoma de Burkitt, mientras que la infección

por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se asocia con el sarcoma de Kaposi y linfomas de tipo no Hodgkin.

Los tumores relacionados con infecciones microbianas se deben fundamentalmente a infecciones víricas. Pero no olvidemos que también hay casos de tumores asociados a infecciones bacterianas como el caso de *Helicobacter pylori*, relacionado – con cierta controversia – con un incremento del riesgo de cáncer de estómago y de algunos linfomas. Igualmente, las infestaciones por parásitos como el *Schistosoma haematobium* se han relacionado con el cáncer escamoso de vejiga urinaria, o las de *Opisthorchis viverrini* con el colangiocarcinoma (Puente, 2015).

➤ Radiaciones: las radiaciones ultravioletas e ionizantes son responsables de hasta un 2% de los casos de cáncer. En concreto, la exposición prolongada a las radiaciones ultravioleta se asocia con un aumento del riesgo de padecer tumores cutáneos (carcinoma basocelular, carcinomas escamosos); también la exposición intensa, aunque sea intermitente, fundamentalmente durante la infancia y la adolescencia, se relaciona con un aumento de la incidencia de melanoma cutáneo. Igualmente, la exposición a las radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma, etc.) es capaz de deteriorar el ADN y fomentar la transformación neoplásica.

Se ha constatado que la exposición al gas radón radiactivo en las minas de uranio aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón y, no se pueden olvidar, los desastres nucleares de Hiroshima, Nagasaki y Chernóbil, lugares en los que se detectaron un aumento de la incidencia de leucemias agudas, cáncer de tiroides y de pulmón, así como de tumores mesenquimales.

Otra asociación demostrada es el aumento de riesgo de padecer segundos tumores, especialmente de mama y sarcomas, en los pacientes que diagnosticados previamente de un linfoma de Hodgkin fueron tratados con quimioterapia y radioterapia mediastínica.

➤ Finalmente, también algunos medicamentos han sido relacionados con un aumento del riesgo de padecer determinados tipos de tumores. Curiosamente, algunos agentes antineoplásicos, como los agentes alquilantes (ciclofosfamida, malfalán y busulfán), cuando se han utilizado durante periodos prolongados y en dosis elevadas o asociados a radioterapia, se han relacionado con ciertos tipos de leucemia, incluso después de haber pasado muchos años de ese tratamiento.

#### 1.1.4. Aspectos generales del tratamiento oncológico

Dada la complejidad del origen, desarrollo y evolución de las formas de cáncer, así como su etiología y la dificultad para actuar de forma selectiva sobre las células tumorales, afectando lo mínimo posible a las sanas, es fácil entender que actualmente se recurra a un

amplio espectro de tratamientos farmacológicos que, en muchas ocasiones, se practican de forma secuencial o incluso combinada.

Cada tipo de tratamiento tiene sus características, sus ventajas e inconvenientes, sus riesgos e interacciones entre ellos, que pueden afectar al resultado final del tratamiento.

Las características particulares e individuales de cada paciente (patologías complementarias, tratamientos concomitantes, estado funcional general, tolerancia a los fármacos, funcionalidad renal y hepática, reserva de la médula ósea, grado del cumplimiento terapéutico, estado anímico para afrontarlo, etc.), el tipo de tumor, el estado evolutivo de éste e incluso el equipo oncológico, juegan un papel importante y crucial en la elección final de un tratamiento u otro (Fernández del Pozo de Salamanca et Díez González, 2011).

Las principales formas de abordar el tratamiento del cáncer son:

1.1.4.1. Cirugía

1.1.4.2. Radioterapia

Y tratamientos antineoplásicos como:

1.1.4.3. Quimioterapia

1.1.4.4. Inmunoterapia

1.1.4.5. Terapias endocrinas

1.1.4.6. Terapias dirigidas

1.1.4.1. Cirugía

La cirugía cumple varios objetivos en oncología. En primer lugar puede ser diagnóstica, para la toma de muestras para biopsia, cada vez más apoyada por técnicas de diagnóstico por imagen. La visualización tumoral mediante ecografía, RMN o TAC facilita el diagnóstico histológico del tumor, de su implantación anatómica, de sus posibles recidivas y de tumores secundarios o metastáticos.

La cirugía también puede ser curativa cuando se practica la extirpación total y definitiva de un tumor localizado y de su drenaje linfático regional.

Cuando el objetivo es reducir las diferentes complicaciones como el dolor o la compresión de estructuras vecinas producida por tumores irresecables, imposibles de eliminar quirúrgicamente o que se han diseminado, se considera cirugía paliativa.

Incluso en cánceres metastáticos, la cirugía también puede ser útil cuando la metástasis tumoral es única y es, además, accesible.

#### 1.1.4.2. Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento del cáncer que se fundamenta en la capacidad que tienen las radiaciones ionizantes de alterar el ADN, provocando la muerte celular, una alteración susceptible de inducir la apoptosis y reducir el tamaño de los tumores.

En función de la forma de administración, la radioterapia puede ser externa o interna. Se considera externa cuando la radiación es producida por un generador externo y dirigida al área corporal afectada. Sin embargo, es interna cuando es a corta distancia o braquiterapia, que a su vez y dependiendo de su localización, puede ser intersticial (insertando la fuente radiante en el propio tejido objetivo del tratamiento) o de contacto, donde la fuente radiante está cerca del tejido diana, como la piel (contacto superficial), una cavidad fisiológica como el útero (braquiterapia endocavitaria), el lumen de un órgano (braquiterapia endoluminal) o la luz vascular (braquiterapia endovascular).

La radioterapia metabólica consiste en la administración oral o intravenosa de un isótopo radiactivo asociado a un ligando determinado para provocar la distribución tisular selectiva. En algunas ocasiones, es la naturaleza química del isótopo la que es aprovechada para el tropismo hacia determinados tejidos para conseguir un efecto más selectivo; este es el caso del yodo radiactivo y la tiroides, o del estroncio-89 y del samario-153 para tratar lesiones óseas difusas. Aunque actualmente la radioterapia ha alcanzado un excelente nivel de selectividad, es todavía difícil evitar la aparición de efectos adversos como son reacciones inflamatorias agudas de los órganos irradiados (epitelitis, mucositis, neumonitis) que pueden dar lugar a síntomas característicos, como disfagia, disnea o diarrea. A medio y largo plazo, pueden aparecer manifestaciones clínicas asociadas a lesiones tisulares irreversibles (xerostomía, fibrosis pulmonar, estenosis intestinal, rectitis, cistitis, etc.).

Según su objetivo, la radioterapia puede considerarse radical, útil en cuadros neoplásicos de radiosensibilidad moderada o alta resultando relativamente común asociarla a quimioterapia previa (neoadyuvante), o simultánea (radioquimioterapia).

También, se considera complementaria cuando se practica de forma pre- o postoperatoria, para disminuir el riesgo de recidiva local o regional.

#### 1.1.4.3. Quimioterapia

Como se acaba de referenciar, tanto la cirugía como la radioterapia actúan eliminando el tumor a nivel local. Sin embargo, la quimioterapia se distribuye de forma sistémica y actúa destruyendo las células, tanto localmente como en cualquier otra zona del organismo, pudiendo destruir células, no todas malignas, que estén a distancia (Guillen Ponce et al., 2009).

El objetivo principal de la quimioterapia es inducir la muerte celular y, por tanto, este objetivo depende del tipo del tumor y de si se ha diseminado o no. En el caso de que se haya diseminado es importante saber cuánto.

Si no se ha diseminado, el principal objetivo es destruir todo el tumor y evitar que vuelva a aparecer, pero esto no siempre es posible. Si no es posible, la utilidad de la quimioterapia es retrasar o ralentizar el crecimiento del cáncer (García Mata et al., 2009).

En los últimos años, el análisis de ADN de las células normales y tumorales ha ayudado a identificar los mecanismos por los que la quimioterapia induce la muerte celular, así como a conocer los genes específicos que hacen que las células sean resistentes a la quimioterapia. Igualmente, esta tecnología ha facilitado conocer los cambios que confieren quimiosensibilidad a las células tumorales con un fármaco concreto. Gracias a estos avances, las aproximaciones terapéuticas más modernas son capaces de atacar a las células malignas de manera más eficaz, protegiendo a los tejidos normales del efecto del tratamiento y evitando generar resistencias (Márquez et al., 2012).

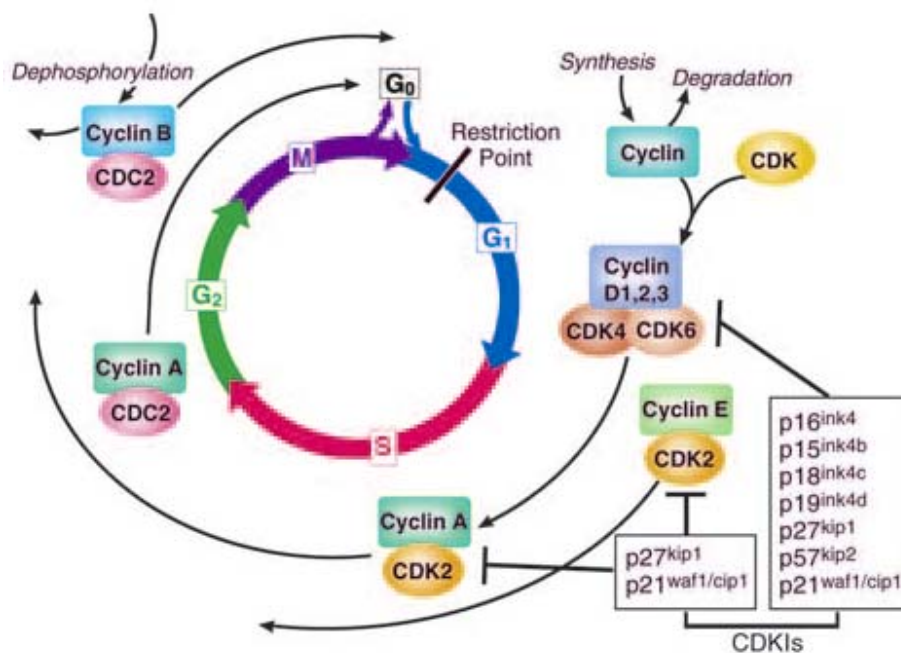


Figura 14. Fases del ciclo celular (Schwartz et Shah, 2005).

El ciclo celular de las células cancerosas es muy similar al de las células normales. Tal y como se muestra en la figura 14, el ciclo celular es el proceso a través del cual, las células se multiplican o proliferan. Las quinasas dependientes de ciclinas (CDKs) y sus subunidades activadoras, son las responsables de dirigir el recorrido de las células por las fases del ciclo celular. El crecimiento de cada célula se inicia en la fase G<sub>1</sub>, en la que se producen los enzimas necesarios para la síntesis de ADN, ARN y otras proteínas. Tras esta fase, viene un

periodo de síntesis denominada fase S. Posteriormente, la célula tumoral entra en el periodo premitótico o fase G<sub>2</sub>, en el que se sintetiza ARN y proteínas, seguido por la mitosis o fase M, después de la cual, tiene lugar la división física, tras la que se forman dos células hijas que entran de nuevo en la fase G<sub>1</sub>. Esta última fase está en equilibrio con el estado de reposo, denominado G<sub>0</sub>. Las células en fase G<sub>0</sub> son relativamente inactivas respecto a la síntesis de macromoléculas, por lo que son insensibles a muchos de los agentes quimioterápicos, en especial, a aquellos que afecten a la síntesis de macromoléculas (Márquez et al., 2012).

Conociendo las fases del ciclo celular, la función de inhibición del crecimiento celular puede tener lugar a diferentes niveles:

- ✓ Sobre la síntesis y función de las macromoléculas. Se considera el principal mecanismo de acción de la gran mayoría de los fármacos quimioterápicos, porque al interferir con la síntesis de grandes cantidades de macromoléculas en una célula tumoral, ésta muere.
- ✓ Sobre la organización citoplasmática.
- ✓ Sobre la síntesis y función de la membrana celular.
- ✓ Sobre el entorno de la célula tumoral en crecimiento (Rodríguez García et al., 1998).

La mayoría de los fármacos quimioterápicos se agrupan en función de si dependen o no de que la célula esté en una fase distinta a G<sub>0</sub>, o si la actividad es mayor en alguna de las fases del ciclo que han sido citadas previamente (Guillen Ponce et Molina Garrido, 2015).

Los fármacos específicos de ciclo celular más utilizados son cisplatino, carboplatino, doxorubicina, dacarbacina y melfalán; por el contrario, algunos de los fármacos no específicos de ciclo celular son carmustina y lomustina.

Hace ya varias décadas, Howard E. Skipper (1915-2006) brillante oncólogo americano, describió los fundamentos básicos sobre la acción de la quimioterapia, entre los que se pueden destacar:

- a. Tras la cirugía o la radioterapia eficaces, pueden quedar células residuales sobre un tumor localizado que pueden causar una recaída incurable. Sería el caso de las micrometástasis y serviría de fundamento para el tratamiento adyuvante.
- b. La quimioterapia mata a las células cancerosas en cultivo según una cinética de primer orden o logarítmica, es decir, una dosis determinada mata a una fracción constante de células, con independencia de la cantidad de células expuestas. Se ha confirmado esta relación dosis-respuesta propia de cada fármaco y de cada tipo de tumor, siendo una de sus consecuencias más relevante que es muy poco probable que tan solo un ciclo de quimioterapia pueda resultar curativo. Por tanto, la quimioterapia deberá administrarse en múltiples ciclos repetidos aumentando así las posibilidades de curación. Otra de las

limitaciones es la heterogeneidad tumoral, que hace que cada tipo celular tenga diferente sensibilidad y por tanto resistencia a los fármacos empleados (León et al., 1998).

c. Existe una relación inversa entre la cantidad de células tumorales en el momento de iniciar la quimioterapia y la probabilidad de curación. A medida que crece el tamaño tumoral la probabilidad de curación disminuye.

d. Se ha demostrado también que las células que se encuentran en reposo cinético son más resistentes a la citotoxicidad de la quimioterapia que las que se encuentran en fase de división.

e. Se puede afirmar que la combinación de diferentes modalidades terapéuticas citorreductoras ofrece mayor probabilidad de curación que su uso individual, aislado.

f. Por último, el uso de cirugía y/o radioterapia para erradicar el tumor primario, combinado con quimioterapia se puede utilizar para erradicar las micrometástasis.

A pesar del tiempo que ha pasado desde que se postularon, estos principios siguen vigentes. Actualmente y con la experiencia que se tiene con la quimioterapia, se sabe que la quimioterapia adyuvante (tras cirugía en enfermedad localizada extirpada al completo y radioterapia) es capaz de curar pacientes, mientras que el mismo tipo de quimioterapia aplicada a pacientes con metástasis no lo sería (Guillen Ponce et Molina Garrido, 2015).

Se puede afirmar que los tumores que mejor responden a la quimioterapia y que son susceptibles de ser curados por este procedimiento, son los que tienen una fracción de crecimiento más elevada, como los tumores germinales, las leucemias agudas, linfomas de alto grado, etc.

En función de su sensibilidad a la quimioterapia, los tumores se clasifican en:

✓ Tumores quimiosensibles: son aquellos tumores en los que la quimioterapia consigue respuestas en más del 50% de los casos y respuestas completas en el 15-20% de los pacientes, como es el caso del cáncer de mama, ovario, próstata o el microcítico de pulmón. Existen además algunos tumores quimiocurables, en los que muchos de los pacientes pueden curarse con quimioterapia, como el linfoma de Hodgkin, los linfomas no Hodgkin de alto grado, el carcinoma de testículo, o el carcinoma embrionario de ovario (Picó, 2009).

✓ Tumores quimiorresistentes: son aquellos tumores en los que se consigue una respuesta con la quimioterapia en menos de la mitad de los pacientes y la supervivencia no aumenta significativamente, como es el caso del melanoma, el hepatocarcinoma y el cáncer de riñón. Para estos tipos de cáncer resultan mucho más eficaces otros agentes con mecanismos de acción distintos a la quimioterapia, como la inmunoterapia o las terapias dirigidas (Picó, 2009).

Estas células tumorales, por tanto, son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia a la quimioterapia. Se han descrito muchos, como por ejemplo: insuficiente transporte al interior celular, metabolismo intracelular acelerado, rápida eliminación del compartimento

intracelular, aumento de la capacidad de reparación del daño producido al ADN, activación de nuevas vías de señalización que favorecen no solo la supervivencia de la célula, sino también la formación, crecimiento y desarrollo de nuevas celulares tumorales, y la inhibición de vías de señalización que producen la muerte celular programada (apoptosis) (Izquierdo et Paz-Ares, 1999).

Para evitar estas resistencias, favorecer la eficacia al tratamiento quimioterápico y mejorar los resultados clínicos, se contempló la posibilidad de administrar varios fármacos quimioterápicos (poliquimioterapia combinada y secuencial) con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, no se puede utilizar poliquimioterapia para el tratamiento de todos los tipos tumorales y en todas las circunstancias, porque muchos tumores sólidos con similar índice de proliferación presentan muy diferente quimiosensibilidad y resistencia. Además, era de esperar que la poliquimioterapia podría aumentar el riesgo de toxicidad sin demostrar, en muchos de los casos, que la adición de más fármacos quimioterápicos (dobletes, tripletes...) a las combinaciones, añade un beneficio relevante de eficacia y sí una toxicidad considerable (Rosell et al., 2002).

En este punto es importante recalcar un aspecto interesante y que siempre ha sido motivo de preocupación, la toxicidad de la quimioterapia incluida la producida sobre los tejidos sanos. Los tejidos que tienen mayores tasas de recambio celular, como la médula ósea y el epitelio de la mucosa digestiva resultan más dañados con este tipo de tratamiento (Arroyo et al., 1998).

Una limitación conocida de la quimioterapia es la dificultad de que los fármacos atraviesen la barrera hematoencefálica, lo que limita el tratamiento de las metástasis cerebrales. En este sentido se han desarrollado estrategias como la irradiación holocraneal profiláctica, la quimioterapia intratecal y nuevos fármacos con mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (Guillen Ponce et Molina Garrido, 2015).

Se conocen otros factores que entorpecen el acceso del fármaco a las células tumorales, como la neovascularización formada por capilares anómalos. La hipótesis de normalización de la vasculatura por fármacos antiangiogénicos mejoraría el acceso de la quimioterapia al tumor y se potenciaría su acción (Guillen Ponce et Molina Garrido, 2015).

Pese a los numerosos avances en fármacos dirigidos frente a dianas moleculares específicas, la quimioterapia sigue teniendo un papel crítico y fundamental en el tratamiento del cáncer, como se ha demostrado en los últimos años sobre todo en el caso de las metástasis viscerales. Es posible, que en no mucho tiempo se difuminen los límites entre ambos tipos de tratamiento, principalmente en relación a los que actúan sobre el ADN, como los inhibidores de deacetilasas de histonas, inhibidores de PARP, etc. (Picó et al., 2009).

La quimioterapia también puede clasificarse en función del modo de administración, de la finalidad de la misma, del mecanismo de acción y de la vía de administración, tal como se presenta en la tabla 2:

CLASIFICACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA		
Según modo de administración	Monoterapia	
	Poliquimioterapia	Combinada
		Secuencial
Según finalidad de la administración	Adyuvante	
	Neoadyuvante	
	Radioquimioterapia concomitante	
	Paliativa	
Según el mecanismo de acción	Citotóxico	
	Citostático	
Según la vía de administración	Intravenosa	
	Oral	
	Regional	

Tabla 2. Clasificación de los distintos tipos de quimioterapia (Izquierdo et Paz-Ares, 1999; Picó, 2009).

Dependiendo del mecanismo de acción de los quimioterápicos, se han descrito diferentes grupos de fármacos tal y como se puede observar en la tabla 3:

TIPO DE FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPIO ACTIVO
ALQUILANTES	Derivados de mostaza nitrogenada	mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo
	Alquil sulfonatos	busulfán
	Aziridinas	tiotepa, mitomicina C, nitrosoureas
	Nitrosoureas	carmustina, lomustina, semustina, fotemustina, estreptozocina, clorozotocina
	Hidracinas y derivados	dacarbacina, procarbazona, temozolamida
	No clásicos	hexametilmelamina
DERIVADOS DE PLATINO		cisplatino, carboplatino, oxaliplatino
ANTIMETABOLITOS	Antifolatos	metotrexato, raltitrexed, pemetrexed
	Análogos de pirimidinas	fluororacilo, capecitabina, ftorafur, citarabina, ARA-C, gemcitabina, azacitidina, floxuridina
	Análogos de purinas	mercaptopurina
	Análogos de adenosina	fludarabina, pentostatina, cladribina
FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON TOPOISOMERASAS	Antraciclinas	adriamicina, daunorrubicina, 4-epirrubicina, idarrubicina, doxorrubicina liposomal, mitoxantrona
	Epipodofilotoxinas	etoposido, teniposido
	Derivados de camptotecina	irinotecan, topotecan
	Otros	actinomicina D, amsacrina
FÁRMACOS QUE INTERACCIONAN CON LOS MICROTÚBULOS	Alcaloides de la vinca	vincristina, vinblastina, vinorelbina
	Taxanos	paclitaxel, docetaxel

Tabla 3. Clasificación de los quimioterápicos según su mecanismo de acción y principios activos incluidos en cada grupo (Guillen Ponce et Molina Garrido, 2015).

#### 1.1.4.4. Inmunoterapia

La evolución natural de cualquier tipo de tumor incluye las fases de crecimiento local del tumor primario, invasión, extravasación y metástasis. Durante todas estas fases, las células tumorales interactúan con su microambiente y reciben señales provenientes del endotelio vascular y del sistema inmunitario. Este último se encuentra íntimamente relacionado con el desarrollo tumoral (Weiner et al., 2010).

Las células tumorales aunque son muy parecidas a las normales presentan también alguna diferencia. El sistema inmunitario es capaz de reconocer, eliminar y destruir de manera natural las células tumorales, las cuales, para poder crecer, tienen que ejercer cierta presión selectiva. El mecanismo de acción de la inmunoterapia se podría resumir en tres fases: una de eliminación a través de la cual el sistema inmune reconoce y se deshace de las células tumorales, otra de equilibrio por la que el sistema inmune selecciona y/o promueve variantes de células tumorales que sobreviven al control inmunológico y la última, de escape, en la cual el tumor a través de mecanismos de resistencia es capaz de evadir la respuesta inmunitaria (Weiner et al., 2010).

A diferencia de los demás tratamientos disponibles y que ya han sido mencionados, la inmunoterapia es un tratamiento cuyo objetivo principal no es destruir las células del tumor sino estimular el sistema inmunitario del paciente, para que sea el propio sistema inmunitario el que ataque y destruya el tumor (Berrocal, 2015).

Este mecanismo de acción proporciona al tratamiento especificidad (al atacar directa y exclusivamente al tumor) que hará que el daño a los tejidos sanos sea mínimo. Pero no solo especificidad sino también, proporcionará memoria inmunológica, ya que una vez que el sistema inmunológico ha sido estimulado será capaz de seguir reconociendo el tumor y destruirlo. Esta es la causa de que una de las principales características de los tratamientos inmunológicos sea la existencia de largos supervivientes. En contrapartida, la inmunoterapia puede tardar un tiempo en desarrollar su efecto ya que el sistema inmune debe primero prepararse para hacer frente al tumor. La eficacia y el novedoso mecanismo de acción de estos fármacos han motivado que algunas de las más prestigiosas revistas científicas como *Science*, en el año 2013, dedicara su portada a lo que definía como “El avance científico más importante del año” (Berrocal, 2015).

Sin embargo, este avance en el tratamiento del cáncer, no es solución para todos los tipos de tumores. Hasta el momento actual solo se ha demostrado su eficacia en algunos tipos de cáncer como melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma renal y linfoma no Hodgkin clásico. Sin embargo, la lista de tumores que se podrán beneficiar aumentará en los próximos años ya que existe un gran desarrollo clínico en la inmunoterapia en prácticamente todos los tipos de tumores.

En tumores en los que se ha demostrado la eficacia de este tratamiento, el beneficio no es igual para todos los enfermos, por ello también se está intentando conocer los factores que

hacen que unos pacientes se beneficien más que otros, incluso que unos se beneficien y otros no (Berrocal, 2015).

A modo de resumen, se están llevando a cabo diferentes programas de investigación con el fin de aumentar los conocimientos sobre por qué la inmunoterapia no funciona en todos los casos. También, sobre como ampliar el uso de la inmunoterapia para tratar más tipos de cáncer y entender mejor como usarla en combinación con terapias dirigidas y otros tratamientos convencionales ya mencionados como quimioterapia y radioterapia.

El cáncer busca recursos desde su inicio para evitar el sistema inmunológico, de forma que en algunos casos finalmente consigue escapar al control y crecer evitando la respuesta inmunitaria. Para evadir el sistema inmune, el tumor utiliza dos grandes grupos de mecanismos: evitar ser reconocido o producir sustancias inmunosupresoras.

Gracias a los anteriormente citados grandes programas de investigación, cada día se dispone de más información sobre los mecanismos que utiliza el cáncer para evitar al sistema inmunológico, por lo que se pueden desarrollar fármacos dirigidos contra estos mecanismos y conseguir que el sistema inmunológico pueda controlar de nuevo el tumor.

### **Tipos de tratamientos inmunológicos**

Los tratamientos inmunológicos se clasifican en dos grandes grupos: inmunoterapias específicas e inmunoterapias no específicas.

La inmunoterapia específica provoca la respuesta contra un antígeno o célula concreta. Dentro de este grupo tenemos las vacunas y la terapia celular adoptiva.

✓ Vacunas: significan otro enfoque de la inmunoterapia. Generalmente se producen a partir de las células tumorales del propio paciente o de sustancias que se extraen de las células del tumor.

Las vacunas pueden ser preventivas o terapéuticas. Las primeras se utilizan en ausencia del tumor para evitar que se produzca y las segundas, provocan la reacción inmune para que el organismo luche contra el cáncer. Dentro del primer tipo en España disponemos de la vacunación para el virus del papiloma humano y de la hepatitis B; éstas se administran en la infancia/adolescencia para evitar tumores en el futuro. Del segundo tipo no hay ninguna vacuna en uso en Europa, mientras que en Estados Unidos hay una aprobada para el cáncer de próstata (Berrocal, 2015).

Por tanto, en el tratamiento del cáncer, las vacunas pueden prevenir la formación del cáncer o que éste vuelva a formarse, o pueden detener el crecimiento de las células cancerosas, reduciendo el tumor y eliminando las células tumorales que no han sido destruidas con otras opciones terapéuticas.

✓ Terapia celular adoptiva o transferencia celular adoptiva (ACT): es un tipo de inmunoterapia experimental de gran complejidad técnica. Consiste en realizar una biopsia al paciente y extraer los linfocitos T citotóxicos del tumor (linfocitos infiltrados en el tumor) que se supone que luchan contra él. Una vez extraídos, se seleccionan los de mayor actividad antitumoral, se cultivan grandes poblaciones de estas células y se activan con citocinas. El siguiente paso es volverlos a administrar al paciente. Este procedimiento todavía está en fase experimental porque, aunque tiene una buena eficacia, técnicamente es muy complejo (Weiner et al., 2012).

Uno de los métodos de la ACT, se denomina terapia de receptores quiméricos de antígeno (CAR) y se está empezando a utilizar en el tratamiento del cáncer con gran éxito en las leucemias refractarias, convirtiéndose en un método prometedor y pionero según su mecanismo de acción. Consiste en extraer linfocitos T de la sangre del paciente y modificarlos a nivel genético para expresar proteínas específicas en la superficie de las células cancerosas, lo cual activa a las células T para atacarlas (Weiner et al., 2012).

La estructura básica del CAR consta de una porción extracelular, una transmembrana y otra intracelular (intracitoplasmática) (Cheadle et al., 2014). La porción extracelular proviene de dominios de la inmunoglobulina de los linfocitos B, capaces de reconocer al antígeno. El dominio intracitoplasmático proviene de una de las cadenas del CD3, la molécula responsable de la transducción de las señales de activación a través del receptor antigénico de los linfocitos T, también llamado TCR (Gamberale, 2011).

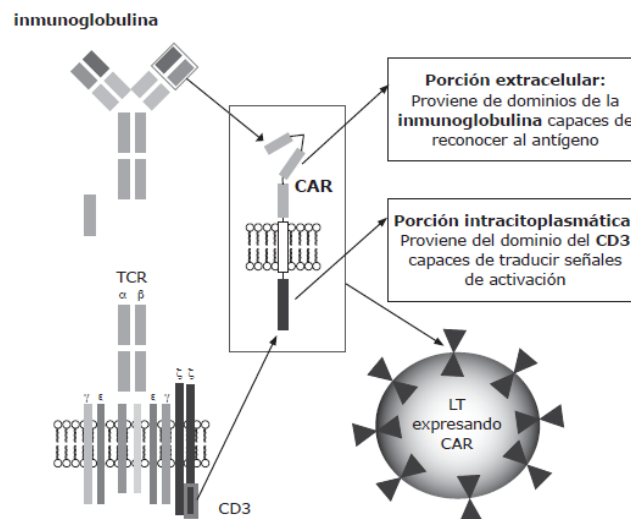


Figura 15. Estructura del receptor quimérico de antígeno (CAR) (Gamberale, 2011).

Variando los dominios extracelulares del CAR, puede modificarse la especificidad del mismo como se puede observar a continuación en la figura 16.

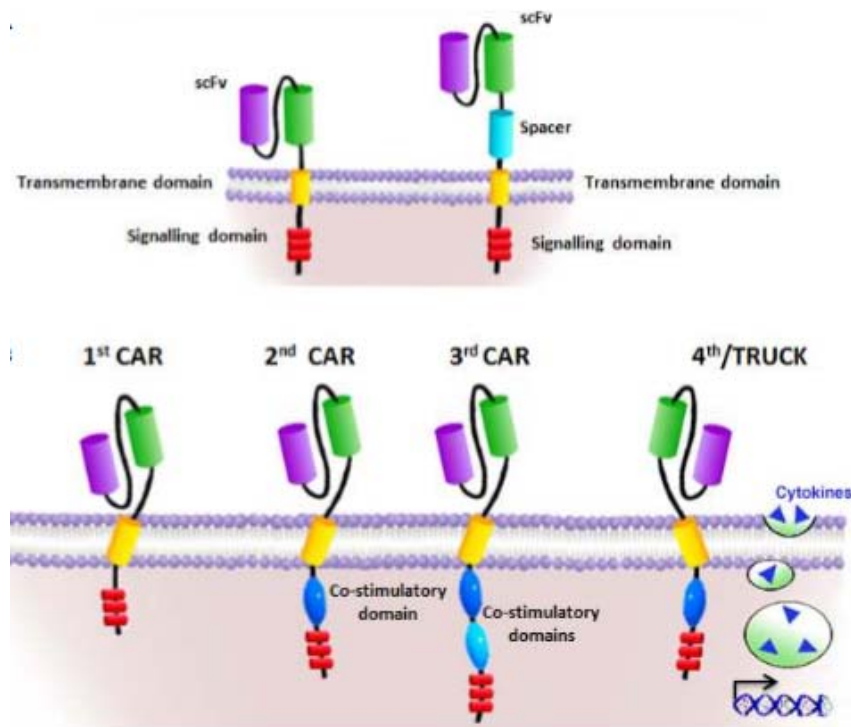


Figura 16. Estructura del CAR y modificación de su especificidad (Cheadle et al., 2014).

La inmunoterapia inespecífica, sin embargo, busca la estimulación global del sistema inmunológico. Dentro de este grupo se encuentran las citocinas y proteínas de control inmunológico.

✓ **Citocinas:** las citocinas son pequeñas moléculas, proteínas de señalización producidas por los glóbulos blancos, que utilizan las células del sistema inmunológico para comunicarse entre ellas. Su acción no es específica sino que estimulan de forma global el sistema inmunológico, por lo que su toxicidad depende de esta estimulación y puede causar fiebre, malestar y síntomas parecidos a la gripe. Desde un punto de vista funcional las citoquinas se pueden agrupar 4 grupos: mediadoras de la inmunidad adaptativa, de la inmunidad innata y de la inflamación, de la quimiotaxis y de la hematopoyesis. Cabe destacar dos tipos de citocinas: interferón (se utiliza en melanoma) e interleucina (se utiliza en cáncer renal). Estos fármacos son de eficacia moderada y están siendo sustituidos por otros más activos (Borghaei et al., 2009).

✓ **Proteínas de control inmunológico:** son los que más recientemente se han incorporado al grupo de fármacos con efecto inmunológico y han vuelto a reclamar el interés sobre el sistema inmune por su eficacia. Actúan en momentos claves de la regulación del sistema inmunológico de forma que pueden controlar la respuesta inmunológica (Borghaei et al., 2009).

El primer fármaco de este tipo ha sido Ipilimumab comercializado en España para pacientes con melanoma metastásico. Una de las células responsables de la inmunidad es el linfocito T citotóxico que presenta en su superficie el antígeno CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), que actúa como regulador negativo de la activación de este tipo de linfocitos. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1k) que bloquea la señal inhibitoria del CTLA-4 que estimula la proliferación y activación de los linfocitos T, facilitando la destrucción de las células tumorales. Por tanto, es capaz de retirar un freno natural del sistema inmunológico para que éste quede total y permanentemente activado y la respuesta contra el tumor sea constante (Berrocal, 2015).

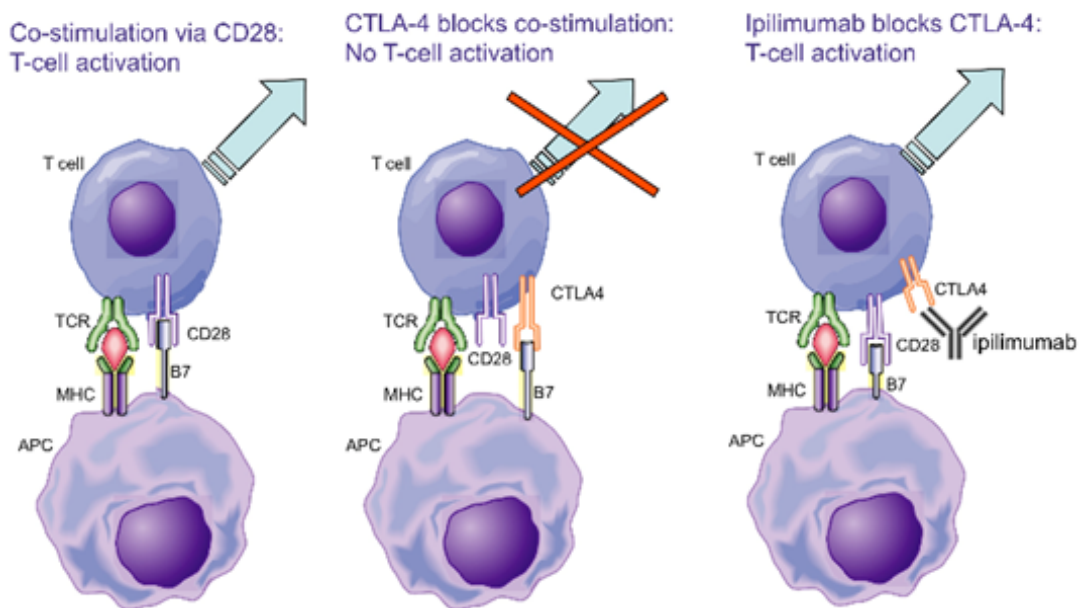


Figura 17. Mecanismo de acción de Ipilimumab (Lebbe et al., 2008).

Dentro de las proteínas de control inmunológico, se encuentra otro grupo de fármacos de gran interés, los anticuerpos que actúan sobre los receptores PD1/PDL1. PDL1 es expresado por las células para evitar ser atacadas por el sistema inmunológico y es uno de los mecanismos por el que los tumores consiguen evitar el sistema inmunológico. Bloqueando estos receptores se aumenta el reconocimiento del tumor por el sistema inmunológico por lo que será destruido. Este grupo de fármacos, concretamente los anti PD1, ha demostrado utilidad en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma renal y linfoma no Hodgkin clásico (Berrocal, 2015).

Una vez revisada la inmunoterapia específica y la inespecífica, faltaría mencionar otro grupo de tratamientos basados en anticuerpos monoclonales que se diseñaron para reconocer las células tumorales o las sustancias que éstas necesitan para su crecimiento. Estos anticuerpos constituyen la inmunoterapia pasiva ya que el organismo recibe el

anticuerpo externamente (Bild et al., 2006). Los anticuerpos se unen a las células tumorales que poseen en su membrana gran cantidad de los receptores a los que se dirige el tratamiento y tendrán como consecuencia la destrucción de estas células o una disminución en la velocidad de crecimiento del tumor. El término monoclonal hace referencia a que estos anticuerpos están producidos por un tipo de linfocitos en concreto.

Se administran periódicamente por vía intravenosa y pueden destruir las células tumorales o privarlas de factores o sustancias esenciales para su crecimiento. En ocasiones se unen a otras moléculas como radiación, toxinas o quimioterapia para aumentar su efecto. Este grupo de fármacos tiene un uso muy amplio en la oncología actual, aunque al tener un mecanismo de acción pasivo, hay controversias sobre si se debe tener en cuenta como un tratamiento de inmunoterapia. Algunos de estos fármacos se resumen en la tabla 4 que se presenta a continuación (Berrocal, 2015).

MOLÉCULA	DESCRIPCIÓN
TRASTUZUMAB (Herceptin®)	Se ha generado contra el receptor de membrana denominado HER-2, receptor de superficie celular con la función de transmitir la señal de crecimiento.  HER-2 está presente en células normales y en la mayoría de los tumores, pero, entre un 15 y un 20% del cáncer de mama lo expresan en gran cantidad mostrando una elevada dependencia de esta molécula para crecer y son, por tanto, susceptibles de ser tratados con trastuzumab (Balduzzi et al., 2014).
PERTUZUMAB (Perjeta®)	También está dirigido al receptor HER-2, pero se une al mismo en un “punto de anclaje” distinto al de trastuzumab. Actúa impidiendo que el receptor HER-2 se active mediante su unión a otro receptor de la familia (HER-3).
TDM-1 (Kadcyla®)	El TDM-1 (trastuzumab emtansina), es un conjugado “anticuerpo-fármaco” dirigido contra HER-2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER-2 trastuzumab, unido mediante enlace covalente al inhibidor microtubular DM1 (un derivado de maytansina). Se desarrolló con el fin de administrar emtansina a las células cancerígenas en forma dirigida al unir emtansina con trastuzumab. Luego, trastuzumab lleva emtansina a las células cancerígenas positivas para HER-2 (Shen et al., 2016).
CETUXIMAB (Erbix®)	Dirigido contra HER-1, conocido como receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR ( <i>epidermal growth factor receptor</i> ). El EGFR, al igual que HER-2, está presente en muchas

	células tanto normales como de tumores diversos, sin embargo, se ha demostrado mayor utilidad en los tumores del área otorrinolaringológica (cabeza y cuello) y el cáncer de colon.
PANITUMUMAB (Vectibix®)	Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de EGFR, al igual que cetuximab. Está aprobado para su uso en cáncer colorrectal metastático, tras el fracaso de quimioterapia convencional y siempre que su diana, EGFR, funcione con normalidad. En concreto, panitumumab, ha demostrado utilidad cuando el tumor tiene la proteína K-ras en su estado original, cuando no está mutada.
BEVACIZUMAB (Avastin®)	Anticuerpo monoclonal que se administra vía intravenosa. No está dirigido contra el receptor de membrana sino contra un ligando. En concreto bevacizumab se une al VEGF ( <i>vascular endothelial growth factor</i> ) e impide que se una a su receptor. De este modo se detiene la activación de la vía que conduciría a estimular la formación de nuevos vasos. Se ha aprobado para su utilización, junto con quimioterapia, en la primera línea de tratamiento del cáncer de colon y de mama irreseccable o metastásico (Yarden, 2001).

Tabla 4. Resumen de los Anticuerpos Monoclonales actualmente comercializados.

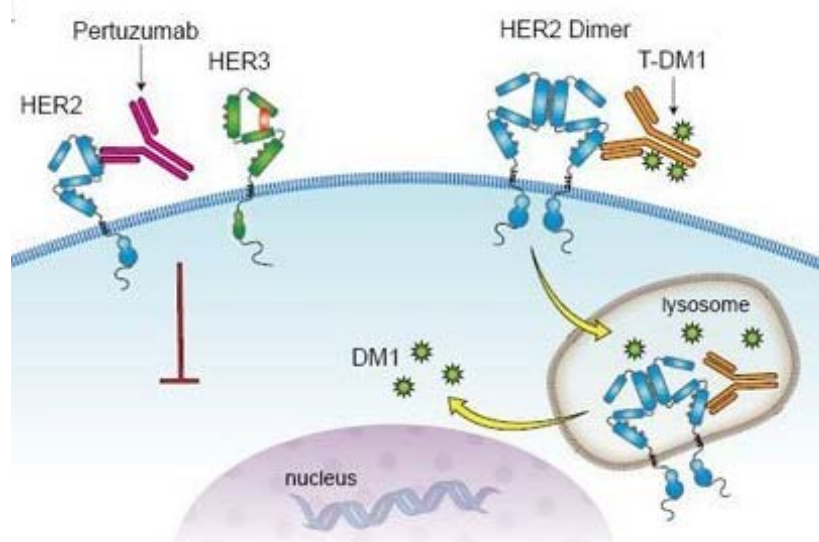


Figura 18. Mecanismo de acción de Pertuzumab y T-DM1 (Shen et al., 2016).

Por último, se deben mencionar otras inmunoterapias. Algunos tratamientos son difíciles de clasificar, por ejemplo, el bacilo de Calmette Guérin (BCG), que se emplea en los cánceres superficiales de vejiga tras la resección quirúrgica.

### **Efectos secundarios de la inmunoterapia**

La hiperestimulación que provoca el fármaco inmunoterápico podría dar lugar a efectos secundarios muy específicos, ya que puede llegar a confundir los tejidos y órganos propios como ajenos y desarrollar por tanto una inflamación de esos órganos que se conoce como autoinmunidad.

Estos fenómenos de autoinmunidad pueden llegar a ser graves si no se tratan a tiempo y correctamente y, por el contrario, con un tratamiento adecuado se pueden controlar de forma satisfactoria. Por eso, como siempre, es muy importante una buena comunicación médico-paciente en los tratamientos inmunológicos, ya que las enfermedades autoinmunes se pueden confundir con otras más frecuentes y no tratarse de manera adecuada si no se identifican.

En general, se trata de efectos a largo plazo solo en un porcentaje pequeño de pacientes, aunque la frecuencia puede ser elevada. En pocos casos son de intensidad suficiente como para requerir tratamiento o suponer una amenaza para el paciente. Al tratarse de una respuesta inflamatoria se suele tratar con corticoides y fármacos inmunosupresores, y si se aborda cuando el efecto es leve o moderado generalmente revierte sin problema.

Al margen de estas toxicidades graves y poco frecuentes, los inmunoterápicos pueden provocar otros efectos secundarios como erupciones cutáneas o picor de piel, diarrea, inflamación del hígado y alteraciones hormonales.

El momento de aparición de la toxicidad es variable; la toxicidad cutánea puede aparecer desde la primera administración, la hepática y la diarrea son raras antes del segundo ciclo y la hormonal, generalmente, aparece después de varios ciclos de tratamiento (Berrocal, 2015).

#### **1.1.4.5. Terapias endocrinas**

El tratamiento hormonal ha sido frecuentemente utilizado en aquellos tumores cuyas células dependen de hormonas para crecer. Esto es característico de dos tumores muy frecuentes originados en órganos naturalmente muy dependientes de hormonas como son mama y próstata.

Recientemente, la abiraterona se ha añadido como fármaco hormonal activo contra el cáncer de próstata y está siendo estudiada su utilidad mediante ensayos clínicos en cáncer de mama.

Entre los agentes hormonales destacan los andrógenos, antiandrógenos, estrógenos, antiestrógenos e inhibidores enzimáticos.

- Andrógenos: testosterona, testolactona, fluoximesterona
- Antiandrógenos: ciproterona, flutamida
- Estrógenos: dietilestilbestrol, etinilestradiol
- Antiestrógenos: tamoxifeno, raloxifeno, fulvestrant
- Inhibidores enzimáticos (aromatasa, etc.): aminoglutetimida, anastrozol, letrozol, exemestano, abiraterona

En relación a las propiedades farmacológicas de cada una de las terapias endocrinas se hablará en profundidad en los apartados de cáncer de mama y cáncer de próstata.

#### 1.1.4.6. Terapias dirigidas

Los tratamientos biológicos o dirigidos (*targeted therapies*) están constituidos por un grupo de medicamentos de acción sistémica que se diferencian de la quimioterapia (tratamiento sistémico por excelencia), en que están diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular o tumoral en lugar de destruir, de manera más indiscriminada, todas aquellas células que se reproducen rápidamente, modo éste de actuar de la quimioterapia convencional.

Al ser más selectivos por las células tumorales, a priori, presentan menos efectos secundarios que la quimioterapia. Sin embargo, el desarrollo y eficacia de los tratamientos dirigidos se enfrenta a dos problemas básicos:

- El primer problema es que, aunque los conocimientos de biología celular y tumoral son numerosos, se conocen pocos procesos o moléculas que sean exclusivas o muy características de las células tumorales, lo que dificulta la aparición de nuevos fármacos selectivos.
- El segundo reto al que se enfrentan los nuevos tratamientos es que las células tumorales disponen de múltiples aspectos de sus procesos biológicos que les confieren cierta superioridad respecto a las células normales. De este modo, aunque se bloquee un mecanismo de crecimiento de las células tumorales, en general, en más o menos tiempo la célula encontrará una vía alternativa para crecer independientemente de ese mecanismo que ha sido inutilizado con un tratamiento dirigido. Los tratamientos biológicos o dirigidos más eficaces son los que actúan sobre los tumores que dependen fuertemente de un proceso concreto y que, bloqueado éste, tienen poca capacidad para encontrar alternativas para crecer (Ciavarella et al., 2010).

Las principales dianas de actuación de las terapias dirigidas son:

- La generación y transmisión de la señal de crecimiento
- El proceso de neoangiogénesis

La generación y transmisión de la señal de crecimiento tiene lugar a través de moléculas situadas en la membrana celular llamadas receptores.

Estos receptores presentan una zona o dominio en la parte exterior de la célula y su base en la parte interior de la misma. Existen muchos tipos de receptores de membrana con ligandos diversos.

Cuando el dominio extracelular del receptor de membrana se une a su ligando o molécula de señalización circulante, se produce un cambio químico en el dominio intracelular del receptor, de modo que se desencadenan una sucesión de interacciones entre diversas moléculas del interior de la célula (cascada de señalización). De esta manera, la señal llega al núcleo celular donde está el ADN y permite que la célula se reproduzca. Sin embargo, este mecanismo está alterado en las células tumorales de manera que, bien sea porque existe un número excesivo de receptores, porque éstos están inadecuadamente activados o porque la cascada de señalización se activa independientemente de la llegada del ligando, la señal de crecimiento mantiene a las células reproduciéndose de modo inadecuado, induciendo así la formación de tumores.

El objetivo de algunos nuevos tratamientos biológicos como por ejemplo los anticuerpos monoclonales (desarrollados en el apartado de inmunoterapia) o inhibidores de la tirosina cinasa, consiste en bloquear estos mecanismos de crecimiento celular impidiendo el crecimiento tumoral (LaCasse et al., 2008).

El proceso de neoangiogénesis es aquel por el que el tumor induce la generación de nuevos vasos. Ésta se realiza a partir de la liberación por parte del tumor de sustancias proangiogénicas que inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos, bien sea en base a la ramificación de los vasos ya existentes, o a la generación de vasos nuevos.

Una de las sustancias proangiogénicas más estudiadas y conocidas es el factor de crecimiento endotelial vascular o VEGF. Esta proteína actúa como ligando de su receptor específico y, al unirse al mismo, desencadena los eventos moleculares que llevan a la proliferación y diferenciación de las células que generarán nuevos vasos. Los fármacos que bloquean el proceso de neoangiogénesis se han denominado antiangiogénicos.

### **Receptores de tirosina cinasas con dominio extracelular**

La mayoría de las terapias dirigidas son inhibidores de tirosina cinasa, que se caracterizan por ser moléculas de pequeño tamaño con buena biodisponibilidad vía oral, capaces de atravesar la membrana celular e interactuar con el sitio de actividad de tirosina cinasa. Tienen también la ventaja de ser moléculas que ejercen su acción contra las células portadoras de una determinada alteración en sus sistemas biológicos, en contraposición al

empleo de fármacos antineoplásicos clásicos que tienen un mecanismo de acción antiproliferativo relativamente indiscriminado y con un margen terapéutico estrecho (Kris et al., 2003; Ritter et Arteaga, 2003; Ross et al., 2004). Este grupo de fármacos actúa sobre receptores de factores de crecimiento y vías de transmisión de señales intracelulares. Existen multitud de receptores celulares implicados en la transducción de señales, siendo los del tipo tirosina cinasa uno de los más frecuentes y con mayor potencial de aplicación terapéutica.

Los receptores de tirosina cinasa (RTC) son proteínas transmembrana compuestas por un dominio extracelular (al que se une el ligando), un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático que presenta actividad enzimática (They et al., 2014).

Existen varias clases de RTC que se diferencian en el dominio extracelular:

- Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)
- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
- Receptor de crecimiento fibroblástico (FGFR)
- Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR)

La actividad de los RTC, clave para el correcto funcionamiento celular, puede verse alterada por diversos mecanismos en el cáncer (Schlessinger, 2000).

Los fármacos que actúan sobre los RTC que se diferencian por el dominio extracelular (considerados además antiangiogénicos) se resumen a continuación (Tabla 5):

<b>MOLÉCULA</b>	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	<b>INDICACIÓN</b>
ERLOTINIB (Tarceva®)	Inhibidor de la tirosina cinasa asociada al EGFR.	- Cáncer de pulmón no microcítico tras fallo a la quimioterapia de primera línea. - Como primera línea cuando se han detectado determinadas mutaciones en el receptor de EGFR de ese tumor.
GEFITINIB (Ireesa®)	Inhibidor de la tirosina cinasa asociada al EGFR.	Carcinoma de pulmón no microcítico con mutaciones activadoras de EGFR.
SUNITINIB (Sutent®)	Inhibidor de la actividad tirosina cinasa de tres tipos de receptores de membrana: PDGFR, c-kit y VEGFR.	- Cáncer de riñón: es el tratamiento de primera línea junto con pazopanib para el carcinoma renal de células claras no operable o metastásico. - Tumor de estroma gastrointestinal (GIST): en aquellos pacientes que presentan re-crecimiento del tumor tras tratamiento con imatinib o cuando este último medicamento no se tolera.
SORAFENIB (Nexavar®)	Inhibidor de la actividad tirosina cinasa dependiente de múltiples receptores de membrana. Tiene, al igual que Sunitinib, actividad antiproliferativa y de disminución de la formación de nuevos vasos para el tumor.	- Cáncer de riñón en estadios avanzados. - Cáncer de tiroides refractario al tratamiento con yodo radioactivo. - Tumores primarios del hígado en los que hasta el presente, no se disponía de ningún tratamiento médico eficaz, cuando no se podían realizar tratamientos locales o el paciente presentaba metástasis.
AXITINIB (Inlyta®)	Inhibidor de la actividad tirosina cinasa de los receptores de VEGFR, PDGFR y c-Kit.	Cáncer renal metastásico en progresión a Sunitinib o citocinas.
LAPATINIB (Tyverb®)	Inhibidor de la actividad tirosina cinasa del receptor Her-2.	En combinación con quimioterapia o con tratamiento hormonal, en cáncer de mama HER-2 positivo, cuando trastuzumab ya no es eficaz.
PAZOPANIB (Votrient®)	Inhibidor de la actividad tirosina cinasa de los receptores de VEGFR, PDGFR y c-Kit.	- Carcinoma renal de células claras metastásico en primera línea o tras fallo a otras líneas de tratamiento. - Determinados tipos de sarcomas de partes blandas resistentes al tratamiento de quimioterapia.
VAMDETANIB (Caprelsa®)	Inhibidor de la señal intracelular producida por la activación de los receptores de VEGFR y EGFR.	Carcinoma medular de tiroides, un tumor poco frecuente y con pocas opciones de tratamiento si no es posible realizar un tratamiento local o hay enfermedad metastásica.

Tabla 5. Resumen de los inhibidores de los receptores de tirosina cinasas con dominio extracelular.

## **Receptores de tirosina cinasas sin dominio extracelular**

Las tirosina cinasas que no actúan a nivel de los receptores de dominio extracelular se pueden clasificar en función de su mecanismo de acción o vía de señalización implicada en la patogénesis de cada tipo de tumor.

- Inhibidores de la proteína bcr-abl

Han supuesto la mayor revolución terapéutica de los últimos años en el mundo de los tratamientos dirigidos. Inhibidor de la actividad tirosina cinasa de tres tipos de proteínas:

- Proteína bcr-abl que es la que se produce en la leucemia mieloide crónica (LMC) que tienen el cromosoma Filadelfia positivo [Ph+].

Imatinib (Gleevec®) es un inhibidor de la proteína bcr-abl indicado para el tratamiento de la LMC y de los GIST no operables que presentan mutación de c-kit.

Imatinib, además, actúa sobre los siguientes receptores:

- Receptor c-kit: es un receptor de la membrana celular cuya activación determina el crecimiento celular, cuando este receptor presenta un tipo de mutación que provoca que esté continuamente activado.

- El PDGFR que es de la misma familia que c-kit.

Después de imatinib, se han sumado al arsenal terapéutico, otros inhibidores de bcr-abl para tratar la LMC con cromosoma [Ph+], como dasatinib, nilotinib y bosutinib.

- Inhibidores de Src

Las cinasas de la familia Src son la mayor familia de tirosina cinasas no receptoras de proteínas y son responsables de una transducción de señal durante la diferenciación, la adhesión y migración de las células tumorales.

El dasatinib (Sprycel®) es una pequeña molécula inhibidora de tirosina cinasa que bloquea las cinasas de la familia Src, factor de crecimiento derivado de plaquetas, c-kit, bcr-Abl y efrinas (Jemal et al., 2008).

- Inhibidores de las MAP cinasas

Una vía de señalización paradigmática, es la vía de señalización de las MAP cinasas o vía MAPK/ERK o vía MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*) ya que desempeña un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en condiciones fisiológicas. Por esta razón, se profundizará algo más en su descripción.

Durante las últimas décadas, esta ruta ha sido motivo de intensas investigaciones, con el propósito de identificar componentes susceptibles de ser utilizados como dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer (Dickinson et Keyse, 2006; Pearson et al., 2001).

El sistema de cinasas MAP es especialmente importante en la señalización de los factores de crecimiento. La unión del ligando o molécula de señalización circulante a la tirosina cinasa del receptor da lugar a la autofosforilación del receptor y a la unión con proteínas adaptadoras, como GRB2 y SOS. Finalmente, se produce la activación de Ras que pertenece a la superfamilia de proteínas de la guanosina trifosfatasa (GTPasa), que pasa de la forma activa a la inactiva y viceversa.

El Ras inactivo se encuentra en forma unida al difosfato de guanosina (GDP), que se convierte en GTP, su forma activa, activando una cascada de reacciones en las cinasas distales que acaba provocando cambios en la expresión de los genes. La activación del Ras es contrarrestada por otra proteína activadora de la GTPasa llamada GAP, que desvía al Ras hacia la forma inactiva de GDP. Las formas mutantes del Ras están constantemente en estado activo y se asocian a la elevada proliferación celular que se observa en muchos tipos de tumores (Espinosa et al., 2012).

El Ras activado se une a Raf, que se une y fosforila a MEK, un miembro de la familia de las cinasas llamadas en conjunto cinasas del MAP. La última cinasa del MAP (ERK) penetra en el núcleo y allí fosforila ciertos factores de transcripción que activan la expresión de los genes. El resultado final es la activación de una cascada de fosforilación de las proteínas, que aumenta la potencia de la señal y estimula a las células quiescentes a incorporarse al ciclo del crecimiento (Martín-Algarra et al., 2014).

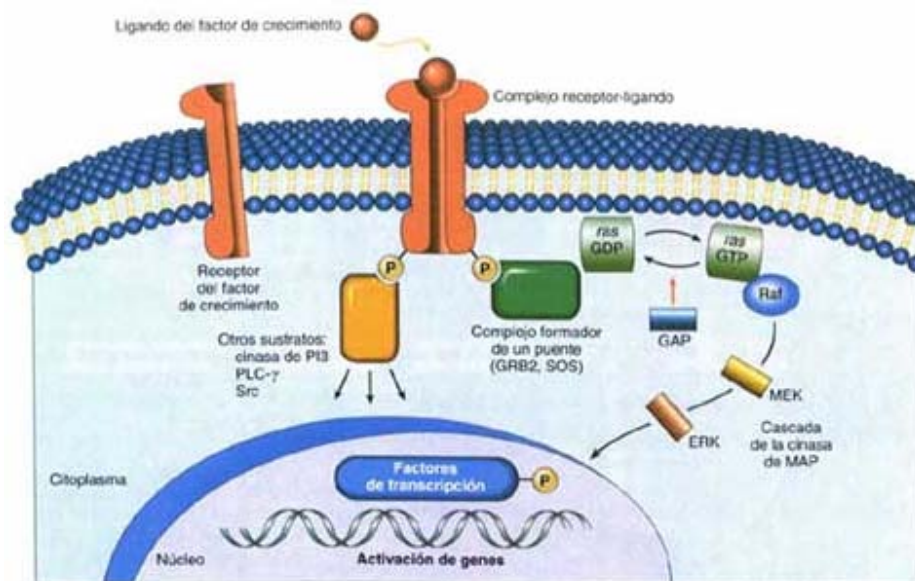


Figura 19. Vía de señalización de las MAP cinasas (Pearson et al., 2001).

Hoy en día, la cantidad de datos existentes sobre el papel que la ruta Ras-Raf-MEK-ERK desempeña en la carcinogénesis es, simplemente, abrumadora. Todas estas evidencias ponen de manifiesto, la importancia que los inhibidores de esta ruta van adquiriendo, dentro del arsenal de fármacos antitumorales de los que se dispone para hacer frente a los distintos tipos de cánceres.

Los fármacos comercializados dentro de este grupo son:

- Vemurafenib (Zelboraf®): inhibidor de BRAF indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable con la mutación BRAF V600.
- Cobimetinib (Cotellic®): inhibidor oral reversible, selectivo y alostérico, que bloquea las cinasas MEK 1 y MEK 2. Indicado también para pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600, en combinación con vemurafenib.
- Dabrafenib (Tafinlar®): inhibidor de quinasas BRAF indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable con la mutación BRAF V600, en monoterapia o en combinación con trametinib.
- Trametinib (Mekinist®): inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de las quinasas MEK1 y MEK2. Trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600.

- Inhibidores de ALK

ALK son las siglas en inglés de *Anaplastic Lymphoma Kinasa*, una proteína con función cinasa que se descubrió en un linfoma conocido como anaplásico. El gen que controla la síntesis de esta proteína se encuentra localizado en el cromosoma 2 y se denomina gen ALK. La proteína que codifica ese gen es la proteína ALK que funciona como receptor de tirosina cinasas.

Alrededor del 5% de los cánceres de pulmón no microcíticos tienen una alteración en el gen ALK, que se encuentra reordenado, mutado y amplificado. El reordenamiento en el gen ALK produce una proteína anormal ALK (Figura 20) que origina que las células crezcan y se propaguen. Este cambio se observa con más frecuencia en no fumadores (o poco) que tienen el subtipo adenocarcinoma del cáncer de pulmón no microcítico (Murakami et al., 2012).

Los fármacos que inhiben a la proteína anormal ALK son: crizotinib (Xalkori®), ceritinib (Zykadia®) y alectinib (Alecensa®).

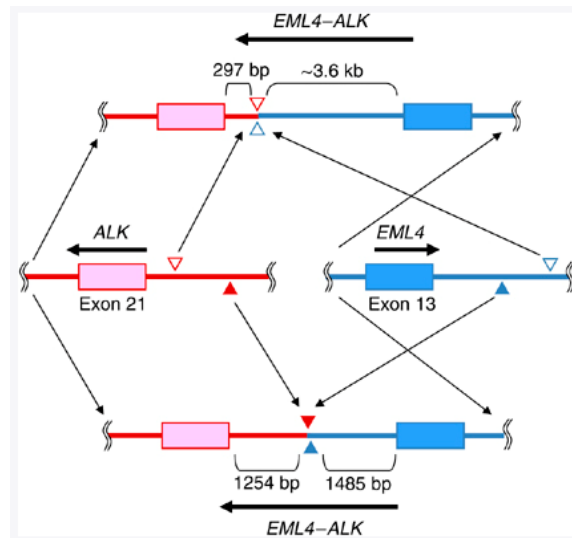


Figura 20. Reordenamiento en el gen *ALK* y formación de la proteína anormal (Fukuyoshi et al., 2008).

- Inhibidores de mTOR

Así como la vía de las MAP cinasas, la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K/AKT/mTOR) es una de las más importantes en la génesis del cáncer por el papel que juega en el crecimiento, proliferación y supervivencia celular. Esta vía de señalización se activa cuando las moléculas de señalización circulantes, como factores de crecimiento o factores reguladores se unen a sus receptores de membrana.

En muchos tipos de tumores esta vía de señalización está hiperactivada debido a alteraciones genéticas como amplificación, mutación o incremento de las moléculas de señalización circulantes o sus receptores. Esta hiperestimulación favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y una mayor resistencia a los tratamientos (Pinzón et al., 2009).

Una de las bifurcaciones que puede seguir la vía de señalización PI3K es, a través de AKT y mTOR, que son proteínas responsables de su activación por fosforilación y de esta manera, terminar la cadena de la estimulación de señalización responsable del metabolismo, crecimiento y proliferación celular (Janku et al., 2012).

Everolimus (Afinitor®), es un inhibidor de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos) que tal y como mencionábamos, es una serina-treonina-cinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus reduce los niveles del VEGF, que potencia los procesos angiogénicos del tumor, influyendo directamente en la inhibición del crecimiento y la proliferación de células tumorales, endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociados a la pared vascular (Rodríguez, 2011).

Existen más moléculas en investigación, dirigidas a alteraciones de la vía PI3K/AKT/mTOR, en diferentes entidades tumorales, cuyos resultados verán la luz en un futuro cercano.

- Inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas

Cuando las células se incorporan y avanzan en el ciclo celular, son controladas por las ciclinas. Este papel tan central en la reproducción celular, hace de la vía de las ciclinas, otro foco muy importante en cuanto al desarrollo de moléculas dirigidas para controlar el crecimiento tumoral.

Algunas ciclinas (A, B y E) alcanzan su máxima concentración en ciertas fases del ciclo celular y luego se degradan rápidamente cuando las células pasan a la fase siguiente del ciclo. Las ciclinas realizan sus funciones formando complejos con proteínas estructurales denominadas cinasas dependientes de ciclinas (CDK).

Las diferentes ciclinas controlan el paso de las diferentes fases del ciclo celular. La ciclina B/CDK1 controla el paso de la fase G2 a la fase M. Cuando la célula entra en fase G2, se sintetiza ciclina B y se une a CDK1, formándose el complejo ciclina B/CDK1, cuya actividad es indispensable para que las células pasen a la fase M. Este complejo se activa por fosforilación y la cinasa activa fosforila a varias proteínas involucradas en: mitosis, replicación del DNA, despolimerización de la lámina nuclear y formación del huso mitótico.

En la interfase G1-S la célula puede optar por la replicación del genoma, por entrar en estado quiescente o por diferenciarse. Uno de los principales controles que intervienen en este paso es la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb). El Rb secuestra a los miembros de la familia de los factores de transcripción E2F inactivándolos durante las fases G0 y G1. A lo largo de la fase G1, las ciclinas de la clase D se acumulan y activan a determinadas CDK, las cuales fosforilan a Rb y rompen la unión con los E2F. A su vez, los E2F activados estimulan la transcripción de varios genes que son necesarios para el paso a la fase S.

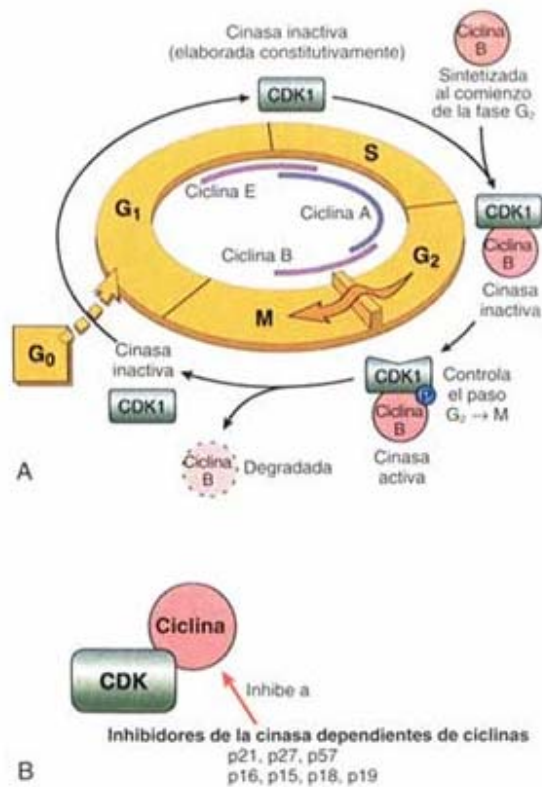


Figura 21. Mecanismo de acción de los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas (Turner et al., 2015).

Aunque aún no están disponibles comercialmente en nuestro país, por el desarrollo al que han sido sometidos, dentro de este grupo destaca palbociclib (Ibrance®), ribociclib (Kisqaly®) y abemaciclib, que son inhibidores altamente selectivos de las CDKs (Turner et al., 2015).

Del mismo modo que algunos de los inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR, en un futuro no muy lejano, los inhibidores de ciclinas seguramente tendrán un papel en el tratamiento de diferentes entidades tumorales.

- Inhibidores de la vía Hedgehog:

La vía de señalización de Hedgehog, a través de la proteína transmembrana Smoothed (SMO), protagoniza la activación y la localización nuclear de los factores de transcripción del oncogén asociados a glioma (GLI) y la inducción de los genes diana Hedgehog.

Muchos de estos genes están involucrados en la proliferación, supervivencia y diferenciación. El vismodegib (Erivedge®), aunque no es la única molécula con este mecanismo de acción que ha sido desarrollada, sí es el único fármaco comercializado en España que se une e inhibe la proteína SMO por lo que bloquea la señal de transducción

Hedgehog. Se utiliza en el tratamiento del carcinoma de células basales metastásico o, carcinoma de células basales localmente avanzado que ha reincidido después de una cirugía, o en pacientes que no son candidatos para una cirugía y que no son candidatos para radioterapia.

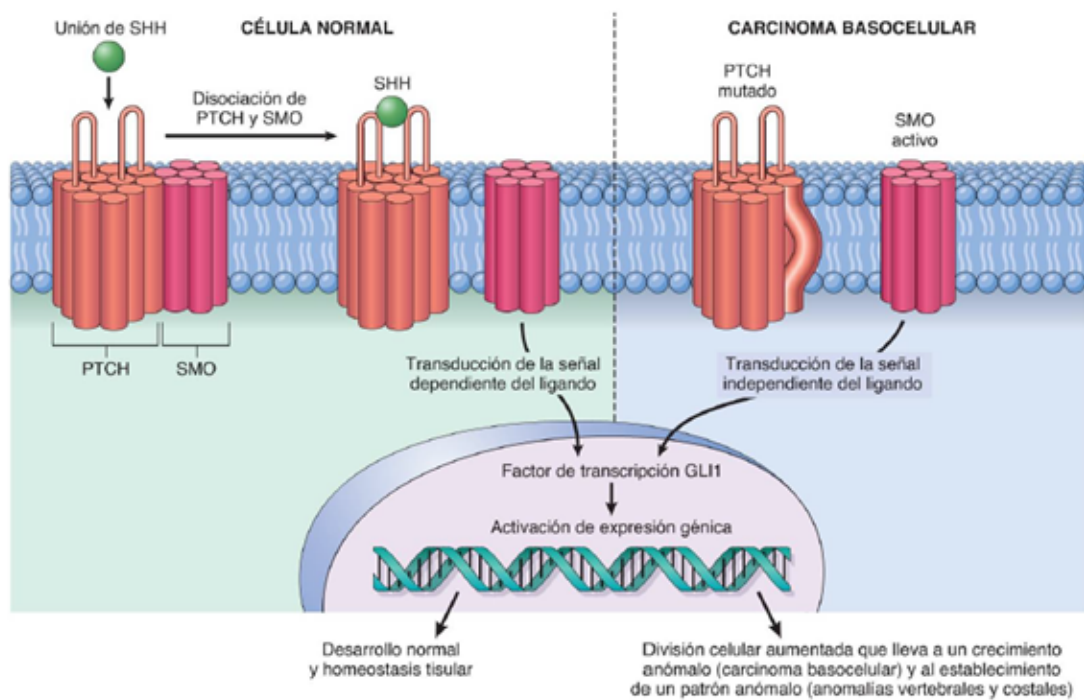


Figura 22. Diferencia entre célula normal y célula de un carcinoma basocelular (Kumar et al., 2015).

## 1.2. CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO Y AVANZADO

### 1.2.1. Conceptos generales

A modo de recordatorio, la mama está formada por diferentes secciones llamados lóbulos (aproximadamente 10 o 20) y cada uno de ellos dividido en secciones más pequeñas conocidas como lobulillos. Los lobulillos a su vez contienen las glándulas encargadas de producir la leche durante la lactancia. La leche fluye desde el lobulillo al pezón por unos tubos llamados ductos o conductos galactóforos. El espacio entre los lobulillos y los ductos contiene grasa y tejido fibroso.

En la mama se encuentran también vasos linfáticos que terminan en unos órganos pequeños redondos, los ganglios linfáticos, cuya función principal es de protección ya que son capaces de atrapar bacterias, células tumorales y otras sustancias nocivas. Tanto los vasos como los ganglios linfáticos están presentes por todo el cuerpo. El drenaje linfático de las mamas se produce fundamentalmente a los ganglios linfáticos axilares.

El cáncer de mama (CM) consiste en la proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular como consecuencia de la activación de las diferentes vías de señalización celular. Estas células, como tumorales que son, han aumentado enormemente su capacidad reproductiva y pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos llegando a otras partes del cuerpo. Allí pueden adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis (Santaballa, 2015).

### 1.2.2. Epidemiología del cáncer de mama

El CM es el tumor más frecuente en mujeres de todo el mundo. En hombres, es menos frecuente (1% de los casos) estando su tratamiento basado en las mismas pautas que para el CM femenino (Foerster et al., 2014; López-Abente et al., 2004).

Las últimas estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, publicadas en el informe GLOBOCAN, hacen referencia al año 2012 y siguen siendo los datos más actualizados sobre incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer. Dichas estimaciones indican que cada año se diagnostican 1,68 millones de casos nuevos en la población femenina mundial tal y como se puede observar en la figura 23 (Ferlay et al., 2010).

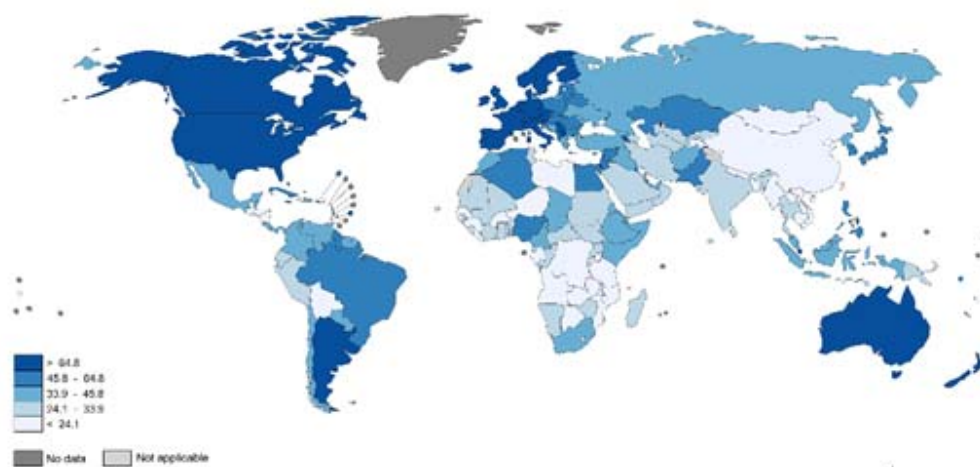


Figura 23. Tasa de incidencia de cáncer de mama a nivel mundial (Ferlay et al., 2013b).

Si comparamos España con otros países y según se puede observar en el gráfico que se muestra a continuación (Figura 24), la incidencia en España es menor que en Estados Unidos, Canadá, y algunos países europeos como Reino Unido y Francia, es muy similar a la de Portugal e Irlanda, así como a otros países mediterráneos (Grecia, Italia, etc.) y el resto de los centroeuropeos.

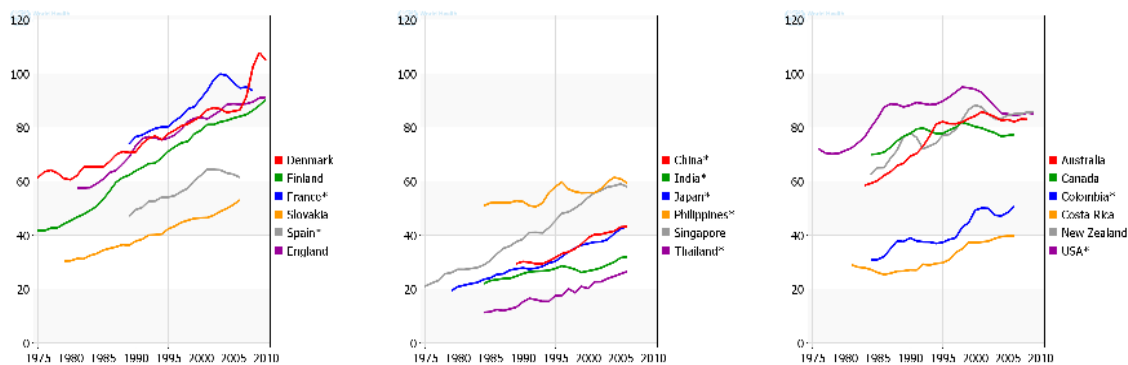


Figura 24. Tasas de incidencia de cáncer de mama en diferentes países (Ferlay et al., 2013b).

Por lo que respecta específicamente a España, los datos de 2012 indican un número total de 25.215 nuevos diagnósticos, lo que implica un 29% de todos los nuevos casos de cáncer en mujeres, con una tasa estandarizada por edad de 67,3 casos por 100.000 mujeres. Entre 1990 y 2015 el número de nuevos casos de CM aumentó de 14.724 a 36.754 (Santaballa, 2015). Se estima que el riesgo de padecer CM a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres.

La mayoría de los casos que se diagnostican en España se sitúa entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. La mayor incidencia se presenta por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 6% se diagnostica en mujeres menores de 35 años (Torre et al., 2015).

En relación a la distribución geográfica, la incidencia es muy variable, siendo más elevada en Cataluña, con una tasa de 84 casos/100.000 habitantes. Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan muy lentamente en España y en el mundo, probablemente, como ya hemos mencionado anteriormente, debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico de detección cada vez más precoz.

En relación a la mortalidad, el CM es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, después del cáncer de pulmón. La mortalidad es más alta en los países desarrollados siendo por ejemplo la tasa de 22,6 personas/100.000 habitantes/año en Europa del Norte. En las siguientes figuras (Figuras 25 y 26) se puede observar la distribución de la mortalidad por CM a nivel mundial.

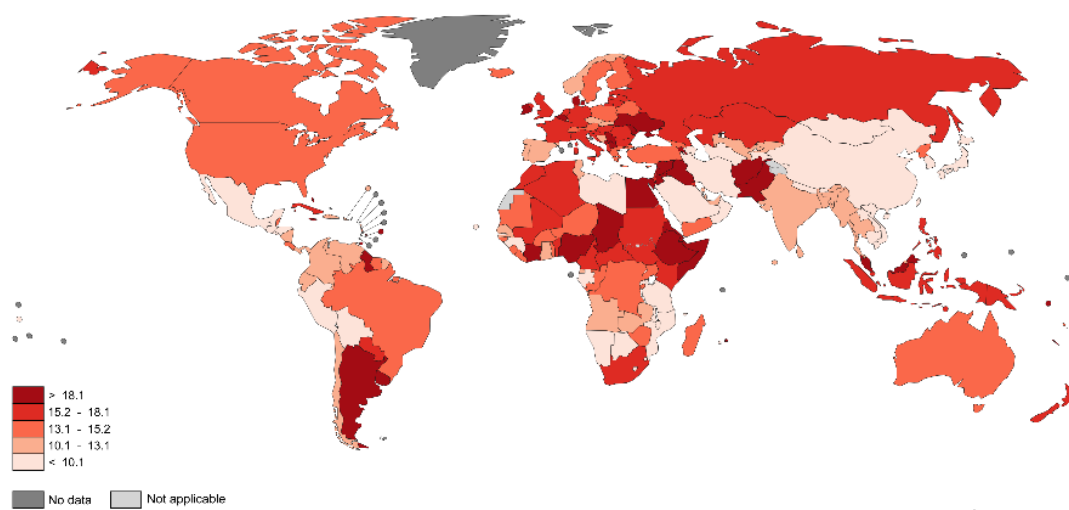


Figura 25. Tasas de mortalidad por cáncer de mama a nivel mundial (Ferlay et al., 2013b).

En Europa, según los datos publicados en 2012, las tasas más altas se registraron en Croacia y Malta y las más bajas en España, Portugal, Estonia y Finlandia.

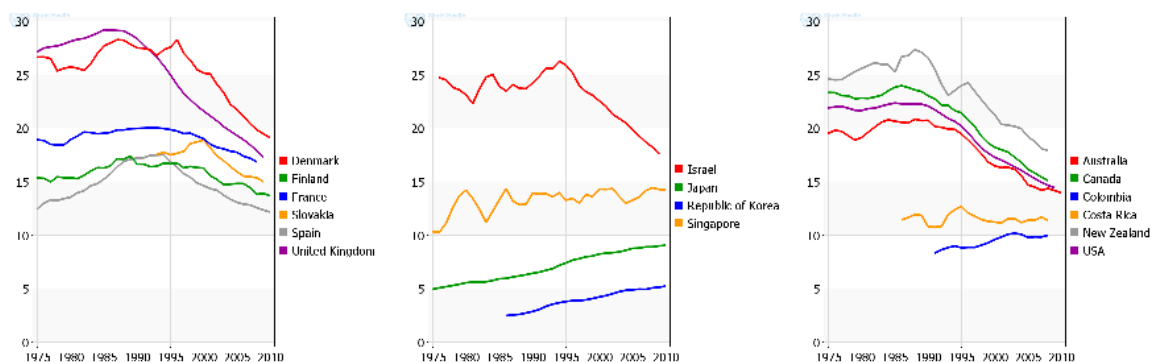


Figura 26. Tasas de mortalidad por cáncer de mama por países (Ferlay et al., 2013b).

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2016), los últimos datos disponibles (correspondientes a 2014) indican que en España fallecieron 6.325 pacientes por CM, siendo el de mayor mortalidad en mujeres (6.231 fallecidas), por delante del de colon (4.833 fallecidas) y del de pulmón (3.826). La mortalidad por CM en España es de las más bajas, representa el 16,7% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en nuestro país, y el 3,3% del total de muertes entre las mujeres, siendo la edad media al fallecimiento por CM de 66 años.

En relación a la distribución geográfica, en España, Las Palmas es la provincia con mayor mortalidad y Navarra, la Comunidad Autónoma donde el descenso de la mortalidad ha sido más marcado.

Mientras que el número de casos y las tasas de incidencia aumentan lentamente, el número de muertes está estabilizado y las tasas de mortalidad descienden en nuestro país. La supervivencia de las pacientes con CM ha mejorado notablemente en los últimos 20 años, pudiendo considerarse elevada y sigue una evolución ascendente en el tiempo. Los últimos datos disponibles muestran una supervivencia a 5 años algo superior al 80% (Sánchez et al., 2010).

Esta cifra se ha conseguido gracias a que cada vez se dispone de mayor y mejor información para su diagnóstico precoz y de muchas más opciones de tratamiento. Además, el estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia. La supervivencia a 5 años en los estadios 0 o 1 es de más del 98%, mientras que en los estadios II, III y IV desciende al 90%, 70% y 25%, respectivamente (Sánchez et al., 2010).

### Etiología del cáncer de mama

No se conocen con exactitud las causas que producen el CM, pero si se han determinado unos factores de riesgo muchos de los cuales están íntimamente relacionados con la reproducción y la situación hormonal a lo largo de la vida.

Estos factores serían la aparición temprana de la primera regla, una menopausia tardía, uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia y la nuliparidad. Todos estos factores aumentan la exposición a los estrógenos endógenos.

Otros factores de riesgo además de los reproductivos serían:

- Edad: al aumentar la edad aumenta el riesgo de padecerlo.
- Antecedentes familiares: en mujeres con antecedentes familiares de CM, el riesgo es mayor si el familiar es de primer grado (madre, hermanas).
- Cáncer de mama previo: las mujeres que han padecido CM invasivo tienen más riesgo de padecer el contralateral.
- Densidad mamaria: las mujeres con densidad mamaria alta presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad.
- Carcinoma ductal o lobular: mayor riesgo en mujeres que han padecido un carcinoma ductal *in situ* o un carcinoma lobular *in situ*.
- Exposición a radiaciones ionizantes: aumento del riesgo en mujeres que han estado expuestas a radiaciones ionizantes sobre todo en la pubertad.
- Consumo de alcohol y obesidad: en consumidoras de alcohol y obesas (en grado elevado en ambos casos) también está aumentado el riesgo de padecer CM.
- Por último, cada vez está cobrando más importancia como factor de riesgo, el CM hereditario que tiene su origen en alguna mutación genética. Se estima que el 5-10% de todos los CM son de tipo hereditario. El 20-25% de las mutaciones responsables de estos cánceres se dan en los genes BRCA1 y BRCA2, siendo el riesgo a desarrollar dicho cáncer de un 60% en los portadores del BRCA1 y de un 50% en los portadores del BRCA2.

Como el análisis genético de estos genes es muy complicado y de alto coste económico, es preciso hacer una selección de aquellas familias que son de alto riesgo y en las que estará indicado dicho estudio.

También hay factores que dependen del tipo de tumor:

- Estadío clínico: aquí se incluye el tamaño del tumor y la afectación ganglionar axilar; si el tumor está en el estadío I la supervivencia será de un 100% y si está en el IV de un 18-25%.
- Grado de diferenciación celular del tumor: cuanto más diferenciado sea el tumor mejor será el pronóstico.
- Receptores hormonales: los tumores estrógeno-dependientes son siempre de mejor pronóstico y además son sensibles a tratamientos hormonales, lo que es muy interesante porque aumentan las opciones farmacológicas.

- Expresión del HER-2: son siempre de peor pronóstico los pacientes con sobreexpresión de HER-2.

Y por último factores que dependen del propio paciente:

- Edad: el pronóstico es peor en pacientes menores de 35 años y también en premenopáusicas.
- Pacientes en los que se identifican proteínas o factores de adhesión asociado a metástasis.
- Actividad física: reduce el riesgo de muerte por CM hasta un 18% frente a mujeres físicamente inactivas (Zhong, 2014).
- Vitamina D: las mujeres con mayores niveles de formas hormonales de vitamina D tienen un 5% menos de riesgo de padecer CM y, si lo padecen, la supervivencia será mayor que las que tienen niveles más bajos (Kim et Je, 2014).

### 1.2.3. Evolución y diagnóstico del cáncer de mama

Los subtipos de CM se clasifican por la presencia de receptor estrogénico (RE), de receptor de progesterona (RPg), y de la proteína HER-2 y, además, por distintos perfiles de expresión génica. En función del pronóstico se establece el tratamiento. Aunque muchos CM se diagnostican en mujeres asintomáticas, bien por mamografías rutinarias o de control por otros problemas, también puede ser que la mujer acuda a la consulta por:

- o dolor de mama en palpación,
- o cambio del tamaño de la mama,
- o irregularidades en la morfología de la mama,
- o disminución de la movilidad al levantar los brazos,
- o alteraciones en la piel de la mama (aparición de úlceras, cambio en su coloración y aparición de piel de naranja),
- o retroacción en el pezón o secreción por el mismo,
- o aparición de nódulos, bien en la propia mama o en su axila correspondiente,
- o dolor óseo en estadios más avanzados,
- o cansancio generalizado.

El CM puede ser multicéntrico y/o bilateral siendo el bilateral más frecuente en las pacientes con carcinoma lobular infiltrante. Es preciso saber que 10 años después de

diagnosticado un cáncer en una mama, el riesgo de tumor primario en la otra es de un 3 a un 10% y se liga al mayor riesgo de recurrencia distal.

### **Métodos diagnósticos**

La mamografía es la forma de detección de CM más frecuentemente utilizada entre mujeres de edad comprendida entre los 40-70 años; también se utiliza mucho el examen clínico y el autoexamen, la ecografía, la RMN y otras técnicas de imagen siendo siempre complementarias a la mamografía (INC, 2014). Cuando empezó a utilizarse esta técnica en la detección precoz del cáncer, se produjo una disminución relativa del 15-20% en la mortalidad debida al CM (Nelson et al., 2009).

La realización anual de mamografías en mujeres a partir de los 40 años, ha conseguido reducir la mortalidad absoluta en un 1% (Moss et al., 2006).

Pero también es preciso recordar que el uso de la mamografía implica un riesgo inmediato de deformidad quirúrgica, toxicidad de la radioterapia, de la hormonoterapia y de la quimioterapia, secuelas tardías como la formación de linfedema y efectos tardíos debido a la radiación (mala cicatrización, aparición de otros cánceres o toxicidad cardiaca).

Hace años la tasa del sobrediagnóstico de CM por mamografía llegaba a un 54% (Zahl et al., 2004), pero hoy en día se dispone de datos que estiman esta tasa en un 20% (Jorgensen et Gotzsche, 2009).

Posibles problemas debidos a las mamografías:

- Fiabilidad de la prueba: hay falsos positivos y falsos negativos. Se han publicado datos muy reveladores de este problema en EEUU; alrededor del 50% de las mujeres que se someten a mamografías durante un periodo de tiempo de 10 años tendrán un resultado positivo falso y, de éstas, entre un 7 y un 17% se someterán a biopsia (Hubbard et al., 2011). En exámenes clínicos a mujeres de 50 a 59 años se ha observado que la tasa de resultados positivos falsos varía del 1 al 12% (Fenton et al., 2007) y de un 17 a un 43% la de falsos resultados negativos, aunque ello depende en gran medida del nivel de experiencia del médico.
- También cabe destacar que entre un 6% y un 46% de mujeres con cáncer invasivo, tendrán mamografías con resultado negativo falso, esto es mucho más incidente si tienen mamas muy densas, si son relativamente jóvenes, o padecen cánceres lobulillares, mucinosos o de crecimiento rápido (Porter et al., 1999).
- El último problema radica en la propia prueba mamográfica, ya que ésta conlleva siempre un riesgo de inducción de CM por irradiación; aunque se sabe que la dosis de radiación dirigida a la mama en esta prueba es pequeña (4mSv), no deja de ser un problema. Estadísticamente se sabe que mamografías anuales en mujeres de entre 40 y 80 años pueden causar un CM por cada 1000 mujeres (Ronckers et al., 2005).

Generalmente, se recomienda a todas las mujeres que realicen un autoexamen de mama para que así, se responsabilicen de su autocuidado y tengan una mayor disposición a someterse a pruebas periódicas en el ámbito sanitario. Este autoexamen también es interesante cuando no existe la posibilidad de realizar mamografías, aunque nunca hay que olvidar que los resultados no son tan fiables.

De todos modos, es conveniente siempre que sea posible, realizar el autoexamen y la mamografía de ambas mamas, anualmente, de forma periódica y a partir de los 40 años (aunque hay discrepancias entre empezar a los 40 o a los 50, la mayoría de los protocolos aconsejan empezar a los 40); en mujeres más jóvenes se aconseja un análisis más personal porque normalmente su densidad mamaria es mayor y ello aumenta los falsos positivos en las mamografías; solo se recomienda a partir de los 30 años en mujeres con antecedentes familiares de CM u ovario, o con otros riesgos elevados de padecer esta enfermedad.

#### 1.2.4. Aspectos generales del tratamiento en pacientes con cáncer de mama

El tratamiento del CM precisa la combinación de diversas modalidades terapéuticas para conseguir un control eficaz de la enfermedad. Estas modalidades son:

##### 1.2.4.1. Cirugía

##### 1.2.4.2. Radioterapia

Y tratamientos antineoplásicos como:

##### 1.2.4.3. Quimioterapia

##### 1.2.4.4. Inmunoterapia

##### 1.2.4.5. Terapias endocrinas

##### 1.2.4.6. Terapias dirigidas

Tanto la cirugía como la radioterapia actúan a nivel local, es decir, sobre la enfermedad en la mama y los ganglios linfáticos, y constituyen el tratamiento de elección en la enfermedad localizada no metastásica. Las restantes actúan tanto a nivel local como general en todo el organismo, en lo que se denomina tratamiento sistémico, y se utilizan de forma complementaria al tratamiento local con cirugía y/o radioterapia o como tratamiento de primera elección en la enfermedad metastásica o diseminada (Martínez Jáñez et al., 2011).

##### 1.2.4.1. Cirugía

El tratamiento conservador de la mama consiste en la escisión local del tumor seguida o no de radioterapia. Aunque se profundizará más adelante, la radioterapia suele administrarse para eliminar las posibles células tumorales que puedan quedar después de la cirugía y así,

reducir el riesgo de recidiva tumoral local; de hecho, la mayoría de las recidivas ocurre en el mismo cuadrante del tumor original. Sin embargo, por el momento no hay datos científicos claros ni un consenso que demuestren que la radioterapia total de la mama protege contra el desarrollo de un nuevo cáncer primario (Lehman et al., 2014).

El objetivo principal de la cirugía es extirpar completamente el tumor y analizar los ganglios de la axila. Existen dos opciones de cirugía en las mujeres diagnosticadas de CM localizado:

1. Cirugía conservadora. Se extirpa completamente el tumor junto con una pequeña cantidad de tejido sano alrededor. Con esta cirugía se consigue conservar la mama, pero en general se aconseja administrar después radioterapia para eliminar las células tumorales que pudieran quedar. Son varios los factores que influyen a la hora de realizar una cirugía conservadora como la localización del tumor, el tamaño del tumor y de la mama, o la decisión de la paciente (Santaballa, 2015).

2. Mastectomía. En esta cirugía se extirpa completamente la mama. Posteriormente las pacientes pueden reconstruir su mama, bien en el momento de la mastectomía (reconstrucción inmediata) o bien después de finalizar todos los tratamientos (reconstrucción diferida). La decisión depende de diversos factores relacionados con el tratamiento posterior y, como ya se ha mencionado, de las preferencias de la paciente.

Los ganglios de la axila suelen ser uno de los primeros lugares de diseminación del CM. De hecho, la afectación ganglionar de la axila es el principal factor pronóstico en el CM, como hemos comentado previamente.

Para saber si la axila está o no afectada, se deben examinar los ganglios, por ello, durante la cirugía es necesario extirpar algunos ganglios linfáticos para ser analizados. Esto se conoce como linfadenectomía. Este procedimiento debe hacerse siempre que los ganglios estén aumentados de tamaño o cuando el tumor de la mama sea grande. Sin embargo, la linfadenectomía produce efectos secundarios como adormecimiento temporal o permanente de la cara interna del brazo, limitación temporal de los movimientos del brazo y del hombro o, hinchazón del brazo conocido como linfedema.

En los casos en que no se encuentren ganglios aumentados de tamaño durante el estudio por imagen, se puede realizar la técnica del ganglio centinela. Este ganglio es el primero que recibe el drenaje linfático del tumor siendo por tanto el primero donde es posible que el tumor se disemine. Con la biopsia del ganglio centinela se consigue evitar los efectos secundarios de la linfadenectomía, sobre todo el linfedema, siendo ésta su principal ventaja. Sin embargo, no está indicada en todas las situaciones como en el caso de tumores multicéntricos o grandes, pacientes con intervenciones previas en la mama o axila, o en mujeres embarazadas (Santaballa, 2015).

#### 1.2.4.2. Radioterapia

Se basa en la utilización de radiaciones ionizantes para el tratamiento local o locorregional de ciertos tipos de tumores, empleando rayos X de alta energía. Su objetivo principal es destruir células tumorales o impedir que crezcan, causando el menor daño posible a los tejidos sanos limítrofes a dicho tumor.

Se suele utilizar como tratamiento adyuvante, es decir, después de la cirugía conservadora y ocasionalmente tras la mastectomía, con el objetivo de eliminar las posibles células tumorales que hayan podido quedar. También se puede utilizar tras la linfadenectomía para completar el tratamiento de la axila cuando hay un cierto número de ganglios aislados afectados por el tumor. Hay que destacar que si tras la cirugía es necesario añadir quimioterapia, la radioterapia deberá iniciarse después de la quimioterapia (Lehman et al., 2014).

La radioterapia también puede ser profiláctica con el fin de reducir el riesgo de recidiva local y/o regional o, puede ser paliativa, para el tratamiento de los síntomas provocados por el CM o por sus metástasis como el dolor que produce la afectación ósea o ganglionar, o aliviar la presión en el cráneo producida por una metástasis cerebral (Lehman et al., 2014).

Los tipos de radioterapia se pueden resumir en:

- Radioterapia externa: utiliza una fuente de radiaciones externa, fuera del cuerpo, responsable de enviar la radiación a la zona afectada por el tumor.
- Radioterapia interna o braquiterapia: se usa una sustancia radiactiva sellada en agujas, alambres o catéteres que se colocan en la zona tumoral.

Los efectos secundarios más frecuentes de la radioterapia sobre la mama son hinchazón, alteraciones de la piel tipo quemadura y, como síntomas generales, el cansancio. Estos efectos desaparecen en unos meses. Algunas veces hay una disminución del tamaño de la mama y se muestra más firme (Santaballa, 2015).

#### 1.2.4.3. Quimioterapia

La quimioterapia es una de las modalidades terapéuticas que más se utilizaba en el tratamiento del cáncer (con el desarrollo de terapias dirigidas, en determinados tipos de tumores, la quimioterapia ha quedado relegada a líneas más tardías). Su principal objetivo es destruir las células tumorales con el fin de conseguir la reducción o desaparición de la enfermedad.

En función del estadio en el que se encuentre el paciente, la quimioterapia se puede clasificar en:

➤ Quimioterapia neoadyuvante

Se administra antes de la cirugía y está indicada en el CM localmente avanzado y en aquellos que midan más de 2 cm o que tengan adenopatías axilares.

El objetivo principal de la quimioterapia neoadyuvante en los casos de tumores operables es conseguir la disminución del tamaño tumoral para así poder llevar a cabo una cirugía conservadora preservando la mama. También permite valorar la respuesta del paciente a dicha quimioterapia para definir las posibles líneas de tratamientos posteriores.

En el caso de tumores localmente avanzados e inflamatorios, no operables de inicio, el objetivo de la quimioterapia neoadyuvante es también reducir el volumen tumoral para poder realizar una cirugía, que no será ya conservadora, con márgenes libres de enfermedad.

Los fármacos más utilizados son las antraciclinas y los taxanos, en combinación con otros agentes como ciclofosfamida, fluorouracilo, carboplatino, etc. En pacientes con tumores que sobreexpresan la proteína HER-2, la quimioterapia se puede asociar al tratamiento, anticuerpos monoclonales específicos frente el receptor HER-2: trastuzumab y pertuzumab.

➤ Quimioterapia adyuvante

Se administra después de la cirugía y está indicada en función de los factores pronósticos como la edad, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar axilar, el grado de diferenciación celular (grado histológico) y los receptores hormonales presentes.

Actualmente se dispone de test bioquímicos que permiten valorar, no solo el grado de agresividad del tumor, sino también la presencia o no de varios genes con capacidad de inducir metástasis. La determinación del perfil genético nos permite disponer de más información para saber mejor la probabilidad de recidiva a distancia y establecer un tratamiento más personalizado (en pacientes de bajo riesgo, hormonoterapia y, en los de alto riesgo, quimioterapia).

La quimioterapia adyuvante utilizada depende del riesgo de recaída, pero en un 80% de los casos se utilizan taxanos y antraciclinas. Los taxanos se evitan en aquellos casos con tumores menores de 2 cm (grado I), sin afectación ganglionar y postmenopáusicas (Eisen et al., 2013).

Un meta-análisis que incluía estudios con esquemas de quimioterapia como el clásico CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) y esquemas basados en antraciclinas, como FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) o FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), pero sin incluir los taxanos ni el trastuzumab, demostró que la quimioterapia adyuvante de 6 meses de duración con esquemas basados en antraciclinas, como FEC y FAC, reduce el riesgo anual de muerte por CM en un 38% en mujeres menores de 50 años y en casi el 20% en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y 69

años, con independencia del uso de tamoxifeno, el estado de los receptores hormonales, la afectación de los ganglios axilares u otras características del tumor. Además, este meta-análisis demostró que los esquemas con antraciclinas disminuyen significativamente tanto la probabilidad de recidiva como el riesgo de muerte por cáncer, cuando se comparan con el esquema clásico de CMF (Bria et al., 2006).

En las pacientes con tumores que sobreexpresan la proteína HER-2, se debe asociar al tratamiento anticuerpos monoclonales específicos frente al receptor HER-2: trastuzumab y pertuzumab. La asociación de estos con la quimioterapia adyuvante reduce alrededor de un 50% el riesgo de recaída en pacientes operadas de cáncer (Bria et al., 2006).

#### ➤ Quimioterapia en paciente metastásico

El uso de la quimioterapia en este tipo de pacientes está en función de como sean las metástasis. Si éstas son regionales inoperables o a distancia, las pacientes son consideradas con CM metastásico (CMM). En estos casos, la asociación de los taxanos (docetaxel o paclitaxel), generalmente, a los esquemas de quimioterapia con antraciclinas, mejora claramente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (Martínez Jáñez et al., 2011). Si las pacientes son metastásicas y sobreexpresan la proteína HER-2, igual que se ha comentado antes, se deben asociar anticuerpos monoclonales específicos frente al receptor HER-2 y TDM1 (Martínez Jáñez et al., 2011).

#### 1.2.4.4. Inmunoterapia

Tal y como se describió en el apartado anterior, además de la inmunoterapia específica y la inespecífica, existe un grupo de tratamientos basados en anticuerpos monoclonales que se diseñaron para reconocer las células tumorales o las sustancias que éstas necesitan para su crecimiento, tal y como se resume en la siguiente tabla (Tabla 6):

MOLÉCULA	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
<p>TRASTUZUMAB (Herceptin®)</p>	<p>Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al dominio extracelular de HER-2.</p> <p>La unión del trastuzumab a HER-2 inhibe la vía de señalización de HER-2, previene la división proteolítica de su dominio extracelular e inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER-2.</p> <p>Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).</p>	<p><b>Pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER-2 positivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en monoterapia para aquellas pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica.</li> <li>- en combinación con paclitaxel para las pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en las cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.</li> <li>- en combinación con docetaxel para aquellas pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.</li> <li>- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para pacientes postmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab (Baselga et Swain, 2010).</li> </ul> <p><b>Pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER-2 positivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia.</li> <li>- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.</li> <li>- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.</li> <li>- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores de &gt; 2 cm de diámetro.</li> </ul> <p>Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con CMM o CM precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER-2 o tengan amplificación del gen HER</p>
<p>PERTUZUMAB (Perjeta®)</p>	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular del</p>	<p>En combinación con trastuzumab y docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER-2 positivo localmente recidivante irrecesable o metastásico, que no han recibido tratamiento</p>

	<p>factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). Bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER-2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER-3 y HER-4.</p> <p>Inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente.</p>	<p>previo anti-HER-2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica (Cuéllar, 2014).</p> <p>En combinación con trastuzumab y quimioterapia está indicado para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con CM HER-2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída.</p>
TDM-1 (Kadcyla®)	<p>Anticuerpo conjugado entre trastuzumab (T) y quimioterapia (DM1).</p> <p>Se trata por tanto de la unión covalente entre trastuzumab, un anticuerpo IgG1 humanizado anti-HER-2 y DM1, un citotóxico inhibidor de microtúbulo derivado de la maytansina, un macrólido que puede aislarse de plantas del género <i>Maytenus</i>.</p>	<p>En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación.</p> <p>Las pacientes deben haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.</p>
BEVACIZUMAB (Avastin®)	<p>Bevacizumab se une al VEGF inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.</p>	<p>En combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento en primera línea de CMM.</p> <p>En combinación con capecitabina, está indicado para el tratamiento en primera línea de CMM en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclina.</p>

Tabla 6. Resumen de los Anticuerpos Monoclonales actualmente comercializados específicos para cáncer de mama.

#### 1.2.4.5. Terapias endocrinas

El objetivo principal del tratamiento hormonal es reducir la cantidad o el efecto de los estrógenos circulantes en sangre, que favorecen el crecimiento tumoral en las células de CM que presentan receptores hormonales.

La situación hormonal de las mujeres varía a lo largo de su vida y la cantidad, calidad y origen de los estrógenos circulantes es diferente según el estado menstrual:

- las mujeres premenopáusicas tienen una cantidad de estrógenos elevada que se producen, fundamentalmente, en los ovarios.
- las mujeres postmenopáusicas tienen menor cantidad de estrógenos que se producen sobre todo en las glándulas suprarrenales y en la grasa corporal.

En términos generales, el tratamiento hormonal del CM se basa en la privación a las células tumorales de las hormonas que activan su crecimiento.

Para ello, se actúa alterando la producción o impidiendo la acción de los estrógenos o la progesterona sobre las células tumorales. De hecho, dos terceras partes de los CM son hormono-dependientes, es decir, que las células tumorales expresan RE, de RPg o ambos y, por tanto, son candidatos al tratamiento con hormonoterapia (Núñez Parrilla, 2011).

A continuación, se presenta un esquema de todos los tratamientos hormonales actualmente disponibles para el tratamiento del CM (Tabla 7) (Freedman et al., 2015; Regan et al., 2013).

GRUPO TERAPEUTICO	MOLECULA	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
Antiestrógenos	Tamoxifeno (Nolvadex®)	<p>Modulador selectivo de los REs compitiendo con el estradiol en la unión al RE alterando su conformación e inhibiendo la fosforilación del receptor.</p> <p>La unión del tamoxifeno al RE produce las siguientes respuestas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagoniza la inducción de RPgs y de la síntesis proteica.</li> <li>- Inhibe el crecimiento celular.</li> </ul>	CM hormonodependiente y de sus metástasis.
	Fulvestrant (Faslodex ®)	<p>Antagonista competitivo del RE con una afinidad comparable a estradiol.</p> <p>Bloquea las acciones tróficas de los estrógenos sin actividad agonista parcial (de tipo estrógeno).</p>	CM localmente avanzado o metastásico y con RE positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos, o bien, cuya enfermedad ha progresado durante un tratamiento antiestrogénico en mujeres postmenopáusicas.
Inhibidores de la aromatasa	Letrozol (Femara®)	<p>Inhibidor no esteroideo de la aromatasa.</p> <p>En postmenopáusicas, se produce estradiol por la conversión de androstenediona a estrona mediante el complejo enzimático de la aromatasa en tejidos periféricos</p> <p>La reducción de los niveles de estradiol circulantes produce un efecto beneficioso en mujeres con CM</p>	<p>Adyuvancia del CM temprano con RH positivo en mujeres postmenopáusicas.</p> <p>Adyuvancia de continuación del CM temprano hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años.</p> <p>Primera línea del CM avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas.</p> <p>CM avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas anteriormente con antiestrógenos.</p>

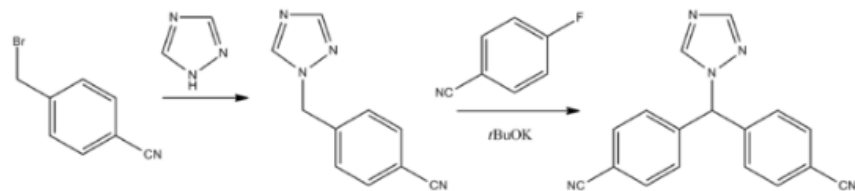
		
(Lang et al., 1993)		
Anastrozol (Arimidex®)	Potente inhibidor de la aromatasa, altamente selectivo y no esteroideo.	CM avanzado con RH positivo en mujeres postmenopáusicas.
Exemestano (Aromasin®)	Inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa estructuralmente relacionado con el sustrato natural androstenodiona.  En las mujeres postmenopáusicas la principal fuente de estrógenos proviene de la transformación de los andrógenos en estrógenos por la enzima aromatasa. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del CM hormono-dependiente en mujeres postmenopáusicas.	CM invasivo en estadios iniciales con receptor estrogénico positivo y tras 2 a 3 años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno en adyuvancia y en postmenopáusicas.  CM avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con antiestrógenos.
Análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)	Goserelina (Zoladex®)	Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los cuales se conocen también como agonistas de LHRH.
Progestágenos	Megestrol y medroxiprogesterona (Megefren®)	Supresión de la LH por inhibición de la función hipofisaria.
		Síndrome de caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada. Tratamiento paliativo del cáncer avanzado de mama o endometrio.

Tabla 7. Resumen de las terapias hormonales actualmente comercializados específicas para cáncer de mama.

#### 1.2.4.6. Terapias dirigidas

Como ya se ha mencionado en el apartado del tratamiento del cáncer, las terapias dirigidas son mucho más selectivas, más eficaces y menos tóxicas. En los últimos años se han desarrollado muchas terapias anti-diana para tratar el CM que han demostrado ser muy eficaces y que al estar aprobadas y comercializadas se pueden utilizar en la práctica clínica.

Dentro de las terapias dirigidas específicas para CM podemos referenciar diferentes grupos según su mecanismo de acción:

##### - Inhibidores de mTOR

A modo de resumen, la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) juega un papel crucial en el crecimiento, proliferación y supervivencia celular. Esta vía de señalización se activa cuando las moléculas de señalización circulantes se unen a sus receptores de membrana y se encuentra hiperactivada en muchos tipos de tumores (Pinzón et al., 2009).

Una de las bifurcaciones que puede seguir esta vía de señalización es hacia AKT y mTOR (Figura 27), proteínas responsables de su activación por fosforilación, terminando así la cadena de señalización responsable del metabolismo, crecimiento y proliferación celular.

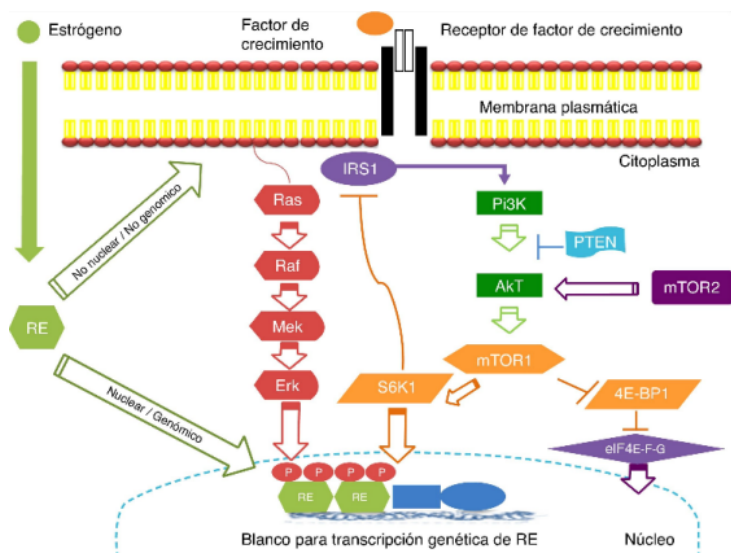


Figura 27. Vía de señalización PI3K-Akt-mTor (González Espinoza et al., 2015).

Everolimus (Afinitor®) es, por tanto, un inhibidor selectivo de mTOR que reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), potencia los procesos angiogénicos del tumor, influyendo directamente en la inhibición del crecimiento y la

proliferación de células tumorales, endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociadas a la pared vascular (Rodríguez, 2011).

Este fármaco está indicado en el tratamiento del CM avanzado, con receptor hormonal positivo, HER-2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

- Inhibidores de ciclinas

Los inhibidores de ciclina también se mencionaron en el apartado del tratamiento del cáncer. Actúan inhibiendo el crecimiento y proliferación celular a nivel del ciclo celular. Dentro de este grupo destacamos palbociclib (Ibrance®) que es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6 (Turner et al., 2015).

Palbociclib está indicado para el tratamiento del CMM o localmente avanzado, RH positivo y HER-2 negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasa o en combinación con fulvestrant, en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre- o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la LHRH.

**Tratamientos según el estado clínico**

A modo de guía y siguiendo la clasificación clásica, analizaremos el tratamiento del CM en estadios aunque en la actualidad cada vez toma más importancia el subtipo del CM (luminal A, luminal B, HER-2 o triple negativo) para plantear el tratamiento, ya que el pronóstico de estos tumores es muy diferente independientemente del estadio, así como su respuesta a los tratamientos, tal y como se muestra en las tablas 8, 9 y 10.

<b>ESTADÍOS I, II, IIIA y IIIC OPERABLE</b>
Cirugía conservadora o mastectomía con ganglio centinela o linfadenectomía si es necesaria.
Quimioterapia adyuvante si los factores de riesgo lo aconsejan. Los esquemas más comunes incluyen antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina) y taxanos (paclitaxel o docetaxel).
Radioterapia adyuvante siempre que se haga cirugía conservadora o las características del tumor así lo aconsejen.
Hormonoterapia adyuvante si el tumor tenía RH positivos.
Premenopáusica: se prescribe tamoxifeno.

<p>Postmenopáusicas: se prescriben los inhibidores de la aromatasa. Habitualmente el tratamiento dura entre 5 y 10 años y es oral.</p>
<p>Trastuzumab adyuvante durante 1 año si el tumor era HER-2 positivo. El trastuzumab se inicia con la quimioterapia con taxanos, se puede administrar a la vez que la radioterapia y durante la hormonoterapia.</p>

Tabla 8. Esquema de tratamiento en los estadios I, II, IIIA Y IIIC operable.

<p><b>ESTADÍOS IIIB y IIIC NO OPERABLE</b></p>
<p>Quimioterapia con intención neoadyuvante. Se pautan 6 meses de tratamiento con quimioterapia y posteriormente se plantea la cirugía.</p>
<p>Radioterapia tras la cirugía.</p>
<p>Hormonoterapia si se trata de un tumor con receptores positivos.</p>
<p>Trastuzumab tanto neoadyuvante como adyuvante si el tumor era HER-2 positivo.</p>

Tabla 9. Esquema de tratamiento en los estadios IIIB Y IIIC no operable.

<p><b>ESTADÍO IV</b></p>	
<p>En el estadio IV el tumor se ha extendido fuera de la mama. Puede detectarse durante el seguimiento de un CM ya diagnosticado limitado, o puede aparecer de inicio.</p> <p>Cuando el CM se extiende a otros órganos, las posibilidades de curación son prácticamente nulas y el objetivo del tratamiento es prolongar lo máximo posible la supervivencia libre de progresión, pero especialmente, paliar y tratar los síntomas.</p> <p>El tratamiento más importante en este estadio es el tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y terapias dirigidas) y la elección de uno u otro depende tanto de factores que afectan al tumor como a características de la paciente.</p>	
<p>1.- Quimioterapia</p>	<p>Tiene el problema de que es un tratamiento poco específico: antraciclinas, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, cisplatino y eribulina.</p> <p>La decisión sobre que fármaco o combinación de fármacos se va a utilizar dependerá de varios factores: si se ha utilizado o no previamente quimioterapia y cuánto tiempo ha transcurrido desde entonces, si la paciente padece alguna enfermedad que limite el uso de algún fármaco por sus efectos secundarios, de la edad de la paciente, de su estado general puesto que hay tratamientos más o menos agresivos, o de si la afectación por el tumor está produciendo</p>

	muchos síntomas y se necesita una rápida actuación del tratamiento.
2.- Hormonoterapia	<p>En pacientes con RH positivos.</p> <p>Se considera su uso cuando la enfermedad está limitada a los huesos, pero también cuando hay afectación de órganos como el hígado o el pulmón.</p> <p>Con respecto al tipo de tratamiento hormonal, es importante saber si la mujer es o no postmenopáusica y si ha recibido tratamiento hormonal previo (por ejemplo, como tratamiento adyuvante).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujeres premenopáusicas: consiste en bloquear los ovarios con tratamiento médico, quirúrgico o con radioterapia, para conseguir que la función ovárica sea postmenopáusica y poder tratar a la paciente como tal.</li> <li>- Mujeres postmenopáusicas: el tratamiento hormonal se basa en el uso de inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol y exemestano).</li> <li>- Mujeres postmenopáusicas que progresan al tratamiento con inhibidores de aromatasa pueden utilizar de nuevo exemestano con everolimus (terapia dirigida).</li> </ul>
3.- Terapias dirigidas	<p>Las que se podrían utilizar son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Everolimus (inhibidor selectivo de mTOR).</li> <li>- Palbociclib (inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas) en combinación con un inhibidor de la aromatasa y en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.</li> <li>- Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib y TDM1 (fármacos anti-HER-2).</li> </ul>
4.- Tratamiento de soporte con bifosfonatos	<p>Estos fármacos se utilizan no solo para disminuir el dolor producido por la afectación de los huesos, sino también para disminuir las complicaciones óseas como las fracturas y la elevación de los niveles de calcio en sangre. Los más utilizados son zolendronato y denosumab.</p>

Tabla 10. Esquema de tratamiento en el estadio IV.

### 1.3. CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO Y AVANZADO

#### 1.3.1. Conceptos generales

A modo de introducción, es importante recordar que la próstata es una glándula que pertenece al sistema reproductor masculino localizada justo debajo de la vejiga y delante del recto. Su tamaño es como el de una nuez y rodea una parte de la uretra. La glándula prostática produce un fluido que forma parte del semen (González del Alba, 2015).

El cáncer de próstata (CP) es una enfermedad que se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada y que se produce por la mutación de algunas células prostáticas que comienzan a multiplicarse descontroladamente. Estas también podrían propagarse desde la próstata a otras partes del cuerpo, especialmente los huesos y los ganglios linfáticos. Además, a medida que los hombres envejecen, la próstata se puede hacer más grande y bloquear la uretra o la vejiga. A esta situación se conoce con el nombre de hiperplasia prostática benigna y, a menudo, precisa de la cirugía para superarlo. Los síntomas de la hiperplasia prostática benigna o de otros problemas que afectan a la glándula pueden ser similares a los síntomas del CP (González del Alba, 2015).

Para conocer las características de cada tumor es importante conocer el sistema de gradación o estadificación utilizado para próstata. Este es el Índice de Gleason que diferencia distintos patrones celulares otorgándoles una puntuación entre 1 y 5 (de células normales a muy indiferenciadas). En los resultados siempre se utilizan dos números siendo el primero de ellos el patrón predominante y el segundo el patrón que le sigue en frecuencia. Por tanto, el Gleason mínimo es 2 (1+1) y el máximo es 10 (5+5) (Johnson, 2013).

Para describir el estadio del cáncer de próstata también se utiliza la clasificación TNM que combina los mismos aspectos que para otros tumores, como es el caso del CM. Estos tres aspectos son: grado de confinamiento del tumor primario (T), afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y presencia o no de metástasis (M) (ACS, 2013).

#### **Considerando el tumor primario (T), los niveles son:**

- TX: Tumor primario no evaluable.
- T0: No hay prueba de tumor primario.
- T1: Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes.
  - T1a: Descubrimiento histológico incidental del tumor en  $\leq 5\%$  del tejido resecado.
  - T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en  $> 5\%$  del tejido resecado.

- T1c: Tumor identificado por biopsia con aguja (por ejemplo, a causa de un antígeno prostático específico [PSA] elevado).
- T2: Tumor confinado dentro de la próstata.
  - T2a: El tumor afecta a  $\leq 50\%$  de un lóbulo o menos.
  - T2b: El tumor afecta  $> 50\%$  de un lóbulo, pero no ambos lóbulos.
  - T2c: El tumor afecta ambos lóbulos.
- T3: El tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
  - T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
  - T3b: El tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es).
- T4: El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores o la pared de la pelvis.

**La afectación de los ganglios linfáticos regionales (N)** se refiere fundamentalmente a los de la pelvis, esencialmente aquellos presentes debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Se establecen los siguientes niveles:

- NX: Ganglios linfáticos regionales no evaluados.
- N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional.
- N1: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regional(es).

**Con relación a la presencia de metástasis distales (M)**, los niveles son:

- MX: Metástasis distal que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna).
- M0: No hay metástasis distales.
- M1: Metástasis distales en:
  - M1a: Ganglio(s) linfático(s) no regional(es).
  - M1b: Hueso(s).
  - M1c: Otro(s) sitio(s) con enfermedad ósea o sin ésta.

Por tanto, el CP se clasifica según el estadio clínico, distinguiéndose los siguientes niveles (Figura 28):

- I. Bajo riesgo: T1a-c o T2a, N0, M0; además niveles séricos de PSA  $< 10$  ng/ml e índice de Gleason  $< 6$ .
- II. Tumor localizado: Cuando no existe extensión fuera de la cápsula prostática ni afectación de ganglios linfáticos, ni metástasis. Se encuentra entonces en las primeras fases, cuando el tumor está limitado a la próstata y generalmente transcurre sin síntomas. Puede

ser totalmente asintomático o acompañarse de síntomas obstructivos leves atribuibles a una hiperplasia benigna (disminución del calibre o interrupción de la orina; aumento de la frecuencia de la micción, sobre todo nocturna; dificultad para orinar o escozor durante la micción). Dentro de este grupo puede ser:

Tumor localizado de riesgo moderado:

- T1a-c N0 M0; PSA < 20 y Gleason 7
- T1a-c N0 M0; PSA > 10 y < 20; y Gleason < 6
- T2a-b N0 M0; PSA < 20 y Gleason < 7

Tumor localizado de riesgo elevado:

- T2c N0 M0; cualquier PSA y cualquier Gleason
- T1-2 N0 M0; PSA > 20 y cualquier Gleason
- T1-2 N0 M0; cualquier PSA y Gleason > 8

- III. Tumor localmente avanzado: Cuando hay extensión extracapsular o a las vesículas seminales, pero sin afectación linfática o metastásica: T3, N0, M0, con independencia de los valores de PSA y de Gleason. Se acompañan de síntomas obstructivos claros, además puede haber hematuria (sangre en orina) o signos de infección (estos dos últimos son poco frecuentes).

- IV. Cáncer diseminado: Cuando existe invasión linfática y/o metástasis o cuando el tumor invade estructuras adyacentes, con independencia de los valores de PSA y de Gleason: T4. Puede aparecer edema o hinchazón de piernas (debido al crecimiento de ganglios linfáticos regionales), dolores óseos (por extensión tumoral al hueso), debilidad o pérdida de fuerza en piernas (compresión de la médula espinal) y síntomas generales como anorexia, pérdida de peso o caquexia (ACS, 2013).

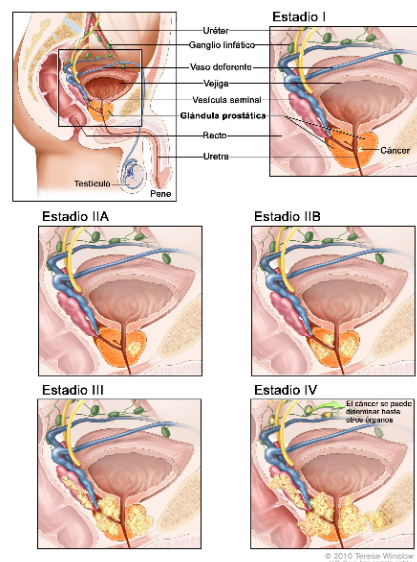


Figura 28. Diferentes estadios del cáncer de próstata (Winslow, 2010).

Entre los pacientes diagnosticados de CP, aproximadamente un 15-20% están ya en fase avanzada, es decir, el tumor se ha extendido más allá de la próstata invadiendo órganos vecinos por continuidad (T3, T4) o bien afecta a los ganglios linfáticos regionales (estadio III) e incluso invade otros órganos a distancia (CP metastásico o estadio IV) (ACS, 2013).

Por otro lado, los pacientes que en una fase inicial presentan tumores localizados, pueden presentar recurrencia o recaída de su enfermedad, tratándose entonces también de una enfermedad avanzada.

### 1.3.2. Epidemiología del cáncer de próstata

A nivel mundial, el CP es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado después del cáncer de pulmón.

En Europa, la incidencia del CP ha aumentado desde los años 90 aproximadamente un 7% al año, siendo el cáncer más diagnosticado en 2012 en hombres (más de 400.000 casos nuevos).

Algo similar se observa en España donde las tasas estimadas, a partir de los registros de base poblacional, se incrementan (1,3% anual en el periodo 1975-1990 y 7,3% anual en el periodo 1990-2004) y en 2012, con 27.853 casos nuevos diagnosticados, se convierte en el cáncer más frecuente en hombres (González del Alba, 2015), tal y como se puede observar en las figuras que se presentan a continuación (Figuras 29 y 30).

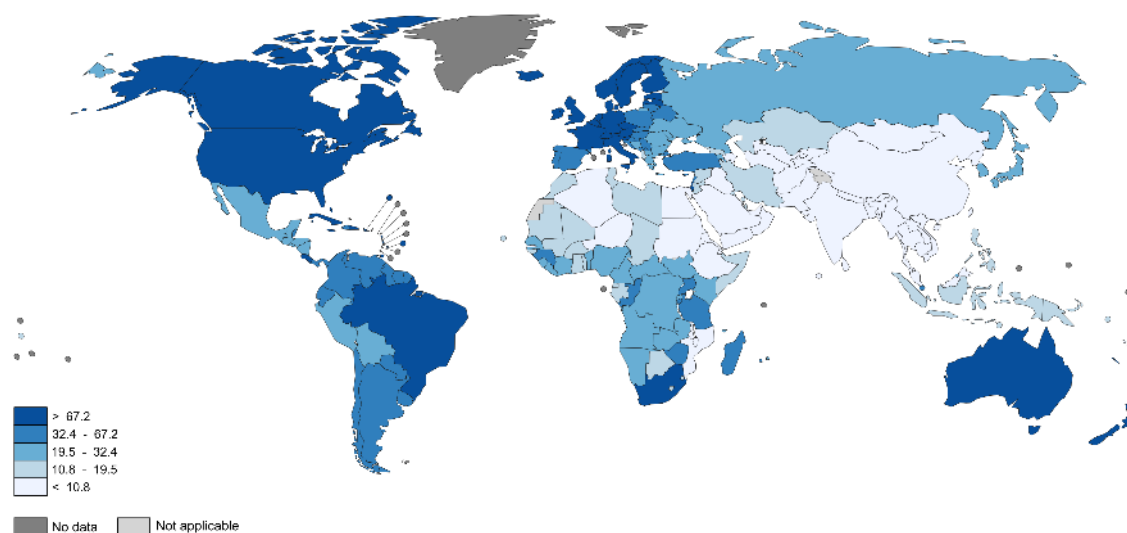


Figura 29. Tasas de incidencia de cáncer de próstata a nivel mundial (Ferlay et al., 2013b).

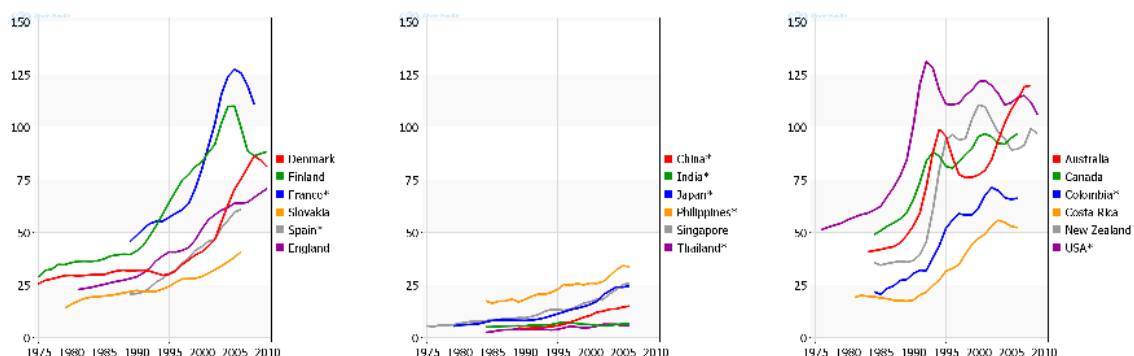


Figura 30: Tasas de incidencia de cáncer de próstata en diferentes países (Ferlay et al., 2013b).

El CP ocupa la quinta causa de muerte por cáncer en varones representando el 6,6% del total de defunciones (Cayuela et al., 2015).

En España, la mortalidad por CP experimentó un ligero aumento en el periodo 1951-1970; desde entonces hasta mediados de los 80 la mortalidad se estabilizó y continuó estable hasta mediados de los 90, cuando comenzó a descender tanto en el ámbito nacional como en las comunidades autónomas tal y como se demuestra en las figuras que se muestran a continuación (Figuras 31 y 32).

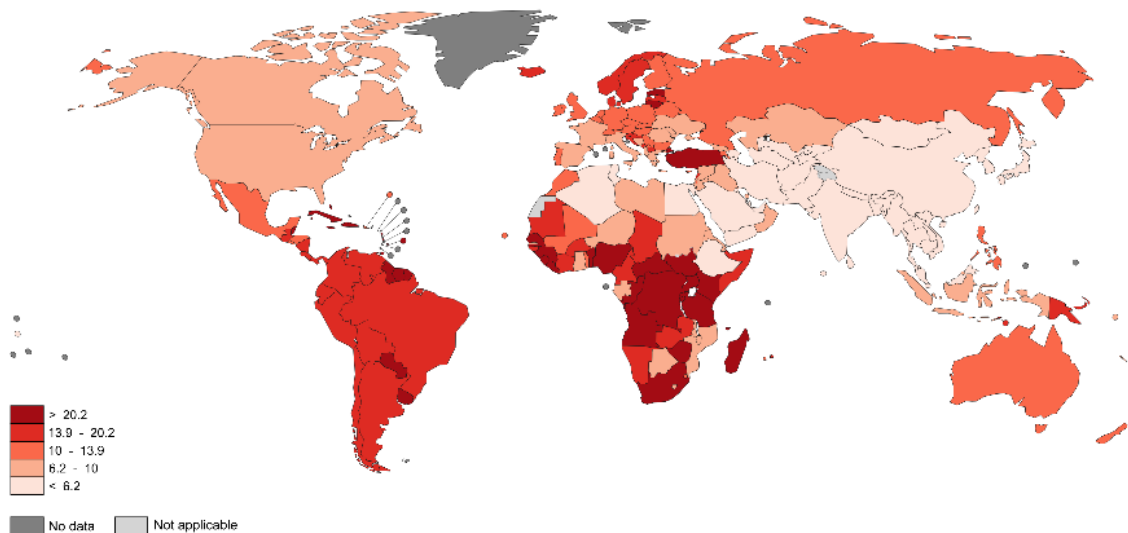


Figura 31: Tasas de mortalidad por cáncer de próstata a nivel mundial (Ferlay et al., 2013b).

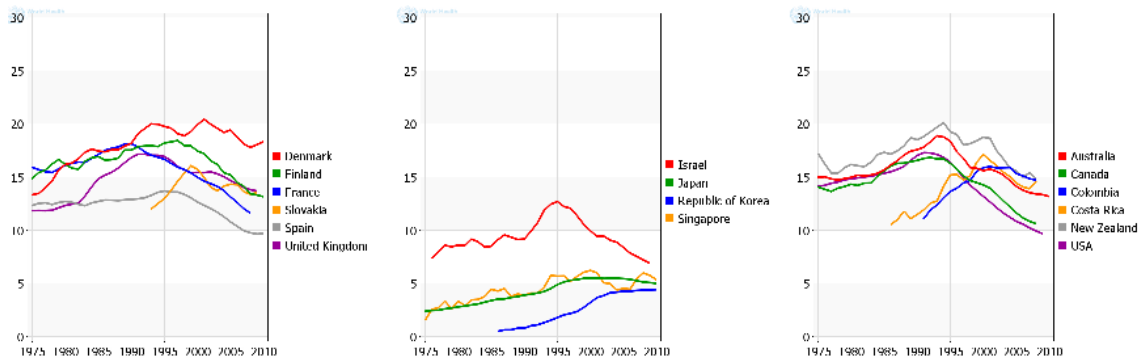


Figura 32: Tasas de mortalidad por cáncer de próstata por países (Ferlay et al., 2013b).

### Etiología del cáncer de próstata

Los factores de riesgo que predisponen a padecer CP se podrían resumir en:

**Edad:** principal factor de riesgo. Empieza a aumentar a partir de los 50 años en hombres de raza blanca y a partir de los 40 en hombres de raza negra o con historia familiar (padre o hermano) de CP. Hay que tener en cuenta que casi dos de cada tres casos de CP se detectan en varones mayores de 65 años.

**Dieta:** recientes estudios sugieren que el consumo elevado de grasas animales y carnes rojas puede aumentar el riesgo de padecer CP. Por otra parte, los suplementos de vitamina E y selenio, y el consumo elevado de licopenos, podría tener un efecto protector según se desprende de algunos estudios.

**Obesidad:** hasta el momento no se ha podido demostrar que la obesidad esté asociada con un mayor riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.

**Raza:** no solo es más frecuente en hombres de raza negra, sino que también tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados en una etapa avanzada y tienen más del doble de probabilidad de morir de CP, en comparación con los hombres blancos. La raza asiática es la que presenta la tasa más baja de padecer esta enfermedad.

**Ejercicio:** al igual que ocurre con la obesidad, no se ha podido demostrar que exista una relación entre el ejercicio y la reducción del riesgo de CP.

**Historia familiar:** este factor tiene una gran influencia. Los hombres que tienen un familiar como padre o hermano diagnosticado de CP grado I, tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad. Incluso, se han descubierto genes implicados en una mayor susceptibilidad al desarrollo de un CP.

**Infección e inflamación de la próstata:** algunos estudios han sugerido que la inflamación de la glándula prostática o prostatitis puede estar asociada a un mayor riesgo de padecer CP, aunque parecen existir algunas contradicciones.

Además de los citados, hay otros factores que también se pueden considerar de riesgo como por ejemplo, la exposición a contaminantes ambientales (químicos, radiológicos, etc.). Recientemente, se ha relacionado el CP con una escasa actividad sexual, el tabaquismo o el consumo excesivo de alcohol (González del Alba, 2015; Heidenreich et al., 2013).

### 1.3.3. Evolución y diagnóstico del cáncer de próstata

La supervivencia del CP sin tratamiento depende claramente de los siguientes factores: edad al diagnóstico, estado general de salud, grado tumoral y estadio al diagnóstico.

Entre los pacientes no tratados que padecen CP localizado, los que tienen una baja puntuación de Gleason (2-4) tienen muy bajo riesgo de morir de la enfermedad en los próximos 15 años, independientemente de la edad del paciente en el momento del diagnóstico; sin embargo, los que tienen un tumor indiferenciado con Gleason 8-10, tienen una altísima probabilidad de morir del cáncer frente a otras causas, aunque el diagnóstico sea en edades avanzadas.

El proceso que se emplea para definir si el cáncer se ha extendido dentro de la próstata o a otras partes del organismo se llama estadificación y es clave en la evolución del paciente con CP. Es importante conocer el estadio o etapa de la enfermedad con el fin de planificar el tratamiento.

#### **Métodos diagnósticos**

Para determinar el estadio en que se encuentra el CP se emplean los siguientes procedimientos:

Examen físico y antecedentes: para revisar el estado general de salud e identificar cualquier signo de enfermedad. También se toman datos sobre los hábitos de salud del paciente, así como los antecedentes de enfermedades y los tratamientos aplicados en cada caso.

Gammagrafía ósea o exploración ósea con isótopos: técnica para determinar la presencia de células que se dividen rápidamente en el hueso como las cancerosas.

Tomografía axial computarizada (TAC): Permite diferenciar órganos y tejidos. Otro de los usos del TAC es descartar la extensión del tumor a los ganglios linfáticos o a otros órganos, ya sea por continuidad (local) o a distancia (metastásico).

Resonancia magnética nuclear (RMN): Es útil en la evaluación de la extensión del tumor dentro de la pelvis y también en caso de metástasis óseas en columna vertebral para descartar afectación de las raíces nerviosas y de la médula espinal.

Tacto rectal: consiste en un examen del recto mediante el cual el médico palpa la próstata a través de la pared rectal en busca de nódulos o áreas anormales. En ocasiones es útil para detectar tumores malignos en pacientes con niveles normales de PSA.

Determinación de los niveles de PSA: prueba de laboratorio que determina las concentraciones de este marcador en sangre. El PSA es producido específicamente por la próstata y, en casos de cáncer de la misma, se suele encontrar en mayor cantidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los niveles de PSA también pueden estar elevados en casos de infección o de inflamación de la próstata, como en la hiperplasia prostática benigna.

Ecografía transrectal: técnica que consiste en insertar en el recto una sonda para examinar la próstata. Este procedimiento no se usa como prueba de detección precoz del CP, ya que a menudo no muestra el cáncer precoz o incipiente. Se usa con mayor frecuencia durante la biopsia prostática, que se describe a continuación, para guiar las agujas de la biopsia al área sospechosa de la próstata.

Biopsia: extracción de células para poder ser observadas, comprobar si existen células cancerosas y determinar además el índice de Gleason. También se usa para diagnosticar el CP. Generalmente este procedimiento se realiza mediante la ecografía transrectal con el fin de ayudar a encontrar el sitio donde se deben tomar las muestras de tejido.

A pesar de disponer de toda esta información y de la alta incidencia de este tipo de cáncer, todavía existe cierta controversia sobre cuál es la forma más apropiada de evaluación para poder clasificar el CP en los diferentes estadios. También existe controversia en cuanto a la interpretación de los exámenes de detección, así como sobre el tratamiento óptimo para cada estadio de la enfermedad.

No se dispone aún de suficientes datos como para demostrar que el cribado sistemático del CP, por medio del tacto rectal y de la determinación del PSA, reduzca la mortalidad. Pero sí se ha demostrado y se sabe que estos métodos de cribado son capaces de detectar algunos cánceres que en condiciones normales no se hubieran detectado. Este hecho podría conducir a un sobretratamiento de la enfermedad por medio de cirugía y/o radioterapia, del que pueden derivar graves secuelas como la disfunción eréctil y la incontinencia urinaria, entre otras (Carter et al., 2008; Thompson et al., 2004).

#### 1.3.4. Aspectos generales del tratamiento en pacientes con cáncer de próstata

Hasta la fecha no existe ningún estudio comparativo directo entre todas las opciones para el tratamiento del CP:

##### 1.3.4.1. Observación vigilada

1.3.4.2. Cirugía: Prostatectomía radical (PR)

1.3.4.3. Radioterapia (RT)

1.3.4.4. Crioterapia

Y tratamiento con antineoplásicos como:

1.3.4.5. Tratamiento hormonal: supresión androgénica

1.3.4.6. Quimioterapia

1.3.4.7. Inmunoterapia

1.3.4.8. Otros tratamientos

En general los pacientes jóvenes son sometidos a cirugía y en los más mayores se recomienda RT u observación.

1.3.4.1. Observación vigilada

Es una opción válida de tratamiento que se tiene en cuenta en ciertos casos como en pacientes con una esperanza de vida limitada debido a la edad o a enfermedades asociadas. También se valora en caso de tumores pequeños, con baja puntuación de Gleason y lento aumento de los niveles de PSA. Por el contrario, esta opción no se contempla en pacientes jóvenes, con tumores grandes, Gleason alto, en los que el crecimiento tumoral es rápido y por lo tanto tienen una elevada probabilidad de morir a causa del CP.

En caso de elegir esta opción, hay que llevar a cabo un seguimiento y monitorización periódica de los niveles de PSA. Aproximadamente el 50% de los pacientes que están en observación pasan a recibir tratamiento dentro de los tres primeros años, ya sea por progresión de la enfermedad o por la ansiedad que provoca estar sin tratamiento (González del Alba, 2015).

1.3.4.2. Cirugía: PR

Consiste en extraer completamente la glándula prostática además del tejido que la rodea incluyendo las vesículas seminales, bien por vía perineal o por vía retropúbica.

Los pacientes que se seleccionan para cirugía con cáncer localizado de bajo grado, tienen 80-85% de probabilidad de permanecer libres de la enfermedad y no progresar 15 años después de someterse a la cirugía.

Sin embargo, la PR también presenta inconvenientes como puede ser la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil o impotencia, aunque se ha comprobado que, en la mayoría de los casos, estos síntomas aparecen inmediatamente después de la cirugía y mejoran

transcurrido algún tiempo. La probabilidad de sufrir estos inconvenientes es más alta cuanto mayor edad tiene el paciente.

#### 1.3.4.3. Radioterapia

El CP se trata principalmente con RT externa. Para llevar a cabo este tipo de tratamiento se utiliza un acelerador lineal que dirige la radiación directamente a la pelvis del paciente. No es necesaria hospitalización. Como ya se ha comentado, los pacientes jóvenes sin enfermedades concomitantes se tratan de entrada con cirugía.

Los pacientes tratados con RT presentan en general estadios más avanzados de lo que se supone en la evaluación previa. Sin embargo, podemos decir que en tumores localizados de bajo grado, los resultados obtenidos con cirugía y con RT externa son equivalentes, con tasas de control de la enfermedad a los 5 años del 80%. Estudios con seguimiento a largo plazo demuestran que tanto en tumores de bajo como de alto riesgo, los resultados son equivalentes sólo cuando se utilizan altas dosis de RT.

Las complicaciones que puede presentar la RT son debidas a la pequeña cantidad de radiación que reciben los tejidos sanos cercanos al tumor, como vejiga y recto, sobre todo, aunque es cierto que con los nuevos avances tecnológicos se han ido minimizando cada vez más. Estas complicaciones se pueden resumir en: aumento de la frecuencia miccional y sensación de urgencia miccional, dolor al orinar, impotencia (más frecuente a medida que transcurre tiempo desde la RT) y problemas intestinales como diarrea, dolor y sangrado (siendo los dos últimos secundarios a la inflamación producida en el recto denominada proctitis) (González del Alba, 2015).

Con el objetivo de disminuir y paliar los efectos secundarios de la RT externa clásica, se han ido mejorando las técnicas de irradiación, existiendo hoy en día nuevas formas de administración, aunque no están disponibles en todos los hospitales o centros:

1. RT conformada o tridimensional (RTC-3D): se ha convertido en tratamiento estándar tras la publicación de numerosos estudios clínicos, ya que utiliza computadoras especiales para determinar con precisión la ubicación del tumor. Los rayos de la radiación son configurados y se dirigen al tumor desde diferentes direcciones, lo que hace menos probable que se dañen los tejidos normales.

2. RT de intensidad modulada (IMRT): Además de configurar los rayos y dirigirlos a la próstata desde varios ángulos (como la RTC-3D), se puede ajustar su intensidad con el fin de limitar las dosis que llegan a los tejidos normales adyacentes. Permite por tanto variar la dosis de RT y su intensidad, alcanzando dosis más elevadas, pero de baja toxicidad. Disminuye los efectos secundarios y facilita el tratamiento cuando hay que incluir los ganglios linfáticos pélvicos en el campo. Esta técnica tampoco está disponible en todos los centros por su elevado coste.

3. Braquiterapia o RT de implantación intersticial: consiste en administrar una fuente radiactiva dentro de la próstata guiada por ecografía. La ventaja de esta técnica es que se realiza en poco tiempo y precisa de corta estancia hospitalaria. La bibliografía publicada parece indicar que es un tratamiento óptimo, pero sólo para pacientes con tumores de bajo riesgo, porque hasta la fecha, en tumores de riesgo intermedio y alto, los resultados son mejores con RT externa sola que con braquiterapia sola. Sin embargo, se está evaluando la aplicación de RT externa y una sobredosis adicional de braquiterapia, con resultados prometedores para tumores de alto riesgo.

También se han descrito complicaciones por administración de braquiterapia. Esta técnica ocasiona un síndrome urinario agudo de corta duración provocado por la inflamación de la próstata, que incluso puede provocar retención aguda de orina. También provoca incontinencia, aunque menos que la RT externa y menos problemas a nivel del recto. El riesgo de impotencia es similar al de los otros tratamientos (D'Amico et al., 2011).

4. Radioterapia guiada por la imagen (IGRT): permite también la administración de dosis más altas de radioterapia externa mediante la utilización de técnicas de imagen avanzada como la RM con espectroscopia. Es una técnica novedosa que está en la actualidad desarrollándose en algunos centros.

#### 1.3.4.4. Crioterapia

Es un tratamiento local que consigue la destrucción de las células tumorales mediante aplicación de congelación en la glándula prostática. Siempre se aplica con anestesia local en quirófano y aunque los resultados son prometedores, por el momento, no hay datos disponibles a largo plazo. Puede ser útil en caso de reaparición del tumor tras RT o cirugía previa.

#### 1.3.4.5. Tratamiento hormonal: supresión androgénica

La próstata es un órgano cuyo crecimiento depende del nivel de hormonas masculinas denominadas andrógenos, siendo la más importante la testosterona. La supresión o privación de estos andrógenos tiene como objetivo disminuir al máximo los niveles de testosterona en el organismo, observando la disminución del tamaño, no solo de la próstata normal sino de la tumoral.

En distintos estudios se ha comprobado que añadir tratamiento hormonal después del tratamiento local, ya sea cirugía o RT, mejora los resultados en pacientes de riesgo intermedio y alto. No ocurre lo mismo en pacientes de bajo riesgo.

La duración del tratamiento es controvertida, normalmente se inicia uno o dos meses antes de la cirugía o RT y se prolonga hasta seis meses (casos de riesgo intermedio) o hasta dos años (alto riesgo), según los datos de que se dispone actualmente.

Dentro de este grupo de fármacos se pueden diferenciar dos mecanismos de acción:

- Fármacos que actúan sobre la hormona reguladora de la cantidad de andrógenos producida por los testículos (hormona liberadora de hormona luteinizante [LHRH]): goserelina (Zoladex®), triptorelina (Decapeptyl®), buserelina (Suprefact®), leuprorelina (Procrin®, Eligard®). Todos ellos se administran por vía subcutánea (Aus et al., 2005a).
- Fármacos denominados antiandrógenos que actúan sobre los receptores de andrógenos: los más utilizados son flutamida (Edigen®), bicalutamida (Casodex®), enzalutamida (Xtandi®) y nilutamida (Nilandrón®). Este último todavía no está comercializado en España. Es un tipo de antiandrógeno que se une a receptores de andrógenos localizados en algunas células de CP, e impide que los andrógenos se unan a los receptores bloqueando su capacidad de desarrollo de células cancerosas en la próstata. Para estos fármacos también se han descrito efectos secundarios como disminución del deseo sexual, impotencia, sofocos, crecimiento del tejido mamario que puede ser doloroso, debilidad muscular, pérdida de masa ósea con riesgo aumentado de fracturas y un mayor riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad coronaria (Aus et al., 2005b).

### **Nuevos fármacos hormonales**

El acetato de abiraterona, es un fármaco de administración oral que impide la síntesis de andrógenos tanto a nivel de los testículos, como de la glándula suprarrenal, o del propio tumor de próstata, y ha sido ampliamente investigado en el tratamiento del CP en diferentes estadios.

En España, la abiraterona (Zytiga®) en combinación con prednisona está indicada y comercializada para el tratamiento del CP resistente a castración, metastásico, de pacientes que han progresado al tratamiento con docetaxel y de pacientes que no han recibido quimioterapia previa, siempre que sean asintomáticos o con poco dolor.

A continuación, se resume el mecanismo de acción y la indicación de cada uno de los fármacos anteriormente citados (Tabla 11):

TIPO DE TRATAMIENTO	MOLÉCULA	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIÓN
Actúan sobre LHRH (regula la cantidad de andrógenos producida por los testículos)	Goserelina (Zoladex®)	Inhibe la secreción de la hormona luteinizante hipofisaria originando una reducción de las concentraciones de testosterona sérica en varones.	CP avanzado cuando el tratamiento hormonal está indicado.
	Triptorelina (Decapeptyl®)	Incrementa los niveles de LH y FSH en sangre aumentando los niveles iniciales de testosterona.	CP localmente avanzado o con metástasis.
	Buserelina (Suprefact®)	Análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas natural (gonadorrelina; GnRH, LHRH), con una marcada actividad biológica.	CP localmente avanzado o con metástasis.
	Leuprorelina (Procrin®, Eligard®)	Agonista de la hormona GnRH, administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas.	CP avanzado. CP localizado de alto riesgo y localmente avanzado, hormonodependiente, en combinación con radioterapia.
Antiandrógenos (actúan sobre los receptores de andrógenos)	Flutamida (Edigen®)	Antiandrógeno no esteroideo oral. Ejerce su acción por inhibición de la captación de andrógenos y/o de la unión de éstos al núcleo de los tejidos diana.	CP avanzado en el que esté indicada la supresión de los efectos de la testosterona.
	Bicalutamida (Casodex®)	Antiandrógeno no esteroideo que se une a receptores androgénicos e inhibe el estímulo androgénico, causando la regresión del tumor prostático.	CP avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica. CP localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad.
	Enzalutamida (Xtandi®)	Inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos impidiendo de manera competitiva la unión de los andrógenos a sus receptores.	CP metastásico resistente a la castración en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos. CP metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

Tabla 11. Fármacos utilizados para el tratamiento hormonal en carcinoma de próstata.

#### 1.3.4.6. Quimioterapia

Aproximadamente un 15-20% de los pacientes con CP se presentan en el momento del diagnóstico en fase avanzada, es decir, el tumor se ha extendido más allá de la glándula invadiendo órganos vecinos por continuidad (CP localmente avanzado que corresponde a tumores T3, T4 de la clasificación TNM), o bien afecta a los ganglios linfáticos regionales (estadío III) e incluso invade otros órganos a distancia (CP metastásico o estadío IV).

Por otro lado, los pacientes que en una fase inicial presentan tumores localizados, pueden presentar recurrencia o recaída de su enfermedad, tratándose entonces también de una enfermedad avanzada.

Además, la mayoría de los pacientes con CP metastásico tratados con hormonoterapia, experimentan al cabo de una media de unos dos años, una progresión tumoral con elevación de las cifras de PSA plasmático. Este estado se denomina de hormonorresistencia.

Uno de los motivos de aparición de resistencia al tratamiento hormonal es la mutación del receptor de andrógenos. Debido a estas mutaciones, los antiandrógenos dejan de ser antagonistas del receptor para convertirse en agonistas. Por ello, en pacientes tratados con bloqueo androgénico completo, lo primero que hay que hacer al diagnosticarse la hormonorresistencia del tumor, es la suspensión del antiandrógeno.

De esta forma, el efecto se manifiesta rápidamente; los niveles de PSA descienden al menos un 50% en uno de cada cinco casos y la misma proporción está libre de progresión durante 12 meses o más; la mediana de sobrevida tras suspender el antiandrógeno se aproxima a los dos años, e incluso en los casos sin evidencia radiológica de metástasis, la mediana de sobrevida sobrepasa los tres años.

La quimioterapia ya se mostró efectiva en los años 90 como tratamiento paliativo del CP. Las diversas combinaciones de fármacos citotóxicos estudiadas conseguían una respuesta biológica (reducción del PSA) en más del 50% de los pacientes, con una duración de la respuesta de alrededor de 6 meses (Zhong et al., 2013).

La combinación docetaxel-prednisona ha sido considerada hasta hoy en día tratamiento estándar del CP resistente a castración.

Un estudio publicado en 2010 demostró que un nuevo agente quimioterápico del grupo de los taxanos llamado cabazitaxel, combinado con prednisona, consigue una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global frente al esquema clásico de mitoxantrone-prednisona (15,1 vs 12,7 meses). Ante estos resultados, este fue el primer fármaco que se aprobó en España para la indicación de tratamiento del CP resistente a castración que progresa a quimioterapia con docetaxel (Bono et al., 2010).

Existen agentes quimioterápicos más clásicos que han demostrado beneficio clínico y descensos de PSA en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, pero que

actualmente no pueden ser considerados tratamientos estándar: estramustina, ciclofosfamida, carboplatino (Bono et al., 2010).

#### 1.3.4.7. Inmunoterapia

A diferencia de las vacunas preventivas que refuerzan el sistema inmunológico para ayudar a proteger de la enfermedad, se han desarrollado vacunas que imponen al sistema inmune que combata la enfermedad cuando ya está presente en el organismo. Esta vacuna, llamada inmunoterapia celular autóloga, se produce extrayendo glóbulos blancos de la sangre del paciente para exponerlos a una proteína de las células cancerosas de próstata y a una molécula estimulante. Posteriormente, se administra la vacuna al paciente (en tres dosis durante un mes). Con este proceso se prepara a los glóbulos blancos para que sean capaces de estimular al sistema inmunológico del paciente y atacar a las células cancerosas una vez son reintroducidos en el organismo.

Sipuleucel® es el nombre de la vacuna aprobada en abril de 2010 en EEUU, una vez comunicados los resultados de un estudio aleatorizado, con 512 pacientes de CP avanzado resistente a la castración, que no mostraban síntomas de la enfermedad.

Otros fármacos dentro del grupo de inmunoterapia están siendo evaluados en pacientes con CP avanzado resistente a castración sin síntomas o con muy pocos síntomas; los resultados hasta la fecha son esperanzadores para este grupo de pacientes.

#### 1.3.4.8. Otros tratamientos

Entre otros tratamientos se pueden destacar los dirigidos al hueso que aumentan la supervivencia y los que mejoran la calidad de vida:

#### **Nuevos agentes dirigidos al hueso que aumentan la supervivencia**

El Radio 223 es un nuevo agente del grupo de los radiofármacos que debe administrarse en el Servicio de Medicina Nuclear. Recientemente, el Rad 223 ha obtenido la indicación en España de tratamiento para el CP resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas, en pacientes que no presentan metástasis viscerales.

#### **Tratamientos que mejoran la calidad de vida**

Existen otras opciones de tratamiento disponibles que mejoran los síntomas asociados a la enfermedad y deben ser aplicados en combinación con los tratamientos específicos del tumor (hormonoterapia y quimioterapia) para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los fármacos contra el dolor o analgésicos (desde aspirina hasta los opioides) son muy eficaces. En cuanto a la posible adicción o dependencia con fármacos opioides casi nunca es un problema si se prescriben adecuadamente en pacientes con dolor de gran intensidad.

Los bisfosfonatos ayudan a aliviar el dolor de huesos en caso de metástasis óseas. Además, estos compuestos ayudan a fortalecer los huesos en pacientes que reciben terapia hormonal, previniendo la osteoporosis y siendo también eficaces en la prevención de complicaciones esqueléticas como dolor, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y necesidad de cirugía o radioterapia sobre el hueso, en pacientes con CP resistente a castración con metástasis óseas.

El bisfosfonato más usado es el ácido zoledrónico (Zometa®), que se administra mediante inyección intravenosa de corta duración (15 minutos) ajustando la dosis a la función renal del paciente.

Otro bisfosfonato conocido es el denosumab (Prolia®) que es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a una proteína clave en la progresión de las metástasis óseas; se administra vía subcutánea una vez al mes y tiene un efecto en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto como fracturas patológicas, radioterapia o cirugía sobre el hueso y compresión medular, asociados a las metástasis óseas de diferentes tumores sólidos entre los que se encuentra el CP resistente a castración (Cuellar, 2011; Smith et al., 2009).

Tanto denosumab como ácido zoledrónico están indicados en el tratamiento del CP resistente a castración con metástasis óseas, para prevenir los eventos óseos asociados a la enfermedad metastásica.

Se pueden establecer diversos perfiles de pacientes para proponer el tratamiento más adecuado. A continuación, en las tablas 12, 13, 14 y 15, se expone un esquema de los mismos:

- Pacientes con elevación del PSA tras terapia local
- Pacientes con CP localmente avanzado (T3, T4)
- Pacientes con CP metastásico (tratamiento inicial o de primera línea)
- Pacientes con CP metastásico (tratamiento de segunda línea)

#### **PACIENTES CON ELEVACIÓN DEL PSA TRAS TERAPIA LOCAL**

Cuando en el seguimiento de pacientes tratados de CP localizado y en fase precoz, se detecta una elevación mantenida de los niveles de PSA en ausencia de síntomas, a menudo con los métodos diagnósticos disponibles no se puede detectar metástasis. Se habla entonces de recidiva bioquímica y hay que tener en cuenta que algunos de estos pacientes todavía pueden ser curables con una terapia local adicional y que el tiempo medio que tarda el tumor en dar signos de enfermedad diseminada es de hasta ocho años, y en algunas ocasiones no hay nunca progresión sintomática.

En pacientes que han sido tratados previamente con RT se puede plantear una prostatectomía de rescate si la recaída se limita a la próstata y el crecimiento tumoral no es rápido.

Pacientes tratados inicialmente con PR pueden ser rescatados de forma satisfactoria con RT. Sin embargo, el tratamiento local no es el recomendado en la mayoría de los casos debido a la alta probabilidad de que el tumor se haya extendido más allá de la próstata aunque no se pueda detectar con los métodos diagnósticos disponibles.

Tabla 12. Esquema de tratamiento en pacientes con elevación del PSA tras terapia local.

<b>PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO (T3, T4)</b>
RT externa con o sin braquiterapia
Resección transuretral (RTU) de la próstata
Prostatectomía radical
Terapia hormonal basada en supresión androgénica: normalmente en combinación con cirugía y RT. Se puede conseguir reducir al máximo los niveles de testosterona de varias maneras: - Mediante la orquiectomía con fármacos que actúen sobre la hormona reguladora de la cantidad de andrógenos producida por los testículos (goserelina, leuprorelina, triptorelina, Buserelina). - Con antiandrógenos que actúen sobre receptores de andrógenos (flutamida y bicalutamida). En pacientes con CP localmente avanzado, la deprivación androgénica rara vez se utiliza como única estrategia, puesto que no obtiene los mismos resultados que la cirugía o la RT en cuanto a control local del tumor. Además, estos pacientes con tumores localmente avanzados cuando son tratados sólo con tratamiento hormonal presentan alto riesgo de obstrucción urinaria.

Tabla 13. Esquema de tratamiento en pacientes en estadios T3 y T4.

<b>PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO TRATAMIENTO INICIAL O DE PRIMERA LINEA</b>
Una parte de los pacientes con CP recaen en forma de enfermedad avanzada después del tratamiento local (RT o PR) y, por otra parte, existe una minoría de pacientes que presentan enfermedad diseminada o extendida ya desde el diagnóstico. Cuando el cáncer se ha extendido más allá de la glándula prostática la supresión

androgénica es la estrategia de tratamiento usualmente recomendada.
Existen varias opciones disponibles para conseguir disminuir o eliminar los niveles de andrógenos:
- Orquiectomía.
- Administración de agonistas de la LHRH.
- Bloqueo androgénico completo: combinación de agonistas LHRH con antiandrógenos bicalutamida y flutamida. Esta opción conlleva mayores efectos secundarios indeseables además de ser más costosa. Por otro lado, consigue un modesto beneficio en supervivencia (1-5% a los 5 años).
- El bloqueo hormonal intermitente es una alternativa para mejorar la calidad de vida de los pacientes que precisan tratamiento hormonal. Consiste en retirar el tratamiento durante un periodo de tiempo, permitiendo así que el paciente recupere la función sexual, al menos temporalmente.  Es importante saber que se retira el tratamiento una vez conseguida la máxima respuesta y se reinicia de nuevo cuando los niveles de PSA se elevan por encima de un determinado nivel (10-20 ng/ml).
- La quimioterapia con docetaxel debe recomendarse a los pacientes con CP metastásico asociada al tratamiento inicial con análogos LHRH, especialmente a los pacientes con gran volumen tumoral y sobre todo con enfermedad metastásica de inicio.

Tabla 14. Esquema de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico en primera línea.

<b>PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTASICO TRATAMIENTO HORMONAL DE SEGUNDA LINEA</b>
Cuando el CP avanzado falla a la primera línea hormonal (supresión androgénica) en ocasiones se puede intentar un segundo tratamiento hormonal.
- Lo primero que se recomienda es retirar el tratamiento con antiandrógenos, en el caso de que el paciente esté tratado con bloqueo hormonal completo, observándose mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad y disminución del PSA durante algunas semanas y hasta 3-4 meses.
- Otra opción es cambiar el tipo de antiandrógeno bicalutamida y flutamida, o también por antiandrógenos esteroideos: acetato de ciproterona y acetato de megestrol
- También pueden ser utilizados otros fármacos que bloqueen la actividad de los andrógenos como estrógenos, corticoides (dexametasona o prednisona) y un antifúngico, el ketoconazol.
Ninguna de estas maniobras hormonales de segunda línea han conseguido beneficio en la

supervivencia de los pacientes.
- En la era de los nuevos agentes hormonales (abiraterona, enzalutamida), estos deberían quedar relegados para pacientes que no sean candidatos a recibir los tratamientos que han demostrado beneficio en supervivencia.
- La quimioterapia con docetaxel asociada al tratamiento inicial con análogos LHRH, debe recomendarse a pacientes con CP metastásico.

Tabla 15. Esquema de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico en segunda línea.

## 1.4. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO EN ENFERMEDADES CRÓNICAS

El incumplimiento terapéutico constituye un importante problema asistencial que puede afectar a la salud de los pacientes y es una de las posibles causas del fracaso de los tratamientos (Rodríguez Chamorro et al., 2006).

### 1.4.1. Concepto de cumplimiento terapéutico

La definición de cumplimiento es difícil y no existe un consenso respecto al término más idóneo para designar el concepto de la toma de la medicación o no, por parte del paciente tras su prescripción médica.

La primera definición que se encuentra, la más clásica y la más frecuentemente recogida sobre el cumplimiento terapéutico es la de R. Brian Haynes (1979) que lo define como: *“el grado en el cual la conducta de una persona -en términos de tomar una medicación o efectuar cambios en el estilo de vida- coincide con las recomendaciones médicas o higiénico sanitarias”* (Haynes, 1979; Haynes et al., 1999).

Sin embargo, según otros autores, este término podría tener connotaciones discordantes, porque implica la aceptación pasiva de lo que el profesional sanitario considera bueno para el paciente, por lo que se sienten más cómodos con el término de "adherencia terapéutica", que implica la negociación bidireccional del plan de tratamiento entre el profesional sanitario y el paciente, en lugar de la ejecución de una orden terapéutica (Bakker et al., 1995).

Estos autores consideran que el término “adherencia” puede parecer más amplio que "cumplimiento terapéutico" ya que, no solo se refiere a la toma de un medicamento, sino también al cambio de un hábito de vida y a otros aspectos como la participación activa en el tratamiento prescrito. En el ámbito médico y en las últimas décadas, se ha asentado con fuerza el término “cumplimiento terapéutico” porque es el que aparece en la mayoría de las citas bibliográficas (Gil et al., 1997; Jover et al., 2001).

Desde el punto de vista terminológico, todavía no se ha llegado a definir cuál es el término más exacto para definir el concepto de tomar la medicación una vez es prescrita por el médico. Podrían encajar tanto el cumplimiento como la adherencia en la siguiente definición: *“la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico u otro profesional sanitario, tanto desde el punto de vista de hábitos o estilo de vida recomendados, como del propio tratamiento farmacológico prescrito”* (Conthe et Visús, 2005; Jerez Rojas et al., 2003).

Como conclusión y para dar definición a cada uno de los términos, podríamos decir que el término de cumplimiento hace referencia al grado en que el paciente obedece la prescripción médica y la adherencia al tratamiento, además, implica aceptar el diagnóstico correspondiente a la enfermedad.

#### 1.4.2. Consecuencias del incumplimiento terapéutico

Tanto en el cumplimiento terapéutico como en la adherencia al tratamiento, el objetivo es el mismo, que el paciente tome la medicación una vez prescrita, y si no es el caso, hacer seguimiento para conocer los motivos por los que no se toma la medicación y solucionarlos.

Es aquí donde el papel del farmacéutico en la Oficina de Farmacia es clave. Y lo es, no solo para fomentar el cumplimiento terapéutico sino también para concienciar al paciente del impacto que puede tener:

- Por un lado, puede tener un impacto favorable favoreciendo la relación profesional sanitario-paciente, repercutiendo en la mejoría de la calidad de vida y control de la enfermedad, y como ya se ha mencionado al inicio, traducéndose en una disminución de la morbimortalidad y en una reducción de los costes tanto directos como indirectos (Bernardini, 2004).

- Por otro lado, el incumplimiento terapéutico da lugar a una serie de repercusiones clínicas, económicas y socio sanitarias (NANDA, 2003). La consecuencia principal es la falta de control de las enfermedades crónicas. Si no se consigue la eficacia esperada, se pueden llevar a cabo diferentes maniobras como aumentar la dosis del fármaco, añadir nuevos fármacos que pueden producir nuevos efectos secundarios y hospitalizaciones. Todas estas maniobras, se traducen en un aumento de los costes, reducción de la eficiencia sanitaria y una pérdida de la confianza en su propio médico con deterioro de la relación médico-paciente.

#### 1.4.3. Magnitud del incumplimiento terapéutico

La falta de adherencia al tratamiento constituye un problema prevalente y de importante relevancia en la práctica clínica. En general, se estima que aproximadamente uno de cada dos pacientes no toma la medicación según las indicaciones de prescripción realizadas por el médico, aunque esta proporción varía mucho en función de la patología analizada.

La OMS informa de que la tasa de adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas en países desarrollados es aproximadamente del 50%, siendo todavía menor en países en vías

de desarrollo. La OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario de salud pública debido a sus consecuencias negativas: fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y aumento de los costes sanitarios (Palop Larrea et Martínez Mir, 2004).

En enfermedades crónicas, aunque también en algunas agudas, las cifras del incumplimiento del tratamiento farmacológico alcanzan magnitudes muy elevadas. Esto se ha estudiado especialmente en el campo de la hipertensión arterial (HTA), dislipemias y diabetes. El incumplimiento en HTA, según diversas publicaciones, varía entre el 7,1 y el 55,2%, con una media ponderada del 32,3% (Márquez-Contreras et al., 2006).

En lo referente a la enfermedad cardiovascular, algunos estudios muestran que el 39,4% de los pacientes abandonan la medicación cardiovascular prescrita por el médico de familia y el 22,4% de la indicada por especialistas (Márquez Contreras et al., 2010; Márquez Contreras et Casado Martínez, 2001; Piñeiro et al., 1998).

También se han publicado otros estudios sobre el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y de pacientes con otras enfermedades crónicas y, en menor medida, en enfermedades agudas (García Robredo et al., 2010; Márquez et al., 2001).

Actualmente, el incumplimiento del tratamiento farmacológico es la causa del fracaso de muchos tratamientos por falta de eficacia y conlleva serios problemas en la calidad de vida, costes para el sistema de salud y, sobre todo, contribuye a que no se consigan resultados clínicos positivos (Bakker et al., 1995).

#### 1.4.4. Factores relacionados con el incumplimiento del tratamiento farmacéutico

Se estima que el incumplimiento afecta a alrededor del 50% de los pacientes con tratamientos crónicos y al 20% de los pacientes con tratamientos agudos con antibióticos.

Existen diferentes factores relacionados con el incumplimiento farmacoterapéutico (Alonso et al., 2006) que se pueden clasificar en:

- Factores relacionados con el paciente: son los más frecuentes porque engloban mucha diversidad.

Se puede considerar una población más susceptible a no cumplir con los tratamientos, aquella con antecedentes previos de abandono de tratamiento, ausencia de control externo de la familia, ausencia de enfermedad, olvidos o confusión. En este caso se podría decir que son consecuencia de actos involuntarios, falta de adherencia no intencionada.

Sin embargo, el paciente también puede dejar de tomar la medicación por temor a reacciones adversas, percepción de ausencia de mejoría o de curación sin finalizar el tratamiento, creencia de que la medicación es innecesaria o excesiva. En este caso son

consecuencia de actos voluntarios, falta de adherencia intencionada (Palop Larrea et Martínez Mir, 2004).

También, es conocido que algunos pacientes toman las decisiones sobre sus medicamentos basándose en su conocimiento sobre la patología y posible tratamiento, en su percepción sobre la necesidad de usar medicación y en sus preocupaciones sobre la misma (Márquez Contreras et al., 2001; Márquez Contreras et Casado Martínez, 2001)

- Factores relacionados con la enfermedad: el curso de la enfermedad, bien sea hacia la progresión (mayor gravedad) o hacia la curación (mejorando el estado de salud), está directamente relacionado con el cumplimiento terapéutico. Realmente, lo relevante para el cumplimiento es la percepción subjetiva del enfermo sobre la gravedad de la enfermedad, siendo los enfermos sintomáticos, sobre todo aquellos con dolor o incapacidad, los que consiguen mayor cumplimiento.

- Factores relacionados con el tratamiento: el tratamiento farmacológico ocasiona efectos secundarios como mal sabor y discinesias que pueden provocar que el paciente deje de tomar la medicación (también mencionado en los factores relacionados con el paciente). Otros factores relacionados con el tratamiento son: eficacia, número de dosis y tiempo de acción, duración y complejidad, coste económico y vía de administración (Salinas et Nava, 2012).

- Factores relacionados con el entorno del paciente: influye la actitud de la familia, del paciente y su tratamiento, la relación general del paciente con el personal sanitario; influye también, la supervisión y el soporte socio familiar (Salinas et Nava, 2012).

- Factores relacionados con el equipo terapéutico: Se refiere a la relación del paciente y el personal sanitario en relación al tratamiento; la actitud frente al médico, ante la enfermedad, y el tratamiento; las características del medio terapéutico.

Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento también se pueden resumir en la tabla 16 que se muestra a continuación tomada del documento de consenso sobre adherencia terapéutica en enfermedades crónicas (Conthe et al., 2012).

Características del paciente	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actitud despreocupada hacia la enfermedad y/o el tratamiento</li> <li>• Escaso grado de conocimiento de la enfermedad y/o de la terapia</li> <li>• Desconfianza en la eficacia del tratamiento</li> <li>• Escasa motivación para recuperar la salud</li> <li>• Enfermedad percibida como poco grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconocimiento de las consecuencias.</li> <li>• Edades extremas niños y ancianos.</li> <li>• Nivel educacional bajo.</li> <li>• Status económico bajo.</li> <li>• Inestabilidad emocional, depresión, personalidad hipocondríaca</li> </ul>
Características del Régimen terapéutico	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Politerapia</li> <li>• Pautas posológicas complejas y/o incómodas</li> <li>• Incomprensión del régimen terapéutico</li> <li>• Aparición de efectos secundarios.</li> <li>• Características organolépticas desagradables</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formas farmacéuticas y/o envases de uso complejo</li> <li>• Coste de la medicación</li> <li>• Administración oral frente a la parenteral</li> <li>• Tratamientos preventivos /profilácticos</li> <li>• Tratamientos crónicos y/o recurrentes</li> </ul>
Características de la enfermedad	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad "silente" o poco sintomática</li> <li>• Patología crónica, recurrente y/o recidivante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad leve y/o ausencia de complicaciones</li> <li>• Coexistencia de otra patologías asociadas</li> </ul>
Características del entorno familiar y social	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existencia de problemas de comunicación interfamiliares o sociales</li> <li>• Alto grado de conflicto entre las normas familiares/sociales y la conducta a seguir</li> <li>• Asistencia de los niños a consultas sin un adulto responsable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escasa supervisión de la toma de la medicación</li> <li>• No haber ningún antecedente de la enfermedad dentro de la familia o amistades</li> <li>• Soledad (vivir solo)</li> </ul>
Características de la estructura sanitaria	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burocracia asistencial</li> <li>• Cambios de médico</li> <li>• Dificultad de acceso a los centros sanitarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coste de la asistencia</li> <li>• Tratamientos ambulatorios frente a los hospitalarios</li> </ul>
Características del profesional sanitario: médico, enfermero y farmacéutico	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconfianza o poca cooperación entre el paciente y el profesional sanitario</li> <li>• Profesional con aptitudes y actitudes negativas para presentar la información: falta de empatía, desmotivación, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de instrucciones escritas.</li> <li>• Lenguaje demasiado técnico.</li> <li>• Escasa o nula cooperación entre el médico y el farmacéutico.</li> </ul>

Tabla 16. Factores que influyen en el cumplimiento terapéutico (Conthe et al., 2012).

El cumplimiento terapéutico se ha estudiado en las enfermedades crónicas más frecuentes, como se acaba de mencionar, pero también en enfermedades oncológicas que precisan de un tratamiento prolongado, como es el caso de la LMC, observándose que el cumplimiento terapéutico constituye un factor predictivo significativo de la respuesta al tratamiento (Marín et al., 2010).

#### 1.4.5. Métodos de medida del cumplimiento terapéutico

La OMS considera, como ya se ha comentado, la falta de cumplimiento terapéutico y sus consecuencias negativas clínicas y económicas, un tema prioritario de salud pública (WHO, 2004).

Para facilitar la valoración del cumplimiento, se dispone de una serie de métodos apoyados en la entrevista clínica, en los que, de forma directa, se pregunta al enfermo sobre su cumplimiento. Estos procedimientos son métodos muy fiables si el paciente se define como

mal cumplidor y, por tanto, poseen un alto valor predictivo positivo. No obstante, al comparar este método con otros más exactos, se observa que hay un número importante de enfermos que mienten cuando dicen que toman toda la medicación (bajo valor predictivo negativo) (Palop Larrea et Martínez Mir, 2004).

Es evidente que la identificación de los pacientes incumplidores resulta fundamental; por ello, los profesionales de la salud deben aplicar estos métodos, incorporándolos a la práctica asistencial diaria (Donovan, 1995).

Se ha realizado una revisión bibliográfica para identificar qué test se utilizan en la valoración del incumplimiento terapéutico, que sean aplicables, sencillos, y que no requieran de un gran esfuerzo y tiempo en la práctica clínica por los profesionales de la salud. Los test con aplicación en la práctica clínica se describen a continuación:

➤ Test de cumplimiento autocomunicado o test de Haynes-Sackett

Esta técnica se basa en preguntar al paciente sobre su nivel de cumplimiento del tratamiento, evitando interrogar de forma directa sobre la toma de medicación e intentando crear un ambiente de conversación correcta y adecuada.

Se realiza al paciente la siguiente pregunta: La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos?

Si la respuesta es afirmativa se solicita al paciente el número medio de comprimidos olvidados en un periodo de tiempo (por ejemplo, los últimos siete días o el último mes) y se determina el porcentaje con respecto al número de comprimidos indicado. Se considera buena adherencia en aquel paciente que declara haber tomado una cantidad de comprimidos mayor del 80% y menor del 110% de los prescritos.

Debido a su alta especificidad, en la práctica clínica se recomienda utilizar como primer método el test de Haynes y Sackett, de tal forma que si el paciente afirma que incumple, la probabilidad de ser cierto es muy alta (Márquez Contreras, 2008; Rodríguez Chamorro et al., 2008).

➤ Test de Morisky-Green-Levine

Este método, que está validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morisky, Green y Levine para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con HTA. Desde que se introdujo este test, se ha usado en la valoración del cumplimiento terapéutico en diferentes enfermedades y es el más utilizado en las oficinas de farmacia como práctica clínica habitual.

Consiste en una serie de cuatro preguntas muy sencillas y fáciles de contestar puesto que son de respuesta dicotómica (sí/no) y que refleja fácilmente la conducta del enfermo respecto al cumplimiento.

- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

El objetivo de este test es valorar si el paciente presenta una actitud correcta en relación al tratamiento para su enfermedad; se asume que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor.

Se considera buen cumplidor al paciente que contesta correctamente a las cuatro preguntas (no, si, no, no), mientras que a partir de una respuesta incorrecta se califica como incumplidor (Morisky et al., 1986).

➤ Test de la comprobación fingida o «*bogus pipeline*»

En este test se solicita al paciente que proporcione una muestra de orina para calcular en ella la cantidad del medicamento tomado. Si el paciente ofrece dificultades para su realización y manifiesta que no toma la medicación se trata de un paciente incumplidor (García Jiménez, 2003).

➤ Test de Batalla (Test de conocimiento del paciente sobre la enfermedad)

Este cuestionario, junto con el de Morisky-Green, son cuestionarios en los cuales mediante preguntas sencillas, se analiza el grado de conocimiento que el paciente tiene de su enfermedad, asumiendo que un mayor conocimiento de la enfermedad representa un mayor grado de cumplimiento.

El Test de Batalla para la HTA es uno de los cuestionarios más habituales por su buena sensibilidad, fundamentado en el conocimiento de la enfermedad. Se considera incumplidor al paciente que falla alguna de las siguientes respuestas:

- ¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida?
- ¿Se puede controlar con dieta y medicación?
- Cite dos o más órganos que pueden dañarse por tener la presión arterial elevada

Estas preguntas se pueden modificar para ser aplicadas a otras enfermedades, como por ejemplo las dislipemias, la diabetes, etc. Por otra parte, el test de Batalla se puede complementar con los demás test de adherencia a la medicación, lo cual va a permitir

aportar más información sobre los conocimientos y creencias de los pacientes (García Jiménez, 2003).

➤ Test de Prochaska-Diclemente

A partir de la pregunta: “¿Qué es lo que hace cambiar a las personas cuando pretenden modificar alguna situación indeseable o problemática?, James Prochaska y Carlo Diclemente crearon un modelo para intentar comprender qué, cómo, cuándo y por qué cambian las personas. A través de investigaciones dirigidas a estudiar el cambio intencionado, desarrollaron este modelo formado por diferentes fases:

1. Precontemplación: es probable que el paciente opte por el cambio por factores externos. El riesgo de abandono aquí varía entre un 40% y un 60%.
2. Contemplación: el sujeto reconoce tener un problema, se muestra más receptivo a la información en cuanto a su problema y las posibles soluciones.
3. Preparación: en esta etapa la persona quiere actuar, solucionar el problema.
4. Acción: se refiere al momento en que se hacen más evidentes los pasos que se toman para lograr el cambio. Su duración es de seis meses.
5. Mantenimiento: sigue a la acción y dura otros seis meses. El propósito en esta fase radica en mantener el nuevo estilo de vida y evitar recaídas.
6. Finalización: el paciente ya no necesita de la utilización de ningún proceso de cambio.

En este test se consideran incumplidores aquellos individuos que se encuentran en las fases de precontemplación, contemplación y preparación, mientras que son cumplidores quienes se encuentran en las fases de acción y mantenimiento (García Jiménez, 2003).

➤ Test de Hermes

Es un cuestionario integrado por las siguientes preguntas:

- ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para la HTA? (Sí/No).
- ¿Cuántos comprimidos de este medicamento debe tomar cada día? (Sabe/No sabe).
- ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos? (Nunca, a veces/Muchas veces, siempre).
- En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado? (0-1/2 o más).
- Toma la medicación a la hora indicada? (Sí/No).
- ¿Ha dejado en alguna ocasión de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola? (No/Sí).

- Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí).
- Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí).

Son cuestiones valorables las preguntas 1, 3, 4 y 8. Si la respuesta es la primera de las dos opciones se sumará 1 punto, siendo incumplidores quienes obtengan 0, 1 o 2 puntos, mientras que serán cumplidores los pacientes que sumen 3, 4 puntos (Jabary et al., 1999).

Método muy sencillo, económico, corto y fácil de aplicar. Se puede aplicar a cualquier patología.

#### ➤ Test de Herrera Carranza

Propone cuatro preguntas dirigidas a los pacientes que pueden contribuir a mejorar la vigilancia del cumplimiento terapéutico en la farmacia comunitaria (Herrera Carranza, 2001):

- ¿Sabe para qué su médico le ha prescrito tal(es) medicamento(s)?
- Me gustaría conocer cómo se siente después de terminar por completo su tratamiento.
- ¿Sabe cómo tiene que tomar su medicación?
- ¿Ha puesto en conocimiento de su médico que ha terminado el tratamiento?

#### 1.4.6. Cumplimiento terapéutico en paciente oncológico

Los nuevos tratamientos AOs han sustituido a la quimioterapia tradicional intravenosa y se han convertido en un pilar fundamental en el tratamiento antitumoral. De hecho, el desarrollo de nuevos tratamientos orales contra el cáncer como los anticuerpos monoclonales ha revolucionado el tratamiento de la enfermedad, ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con cáncer por la disminución de la necesidad de hospitalizaciones y los incómodos efectos secundarios de la quimioterapia tradicional (Regnier et al., 2011).

Sin embargo, tras la aparición de los nuevos fármacos orales, han surgido nuevos retos con el cumplimiento terapéutico debido a los largos períodos de tratamiento. De acuerdo a los datos publicados por la OMS, la no-adherencia al tratamiento se ha convertido en un problema global de notable magnitud. Sin duda, el mal cumplimiento terapéutico podría empeorar los resultados del tratamiento, lo que resultaría un fracaso del tratamiento y el desperdicio de recursos en salud pública (Darkow et al., 2007; Osterberg et Blaschke, 2005).

#### 1.4.7. Estudios previos sobre el cumplimiento terapéutico en pacientes oncológicos

Todos los estudios realizados sobre el cumplimiento terapéutico en pacientes oncológicos, publicados entre 2001 y 2014, en inglés, se han revisado en una publicación del año 2016. Los artículos evaluados incluyeron pacientes desde 18 años de edad, que estuvieran en tratamiento con AOs, estudiando la adherencia al tratamiento utilizando cuestionarios como herramientas para dicha evaluación (Huang et al., 2016).

De dichos artículos se tuvo en cuenta la población del estudio, la definición del límite para la adherencia al tratamiento y el número de ítems en la escala utilizada para la evaluación de dicha adherencia. De cada escala se obtuvo la información según el “*WHO Multidimensional Adherence Model*” a través de cinco condicionantes: tratamiento, condición, paciente, socioeconómico y barreras relacionadas a la asistencia médica.

Los resultados obtenidos de las escalas se reorganizaron en cuatro nuevas categorías: comportamiento de la toma del tratamiento, barreras, creencias del paciente y otros.

- El comportamiento del tratamiento incluyó la dosis tomada por el paciente o su ajuste, la frecuencia, los días en que el paciente no tomó la medicación, y las nuevas prescripciones.
- Las barreras incluyeron la aparición de efectos secundarios, olvido personal, complejidad del tratamiento u otra dificultad física.
- Las creencias del paciente asociadas con la adherencia incluyeron preocupaciones acerca de la medicación, confianza en el tratamiento y necesidad percibida de estos tratamientos.
- En el último apartado, se incluye el apoyo de los sistemas de atención de la salud, la carga financiera y los sistemas de recordatorio. El tamaño de la muestra del estudio, los resultados de la adherencia y las medidas de comparación también se tuvieron en cuenta para evaluar las correlaciones y la calidad de cada estudio.

Las búsquedas en las bases de datos electrónicas dieron como resultado 1.288 artículos. Sobre la base de los criterios de selección, 1.158 fueron excluidos, 130 textos completos fueron recuperados y revisados y, finalmente, se incluyeron 11 artículos.

En la tabla 17 se presenta una visión general de las características de los 11 estudios y las herramientas para la medición de la adherencia. La mayoría de los estudios incluidos se refieren a pacientes tratados con inhibidores de tirosina cinasa (TKI) (n = 7); otros tratan de diferentes tipos de quimioterapia oral (n = 3) y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (n = 1). El tamaño de la muestra varió desde un pequeño estudio piloto (n = 30) a un estudio multicéntrico (n = 413). La mayoría de los trabajos se han llevado a cabo en Europa (n = 9), solo 1 en Estados Unidos y otro en Brasil.

De todas las investigaciones incluidas, tan sólo un estudio desarrolló y validó una escala de autoevaluación de la adherencia para pacientes tratados con AOs. Otros utilizaron escalas validadas en otras poblaciones. En la mayor parte de los estudios se utilizó como

herramienta de medición de la adherencia la Escala de Adhesión a la Medicación Morisky de ocho ítems (MMAS-8) o su forma modificada (n = 6). Los estudios restantes utilizaron la Escala de Adhesión a la Medicación (MARS, n = 2), la Escala de Adhesión de Basilea (BAAS, n = 2) u otros cuestionarios (n = 2).

Author (publication year)	Research focus	Country	Study design	Study participants (sample size)	Drug	Measured instruments	Adherence outcome	Factors influencing adherence	Ref
Kekäle et al. [18]	Evaluate CML patients' adherence to tyrosine kinase inhibitors and compare the adherence result estimated by their physicians	Finland	Cross-sectional study	CML patients (86)	TKIs	MMAS-8	1. MMAS: 23% of patients were full adherent 2. Physicians evaluated 94% of patients were fully adherent 3. Optimal clinical response: 81% 4. One-third patients had MMR	Not mentioned	[18]
Dauphins et al. [26] (2013)	Develop and validate a self-assessment Adherence tool	France	Cross-sectional study	CML patients (46)	Imatinib	10-item questionnaire	1. MPR > 90%: 74.6% 2. Patient with MCCR: 80.4% 3. Mean Adherence score 8.7 (Maximum: 10)	Not mentioned	[26]
Almeida et al. [19]	Evaluate adherence to tyrosine kinase inhibitors in CML patients	Brazil	Observational study	CML patients (137)	TKIs	MMAS-8	Completely adherence at baseline: 1. MMAS: 55% 2. MPR: 24% 3. Medication diary: 44% Clinical response: 1. Patient with CCyR: 80% 2. Patient with MMR: 38%	1. Shorter duration of TKI treatment 2. Participation in clinical trial 3. Socioeconomic status (SES) 4. Quality of life	[19]
Gebbia et al. [9]	Evaluate adherence with monitor program implementation to NSCLC treated with erlotinib	Italy	Prospective cohort study	Non-small cell lung cancer patients (150)	Erlotinib	BAAS VAS	Good adherence at baseline 1. BAAS: 72% 2. VAS score: Patients 97%, physicians 93%, caregivers 94%	Numbers of adverse events	[9]
Efface et al. [20]	Investigate patient-reported personal factors associated with adherence behavior	Italy	Cross-sectional study	Chronic myeloid leukemia patients (413)	Imatinib	MMAS-8	1. Rate of adherence: 53%	1. Higher level of social support 2. Concomitant drug burden 3. Satisfaction with information received	[20]
Jonsson et al. [21]	Investigate adherence to imatinib therapy in CML patients	Sweden	Cross-sectional study	Chronic myeloid leukemia patients (42)	Imatinib	MMAS-9	1. 97% considered adherence 2. No relationship between MMAS score and clinical response	Not mentioned	[21]
Bhattacharya et al. [22]	Quantify adherence, and with a view to improving service, explore influencing factors of medication taking behavior scores and molecular response	UK	Cross-sectional study	Breast cancer or colon cancer patients (43)	Capecitabine	MARS-5 BMQ	1. Non-adherence indicated by MARS: 23.3% 2. BMQ: Strong beliefs in treatment 97.6% Strong concern about treatment 32.5%	Not mentioned	[22]

Author (publication year)	Research focus	Country	Study design	Study participants (sample size)	Drug	Measured instruments	Adherence outcome	Factors influencing adherence	Ref.
Sommers et al. [23]	Evaluate the feasibility of intervention to support patient's self-reported medication adherence and knowledge of oral chemotherapy	USA	Prospective observational study	Gastrointestinal cancer patients (30)	Oral anticancer therapy	MMAS-8	Patients received supportive intervention, and at the end of the first therapy cycle, the average MMAS scores were high (7.89)	Not mentioned	[23]
Santsiou et al. [27]	Investigated the patterns of treatment adherence to orally administered chemotherapy of patients being treated for cancer	Greek	Cross-sectional study	Cancer patients (99)	Oral anticancer therapy	28-item questionnaire	1. Unintended non-adherence: 19% 2. Intentional non-adherence: 14%	Treatment side effect	[28]
Noens et al. [24]	Assess over 90-days period the prevalence of imatinib non-adherence	Belgium	Prospective observational study, mixed method	Chronic myeloid leukaemia patients (202)	Imatinib	BMAAS VAS	1. BMAAS: 36.1% of patients disallowed non-adherence at baseline 2. VAS rating in patients, physicians, third persons: 94.9–97.1 3. Pill count: 29% to 202% of prescribed dose at follow-up period 4. Only 14.2% were perfectly adherent with 100% of prescribed dose	Not mentioned	[24]
Grunfeld et al. [25]	Investigated treatment experience and perception among women taking tamoxifen and the relation to adherence behavior	UK	Cross-sectional study	Breast cancer patients (110)	Tamoxifen	MARS-5 plus single question BMQ	1. Adherers: 88% 2. Adherence scores significantly correlated in two adherence measures	Not mentioned	[25]

MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale-8; MARS-5: Medication Adherence Report Scale-5; BMAAS: Basel Assessment of Adherence Scale; BMQ: Beliefs about Medicines Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale; TKIs: tyrosine kinase inhibitors.

Tabla 17. Estudios realizados sobre el cumplimiento terapéutico en pacientes oncológicos (Huang et al., 2016).

Se han encontrado suficientes evidencias que apoyan que los tratamientos AOs mejoran la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Sin embargo, la mala adherencia se ha convertido en un reto para los profesionales sanitarios y los pacientes con enfermedades crónicas. Puesto que no existe una medida única, las escalas de adherencia son herramientas comunes de medición en entornos clínicos porque son fáciles de utilizar.

En los artículos seleccionados para la revisión citada, la tasa de adherencia varió del 23% a casi el 100%. Debido al posible sesgo de selección y al sesgo de recuerdo del paciente, la tasa real de adherencia podría ser menor que la estimada.

De los once estudios, seis incluyeron pacientes con LMC, y, como es evidente a partir de esta revisión, la no adherencia a TKI fue común entre los pacientes con dicha enfermedad. Con la dosificación continua, los TKIs de alto coste fueron beneficiosos para los pacientes con LMC, pero presentan el inconveniente de la carga económica que suponen.

Para los pacientes con cáncer que toman tratamientos AOs, algunos factores se consideraron predictores de mala adherencia. Así, por ejemplo, algunos estudios mencionan como factores negativos que influyen en la adherencia a la medicación, la duración de la terapia y el número de efectos adversos.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, no se pueden extraer conclusiones generales sobre muchos factores. Por ejemplo, una característica diferencial es la etapa en la que se encuentra el cáncer. En la población de LMC, casi todos los pacientes que tomaron TKIs estaban en fase crónica. Sin embargo, en la población de cáncer de mama, no se encontró relación entre los diferentes tumores, los estados de la enfermedad y la adherencia a la medicación.

Como conclusión a esta revisión, y con la evidencia previa, se puede confirmar que la adherencia a los tratamientos AOs es claramente digna de tener en cuenta y hacer seguimiento. Las razones para la no adherencia son complicadas y posiblemente se pueden asociar con características personales variadas o incluso antecedentes sociales.

Las escalas de autoevaluación se pueden entregar y llevar a cabo fácilmente durante la atención clínica rutinaria con el fin de aumentar el interés de los clínicos en este tema de la no adherencia entre los pacientes. Una conclusión importante de esta revisión es que las actuales escalas de autoevaluación usadas con los pacientes que toman este tipo de tratamientos, no están apenas focalizadas en la identificación de barreras y creencias específicas del paciente. Durante el proceso de evaluación, los clínicos podrían por lo tanto ignorar otros factores clave que afectan negativamente a la adherencia a la medicación.

Los médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, desempeñan un papel clave en la provisión de una intervención inmediata mediante la evaluación de la adhesión, la comunicación y la educación.

#### 1.4.8. Estrategias de eficacia para la mejora del cumplimiento terapéutico

En el documento de consenso de Conthe et al. (2012), ya citado anteriormente: “Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro”, quedan reflejadas las estrategias que pueden ponerse en marcha para mejorar la adherencia al tratamiento.

En las Oficinas de Farmacia, desde hace unos años, se empezaron a implementar dos programas específicos para favorecer el cumplimiento terapéutico y concienciar al paciente de la importancia del mismo:

##### 1.- Programas de Atención Farmacéutica

Están dirigidos a pacientes crónicos ambulatorios no dependientes. Para saber el grado de adherencia al tratamiento por parte del paciente, lo primero que hace el farmacéutico es el test de Morisky-Green, que como acabamos de mencionar consiste en cuatro preguntas sencillas y rápidas de contestar.

Las respuestas adecuadas son: no, si no, no. El farmacéutico además de interesarse por este grado de cumplimiento terapéutico, también le pregunta por su régimen de vida, su dieta habitual y si padece otros trastornos o enfermedades.

Una vez elaborada la ficha del paciente, se le va citando periódicamente (al principio cada dos o tres días y poco a poco se espacian dichas citas) con el fin de comentar los problemas con los que se enfrenta el paciente en el día a día, tanto por el tratamiento farmacológico como por su dieta o régimen de vida, se le dan pautas para poder solventarlos y así, mantener el cumplimiento terapéutico.

Siempre, como se ha dicho al principio, manteniendo informado al equipo sanitario de Atención Primaria.

##### 2.- Sistemas Personalizados de Dosificación: SPD

Consiste en ayudar al paciente crónico y dependiente a seguir el tratamiento farmacológico, organizándole la medicación por días y tomas por un tiempo determinado (generalmente una semana) utilizando dispositivos específicos tipo blíster.

Este servicio lo pueden utilizar los pacientes polimedicados que tengan dificultades para alcanzar un manejo óptimo en su tratamiento terapéutico.

El farmacéutico se compromete a mantener la privacidad tanto de los datos personales como de los farmacológicos (ley de protección de datos), custodiando adecuadamente los medicamentos del paciente que ya estarían en la Oficina de Farmacia, a realizar el proceso

según el procedimiento normalizado de trabajo existente en dicha farmacia y a elaborarlos por el personal cualificado para ello.

El farmacéutico proporcionará la información necesaria al paciente para facilitar el uso correcto del dispositivo y así conseguir el cumplimiento terapéutico.

Ambos servicios ya están implantados en diversas Oficinas de Farmacia con resultados óptimos.

Para concluir, vemos como estos dos servicios pueden resolver en gran parte este problema siempre que estén implicados tanto los equipos sanitarios de Atención Primaria como las Oficinas de Farmacia y sabiendo que la OMS considera esta falta de adherencia un tema prioritario en Salud Pública.

Por último, alguna sugerencia adicional para mejorar el cumplimiento terapéutico podría ser implementar programas de intervención telefónica o postal, fomentando así el cumplimiento terapéutico.

Hay que hacer más hincapié en la educación e información que se ofrece a los pacientes para que sean conscientes de lo que supone o el impacto que tiene el incumplimiento terapéutico. De esta manera se puede dotar al paciente y al ciudadano en general de los conocimientos, las capacidades y las habilidades necesarias y adecuadas para gestionar su propia salud y tomar decisiones consensuadas con el profesional sanitario.



## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN**

Como ya se ha comentado en la introducción, el cáncer es, actualmente, uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales, no solo porque se ha convertido en una de las principales causas de muerte en todo el mundo, sino también por el impacto psicosocial de los pacientes, por la incidencia en la calidad de vida de los mismos y su entorno, y por los recursos sanitarios implicados en su asistencia y tratamiento.

Pero, además, el paciente oncológico muchas veces presenta síntomas que requieren tratamiento tales como dolor, astenia, complicaciones orales, alteraciones de la piel, alteraciones nutricionales, deshidratación, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiopulmonares, trastornos cognitivos y delirio, y trastornos del sueño. Es importante, además, tener en cuenta que un 60% de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, por lo que habrá que considerar la disfunción de órganos relacionada con la edad, y que más del 80% presentan otras enfermedades que también requieren medicación.

Todos ellos son factores que contribuyen a que este grupo de pacientes estén polimedicados. La falta de adherencia al tratamiento constituye un problema prevalente y de importante relevancia en la práctica clínica. En general, se estima que aproximadamente uno de cada dos pacientes no toma la medicación según las indicaciones de prescripción realizadas por el médico, aunque esta proporción varía mucho en función de la patología analizada.

Aunque todavía no se ha cuantificado el coste económico por la falta de cumplimiento terapéutico en enfermedades oncológicas, se puede intuir que son costes muy elevados porque el incumplimiento terapéutico lleva consigo un aumento de visitas a urgencias hospitalarias, aumento de pruebas complementarias y aumento de ingresos hospitalarios siendo considerado por la OMS como un tema prioritario de salud pública.

Médicos, enfermeros y farmacéuticos son conscientes de este problema y, desde las oficinas de farmacia, se puede ayudar de forma muy importante a solventar este problema, siempre en comunicación directa con todo el personal sanitario de Atención Primaria.

Ello es debido a que las Oficinas de Farmacia son el lugar más cercano y accesible para el paciente ambulatorio, y cuenta con farmacéuticos y técnicos en farmacia preparados para implementar programas específicos que mejoren y controlen el cumplimiento terapéutico.

## 2.2. OBJETIVOS

### 2.2.1. Objetivo general

Evaluar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en la Comunidad de Madrid, en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata considerando la adherencia al tratamiento un eje fundamental en la actuación del farmacéutico en relación con el paciente.

### 2.2.2. Objetivos específicos

- Conocer la adherencia al tratamiento de pacientes de cáncer de mama y próstata.
- Evaluar el cumplimiento terapéutico e identificar las causas de incumplimiento terapéutico.
- Conocer las necesidades de los pacientes con cáncer de mama y próstata desde la Oficina de Farmacia, teniendo en cuenta las características propias de su enfermedad a fin de detectar los factores de riesgo de la no adherencia.
- Analizar el estado físico, emocional y nutricional de pacientes de cáncer de mama y próstata de la Comunidad de Madrid durante su tratamiento oncológico y como puede impactar en el cumplimiento terapéutico.
- Proponer un modelo de seguimiento para asegurar el cumplimiento terapéutico oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en la Comunidad de Madrid, en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. ENTORNO ASISTENCIAL**

#### **3.1.1. Área sanitaria**

De conformidad con el artículo 2 de la Ley 16/1997, de 25 de abril, de Regulación de Servicios de las Oficinas de Farmacia, la Zonificación farmacéutica de la Comunidad de Madrid consta de 277 zonas farmacéuticas de las cuales 261 son urbanas y 16 rurales.

Igualmente, en el citado artículo de la Ley, se establece que las Comunidades Autónomas, a efectos de la ordenación territorial de las Oficinas de Farmacia, determinarán los módulos de población teniendo en cuenta la densidad demográfica, características geográficas y dispersión de la población, para garantizar una adecuada Atención Farmacéutica a toda la población de acuerdo con sus características específicas, criterios estos que se han tenido en cuenta a la hora de establecer la Zonificación Farmacéutica y el establecimiento del concreto número de zonas y el carácter de las mismas en el ámbito territorial de la Comunidad de Madrid.

A la hora de establecer una Oficina de Farmacia hay que tener en cuenta el módulo de población mínimo, la distancia entre las Farmacias y el cómputo de habitantes de cada zona.

En el presente estudio de Tesis Doctoral, la inclusión de los pacientes y, por tanto, la recogida de datos, se ha llevado a cabo en Oficinas de Farmacia ubicadas en la Comunidad de Madrid. Han participado, un total de 20 Oficinas de Farmacia perteneciendo en su totalidad a zonas urbanas de más de 150.000 habitantes.

Hay que tener en cuenta que realmente hay una diferencia en la incidencia de esta enfermedad entre las distintas Áreas Sanitarias. Esto parece estar justificado por la variabilidad en el uso del PSA (en el caso de los pacientes con cáncer de próstata), aunque también podría influir el mayor porcentaje de diagnósticos (Herranz et al., 2003).

La distribución geográfica de las farmacias que han participado en el estudio se muestra a continuación en las figuras 33 y 34:

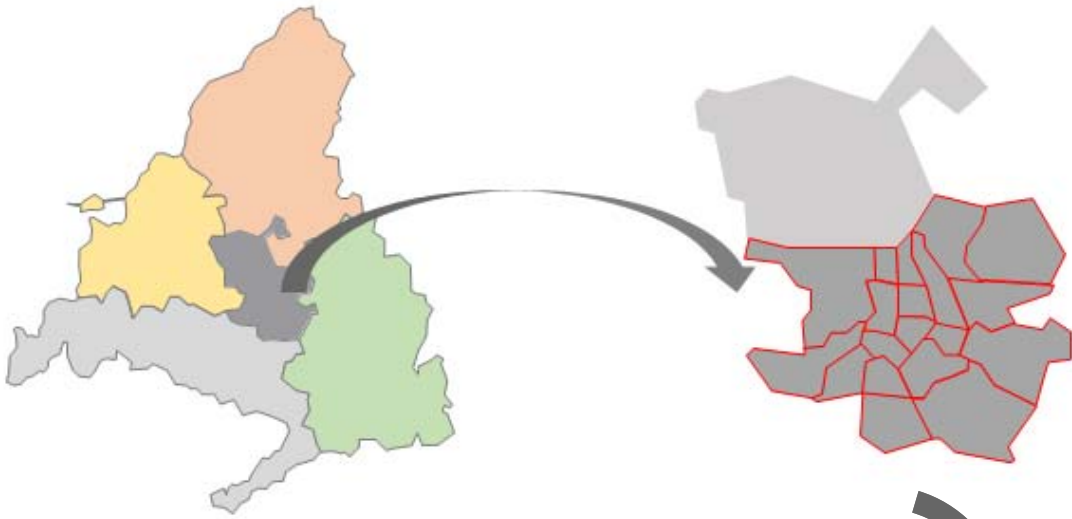


Figura 33. Distribución de las áreas con Oficina de Farmacia en la Comunidad de Madrid.

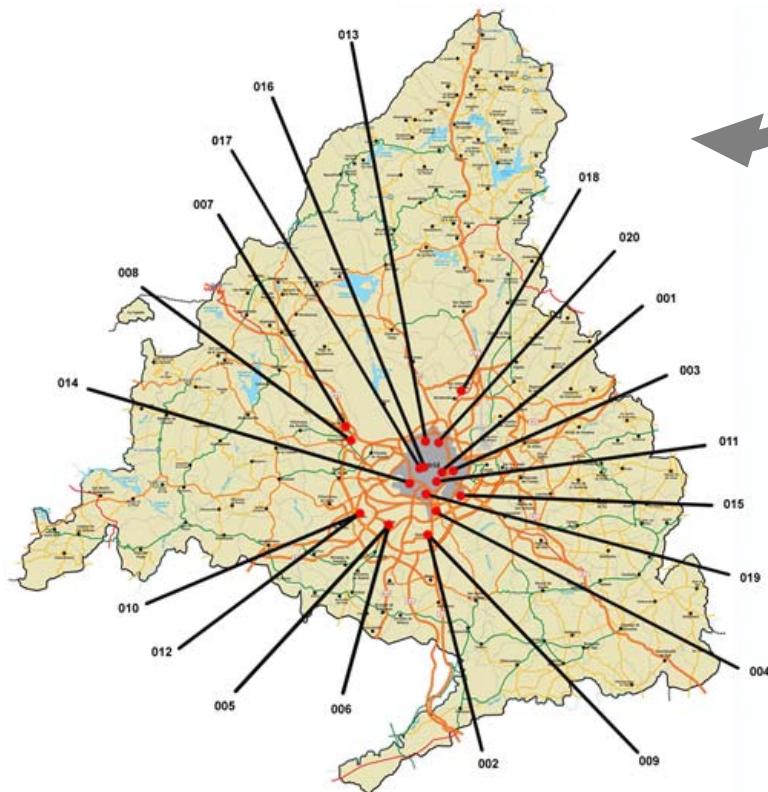


Figura 34. Distribución geográfica de las Oficinas de Farmacia que participan en el estudio.

### 3.1.2. Oficina de Farmacia

En la Ley 19/1998, de 25 de Noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid, se recoge la consideración e importancia de las Oficinas de Farmacia para este tipo de estudios.

En el citado ámbito competencial, la presente Ley, aplica al campo de la práctica farmacéutica el Uso Racional del Medicamento, garantizando de forma adecuada la AF en la Comunidad de Madrid, entendiendo este concepto como *“la provisión responsable de terapia medicamentosa con el propósito de conseguir resultados definidos que mejoren la calidad de vida del paciente”*.

Además, la Ley regula de manera muy especial las Oficinas de Farmacia como establecimientos sanitarios privados, de interés público, siguiendo un modelo considerado como mejor adaptado a las circunstancias específicas de la Comunidad de Madrid.

### 3.1.3. El personal de la Oficina de Farmacia

El personal técnico-farmacéutico de las Oficinas de Farmacia también está regulado en la Ley 19/1998, de 25 de noviembre en los artículos 23 a 28; 41, 42 y 57 de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid.

Asimismo, el personal de la Oficina de Farmacia se clasificará en razón de las aptitudes profesionales, titulaciones y contenido general de la prestación en diferentes grupos y subgrupos profesionales (B.O.E., 2014). La clasificación más frecuentemente utilizada se detalla a continuación en la tabla 18:

<b>GRUPO</b>	<b>NOMBRE PERSONAL</b>	<b>FUNCIONES</b>
Grupo primero: personal facultativo	Farmacéutico titular	Licenciado para el cual se autoriza la instalación y funcionamiento de la Oficina de Farmacia.
	Farmacéutico cotitular	Farmacéutico copropietario de una Oficina de Farmacia, con un porcentaje de participación no inferior a un 20% del valor total de la misma.
	Farmacéutico regente	Licenciado que ejerce temporalmente las funciones y asume las responsabilidades

		correspondientes al Titular o Cotitular (fallecimiento, jubilación, incapacitación o declaración judicial de ausencia de cualquiera de ellos).
	Farmacéutico sustituto	Licenciado que temporalmente ejerce las funciones y asume las responsabilidades atribuidas al Titular o Cotitular, en supuestos distintos de los contemplados en el apartado anterior, que aparezcan regulados en las correspondientes normas autonómicas de ordenación farmacéutica.
	Farmacéutico adjunto	Licenciado que, bajo la dirección del titular ejerce como colaborador del titular, regente o sustituto.
	Facultativo	Licenciado/Grado en Ciencias de la Salud (Farmacia, Medicina, Biología, etc.) que, sin ejercer las funciones y responsabilidades que corresponden al Farmacéutico Titular o Adjunto, presta sus servicios como tal licenciado en una Oficina de Farmacia.
Grupo segundo: personal técnico	Técnico en farmacia	Empleado que, en posesión de la titulación adecuada de Formación Profesional o equivalente, realiza las funciones (Real Decreto 1689/2007, de 14 de diciembre).
Grupo tercero: personal auxiliar de farmacia	Auxiliar de farmacia	Es quien realiza todas las labores concernientes a la actividad de la empresa en general y colabora con la preparación de fórmulas magistrales, generalmente antes ha desempeñado el cargo de ayudante.
Grupo cuarto: personal administrativo	Jefe administrativo	Asume la dirección, vigilancia y realización de todas las funciones administrativas y contables que el establecimiento tenga organizadas.
Grupo quinto: personal subalterno	Personal de limpieza	Responsable de las tareas propias de su categoría dentro de la Oficina de Farmacia.

Tabla 18. Personal trabajador de una Oficina de Farmacia.

En lo que respecta a las funciones y servicios, exceden claramente las actividades de dispensación y elaboración que ya se venían realizando tradicionalmente en las Oficinas de Farmacia. Estas funciones, en su mayor parte, deben realizarse dentro de un marco de colaboración con las Administraciones Sanitarias y en actuación coordinada con otros profesionales sanitarios en el área de salud. Entre todas estas funciones se pueden destacar como más importantes:

- ✓ Responsables de la adquisición, custodia, conservación, dispensación e información de medicamentos y Productos Sanitarios (PS)
- ✓ Elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales
- ✓ Seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico
- ✓ Atención Farmacéutica
- ✓ Farmacovigilancia
- ✓ Custodia de las recetas dispensadas

Cabe resaltar que la función de información del medicamento es una actividad imprescindible que debe llevar a cabo el farmacéutico, con el objetivo inicial de que el paciente sepa utilizar correctamente el medicamento y dirigida fundamentalmente al cumplimiento correcto del mismo.

Para tener una visión global del papel del personal de la Oficina de Farmacia en este estudio, una vez que el paciente ha sido diagnosticado correctamente y prescrito con su tratamiento farmacológico (en este caso oncológico), es indispensable para asegurar el óptimo resultado del tratamiento, controlar la adherencia al mismo, o dicho de otra forma, vigilar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente. De no ser así, se puede llegar al fracaso de todo este proceso.

En el presente estudio han colaborado los farmacéuticos titulares, cotitulares, adjuntos, sustitutos y facultativos pertenecientes al grupo primero de la clasificación anterior. Sus funciones principales han sido ponerse en contacto con cada paciente, comprobar que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, proponerles la participación en el estudio, firmar el consentimiento informado y llevarlo a cabo, es decir, explicar al paciente los cuestionarios que tenía que completar y hacerlo conjuntamente.

## 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

### 3.2.1. Población diana

Se trata de pacientes con CM y CP, mayores de 18 años, en tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia. El tratamiento debe estar instaurado antes del inicio del estudio, con la misma combinación de fármacos, y la medicación debe haberse recogido en su Oficina de Farmacia habitual, habiendo sido atendidos por su farmacéutico de confianza.

Además, hay que tener en cuenta que la población en estudio se trata de pacientes oncológicos que suelen ser menos receptivos a participar en este tipo de ensayos debido al impacto psicológico que conlleva el diagnóstico.

### 3.2.2. Criterios de inclusión en el estudio

- Pacientes mayores de 18 años en el momento del inicio del estudio
- Pacientes con un diagnóstico de CM localizado o avanzado (CM hormonal o con receptores hormonales positivos / HER-2 negativo o CM hormonal o con receptores hormonales positivos / HER-2 positivo).
- Pacientes con un diagnóstico de CP localizado o avanzado.
- Pacientes en tratamiento oncológico con cualquiera de las posibles combinaciones indicadas para las enfermedades de referencia:  
CM: Nolvadex<sup>®</sup> o Tamoxifeno genérico, Femara<sup>®</sup>, Galdar<sup>®</sup>, Loxifan<sup>®</sup> o Letrozol genérico, Arimidex<sup>®</sup>, Amenur<sup>®</sup> o Anastrozol genérico, Faslodex<sup>®</sup> o Fulvestrant genérico y Aromasil<sup>®</sup>, Gepex<sup>®</sup> o Exemestano genérico.  
CP: Zoladex<sup>®</sup> o Goserelina Acetato genérico, Eligard<sup>®</sup> o Leuprorelina genérico, Casodex<sup>®</sup> o Bicalutamida genérico y Saveprost<sup>®</sup> o Bicalutamida genérico.
- Pacientes que proporcionen información completa, necesaria y fiable para cuantificar los objetivos del estudio.

### 3.2.3. Criterios de exclusión en el estudio

- Pacientes menores de 18 años en el momento de inicio del estudio.

- Pacientes que no tengan un diagnóstico confirmado de CM localizado o avanzado (CM hormonal o con receptores hormonales positivos / HER-2 negativo o CM hormonal o con receptores hormonales positivos / HER-2 positivo) o de CP localizado o avanzado.
- Pacientes que no estén en tratamiento oncológico con cualquiera de las posibles combinaciones indicadas para las enfermedades de referencia citadas en el apartado anterior.
- Pacientes que no proporcionen información completa, necesaria y fiable para cuantificar los objetivos del estudio.
- Pacientes que rechacen la firma de consentimiento informado para su participación en el estudio.

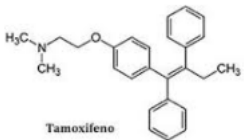
### 3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

#### 3.3.1. Descripción

Estudio descriptivo, observacional no intervencionista, transversal y retrospectivo. Los datos que se recogieron sobre las enfermedades (CM y CP), seguimiento farmacoterapéutico (SFT), estado emocional y personal, se corresponden con el patrón de la investigación no experimental, a través de un cuaderno de recogida de datos y encuestas validadas de calidad de vida.

#### 3.3.2. Antineoplásicos orales de dispensación en Oficina de Farmacia

En el momento del inicio del estudio los AO para el tratamiento de los pacientes con CM y CP son los que se describen a continuación en las tablas 19 y 20:

ANTINEOPLÁSICOS ORALES CÁNCER DE MAMA		
NOMBRE COMERCIAL	TIPO	INDICACIÓN
Nolvadex®  Tamoxifeno	Terapia endocrina. Antiestrógenos. ATC: L02BA01	Nolvadex está indicado en el tratamiento de CM.

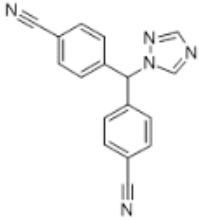
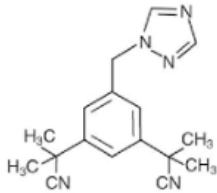
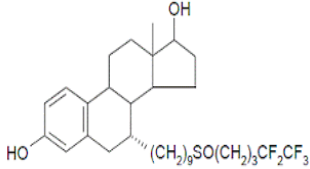
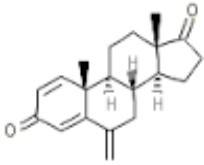
<p>Femara<sup>®</sup>, Galdar<sup>®</sup> y Loxifan<sup>®</sup></p> 	<p>Terapia endocrina. Inhibidor de la aromatasa. ATC: L02BG04</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento adyuvante del CM temprano invasivo con RH positivo en mujeres postmenopáusicas y de continuación del CM invasivo hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido con anterioridad una terapia adyuvante estándar con tamoxifeno durante 5 años.</li> <li>- Tratamiento de primera línea del CM avanzado hormonodependiente en mujeres postmenopáusicas.</li> <li>- CM avanzado en mujeres en estado endocrino postmenopáusico natural o provocado artificialmente, tras recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas anteriormente con antiestrógenos.</li> <li>- Tratamiento neoadyuvante del CM HER-2 negativo y receptor hormonal positivo en mujeres postmenopáusicas en las que no es adecuada la quimioterapia y no está indicada la cirugía inmediata.</li> </ul>
<p>Arimidex<sup>®</sup> y Amenur<sup>®</sup></p> 	<p>Inhibidores enzimáticos ATC: L02B G03</p>	<p>Tratamiento del CM avanzado en mujeres postmenopáusicas.</p>
<p>Faslodex<sup>®</sup></p> 	<p>Terapia endocrina. Antiestrógenos ATC: L02BA03</p>	<p>Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con CM localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante un tratamiento antiestrogénico.</p>
<p>Aromasil<sup>®</sup> y Gepex<sup>®</sup></p> 	<p>Inhibidor esteroideo de la aromatasa; agente antineoplásico ATC: L02BG06</p>	<p>Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presentan CM invasivo en estadios iniciales con RE positivo y tras dos a tres años de tratamiento adyuvante inicial con tamoxifeno. Indicado también para el tratamiento del CM avanzado en mujeres en estado postmenopáusico natural o inducido, cuya enfermedad ha progresado después de la terapia con antiestrógenos.</p>

Tabla 19. Antineoplásicos orales de dispensación en Oficina de Farmacia para cáncer de mama.

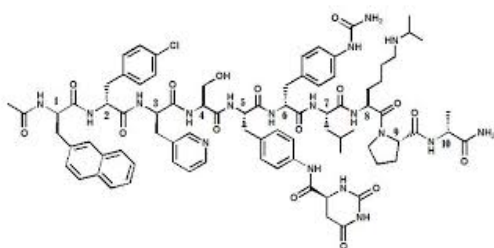
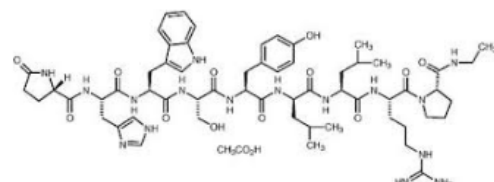
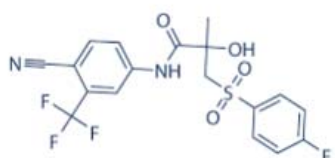
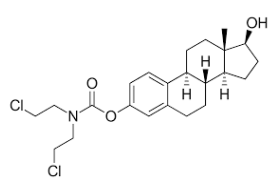
ANTINEOPLÁSICOS ORALES CÁNCER DE PROSTATA		
NOMBRE COMERCIAL	TIPO	INDICACIÓN
<p>Zoladex®</p>  <p>ATC: L02AE03</p>	<p>Análogos de hormona liberadora de gonadotropinas.</p>	<p>CP avanzado, cuando el tratamiento hormonal está indicado.</p>
<p>Eligard®</p>  <p>ATC: L02A E02</p>	<p>Análogos de hormona liberadora de gonadotropina.</p>	<p>CP avanzado hormonodependiente y localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia.</p>
<p>Casodex®</p>  <p>ATC: L02BB03</p>	<p>Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos.</p>	<p>CP avanzado en combinación con análogos LHRH o castración quirúrgica y localmente avanzado con riesgo elevado de progresión de la enfermedad, bien solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o a la radioterapia.</p>
<p>Saveprost®</p>  <p>ATC: L02BB03</p>	<p>Antagonistas hormonales, antiandrógenos.</p>	<p>CP avanzado en combinación con análogos de la LHRH o castración quirúrgica.</p>

Tabla 20. Antineoplásicos orales de dispensación en Oficina de Farmacia para cáncer de próstata.

### 3.4. DESARROLLO

#### 3.4.1. Ámbito temporal

El presente trabajo de Tesis Doctoral se inició en Enero del 2014, distribuyéndose en las siguientes fases de estudio que se describen a continuación:

Fase I: revisión bibliográfica

Fase II: elaboración del protocolo y encuestas

Fase III: selección de farmacias y recogida de datos

Fase IV: tratamiento de datos y resultados

### 3.4.2. Fases del estudio

#### 3.4.2.1. Fase I: revisión bibliográfica

Tal y como se describe en la introducción, la primera fase consistió en una revisión bibliográfica exhaustiva, no sólo sobre el cáncer en general, sino de forma específica sobre el CM y CP, recogiendo principalmente los avances terapéuticos que se están implementando en la actualidad y los que están en fase de incluirse en un corto plazo de tiempo. Estos tratamientos, en su mayoría AO, se dispensan o probablemente se dispensarán en un futuro cercano en la Oficina de Farmacia.

Paralelamente, se realizó la búsqueda bibliográfica referida al impacto del incumplimiento terapéutico, no solo en enfermedades crónicas, sino también en las oncológicas por el efecto directo que tiene sobre la eficacia y, por tanto, sobre la morbimortalidad.

Esta revisión incluye los factores que pueden influir en que la adherencia al tratamiento sea mayor, como por ejemplo, la calidad de vida, el ejercicio físico y la dieta.

#### 3.4.2.2. Fase II: elaboración del protocolo y encuestas

Una vez detectada la necesidad de conocer el papel del farmacéutico en su Oficina de Farmacia, en el cumplimiento terapéutico de los pacientes oncológicos, se procede a definir la población de estudio estableciendo los criterios de inclusión y exclusión en el mismo.

Para poder evaluar el cumplimiento terapéutico en los pacientes con CM y CP en tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, se elaboran los siguientes documentos que se utilizarán a lo largo del estudio:

➤ “Hoja de información al farmacéutico para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con CM y CP” (ANEXO VIII), que contiene los objetivos del estudio y todos los procedimientos a seguir durante el mismo.

- “Hoja de información al paciente para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia” (ANEXO IX) que contiene la misma información que el documento anterior pero enfocado y adaptado al paciente.
- “Consentimiento informado del paciente incluido en el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia” (ANEXO X). Una vez que el paciente y el farmacéutico firman el documento, se puede proceder a la recogida de datos.
- “Hoja de recogida de datos para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con CM (ANEXO I) y CP” (ANEXO II). Se recogen los datos sociodemográficos, epidemiológicos, clínicos y farmacológicos del paciente.

Los anexos ya descritos (VIII, IX, X, I y II) se elaboraron *ad hoc* para el presente estudio.

- “Test de Hermes”: test específico para evaluar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia (ANEXO III).
- “Test de Godin y Shepard”: test que permite evaluar el grado del ejercicio físico que realizan los pacientes con CM y CP, y si éste está relacionado con el cumplimiento terapéutico (ANEXO IV).
- “Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea”: permite determinar si es la dieta seguida por los pacientes con CM y CP, y si la dieta está relacionada con el cumplimiento terapéutico (ANEXO V).
- Fact-B (4ª versión): se trata de un cuestionario específico para la valoración de la calidad de vida y estado de ánimo en mujeres con CM, bajo tratamiento médico y en él no se consideran los aspectos psicosociales (ANEXO VI).
- Fact-P (4ª versión): se trata de un cuestionario específico para la valoración de la calidad de vida y estado de ánimo en hombres con cáncer de próstata, bajo tratamiento médico y en él no se consideran los aspectos psicosociales (ANEXO VII).

Los formularios que forman parte de los Anexos III, IV, V, VI y VII se explicarán con más detalle en el apartado de variables siendo todos ellos cuestionarios validados.

#### 3.4.2.3. Fase III: selección de farmacias y recogida de datos

Siguiendo los criterios descritos al principio del apartado de material y métodos, se procedió a la selección de las 20 farmacias participantes en el estudio. En enero de 2016 se hace entrega al farmacéutico titular de los documentos que necesitará para el desarrollo del estudio, descritos en la fase II. El tiempo de ejecución será hasta Diciembre de 2016.

Diariamente, tanto el farmacéutico titular como los adjuntos (si es el caso), de la Oficina de Farmacia, seleccionan los pacientes que estén en tratamiento con algunos de los fármacos también mencionados anteriormente.

Una vez identificado el paciente, se le informa del objetivo del estudio y se le hace entrega de una “Hoja de información al paciente para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia”, tras lo cual se les pasa la hoja de “Consentimiento informado”.

Una vez que el paciente acepta participar en el estudio, cumplimenta junto con el farmacéutico el consentimiento informado y ya puede proceder a completar los formularios mencionados en el apartado anterior.

#### 3.4.2.4. Fase IV: tratamiento de datos y resultados

El 6 de diciembre se procede al cierre del reclutamiento de pacientes y entrega de cuadernillos entregados para este estudio. Un total de 121 pacientes estaban dispuestos en un principio a participar (análisis por intención de tratar), 31 de ellos decidieron por diferentes causas no participar, 59 fueron pacientes con CM y 31 con CP (en el apartado de resultados se completará la disposición de pacientes).

A medida que se iban recogiendo los cuadernos de recogida de datos se procedía a su análisis. Una vez recogidos todos los cuadernos de recogida de datos se procedió al tratamiento de los mismos para determinar las variables a analizar que se detallan en el siguiente punto.

### 3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se detallan las variables recogidas en los distintos formularios de recogida de datos, indicando su significado, cómo se han recogido y su naturaleza (es decir, si se trata de variables numéricas o cualitativas). Se clasifican entre variables independientes y variables dependientes.

#### 3.5.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

Como variables independientes se determinan: variables sociodemográficas, variables de calidad de vida, clínicas y farmacológicas, de ejercicio físico, variables nutricionales y variables sobre cómo afecta la enfermedad a la calidad de vida (vida diaria y al estado de ánimo).

### 3.5.1.1. Variables sociodemográficas

Aunque las variables sociodemográficas no son por si mismas responsables de la adherencia, son variables que podrían jugar un papel importante a la hora de explicar la adherencia o no al tratamiento.

Las variables sociodemográficas que se han analizado son: la población de estudio (sexo, edad y origen/nacionalidad), antecedentes familiares, nivel educativo y situación laboral antes y después del diagnóstico. Se detallan a continuación:

- Sexo: variable cualitativa. Sexo del paciente diferenciado entre hombre y mujer.
- Edad: variable cuantitativa discreta. Se consideró la edad del paciente en el momento del inicio del estudio, expresada en años, preguntando su fecha de nacimiento.
- Origen/nacionalidad: variable cualitativa. Los pacientes fueron clasificados en las siguientes categorías: Africano, Europeo, Asiático, Americano y Oceánico.
- Antecedentes familiares: variable cualitativa. Se preguntó a los pacientes por sus antecedentes familiares, diferenciando en las siguientes categorías: madre con cáncer, padre con cáncer y otros.
- Nivel educativo: variable cualitativa. Las categorías fueron las siguientes: graduado escolar o inferior, bachillerato/COU, estudios universitarios, post-grado (Máster/Doctorado).
- Situación laboral antes del diagnóstico: variable cualitativa. Las categorías fueron las siguientes: trabajador, jubilado, baja laboral, desempleada, ama de casa, estudiante y otras.
- Situación laboral después del diagnóstico: variable cualitativa. Las categorías fueron las mismas que en el caso anterior: trabajador, jubilado, baja laboral, desempleada, ama de casa, estudiante y otras.

### 3.5.1.2. Variables de calidad de vida

Las variables de calidad de vida que se analizan son: nivel de cansancio, nivel de estrés, horas y calidad del sueño, la necesidad de apoyo psicológico, consumo de tabaco y consumo de alcohol. Se describen a continuación:

- Nivel de cansancio: variable cualitativa; se clasificó en tres niveles: nivel de cansancio alto, medio y bajo.
- Nivel de estrés: variable cualitativa; se clasificó en tres niveles alto, medio y bajo.
- Horas de sueño: variable cuantitativa discreta que recoge el número de horas de sueño del paciente.

- Calidad del sueño: variable cualitativa diferenciando entre buena, regular y mala.
- Grupos de apoyo o tratamiento psicológico: variable cualitativa dicotómica (Sí/No) que diferencia entre los que cuentan con grupos de apoyo y los que no.
- Consumo de tabaco: variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Se preguntó a los pacientes por los hábitos tabáquicos además de, en el caso de ser fumadores, el número de cigarros diarios.
- Consumo de alcohol: variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Acompañada de la variable cuantitativa del número de vasos/copas de vino, vinos generosos, copas y cerveza.

### 3.5.1.3. Variables clínicas y farmacológicas

Las variables clínicas y farmacológicas que se han determinado para todos los pacientes del estudio (CM y CP) son: años desde el diagnóstico, presencia de metástasis, intervención quirúrgica previa, tratamiento antes de la cirugía, tratamiento después de la cirugía, tratamiento hormonal actual de la enfermedad, historia médica, número de fármacos en tratamiento e interacciones farmacológicas.

- Años desde el diagnóstico: variable cualitativa que diferencia el tiempo desde el diagnóstico en las siguientes categorías: menos de 6 meses, entre 6 meses y 2 años, entre 2 y 5 años, entre 5 y 10 años, más de 10 años y desconocido.
- Presencia de metástasis: variable cualitativa dicotómica (Sí/No). En el caso de que haya metástasis especificar el órgano al que se ha extendido; se proporcionaron las siguientes opciones: hueso, hígado, pulmón, cerebro, otros o desconocido.
- Intervención quirúrgica: variable cualitativa dicotómica (Si/No). En el caso de que haya intervención quirúrgica, a continuación, habrá que especificar el tratamiento recibido antes y después de la misma.
- Tratamiento antes y después de la cirugía (si es el caso): variable cualitativa que especifica el tratamiento previo al actual.
- Tratamiento actual de la enfermedad: como criterio de inclusión, los pacientes del estudio tienen que estar en tratamiento con AO dispensados en Oficina de Farmacia. Se trata de una variable cualitativa que recoge si el paciente está en tratamiento con:
  - Nolvadex ® o Tamoxifeno genérico, Femara®, Galdar®, Loxifan® o Letrozol genérico, Arimidex®, Amenur® o Anastrozol genérico, Faslodex® o Fulvestrant genérico y Aromasil®, Gepex® o Exemestano genérico, en el caso de cáncer de mama.
  - Zoladex® o Goserelina Acetato genérico, Eligard® o Leuprorelina genérico, Casodex® o Bicalutamida genérico y Saveprost® o Bicalutamida genérico, en el caso de cáncer de próstata.

- Historia médica previa e historia médica actual: variables cualitativas que recogen los antecedentes médicos relevantes o alergias conocidas previas y actuales.
- Interacciones farmacológicas: variable cualitativa dicotómica (Sí/No). Determina si han tenido alguna interacción farmacológica.
- Número de interacciones y naturaleza de las mismas: variables cuantitativa y cualitativa respectivamente.

En la Hoja de Recogida de Datos de las pacientes con CM se ha incluido una variable adicional que no se aplica en el caso de los pacientes con CP:

- Tipo de tumor: variable cualitativa nominal que define si el tumor es hormonal o con receptores hormonales positivos/HER-2 negativo y hormonal o con receptores hormonales positivos/HER-2 positivo.

#### 3.5.1.4. Variables del ejercicio físico

Antes de definir las variables relacionadas con el ejercicio físico es importante conocer las razones para su inclusión en este estudio.

En primer lugar, cada vez cobran mayor importancia los hábitos adquiridos en relación a la actividad física, especialmente durante las últimas décadas en los países de niveles socio-económicos elevados.

En la década de los 80, en nuestro país, se consolida el modelo de sociedad del desarrollo y del consumo, aumentando los niveles de bienestar social y la relevancia de las actividades físico-deportivas. Esto, no solo ocurre en España sino también como se acaba de comentar, en el marco de los países desarrollados.

Por otra parte, en las últimas décadas, ha habido un aumento considerable en el estudio de las actividades físicas habituales y en el correspondiente gasto energético que se necesita para llevar a cabo las mismas.

En estudios previos, se ha demostrado que el ejercicio físico juega un papel ciertamente preventivo en el desarrollo de determinados tipos de cáncer. Pero, ¿qué pasa con los pacientes que ya han sido diagnosticados de cáncer? ¿Se benefician del ejercicio físico que realicen después del diagnóstico? (Courneya et Friedenreich, 1999).

Numerosas publicaciones sugieren que el desarrollo del ejercicio físico a diferentes intensidades (desde suaves a moderadas), tiene muchos beneficios para personas que padecen cáncer. Algunos de estos beneficios son: incrementos en la función cardiovascular, pulmonar y muscular, volumen de eyección cardiaca, vascularización muscular, circulación linfática, ritmo metabólico, tono muscular, fuerza, coordinación y balance (Dimeo et al., 1998; Oliveria et Lee, 1997).

También hay que tener en cuenta, que durante el tratamiento de las diferentes enfermedades oncológicas, la quimioterapia, radiación o cirugía pueden causar efectos secundarios que se pueden ver paliados por los beneficios del ejercicio físico para los sistemas cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético y endocrino (Courneya et Friedenreich, 1999).

Estudios epidemiológicos sobre la relación entre actividad física habitual y salud, han acentuado aún más la importancia del uso de instrumentos apropiados para cada medición. La atención ha estado dirigida particularmente a la fiabilidad y validez de los mecanismos de valoración, y en este caso, de los cuestionarios utilizados para la investigación de los hábitos de ejercicio físico en vastas poblaciones (Godin et Shepard, 1985).

Para valorar y cuantificar la variable “ejercicio físico”, hemos recurrido a la recogida de datos mediante el “Test de Godín y Shepard” (Anexo IV). Este test validado se basó en estudios anteriores igualmente validados (Gionet et Godin, 1989; Godin et Shephard, 1985). El test de de Godin y Shepard (ANEXO IV) está integrado en la Hoja de Recogida de Datos para el estudio del cumplimiento terapéutico (ANEXO I y ANEXO II).

El test consiste en responder las veces que cada paciente realiza una actividad extenuante, moderada o liviana durante más de 15 minutos en el periodo de una semana. Cada tipo de actividad se define a continuación:

- Ejercicio extenuante: cuando el corazón late fuerte o rápidamente, mucha fatiga. Por ejemplo: correr, jugar al fútbol, jugar al baloncesto, nadar vigorosamente, ciclismo vigoroso y de larga distancia, subir gradas rápidamente, aeróbicos de alto impacto, trotar, ciclismo de montaña, levantar pesas, bailar vigorosamente.
- Ejercicio moderado: no exhaustivo, no fatiga. Por ejemplo: jugar al voleibol, caminatas rápidas, aeróbicos de bajo impacto, béisbol, ciclismo suave (recreativo).
- Ejercicio liviano: mínimo esfuerzo, nada de fatiga. Por ejemplo: hacer ejercicios de relajación y respiración, yoga, caminata normal-lenta, jugar al billar o al ajedrez.

Por último, considerando un período de siete días, también se pregunta cuántos días realiza actividades físicas o ejercicios, de duración larga, ejercicio que haga sudar y que el corazón lata fuertemente.

Las variables que se han determinado en función de las respuestas de los pacientes al test de referencia han sido: tiempo dedicado al ejercicio físico en general, tiempo dedicado al ejercicio físico extenuante, tiempo dedicado al ejercicio físico moderado, tiempo dedicado al ejercicio físico liviano y actividades de ocio que realiza.

#### 3.5.1.5. Variables nutricionales

Igualmente que con las variables del ejercicio físico, se procede en primer lugar a justificar la inclusión de este cuestionario en el estudio.

Entre los factores que contribuyen a la aparición de muchos de los tipos de tumores, la dieta tiene un papel fundamental y, concretamente, las grasas son el principal componente relacionado con el incremento en la incidencia de la enfermedad cancerosa, sobre todo con el CM, colorrectal, y CP (Granados et al., 2006).

Las investigaciones clínicas, epidemiológicas y bioquímicas, han proporcionado unas bases biológicas muy sólidas acerca de los beneficios de la dieta mediterránea (Granados et al., 2006).

La Dieta Mediterránea tradicional es un modelo alimentario compuesto principalmente por el consumo abundante de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, hortalizas, legumbres y frutos secos), así como de cereales y productos del mar, utilización del aceite de oliva como principal grasa de adición y pequeña presencia de carnes rojas y alimentos procesados.

Además, sostiene el consumo de productos frescos, locales y de temporada, los métodos culinarios (y de cultivo) tradicionales, y la realización de comidas en compañía, así como otros estilos de vida saludables como la práctica diaria de actividad física moderada.

Por este motivo se solicitó el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea que es un cuestionario validado adaptado del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea). Se trata de un ensayo multicéntrico, realizado en España, en el que se asignó aleatoriamente a los participantes a una de tres dietas: una dieta mediterránea suplementada con aceite virgen extra de oliva, una dieta mediterránea suplementada con frutos secos o una dieta control (consejo para reducir la grasa dietética) (Estruch et al., 2013).

Como conclusiones de este ensayo, se puede destacar que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos, produjo una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente tres eventos cardiovasculares por 1.000 personas/año, con una reducción del riesgo relativo del 30% entre las personas de alto riesgo que estaban inicialmente libres de enfermedad cardiovascular.

Se podría extrapolar a cualquier tratamiento porque la magnitud de este beneficio es impresionante. Tratándose de una intervención dietética, dichos resultados apoyan los beneficios de la dieta mediterránea para la reducción del riesgo cardiovascular.

Este resultado concuerda con los de otros estudios observacionales, que han demostrado que las dietas mediterráneas y el aceite de oliva se asocian con un menor riesgo de accidente cerebrovascular. En 2010, la UNESCO incluyó la dieta mediterránea en la lista del Patrimonio Cultural Inmaterial, y los resultados del estudio PREDIMED refuerzan el valor de la dieta mediterránea para la salud a nivel internacional (Predimed <http://www.predimed.es>).

Este cuestionario validado de valoración dietética está formado por 14 preguntas cortas cuya evaluación da información sobre su adherencia al patrón de Dieta Mediterránea.

Se analiza la dicha adherencia obteniendo información sobre el número de raciones que consume al día de aceite de oliva, verduras u hortalizas, piezas de fruta, carnes rojas, mantequilla, margarina o nata, bebidas carbonatadas y/o azucaradas, legumbres, pescado o marisco, repostería comercial, frutos secos, carne de pollo, pavo o conejo, pasta y arroz.

En función del número de raciones, en cada pregunta se otorga un punto, por lo que las puntuaciones posibles van de 0 a 14. Las respuestas se categorizaron según el nivel de cumplimiento de la dieta mediterránea. Se considera que la adherencia es buena si se obtienen 9-14 puntos y baja si se obtienen 0-8 puntos.

Por tanto, la variable que se determina es la adherencia al patrón de la Dieta Mediterránea determinando si esta adherencia es buena o no.

El cuestionario de la adherencia a la dieta mediterránea (ANEXO V) está integrado en la Hoja de Recogida de Datos para el estudio del cumplimiento terapéutico (ANEXO I y (ANEXO II).

#### 3.5.1.6. Variables sobre cómo afecta su enfermedad a su vida diaria y estado de ánimo

La investigación ha evidenciado que las emociones positivas pueden mejorar la salud de pacientes con diferentes enfermedades, y como una buena calidad de vida influye en el estado de ánimo y por tanto en el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico. (Cardoso et al., 2015).

La medición intercultural de la calidad de vida y la evaluación psicosocial en oncología se ha hecho realidad con la traducción y validación internacional de un cuestionario de calidad de vida. Este cuestionario es una subescala específica de la serie de cuestionarios de la organización FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*), cuyo objetivo es analizar la calidad de vida en enfermedades crónicas. Se encuentra en desarrollo desde 1987 y ya ha generado su cuarta versión (Bonomi et al., 1996).

FACIT cuenta con un cuestionario general denominado FACTG (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) que comprende 27 sub-escalas divididas en cuatro dominios de calidad de vida: bienestar físico, bienestar social, bienestar emocional y bienestar funcional. Entre estas sub-escalas incluye la evaluación funcional del tratamiento del cáncer denominado FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*), la evaluación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana FAHI (*Functional Assessment of HIV infection*), y la evaluación funcional de la esclerosis múltiple FAMS (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) (Lent et al., 1999).

Actualmente, se dispone de doce subescalas específicas para el cáncer. En el tema que nos ocupa, destacamos los dos cuestionarios específicos para pacientes con CM (FACT-B) y CP (FACT-P). Cada uno de ellos comprende el FACTG más la sub-escala específica de cada tipo de cáncer (Lent et al., 1999).

### Cuestionario de calidad de vida para pacientes con cáncer de mama: Fact –B

Para determinar la escala de valoración de calidad de vida que completarían las pacientes con CM en nuestro estudio, se llevó a cabo una revisión de las más utilizadas mediante una búsqueda sistemática a partir del año 2000 (Calero et al., 2015).

En dicha revisión se encontraron diferentes cuestionarios de valoración de la percepción de la calidad de vida en éstas pacientes, destacando: “*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30*” (EORTC QLQ-C30), “*Functional Assessment of Cancer Therapy*” (FACT-B), “*Short Form-36*” (SF-36) y “*European Organization for Research and Treatment of Cancer BR-23*” (EORTC BR-23) (Tabla 21).

ESCALA DE VALORACIÓN	DESCRIPCIÓN
<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30)	Permite analizar la relación entre las variables médicas y demográficas del paciente, y las áreas de funcionamiento que componen la calidad de vida.  El cuestionario posee una estructura que incluye cinco escalas funcionales (física, funcionamiento autónomo, cognitiva, emocional y social), tres escalas de síntomas (fatiga, dolor, náuseas y vómitos), estado general de salud/escala de calidad de vida, y una serie de preguntas adicionales para evaluar los síntomas comúnmente referidos por los pacientes con cáncer (disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea) y el impacto financiero percibido.
<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i> (FACT-B)	Es una subescala específica de la serie de cuestionarios de la organización FACT y es específico para la valoración de la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama bajo tratamiento médico y en él no se consideran los aspectos psicosociales.
<i>Short Form-36</i> (SF-36)	Es uno de los instrumentos más utilizados y evaluados para valorar la calidad de vida relacionada con la salud. Se trata de un instrumento de autoevaluación, con el cual se califica la calidad de vida relacionada con la salud; consta de 36 ítems.
<i>Quality of Life Questionnaire in Patients with Breast Cancer</i> (EORTC QLQ-BR23)	Subescala del grupo EORTC para medir la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama. Con el BR23 se evalúan aspectos específicos del cáncer de mama y comprende 23 elementos con dos escalas, funcionales y

	sintomáticas, que indaga sobre síntomas y efectos secundarios relacionados con las diferentes estrategias de tratamiento.
--	---

Tabla 21. Escalas de valoración de la calidad de vida más utilizadas en pacientes con cáncer de mama (Calero et al., 2015).

De los cuatro más utilizados, se decide utilizar la escala de valoración FACT-B por contar con el cuestionario general FACTG que a su vez contiene la evaluación específica para todo tipo de tumores incluyendo el CM.

Este cuestionario validado específico FACT-B (ANEXO VI) comprende 36 ítems distribuidos en dos componentes: uno general (27 ítems) y uno específico (9 ítems), relacionados con los síntomas del CM. A su vez, estos 36 ítems se encuentran también distribuidos en cinco secciones: estado físico general de salud (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems), capacidad de funcionamiento personal (7 ítems) y una sub-escala específica relacionada con otras preocupaciones (9 ítems).

La puntuación total de la escala resulta de la suma del resultado obtenido en cada dominio, el cual se obtiene sumando la puntuación de cada uno de los ítems que lo conforman. Para efectuar la calificación de la escala, algunos ítems se transforman dándoles la puntuación inversa, de tal modo que los valores finales reflejen el hecho de que mayores puntuaciones corresponden a una mejor calidad de vida.

### **Cuestionario de calidad de vida para pacientes con cáncer de próstata: Fact –P**

La evaluación de la calidad de vida de los pacientes con CP también es un parámetro de gran importancia, tanto en las etapas tempranas de la enfermedad, como en la etapa avanzada con presencia de metástasis, en donde los tratamientos presentan un modesto impacto en la supervivencia, pero donde los efectos adversos derivados y los síntomas clínicos de las localizaciones secundarias de la enfermedad, pueden tener un impacto clínico importante en el paciente (Gómez-Veiga et al., 2010).

En la actualidad se dispone de varios instrumentos específicos para la evaluación de la calidad de vida de manera específica para los pacientes con CP tal y como se muestra a continuación (Tabla 22).

<b>ESCALA DE VALORACIÓN</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>
<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> (FACT-P).	39 preguntas en un espacio de tiempo de los últimos siete días. Áreas incluidas: física, social/familiar, emocional, funcional/bienestar, relación con el médico

	y síntomas del CP.
<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-PR25 (EORTC-QLQ- PR25).</i>	46 preguntas en un espacio de tiempo de los últimos 7 días. Áreas incluidas: salud global, función física, actividad laboral, función emocional, cognitiva y social, síntomas generales y síntomas directamente relacionados con CP.
<i>University California Los Angeles-Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)</i>	20 preguntas en un espacio de tiempo de las últimas cuatro semanas. Áreas incluidas: función urinaria, sexual e intestinal.
<i>Expanded Prostate Cancer Index (EPIC).</i>	32 preguntas en un espacio de tiempo de las últimas cuatro semanas. Áreas incluidas: función urinaria, hábitos intestinales, función sexual, función hormonal y satisfacción general.
<i>Prostate Quality of Life Index (PROSQOLI).</i>	10 preguntas en un espacio de tiempo de las últimas 24 horas. Áreas incluidas: dolor, actividad física, astenia, apetito, estreñimiento, relación familiar/marital, humor, pérdida de orina y bienestar general.
<i>Quality of Life Module-Prostate Cancer 14 (QOLM-P14).</i>	14 preguntas en un espacio de tiempo de los últimos siete días. Áreas incluidas: impacto del dolor en la movilidad, alivio del dolor, adormecimiento, pérdida de pelo y cambios en el gusto.
Cuestionario español de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata (CAVIPRES)	La versión corta (CAVIPRES-20) contiene 20 preguntas y la versión extendida (CAVIPRES-30), 30 en un espacio de tiempo de las últimas cuatro semanas. Áreas incluidas: aspectos psicológicos, esperanza y futuro, vida sexual, apoyo social y de pareja, información y comunicación.

Tabla 22. Escalas de valoración de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata (Gómez-Veiga et al., 2010).

Se necesitan comparaciones directas entre los distintos instrumentos de medición de la calidad de vida en esta enfermedad para identificar la validez y la extrapolación de los resultados de uno a otro y su aplicación a la práctica diaria. Cada uno de estos instrumentos mide distintas variables de la calidad de vida de los pacientes. Para una correcta interpretación de los mismos hay que tener en cuenta la distinta significación clínica de los distintos parámetros medidos, así como la adaptación de cada cuestionario al idioma deseado.

En el presente estudio, la calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario validado FACT-P, para mantener la misma línea de medición que para las pacientes con CM.

Este cuestionario validado específico FACT-P (ANEXO VII) comprende 39 ítems distribuidos en dos componentes: uno general (27 ítems) y uno específico (12 ítems) relacionados con los síntomas del CP. A su vez, estos 39 ítems se encuentran también distribuidos en cinco secciones: estado físico general de salud (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems), capacidad de funcionamiento personal (7 ítems) y una sub-escala específica relacionada con otras preocupaciones (12 ítems).

La puntuación total de la escala resulta de la suma del resultado obtenido en cada sección, el cual se obtiene sumando la puntuación de cada uno de los ítems que lo conforman. Para efectuar la calificación de la escala, algunos ítems se transforman dándoles la puntuación inversa, de tal modo que los valores finales reflejen el hecho de que mayores puntuaciones corresponden a una mejor calidad de vida.

### 3.5.2. Variables dependientes

La única variable dependiente que se determina es la adherencia al tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia.

#### 3.5.2.1. Adherencia al tratamiento

Es conocido que existe una relación íntima entre la falta de adherencia terapéutica y el aumento de la morbimortalidad, sobre todo en enfermedades crónicas como las cardiovasculares y, por supuesto, hoy en día en las oncológicas.

Tal y como se mencionaba en el apartado 1.4, el incumplimiento terapéutico constituye un importante problema asistencial que puede afectar a la salud de los pacientes y es una de las posibles causas del fracaso de los tratamientos (Rodríguez Chamorro et al., 2006).

También, en este apartado se detallaron todos los cuestionarios que se podrían utilizar para valorar la adherencia al tratamiento. En este estudio con pacientes oncológicos, para valorar o considerar si un paciente es adherente al tratamiento y categorizarlo posteriormente como adherente o no adherente, se ha utilizado el Test de Hermes.

Se trata de un cuestionario breve y sencillo a realizar por parte del farmacéutico y aplicable a cualquier patología. El test de Hermes (ANEXO III) está integrado en la Hoja de Recogida de Datos para el estudio del cumplimiento terapéutico (ANEXO I y ANEXO II).

Este cuestionario está constituido por ocho preguntas de las cuales sólo son cuestiones valorables las preguntas 1, 3, 4 y 8:

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para el cáncer de mama?
3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos?
4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado?
8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación?

Si la respuesta es la primera de las dos opciones, es decir, la positiva, se sumará 1 punto. Al sumar los puntos obtenidos en estas 4 preguntas se obtiene una puntuación que va entre 0 y 4 siendo incumplidores quienes obtengan 0, 1 o 2 puntos, mientras que serán cumplidores los pacientes que sumen 3 o 4 puntos.

En el Cuaderno de recogida de datos, también se incluyó una pregunta sobre nuevas propuestas para mejorar la adherencia. Se tuvo en cuenta la respuesta de los pacientes a una pregunta abierta en el cuestionario, con la cual, se pretendía saber si existen motivos que justifiquen, en su caso, la falta de adherencia.

### **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el cálculo del tamaño muestral se lleva a cabo una aproximación en las Oficinas de Farmacia para saber el número de pacientes con CM y CP que están en tratamiento con AO. La media aproximada de pacientes con CM fue de 5 pacientes por Oficina de Farmacia y de dos pacientes con CP. Accedieron a participar 20 Oficinas de Farmacia de la Comunidad de Madrid y se extrapola la media de pacientes siendo el objetivo incluir 100 pacientes con CM y 50 pacientes con CP.

El tiempo establecido para la inclusión de los pacientes con cáncer de mama y de próstata es de 11 meses empezando el 1 de enero de 2016 y terminando el 6 de diciembre de 2016.

Se realiza un análisis principalmente de carácter descriptivo analizando por separado la información recogida en pacientes con CM y CP. Además, para cada grupo de pacientes se realiza un análisis bivariante con el objetivo de identificar posibles causas de incumplimiento terapéutico.

Tanto para las variables nominales como para las variables codificadas mediante escala Likert, el análisis descriptivo de ambas muestras se realiza utilizando tablas de frecuencias, mostrando para cada una de las categorías frecuencias absolutas y porcentajes. Los resultados se complementan de forma gráfica mediante gráficos de barras o de sectores circulares.

En el caso de las variables continuas, como la edad, número de horas de sueño o número de fármacos en tratamiento, se han utilizado descriptivos de tendencia central y posición (media, mediana, cuartiles, mínimo y máximo) y de dispersión (desviación estándar). Estas variables se representan mediante histogramas.

Para la identificación de posibles causas de incumplimiento terapéutico se realizan análisis comparativos entre la adherencia al tratamiento (variable dependiente) que clasifica a los pacientes como “No cumplidores” y “Cumplidores”, y las siguientes variables independientes:

- Número de fármacos en tratamiento
- Nivel educativo
- Situación laboral actual
- Variables de calidad de vida: nivel de cansancio, nivel de estrés, calidad y cantidad de sueño y apoyo psicológico.

Se ha utilizado el test Chi-cuadrado o test exacto de Fisher en el caso de comparaciones entre dos variables categóricas. Para variables continuas (número de fármacos) se utiliza el test de Wilcoxon ya que no se cumplen las condiciones de normalidad y homocedasticidad en los grupos para poder aplicar el test de t-Student (la normalidad se examinó con el test de Kolmogorov-Smirnov y la homocedasticidad con el test de Levene).

Se ha utilizado un nivel de significación de 0,05 en todo el análisis.

El análisis estadístico se realiza con el programa R versión 3.1.3 (R Core Team, 2015).

### **3.7. CUESTIONES ÉTICAS**

Se procedió a la recogida del consentimiento informado para los pacientes con CM y CP que participan en el estudio.

Cada uno de los farmacéuticos pertenecientes al grupo 1 anteriormente mencionado fue responsable de mantener un archivo del estudio, conteniendo los consentimientos informados firmados por los pacientes.

La base de datos que generó el estudio no incluye identificación alguna del paciente. Esta base sólo contiene la información sobre la fecha de nacimiento, pero en ningún caso, las iniciales de los pacientes o cualquier otra información relativa a los mismos.

A cada una de las farmacias que participaron en el estudio se le otorgó un número (Tabla 23) y a cada paciente incluido en el estudio se le asignó un código formado por:

- número de la farmacia correspondiente
- número relacionado con su orden de inclusión
- la letra M si se trataba de paciente con CM o la letra P si era paciente con CP.

Ejemplo: Paciente 001-001M: paciente de la farmacia 001 que ha sido incluido el primero y que es paciente con CM.

Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo han estado localizados en cada una de las oficinas de farmacia. El fichero con los datos de los pacientes ha sido responsabilidad de cada uno de los farmacéuticos del grupo 1 y ningún archivo de los utilizados para la recogida de datos o para su análisis posterior ha llevado los datos identificativos de los pacientes.

Cada uno de los farmacéuticos participantes garantizaron la confidencialidad de los datos de todos los pacientes y el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal en España y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los datos.



## 4. RESULTADOS



#### 4. RESULTADOS

El número inicial de pacientes a los que se les propuso participar en el estudio fue de 121, de los cuales, 90 aceptaron participar en el mismo y 31 pacientes decidieron no hacerlo por lo que fueron discriminados del mismo. El motivo principal por el que estos pacientes no participaron fue la afectación psicológica que supone estar diagnosticado de cáncer.

De los 90 participantes, 59 fueron pacientes con CM y 31 con CP. En el análisis de resultados se diferenciará entre los obtenidos para cada uno de los géneros, con el fin de presentar una mejor expresión de los mismos y debido a la heterogeneidad de ambas poblaciones.

Los pacientes fueron reclutados en las diferentes Oficinas de Farmacia que han participado en el estudio según se recoge en el apartado de Material y Métodos, quedando finalmente la siguiente distribución (Tabla 23):

Nº de Farmacia	Pacientes con cáncer de mama	Pacientes con cáncer de próstata	Pacientes que no participan	Total pacientes incluidos
001	9	5	3	17
002	6	7	0	13
003	4	2	4	10
004	5	1	1	7
005	5	4	4	13
006	4	1	1	6
007	1	1	2	4
008	0	0	0	0
009	3	1	1	5
010	0	0	3	3
011	1	2	3	6
012	4	1	4	9
013	4	0	2	6
014	2	1	1	4
015	0	0	0	0
016	2	0	2	4
017	2	1	0	3
018	0	0	0	0
019	5	4	0	9
020	2	0	0	2
<b>TOTAL</b>	<b>59</b>	<b>31</b>	<b>31</b>	<b>121</b>

Tabla 23. Distribución de los pacientes propuestos para el estudio.

Tal y como se ha comentado en el apartado correspondiente, las variables evaluadas en este estudio se clasifican en variables independientes y variables dependientes (Tabla 24).

CLASIFICACIÓN	TIPO DE VARIABLE	NOMBRE DE VARIABLE
VARIABLES INDEPENDIENTES	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	Población de estudio
		Antecedentes familiares
		Nivel educativo
		Situación laboral antes y después del diagnóstico
	VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA	Nivel de cansancio
		Nivel de estrés
		Horas y calidad de sueño
		Apoyo psicológico
		Consumo de tabaco y de alcohol
	VARIABLES CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS*	Años desde el diagnóstico
		Presencia de metástasis
		Tratamiento previo a la cirugía
		Tratamiento después de la cirugía
		Tratamiento hormonal actual
		Historia médica
		Nº de fármacos en tratamiento
		Interacciones farmacológicas
	VARIABLES DE EJERCICIO FÍSICO	Tiempo dedicado al ejercicio físico
		Tiempo dedicado al ejercicio físico extenuante
		Tiempo dedicado al ejercicio físico moderado
		Tiempo dedicado al ejercicio físico liviano
		Actividades de ocio que realiza
	VARIABLES DE NUTRICIÓN	Adherencia al patrón de dieta mediterránea
	FACTs (FACT-B y FACT-P)	Estado físico general de salud
		Ambiente familiar y social
		Estado emocional
		Capacidad de funcionamiento personal
Otras preocupaciones		
VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	Adherencia al tratamiento para el cáncer de mama y cáncer de próstata

Tabla 24. Clasificación de las variables que se han medido a lo largo del estudio (\* en cáncer de mama se añade una variable adicional: tipo de tumor)

## 4.1. PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

### 4.1.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

#### 4.1.1.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Tal y como se resume en la tabla 24, las variables sociodemográficas que se han analizado y cuyos resultados se verán a continuación son: la población de estudio (sexo, edad y origen/nacionalidad), antecedentes familiares, nivel educativo y situación laboral antes y después del diagnóstico.

- **Población de estudio:**

La población de estudio se describe en las tablas 25 y 26 e incluyen los resultados de las variables relacionadas con el sexo, edad y origen/nacionalidad de las 59 pacientes incluidas con CM.

La casi totalidad de la muestra fue de origen europeo (98,31%) y la edad media fue de 65 años (desviación típica: 13,09 años) siendo la edad mínima de 37 años y la máxima de 93.

<b>Número de pacientes</b>	<b>N = 59</b>
Sexo	Mujer
Porcentaje	100%
Edad media	65,25 años
Desviación Típica	13,09 años
Origen	Europeo: 58 (98,31%) Americano: 1 (1,69%)

Tabla 25. Descripción de la población de estudio incluyendo el sexo, edad y origen.

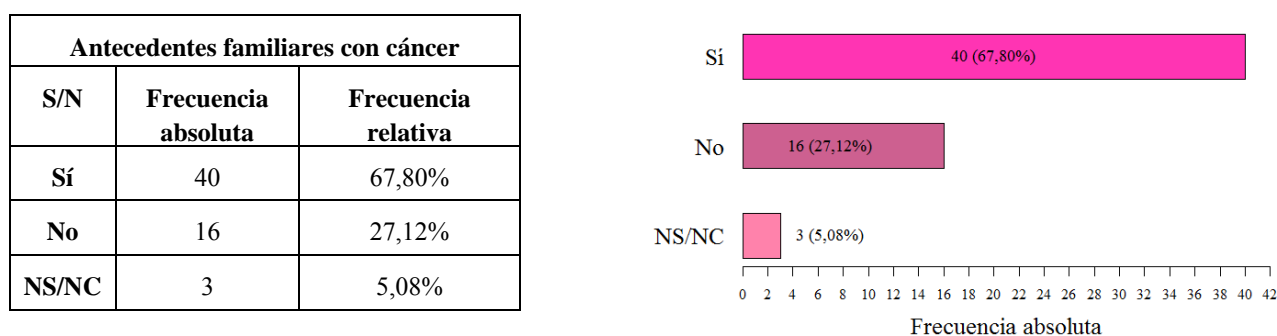
Edad								
N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.
58	1	65,25	13,09	65,53	56,20	73,75	37,97	93,47

Tabla 26. Descripción estadística de la edad como variable de la población de estudio.  
ND (No Disponible); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

- **Antecedentes familiares**

Los antecedentes familiares son considerados factores de riesgo y constituyen una de las grandes preocupaciones de la sociedad.

La figura 35 muestra las pacientes con CM que tenían antecedentes familiares de cáncer. El 67,80% de las pacientes presentan antecedentes familiares frente al 27,12% que no presentan. Existen tres pacientes de las que se desconocen los antecedentes familiares a este respecto.



4.2.

Figura 35. Distribución de la población de estudio según los antecedentes familiares.

- **Nivel educativo**

Los resultados relacionados con el nivel educativo de las pacientes incluidas, vienen reflejados en la figura 36. Cerca de la mitad de la población (42,37%) indica tener un nivel de estudios de graduado escolar o inferior. El 27,12% de las mujeres tiene un nivel de bachillerato/COU seguidos del 25,42% con estudios universitarios.

Nivel educativo		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Post-Grado	1	1,69%
Est. Universitarios	15	25,42%
Bachillerato/COU	16	27,12%
Graduado Escolar	25	42,37%
NS/NC	2	3,39%

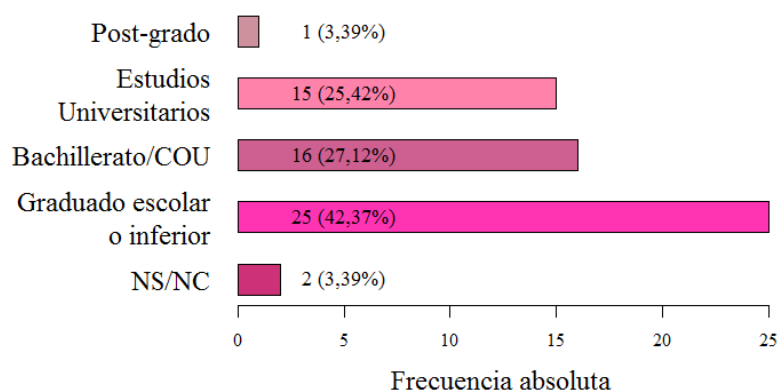


Figura 36. Distribución de la población de estudio según su nivel educativo.

#### • Situación laboral antes del diagnóstico

La situación laboral antes del diagnóstico de CM se refleja en la figura 37. Antes del diagnóstico del mismo, predominaban las mujeres trabajadoras (44%) y amas de casa (35,59%) frente a un 16,95% que resultó ser jubiladas. Sólo dos mujeres (3,39%) estaban en situación de desempleo.

Situación laboral antes del diagnóstico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Trabajadora	26	44,07%
Ama de casa	21	35,59%
Jubilada	10	16,95%
Desempleada	2	3,39%

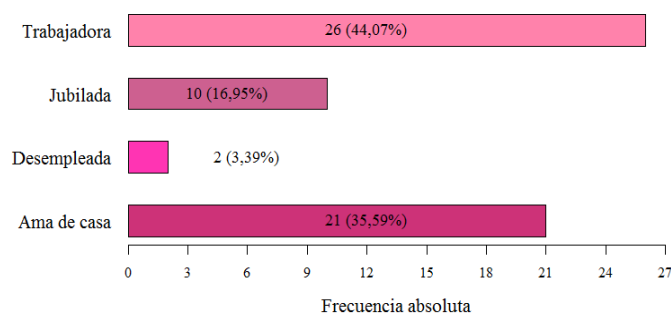


Figura 37. Distribución de la población de estudio en función de su situación laboral antes del diagnóstico.

- **Situación laboral después del diagnóstico**

En la figura 38 se muestra la situación laboral después del diagnóstico que puede variar una vez que la paciente es diagnosticada. El 35,59% de las pacientes estaban jubiladas, frente al 30,51% que eran amas de casa, y el 22,03% trabajadoras. El resto de las pacientes se encontraban en situación de desempleo, baja laboral o incapacidad absoluta.

Situación laboral después del diagnóstico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Jubilada	21	35,59%
Ama de casa	18	30,51%
Trabajadora	13	22,03%
Desempleada	5	8,47%
Incapacidad absoluta	1	1,69%
Baja laboral	1	1,69%

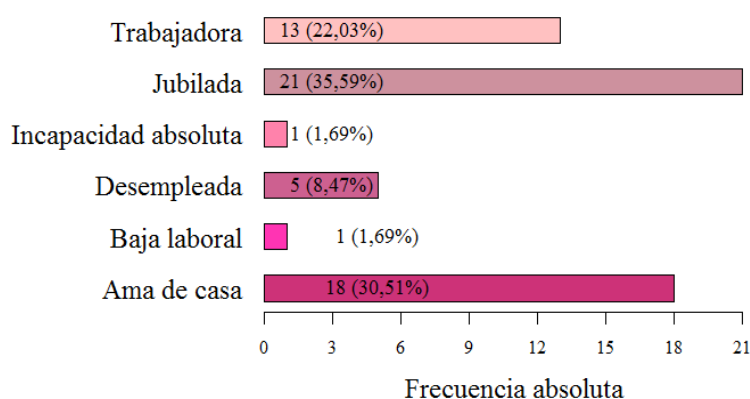


Figura 38. Distribución de la población de estudio en función de su situación laboral después del diagnóstico.

#### 4.1.1.2. VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA

Las variables de calidad de vida que se han analizado y cuyos resultados se verán a continuación son: nivel de cansancio, nivel de estrés, horas y calidad de sueño, la necesidad de apoyo psicológico, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

- **Nivel de cansancio**

Respecto al nivel de cansancio de las pacientes, donde las opciones de respuesta eran alto, medio y bajo, los resultados se muestran en la figura 39. El 20,34% afirmó tener un nivel de cansancio alto; el 44,07% un nivel medio y el 35,59% un nivel bajo.

Nivel de cansancio		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Alto	12	20,34%
Medio	26	44,07%
Bajo	21	35,59%

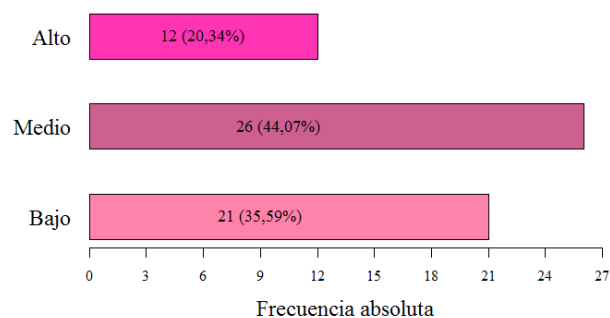


Figura 39. Distribución de la población de estudio según su nivel de cansancio.

- **Nivel de estrés**

Además del nivel de cansancio, los pacientes fueron consultados sobre el nivel de estrés quedando los resultados reflejados en la figura 40. El 16,95% de las pacientes registró un nivel alto de estrés, el 44,07% un nivel medio y un 38,98% registró un nivel bajo.

Nivel de estrés		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Alto	10	16,95%
Medio	26	44,07%
Bajo	23	38,98%

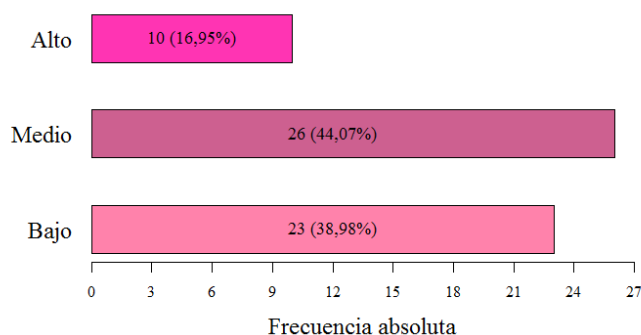


Figura 40. Distribución de la población de estudio según su nivel de estrés.

- **Horas y calidad de sueño**

En la figura 41 se observa que la cantidad de horas de sueño de la mayor parte de la población estudiada está entre las 5 y las 8 horas. El número de horas de sueño se recoge en

la tabla 27 en la que se puede observar que la media es de 6,76 horas, con una desviación típica de 1,25 horas.

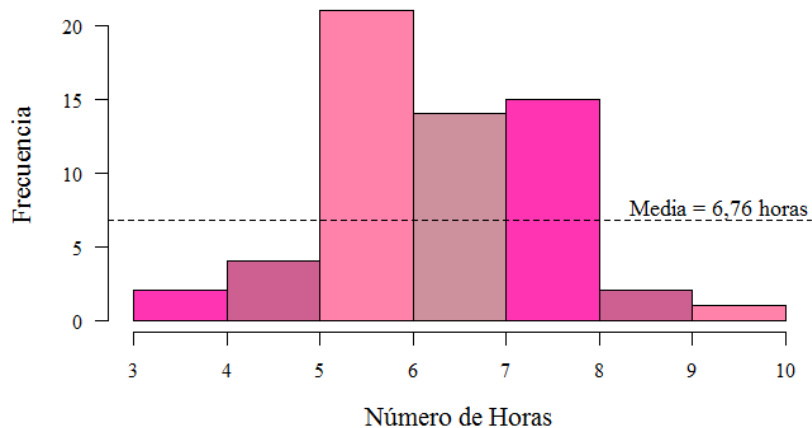


Figura 41. Distribución de la población de estudio en función del número de horas de sueño.

N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx
59	0	6,76	1,25	7,00	6,00	8,00	3,00	10,00

Tabla 27. Descripción estadística de la variable horas de sueño. N (tamaño muestral); ND (No Determinado); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

No solo hay que tener en cuenta las horas de sueño sino también la calidad del mismo, ambas pueden influir sobre el nivel de cansancio y estrés. Aproximadamente la mitad de las pacientes (49,15%) afirmó tener una calidad de sueño regular, el 38,98% buena y el 11,86% mala (Figura 42).

Calidad del sueño		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Buena	23	38,98%
Regular	29	49,15%
Mala	7	11,86%

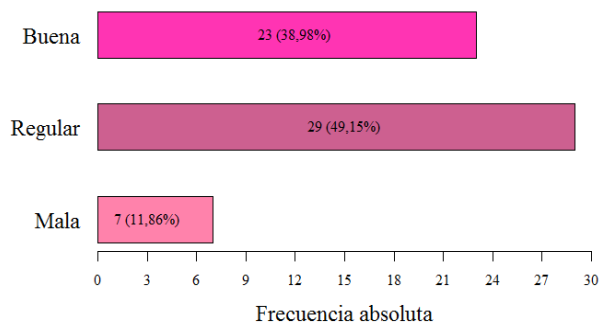


Figura 42. Distribución de la población de estudio según la calidad del sueño.

- **Apoyo psicológico**

El apoyo psicológico es otra de las variables de estudio que adquiere gran importancia en pacientes con cáncer. De la muestra estudiada, el 86,44% de las pacientes afirmó no contar con grupos de apoyo o tratamiento psicológico, frente al 11,86% que afirmó recibir algún tipo de ayuda psicológica (Figura 43).

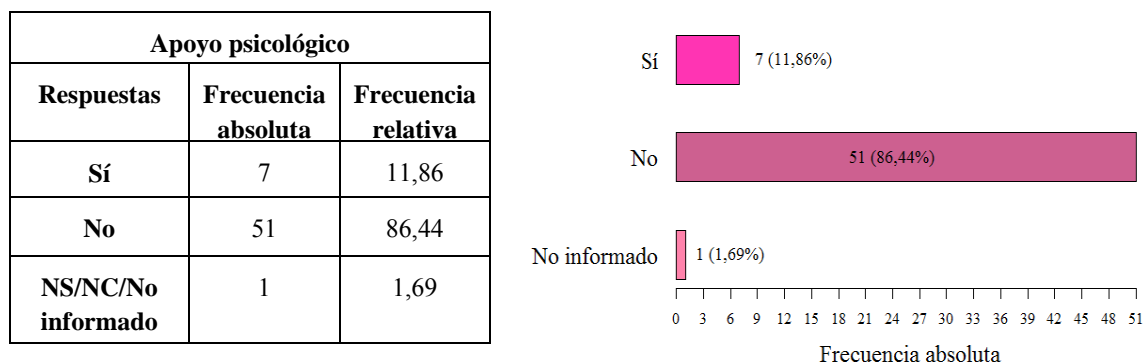


Figura 43. Distribución de la población de estudio en función de la necesidad de apoyo psicológico.

Para concluir con las variables relacionadas con la calidad de vida, se consultó el consumo de tabaco y alcohol cuyos resultados se muestran a continuación.

- **Consumo de tabaco**

Respecto al consumo de tabaco y alcohol, el 88% de las pacientes afirmó no ser fumadora frente a un 10% que sí lo era (Figura 44).

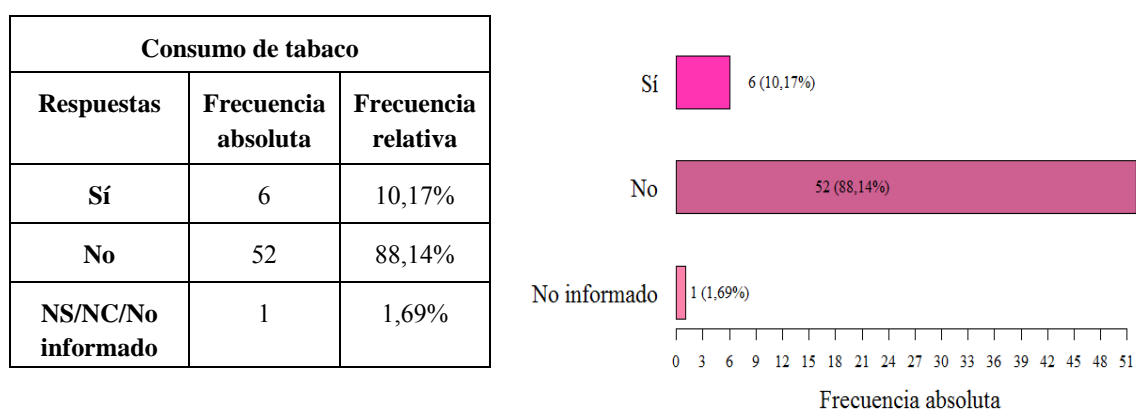


Figura 44. Distribución de la población de estudio en función del consumo de tabaco.

- **Consumo de alcohol**

En lo que respecta al consumo de alcohol, según se muestra en la figura 45, el 71% de las pacientes afirmó no consumir alcohol, mientras que el 22% sí refirió ser consumidora.

Consumo de alcohol		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	13	22,03
No	42	71,19
NS/NC/No informado	4	6,78

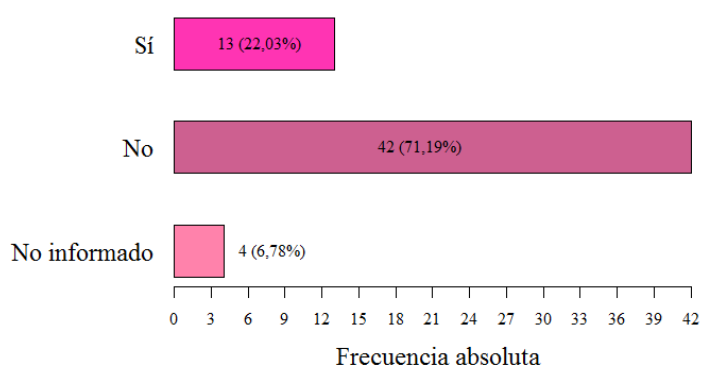


Figura 45. Distribución de la población de estudio en función del consumo de alcohol.

#### 4.1.1.3. VARIABLES CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS

Las variables clínicas y farmacológicas que se han determinado para las pacientes con CM han sido: años desde el diagnóstico, tipo de tumor, presencia de metástasis, intervención quirúrgica previa, tratamiento antes de la cirugía, tratamiento después de la cirugía, tratamiento hormonal actual de la enfermedad, historia médica, número de fármacos en tratamiento e interacciones farmacológicas.

Los resultados se muestran a continuación:

- **Años desde el diagnóstico**

Esta ha sido la primera variable que se ha determinado. Como se muestra en la figura 45, hay un 30,51% de pacientes que fueron diagnosticadas hace de 2 a 5 años; el mismo porcentaje (30,51%) fueron diagnosticadas en la franja de 6 meses a 2 años, luego mas del 60% se encuentran en la franja de 6 meses a 5 años. Un 16,95% de la muestra fueron diagnosticadas hace más de 10 años, el 13,56% de 5 a 10 años y solo un 6,78% fueron diagnosticadas hace menos de 6 meses.

Años desde el diagnóstico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Más de 10 años	10	16,95%
De 5 a 10 años	8	13,56%
De 2 a 5 años	18	30,51%
De 6 meses a 2 años	18	30,51%
Menos de 6 meses	4	6,78%
NS/NC	1	1,69%

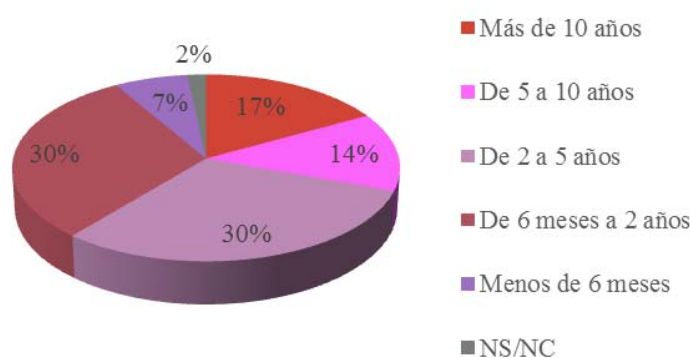


Figura 46. Distribución de la población en estudio en función del tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad.

- **Tipo de tumor**

El tipo de tumor es una variable que sólo se ha determinado en las pacientes con CM, ya que se puede clasificar en dos tipos: con receptores hormonales positivos y HER-2 negativo o con receptores hormonales positivos y HER-2 positivo.

A continuación, en la figura 47, se muestra la distribución según el tipo de tumor al diagnóstico. El 66,10% de las pacientes presentó tumores de tipo hormonal o con receptores positivos/HER-2 negativo, frente al 13,56% que resultaron ser HER-2 positivo. En un 20,34% no se pudo conocer el tipo de tumor a este respecto.

Tipo del tumor		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Hormonal o con receptores positivos/Her-2 negativo</b>	39	66,10%
<b>Hormonal o con receptores positivos/Her-2 positivo</b>	8	13,56%
<b>NS/NC/No informado</b>	12	20,34%

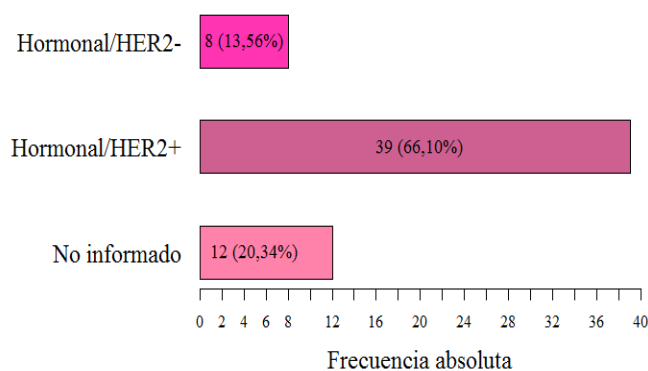


Figura 47. Distribución de la población en estudio según el tipo del tumor.

- **Metástasis**

La presencia o no de metástasis es un factor pronóstico clave en pacientes con cáncer y está directamente relacionado con la calidad de vida de los pacientes.

En la figura que se muestra a continuación (Figura 48) se presenta el porcentaje de pacientes que presentaba o no metástasis en el momento de participar en el estudio.

La mayoría de las pacientes, el 88,14% de la muestra, no presentó metástasis en el momento de su participación en el estudio, mientras que el 8,47% sí que las presentaba. Solo dos de las pacientes no informaron sobre la presencia/ausencia de metástasis.

Metástasis		
S/N	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Sí</b>	5	8,47%
<b>No</b>	52	88,14%
<b>NS/NC/No informado</b>	2	3,39%

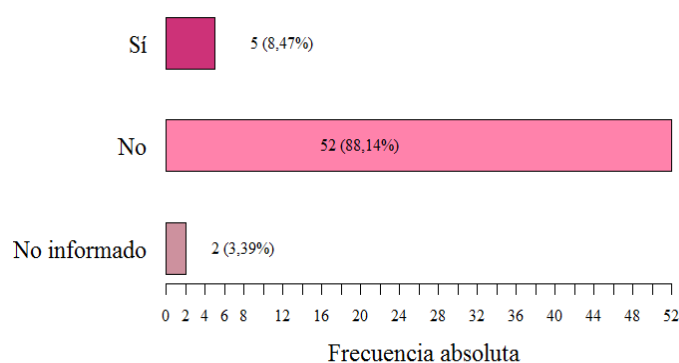


Figura 48. Distribución de la población en estudio en función de la presencia o no de metástasis.

- **Intervención quirúrgica previa**

Para conocer el recorrido terapéutico completo de cada paciente, se ha comenzado preguntando sobre si se llevó a cabo la cirugía como primera opción terapéutica (Figura 49). Casi la totalidad de las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente (94,92%) en algún momento de la enfermedad, y solo una de ellas no estuvo sometida a cirugía previa en ningún momento del transcurso de la enfermedad.

Cirugía		
S/N	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	56	94,92%
No	1	1,69%
NS/NC/No informado	2	3,39%

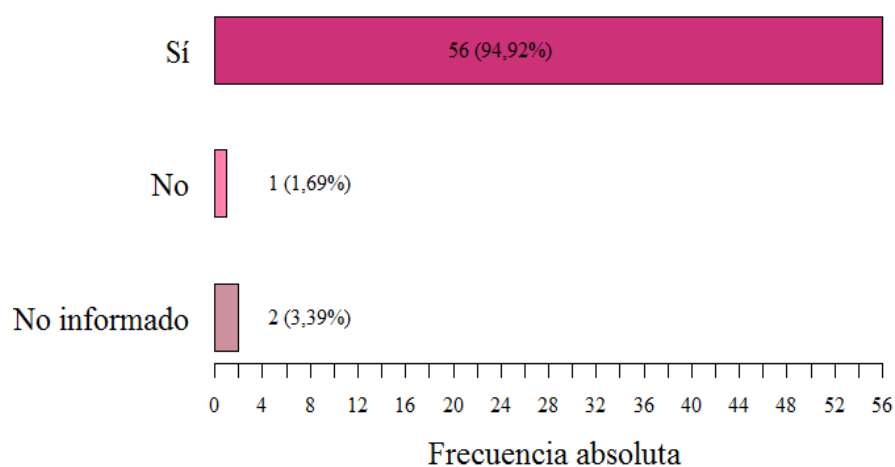


Figura 49. Distribución de la población en estudio según intervención quirúrgica previa.

#### • Tratamiento antes de la cirugía

A las pacientes que habían sido intervenidas quirúrgicamente, se les preguntó sobre su tratamiento previo. Los resultados se muestran en la figura 50.

La quimioterapia fue el tratamiento pre-quirúrgico más empleado (20,34%), seguido de la hormonoterapia (6,78%), la combinación de quimioterapia y hormonoterapia (3,39%) y el tratamiento dirigido anti-HER-2 en solo una de ellas (1,69%). Un 25,42% de las pacientes no recibió ningún tratamiento antes de la cirugía y en el 42,37% de la muestra no fue posible obtener esta información.

Tratamiento general previo		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Hormonoterapia	4	6,78%
Quimioterapia	12	20,34%
Hormonoterapia y Quimioterapia	2	3,39%
Tratamiento dirigido antiHER2	1	1,69%
Ninguno	15	25,42%
NS/NC	25	42,37%

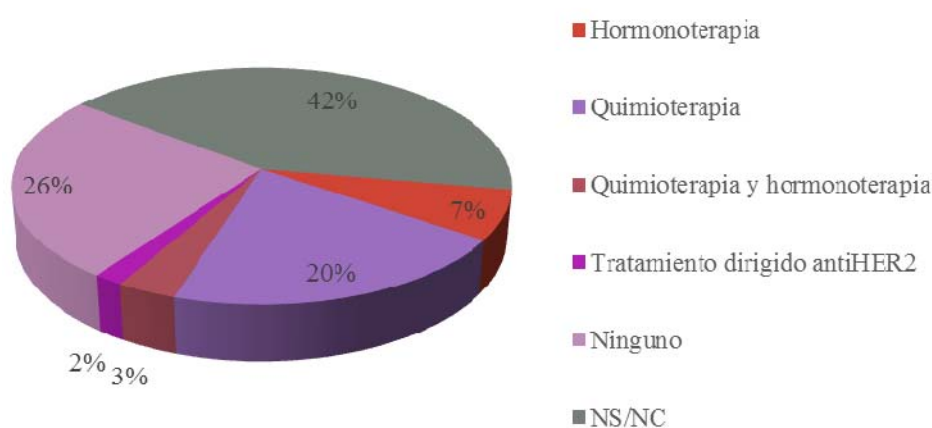


Figura 50. Distribución de la población en estudio en función del tratamiento previo a la cirugía.

#### • Tratamiento después de la cirugía

Las pacientes también fueron preguntadas sobre el tratamiento después de la intervención quirúrgica, el resultado se presenta en la figura 51.

Como se puede observar, el 13,56% de las pacientes recibió solo tratamiento de hormonoterapia, el mismo porcentaje recibió solo radioterapia y solo una paciente únicamente quimioterapia.

Sin embargo, el mayor porcentaje de pacientes (27,12%) recibió radioterapia junto con hormonoterapia y el 13,56% radioterapia y quimioterapia. También se reportaron diferentes combinaciones que se muestran a continuación (Figura 51).

Tratamiento después de la cirugía		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Radioterapia y hormonoterapia</b>	16	27,12%
<b>Hormonoterapia</b>	8	13,56%
<b>Radioterapia</b>	8	13,56%
<b>Radioterapia y quimioterapia</b>	8	13,56%
<b>Radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia</b>	7	11,86%
<b>Quimioterapia y hormonoterapia</b>	4	6,78%
<b>NS/NC</b>	4	6,78%
<b>Quimioterapia</b>	1	1,69%
<b>Radioterapia y tratamiento dirigido antiHER-2</b>	1	1,69%
<b>Radioterapia, hormonoterapia y tratamiento dirigido antiHER-2</b>	1	1,69%
<b>Radioterapia, quimioterapia y tratamiento dirigido antiHER-2</b>	1	1,69%

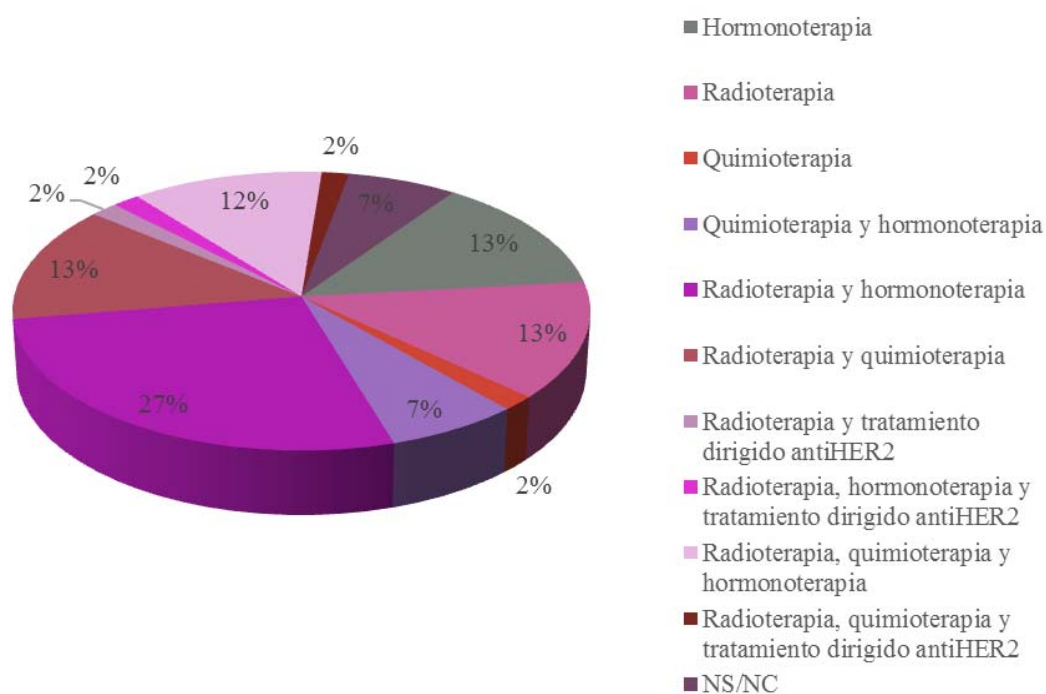


Figura 51. Distribución de la población en estudio en función del tratamiento después de la cirugía.

• **Tratamiento hormonal de la enfermedad en el momento actual**

Con esta variable se pretende conocer cual es el medicamento, dispensado en su Oficina de Farmacia, con el que está en tratamiento la paciente en el momento de su inclusión en el estudio.

Tal y como se comentó en el apartado de Material y Métodos, los posibles tratamientos hormonales dispensados en Oficina de Farmacia para pacientes diagnosticadas de cáncer de mama son: anastrozol, exemestano, letrozol, tamoxifeno y fulvestrant.

En la siguiente figura (Figura 52) se presentan los diferentes tratamientos hormonales dispensados en el momento actual. Los dos fármacos más frecuentes fueron el letrozol (35,59%) y el tamoxifeno (27,12%), seguidos a distancia del anastrozol (13,56%) y la combinación de fulvestrant y letrozol (8,47%). En menor proporción se administró exemestano (6,78%) y fulvestrant en solo una paciente (1,69%). No se dispuso de información acerca del tratamiento hormonal en cuatro pacientes (6,78%).

Tratamiento Hormonal Actual		
Medicamentos utilizados	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Letrozol</b>	21	35,59%
<b>Tamoxifeno</b>	16	27,12%
<b>Anastrozol</b>	8	13,56%
<b>Fulvestrant y Letrozol</b>	5	8,47%
<b>Exemestano</b>	4	6,78%
<b>NS/NC/No informado</b>	4	6,78%
<b>Fulvestrant</b>	1	1,69%

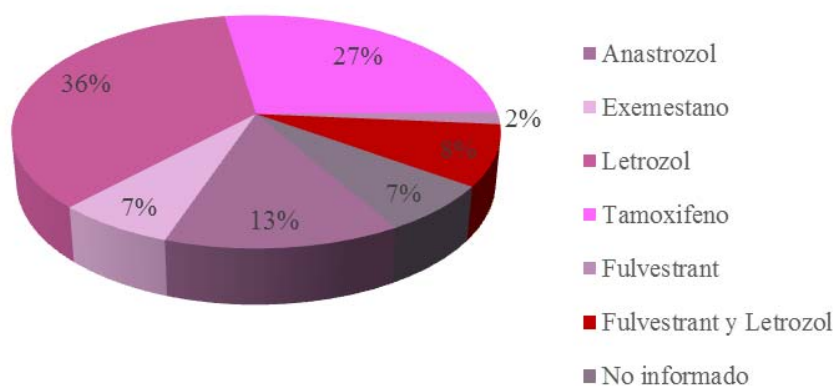


Figura 52. Distribución de la población en estudio en función del tratamiento hormonal actual.

- **Historia médica previa**

Es importante conocer el perfil clínico de los pacientes a través de su historia médica previa en el momento de participar en el estudio. En la figura 53 se observa que los eventos más frecuentes fueron las cirugías (28,81%). En menor medida se registraron problemas digestivos (8,47%), problemas neurológicos (5,08%), problemas cardiológicos (3,39%) y alergias (3,39%). Hay que destacar que el porcentaje más alto, un 38,98% de las pacientes, refirió no haber tenido ningún problema o complicación previa. Por otra parte, el 11,86% no informó de la historia médica previa.

Historia médica previa		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Ninguno	23	38,98%
Cirugías	17	28,81%
NS/NC/No Informado	7	11,86%
Problemas Digestivos	5	8,47%
Problemas Neurológicos	3	5,08%
Problemas Cardiológicos	2	3,39%
Alergias	2	3,39%

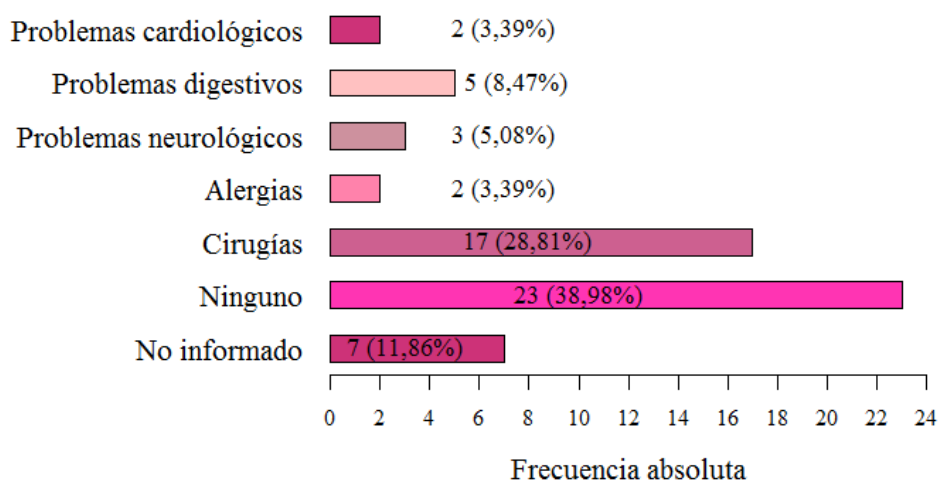
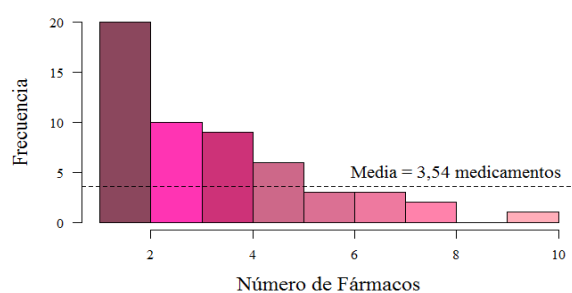


Figura 53. Distribución de la población en estudio en función de su historia médica previa.

### • Número de fármacos en tratamiento

Esta variable es importante en la adherencia al tratamiento porque como ya se ha comentado, los pacientes con cáncer suelen estar polimedcados por las comorbilidades que presentan. A continuación, se muestra el número de fármacos en tratamiento siendo el número medio de 3,54 (desviación típica: 2,13 fármacos) en un rango de 1 a 10 fármacos (Figura 54).



N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.
54	5	3,54	2,13	3,00	2,00	5,00	1,00	10,00

Figura 54. Distribución de la población en estudio en función del número de fármacos en tratamiento. N (tamaño muestral); ND (No Determinado); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

### • Interacciones farmacológicas

Una vez conocido el número de fármacos en tratamiento, es importante conocer las posibles interacciones entre ellos a fin de establecer el protocolo a seguir. Casi en la mitad de las pacientes no se obtuvo información acerca de estas posibles interacciones (47,46%). Del resto de pacientes, el 42,37% no presentó ninguna interacción, mientras que el 10,17% sí manifestó presentar alguna.

Interacciones farmacológicas		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	6	10,17%
No	25	42,37%
NS/NC/No Informado	28	47,46%

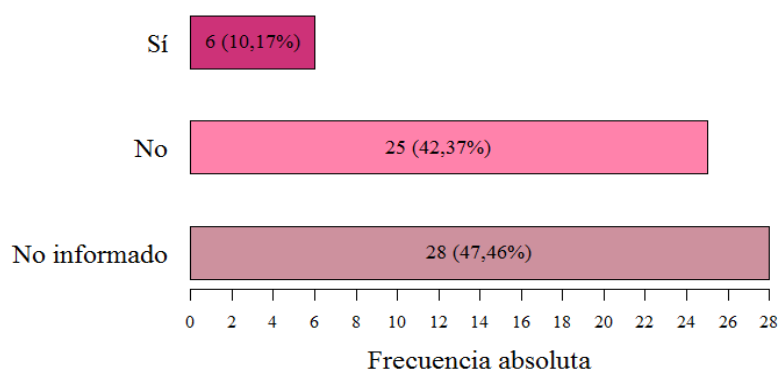


Figura 55. Distribución de la población en estudio en función de las interacciones farmacológicas.

#### 4.1.1.4. VARIABLES DEL EJERCICIO FÍSICO

Tal y como se ha referido en el apartado de Material y Métodos, numerosos estudios han sugerido que el ejercicio, de intensidad suave a moderada, presenta muchos beneficios para personas con cáncer.

Para valorar y cuantificar la variable “ejercicio físico”, se recurrió a la recogida de datos mediante el test de Godín y Shepard (Anexo X), ya descrito anteriormente.

Las variables que se han determinado en función de las respuestas de los pacientes al test han sido: tiempo dedicado al ejercicio físico, tiempo dedicado al ejercicio físico extenuante, moderado o liviano, y actividades de ocio que realiza.

- **Tiempo dedicado al ejercicio físico**

En primer lugar, se pregunta sobre el tiempo dedicado al ejercicio físico en general y, según se muestra en la figura 56, solo el 8,47% de los pacientes afirmó realizar frecuentemente algún tipo de ejercicio físico, seguido del 10,17% que lo practica algunas veces, del 15,25% que lo practica rara vez y por último del 25,42% que afirmó no realizar ningún tipo de actividad física.

Hay que tener presente que el 40,68% de las pacientes no informó sobre el tiempo dedicado a estas actividades.

Tiempo dedicado al ejercicio físico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Frecuentemente	5	8,47%
Algunas veces	6	10,17%
Rara vez	9	15,25%
Nada	15	25,42%
NS/NC No Informado	25	40,68%

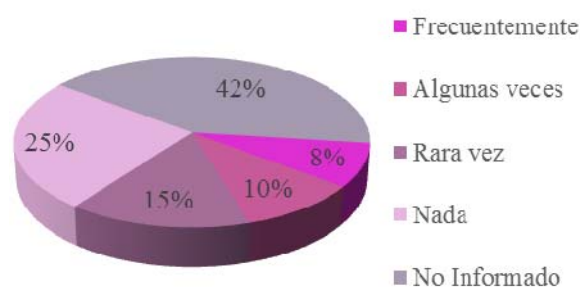


Figura 56. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio físico la población en estudio.

#### • Tiempo dedicado al ejercicio extenuante

En el caso del tiempo dedicado al ejercicio extenuante, definido como aquel en el que el corazón late fuerte o rápidamente y produce mucha fatiga y preguntado a todas las pacientes, la mayoría de las pacientes (84,75%) afirmó no realizar ningún tipo de ejercicio extenuante. El 10,16% afirmó realizar algo o poco ejercicio extenuante y solo el 3,39% indicó que lo realiza frecuentemente.

Tiempo dedicado al ejercicio extenuante		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Bastante	2	3,39%
Algo	3	5,08%
Poco	3	5,08%
Nada	50	84,75%
NS/NC/No informado	1	1,69%

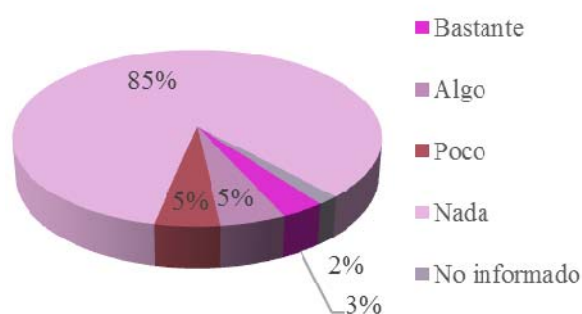


Figura 57. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio extenuante la población en estudio.

### • Tiempo dedicado al ejercicio moderado

El 55,93% de las pacientes afirmó no dedicar nada de tiempo al ejercicio moderado (no exhaustivo, no fatiga). El 11,86% dedica poco tiempo, mientras que el 27,11% dedica bastante o mucho tiempo al ejercicio moderado (Figura 58).

Tiempo dedicado al ejercicio moderado		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Bastante</b>	11	18,67%
<b>Mucho</b>	5	8,47%
<b>Algo</b>	2	3,39%
<b>Poco</b>	7	11,86%
<b>Nada</b>	33	55,93%
<b>NS/NC/No informado</b>	1	1,69%

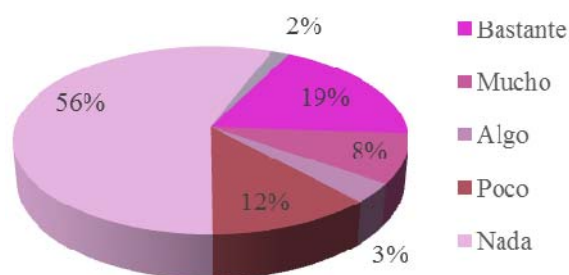


Figura 58. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio moderado la población en estudio.

### • Tiempo dedicado al ejercicio liviano

Respecto al ejercicio liviano (mínimo esfuerzo, nada fatiga), el 32,26% de las pacientes refirió dedicar bastante tiempo a este tipo de actividad frente al 35,59% que indicó no dedicar nada de tiempo al ejercicio liviano. El 10,17% indicó dedicarle mucho tiempo, el 15,25% algo y el 6,78% poco (Figura 59).

Tiempo dedicado al ejercicio liviano		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Bastante</b>	19	32,20%
<b>Mucho</b>	6	10,17%
<b>Algo</b>	9	15,25%
<b>Poco</b>	4	6,78%
<b>Nada</b>	21	35,59%

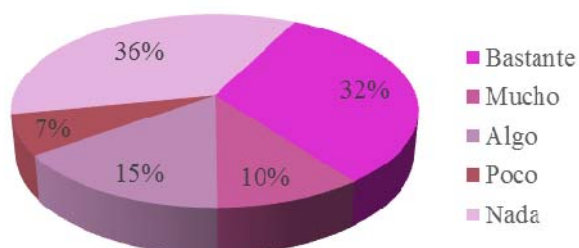


Figura 59. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio liviano la población en estudio.

- **Actividades de ocio que realiza**

Además de este tipo de ejercicio se les preguntó sobre otras actividades de ocio relacionadas con ejercicio físico. El 54,24% de las mujeres afirmó no realizar ninguna actividad de ocio. Las actividades más frecuentes fueron el pilates, yoga, reiki, taichí o musicoterapia (16,95%).

Actividades de ocio que realiza		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
<b>Caminar/Senderismo</b>	2	3,39%
<b>Pilates/Yoga/Reiki/Taichí/Musicoter</b>	10	16,95%
<b>Golf</b>	1	1,69%
<b>Ninguna</b>	32	54,24%
<b>NS/NC/No Informado</b>	14	23,73%

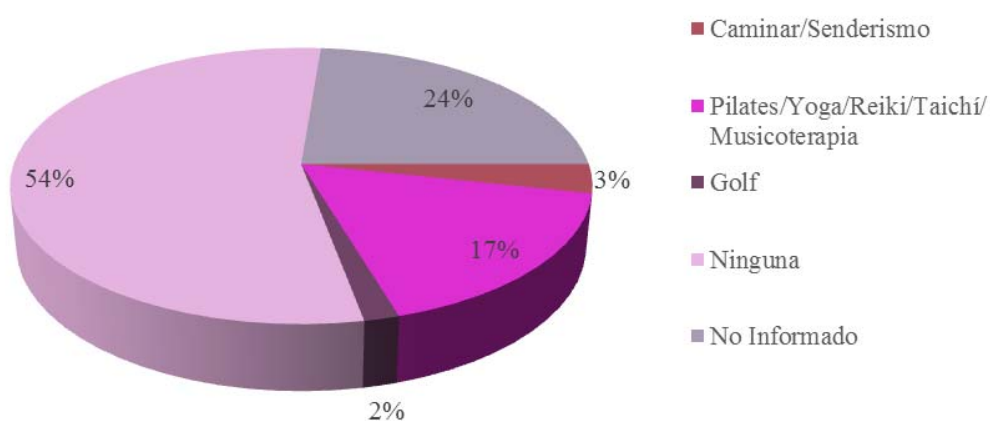


Figura 60. Distribución de las actividades que realiza la población en estudio.

#### 4.1.1.5. VARIABLES NUTRICIONALES

- **Adherencia a la dieta mediterránea**

Tal y como se referenció en el apartado 3, entre los factores que contribuyen a la aparición de muchos tumores, la dieta tiene un papel fundamental, sobre todo en relación con el

cáncer de mama, colorrectal y prostático. La nutrición constituye por tanto un aspecto importante en la vida del paciente con cáncer (Granados et al., 2006).

Numerosas investigaciones clínicas, epidemiológicas y bioquímicas han proporcionado unas bases biológicas muy sólidas acerca de los beneficios de la dieta mediterránea (Granados et al., 2006). Por este motivo se solicitó el cuestionario de adherencia a dicha dieta, que es un cuestionario de valoración dietética formado por 14 preguntas cortas cuya evaluación da información sobre su adherencia al patrón de Dieta Mediterránea.

En función de la respuesta a cada pregunta se obtiene una puntuación y en base a los puntos obtenidos en el cuestionario se puede concluir si la adherencia es buena o no. Las características y método de puntuación ha quedado recogido en el apartado correspondiente de Material y Métodos.

En esta valoración, un 32,20% de las pacientes obtuvo 9 puntos en el cuestionario de adherencia. Las siguientes puntuaciones con mayor frecuencia fueron 11 puntos (16,95%), 12 puntos (15,25%), 8 puntos (13,56%) y 10 puntos (10,17%). El resto de puntuaciones (con un mínimo de 5 puntos y un máximo de 13) correspondieron a frecuencias menores al 10% de las pacientes. Ver figura 61 para mayor detalle.

<b>Adherencia a la dieta mediterránea</b>		
<b>Respuestas</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
<b>13 Puntos</b>	1	1,69%
<b>12 Puntos</b>	9	15,25%
<b>11 Puntos</b>	10	16,95%
<b>10 Puntos</b>	6	10,17%
<b>9 Puntos</b>	19	32,20%
<b>8 Puntos</b>	8	13,56%
<b>7 Puntos</b>	4	6,78%
<b>6 Puntos</b>	1	1,69%
<b>5 Puntos</b>	1	1,69%

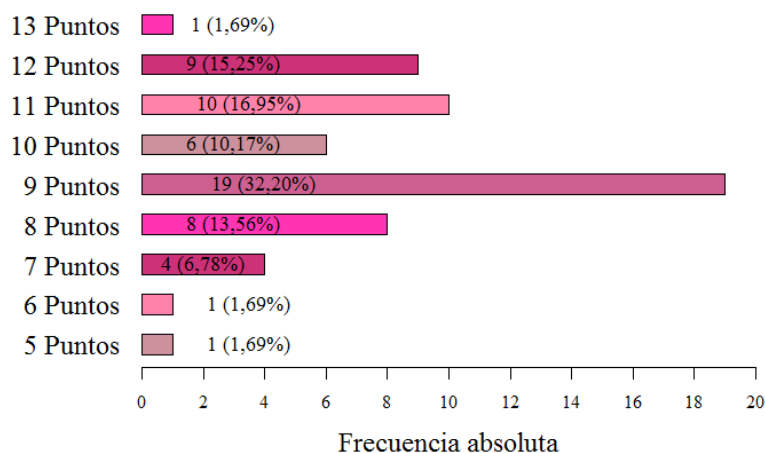


Figura 61. Puntuación obtenida en el test de adherencia a la dieta mediterránea.

Aquellas pacientes con puntuaciones inferiores a 9 puntos se clasifican como ‘Baja adherencia a la dieta mediterránea’; mientras que la ‘Buena adherencia’ refleja a las puntuaciones mayores o iguales a 9 puntos.

Por tanto, el 76,27% de las pacientes reflejaron tener una buena adherencia a la dieta mediterránea, frente al 23,73% con baja adherencia.

Adherencia a la dieta mediterránea		
Adherencia	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Buena Adherencia	45	76,27%
Baja Adherencia	14	23,73%

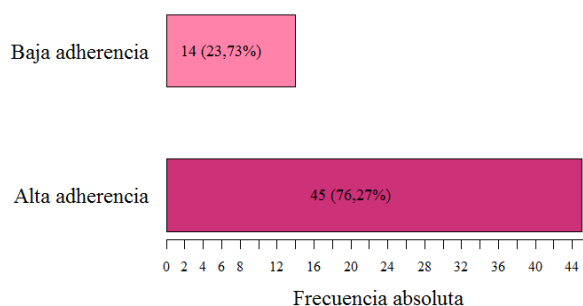


Figura 62. Resultados de adherencia a la dieta mediterránea.

#### 4.1.1.6. VARIABLES SOBRE COMO AFECTA SU ENFERMEDAD A LA VIDA DIARIA Y ESTADO DE ANIMO

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario FACT-B, *Functional Assessment Cancer Therapy Scale- Breast* [Rango: 0-156] (4ª versión) (Esper et al., 1997).

Las calificaciones de este cuestionario (ANEXO VI) comprenden 36 ítems distribuidos en dos componentes: uno general (27 ítems), y otro específico (9 ítems), relacionados con los síntomas del CM. Además, presenta cinco dominios: bienestar físico, bienestar social y familiar, bienestar emocional, bienestar y una subescala específica relacionada con la enfermedad y con el tratamiento del CM.

El resultado numérico de cada ítem equivale al número de pacientes que eligen cada puntuación. A continuación, se describe el resultado en cada una de las variables:

- **Estado físico general de salud**

En relación al estado físico general de salud, el perfil más frecuente es el de pacientes sin falta de energía, ni náuseas, ni falta de atender a las necesidades de la familia, sin dolor, ni molestias por los efectos secundarios del tratamiento, ni sensación de estar enfermas, ni necesidad de pasar tiempo acostadas. El estado general, por tanto, es bueno.

- **Ambiente familiar y social**

En relación al ambiente familiar y social, el perfil de las pacientes también es muy satisfactorio en todas las situaciones: se sienten cercanas a sus amistades, reciben apoyo emocional por parte de familiares y amigos, su familia ha aceptado la enfermedad y están satisfechos con la comunicación con la familia sobre la enfermedad.

En relación a su pareja, las pacientes se sienten cercanas. En el último ítem en relación a la satisfacción de la vida sexual, 20 pacientes no contestaron.

- **Estado emocional**

En términos de estado emocional, cuando las situaciones se refieren a la situación actual, el perfil de las pacientes es muy positivo, no están preocupadas: no se sienten tristes, están satisfechas de cómo se enfrentan a la enfermedad, no pierden las esperanzas en la lucha contra la misma y tampoco se sienten nerviosas. Sin embargo, en las preguntas relacionadas con el futuro, si se muestran preocupadas por la muerte y por el posible empeoramiento de su enfermedad.

- **Capacidad de funcionamiento personal**

La mayoría de las pacientes puntúan con un 3 la mayor parte de las situaciones relacionadas con su capacidad de funcionamiento personal: pueden trabajar, su trabajo las satisface, pueden disfrutar de la vida, han aceptado la enfermedad, disfrutan con sus pasatiempos de siempre y están satisfechas con su calidad de vida actual. Solo hay una de las situaciones que se puntúa con 2 de 4: dormir bien.

- **Otras preocupaciones**

Del resto de preocupaciones, las más frecuentes o lo que más las preocupa es que algún día otros miembros de la familia puedan padecer la misma enfermedad y las consecuencias del estrés en su enfermedad.

El resto de situaciones no les preocupa nada: no tienen sensación de falta de aire para respirar, ni están preocupadas con la manera de vestirse, ni tienen los brazos hinchados o doloridos, no les molesta la pérdida de cabello, ni los cambios de peso, ni tienen dolor en determinadas partes del cuerpo y se siguen sintiendo mujeres.

Por último, se incluye la tabla con los resultados de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario:

VARIABLE	ITEMS	VALORACIÓN & FRECUENCIA				
		0	1	2	3	4
ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD	Me falta energía	18	16	16	7	2
	Tengo nauseas	48	7	3	1	0
	Falta de atender a las necesidades de la familia	42	8	6	2	0
	Tengo dolor	30	13	12	3	0
	Me molestan los efectos secundarios del tto	32	15	6	6	0
	Me siento enfermo	38	9	8	4	0
	Tengo que pasar tiempo acostado	43	12	2	1	1
AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL	Me siento cercano a mis amistades	1	0	5	30	23
	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	1	2	2	16	37
	Recibo apoyo por parte de mis amistades	1	1	5	20	32
	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	0	4	14	39
	Satisfecho con la comunicación a mi	2	0	4	24	29

	familia sobre la enfermedad					
	Me siento cercano a mi pareja	6	2	4	14	30
	Estoy satisfecho con mi vida sexual*	8	4	9	8	10
ESTADO EMOCIONAL	Me siento triste	24	17	9	4	3
	Satisfecho de cómo me enfrento a la enfermedad	4	1	9	19	24
	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	43	7	3	1	1
	Me siento nervioso	19	11	15	11	1
	Me preocupa morir	14	7	16	19	3
	Me preocupa que mi enfermedad empeore	8	9	14	18	8
CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL	Puedo trabajar	4	3	11	27	12
	Mi trabajo me satisface	7	2	17	23	7
	Puedo disfrutar de la vida	0	3	7	28	19
	He aceptado mi enfermedad	0	1	6	31	19
	Duermo bien	4	3	25	17	8
	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	3	14	25	15
	Estoy satisfecho con mi calidad de vida actual	2	2	13	23	17
OTRAS PREOCUPACIONES	Me ha faltado aire para respirar	42	10	4	0	1
	Estoy preocupada con la manera de vestirme	44	5	6	2	0
	Tengo el/los brazo/s hinchados o doloridos	35	15	3	3	1
	Me siento físicamente atractiva	8	11	15	13	10
	Me molesta la pérdida de cabello	30	6	5	8	8
	Me preocupa que algún día otros miembros de mi familia puedan padecer la misma enfermedad	4	4	8	17	24
	Me preocupan las consecuencias del estrés en mi enfermedad	17	7	11	19	3
	Me molestan los cambios de peso	19	8	15	10	4
	Me sigo sintiendo una mujer	1	3	10	21	22
	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo	21	12	13	8	3

Tabla 28. Resultados de frecuencias de cada variable del cuestionario FACT-B.

## 4.1.2. VARIABLE DEPENDIENTE

## 4.1.2.1. VARIABLE DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Como se ha venido repitiendo en distintos puntos de este trabajo, el incumplimiento terapéutico constituye un importante problema asistencial que puede afectar a la salud de los pacientes y es una de las posibles causas del fracaso de los tratamientos (Rodríguez et al., 2006).

Para evaluar la adherencia al tratamiento, se ha utilizado el Test de Hermes, test sencillo constituido por 8 preguntas, de las cuales sólo son cuestiones valorables las preguntas 1, 3, 4 y 8:

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para el cáncer de mama?
3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos?
4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado?
8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación?

Si la respuesta es la primera de las dos opciones se sumará 1 punto. Al sumar los puntos obtenidos en estas 4 preguntas se obtiene una puntuación que va entre 0 y 4, siendo incumplidores quienes obtengan 0, 1 o 2 puntos, mientras que serán cumplidores los pacientes que sumen 3 o 4 puntos.

Los resultados del Test de Hermes se muestran a continuación (Figura 63). Del total de mujeres que constituyen la muestra, 36 (61%) obtuvieron 4 puntos; 16 (27,12%) 3 puntos, 5 (8,47%) 2 puntos y solo dos de ellas (3,39%) obtuvieron entre 0 y 1 punto.

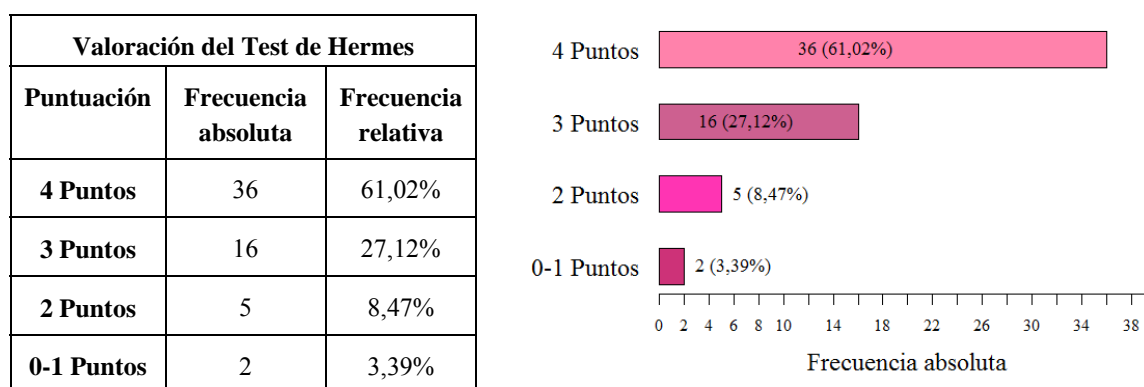


Figura 63. Puntuación obtenida en el test de Hermes.

En función de la puntuación se considera si han sido cumplidores o no del tratamiento mostrándose los resultados a continuación en la figura 64. El 88,14% de la población en estudio se considera que son cumplidores y por tanto, muestran adherencia al tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, frente al 11,86% que se consideran no cumplidores.

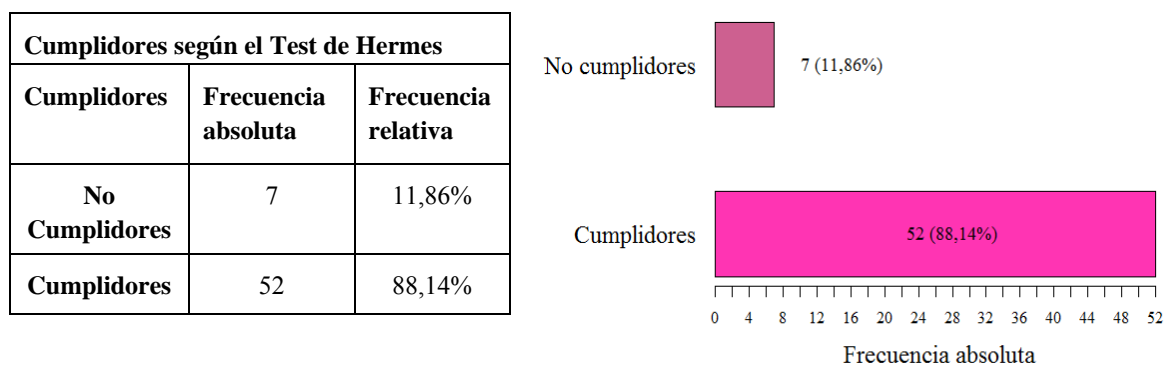


Figura 64. Resultados de adherencia al tratamiento según la puntuación obtenida en el test de Hermes.

#### 4.1.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y VARIABLES INDEPENDIENTES

En este punto se realiza un análisis comparativo entre la adherencia al tratamiento oncológico (variable dependiente) que clasifica a las pacientes como “No cumplidoras” o “Cumplidoras”, y las siguientes variables independientes:

- número de fármacos en tratamiento,
- nivel educativo de la paciente,
- situación laboral actual,
- variables relacionadas con la calidad de vida: nivel de estrés, nivel de cansancio, cantidad y calidad del sueño.

Se utilizará el test de Chi-cuadrado o bien el test exacto de Fisher para examinar la posible relación de dependencia entre dos variables categóricas. Mientras que para las variables continuas como el número de fármacos o el número de horas de sueño, se utilizarán los test t-Student o test de Wilcoxon (dependiendo de si se cumplen las condiciones de aplicabilidad basadas en la normalidad y homocedasticidad de los grupos) para examinar posibles diferencias entre las medias o medianas.

El nivel de significación utilizado es de 0,05 en todos los análisis realizados.

- **Adherencia al tratamiento oncológico vs. número de fármacos en tratamiento**

Se compara el número de medicamentos en tratamiento con la adherencia al tratamiento oncológico. El número medio de fármacos en los pacientes no cumplidores fue de 4,33 mientras que en los pacientes cumplidores fue de 3,44. Se obtiene un p-valor = 0,780 no significativo (Figura 65), lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre número de fármacos y adherencia al tratamiento oncológico. A pesar de ello, hay que señalar que las pacientes no cumplidoras muestran valores máximos más altos que las cumplidoras y una mayor variabilidad en el número total de medicamentos en tratamiento.

Adherencia tratamiento	N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.	p-valor
No cumplidores	6	1	4,33	3,50	3,00	2,00	6,25	1,00	10,00	0,780
Cumplidores	48	4	3,44	1,93	3,00	2,00	5,00	1,00	8,00	

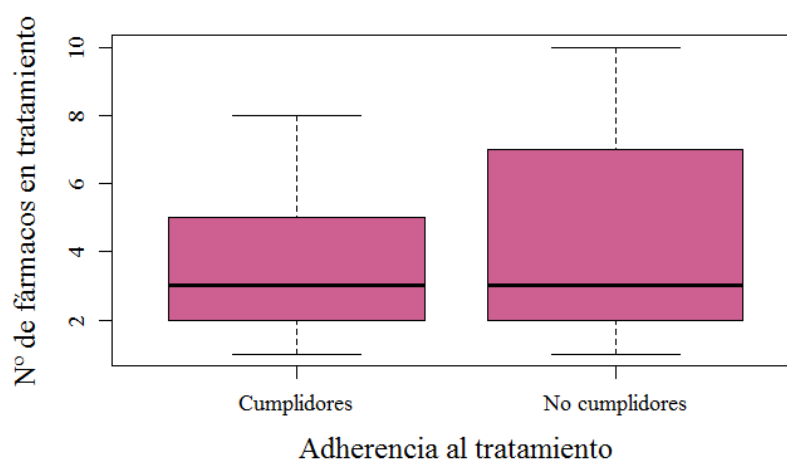


Figura 65. Comparación entre el número de fármacos en tratamiento y la adherencia al tratamiento oncológico. N (tamaño muestral); ND (No Determinado); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

- **Adherencia al tratamiento oncológico vs. nivel educativo**

Clasificamos las categorías del nivel educativo en tres grupos:

- Estudios primarios (graduado escolar o inferior)

- Estudios medios (bachillerato/COU)
- Estudios superiores (estudios universitarios o post-grado)

El test exacto de Fisher evalúa si existe alguna relación entre la adherencia al tratamiento y el nivel de estudios de las pacientes, o si por el contrario ambas variables son independientes. Como se observa en la figura 66, se obtiene un p-valor = 0,637 no significativo, lo que indica que la adherencia no está relacionada con el nivel de estudios de las pacientes. Sin embargo, podemos apreciar que el porcentaje de no cumplidoras con un nivel de graduado escolar o inferior es superior a las cumplidoras con el mismo nivel educativo. Por el contrario, el porcentaje de pacientes con niveles de estudios más elevados es más alto en las cumplidoras que en las no cumplidoras.

Nivel educativo	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Graduado escolar o inferior	4 (66,67%)	21 (42,00%)	0,637
Bachillerato/COU	1 (16,67%)	15 (30,00%)	
Estudios universitarios o post-grado	1 (16,67%)	14 (28,00%)	
Totales	6 (100,00%)	50 (100,00%)	

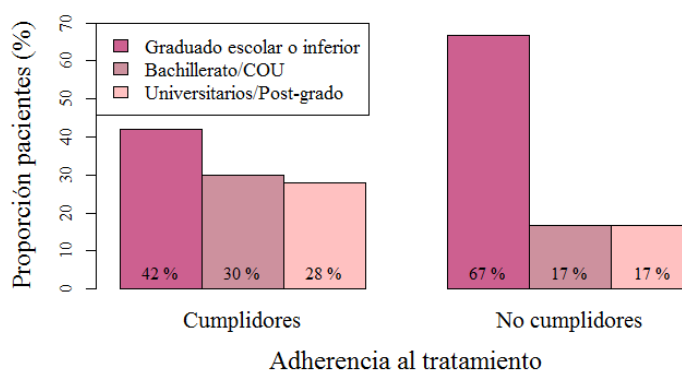


Figura 66. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y el nivel educativo.

#### • Adherencia al tratamiento oncológico vs. situación laboral actual

A la vista de los resultados de la figura 67, no existe ninguna relación entre la adherencia al tratamiento oncológico y la situación laboral actual de las pacientes (p-valor = 0,771).

Situación laboral actual	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Ama de casa	3 (42,86%)	15 (28,85%)	0,771
No trabajadora	3 (42,86%)	25 (48,08%)	
Trabajadora	1 (14,29%)	12 (23,08%)	
Totales	7 (100,00%)	52 (100,00%)	

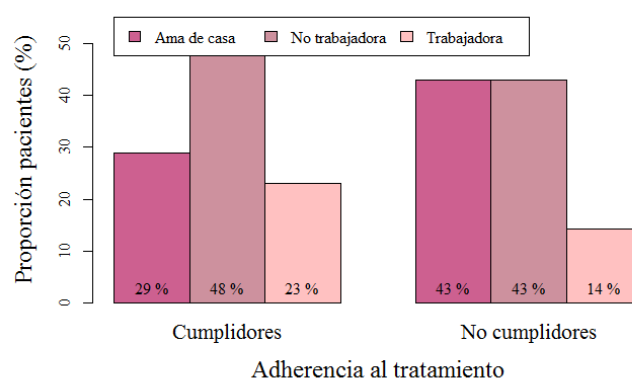


Figura 67. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y situación laboral actual.

- **Adherencia al tratamiento oncológico vs. sensación de cansancio**

Según los resultados de la tabla 29 se obtiene un p-valor = 0,313 superior al nivel de significación establecido, lo que implica que la adherencia al tratamiento y el nivel de cansancio de la paciente son variables independientes y por tanto no relacionadas entre sí.

Sensación de cansancio	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Bajo	2 (28,57%)	19 (36,54%)	0,313
Medio	2 (28,57%)	24 (46,15%)	
Alto	3 (42,86%)	9 (17,31%)	
Totales	7 (100,00%)	52 (100,00%)	

Tabla 29. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la sensación de cansancio

A pesar de ello, se puede apreciar en la figura 68 que el porcentaje de pacientes que cumplen con el tratamiento y tienen un nivel alto de cansancio es menor respecto a las pacientes no cumplidoras; así como el porcentaje de pacientes cumplidoras con un nivel de cansancio medio o bajo es algo superior a las pacientes no cumplidoras.

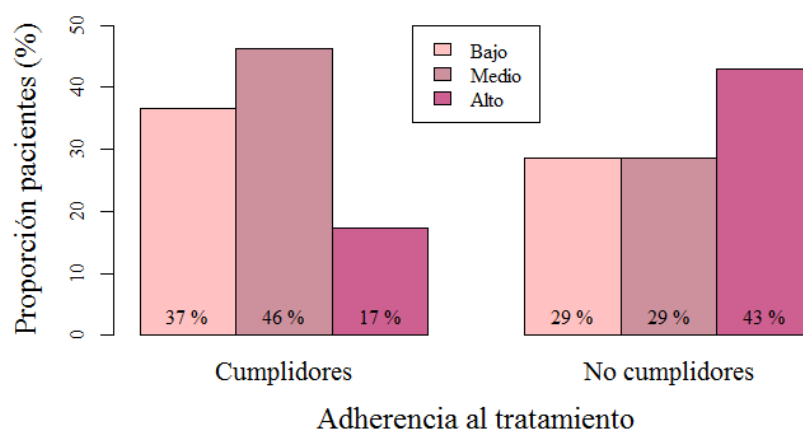


Figura 68. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la sensación de cansancio.

- **Adherencia al tratamiento oncológico vs. nivel de estrés**

Al igual que ocurre con la sensación de cansancio, no se observa ninguna relación entre el nivel de estrés y la adherencia al tratamiento (p-valor = 0,189) (Figura 69).

Nivel de estrés	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Bajo	4 (57,14%)	19 (36,54%)	0,189
Medio	1 (14,29%)	25 (48,08%)	
Alto	2 (28,57%)	8 (15,38%)	
Totales	7 (100,00%)	52 (100,00%)	

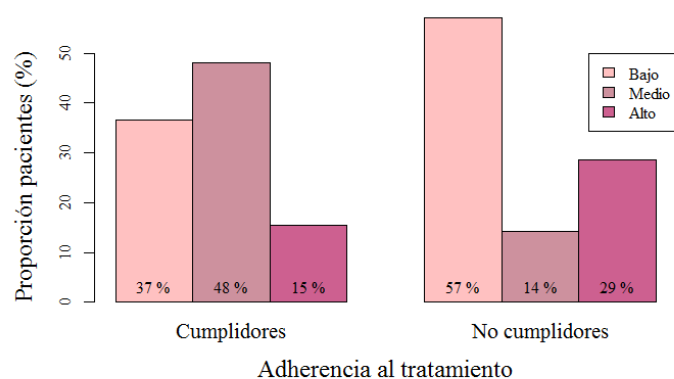


Figura 69. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y el nivel de estrés.

• **Adherencia al tratamiento oncológico vs. calidad del sueño**

Respecto a la calidad del sueño de las pacientes se observa en la figura 70 que se distribuye de forma similar en pacientes no cumplidoras y cumplidoras.

Calidad del sueño	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Mala	1 (14,29%)	6 (11,54%)	1
Regular	3 (42,86%)	26 (50,00%)	
Buena	3 (42,86%)	20 (38,46%)	
Totales	7 (100,00%)	52 (100,00%)	

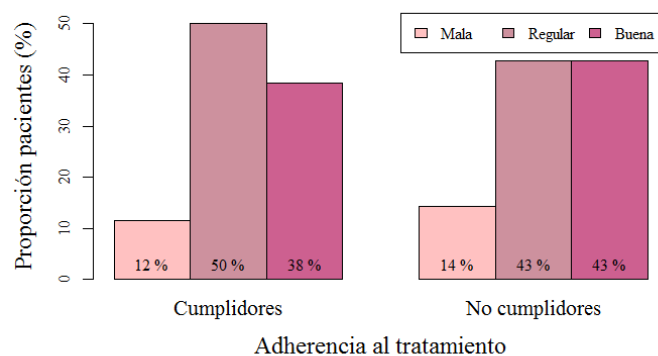


Figura 70. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la calidad del sueño.

- **Adherencia al tratamiento oncológico vs. cantidad de sueño (horas)**

De la misma forma que en la calidad del sueño, no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p$ -valor = 0,932) entre la adherencia y la cantidad de sueño según se muestra en la figura 71.

Adherencia tratamiento	N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.	p-valor
No cumplidores	7	0	6,86	1,35	7,00	6,00	7,50	5,00	9,00	0,932
Cumplidores	52	0	6,75	1,25	7,00	6,00	8,00	3,00	10,00	

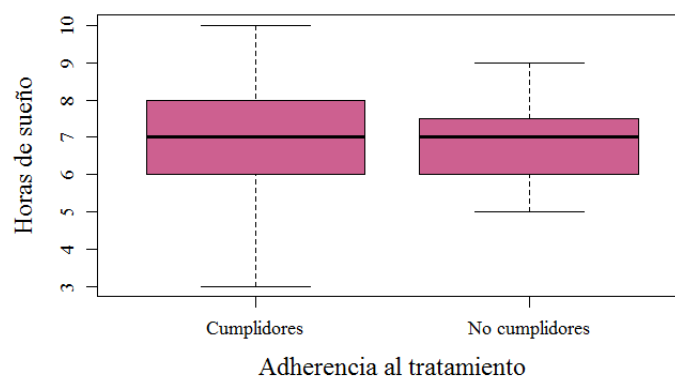


Figura 71. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la cantidad del sueño.

- **Adherencia al tratamiento oncológico vs. apoyo psicológico**

Para terminar con las variables relacionadas con la calidad de vida de las pacientes con CM, podemos decir que según los resultados de la figura 72 no existe ninguna relación entre el apoyo psicológico y la adherencia al tratamiento ( $p$ -valor = 1).

Apoyo psicológico	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Sí	0 (0,00%)	1 (2,22%)	1
No	7 (100,00%)	44 (97,78%)	
No informado	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Totales	7 (100,00%)	45 (100,00%)	

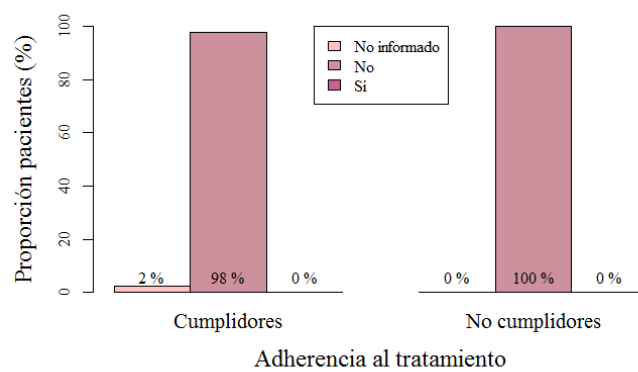


Figura 72. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la cantidad del sueño.

## 4.2. PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA

### 4.2.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

#### 4.2.1.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Las variables sociodemográficas que se han determinado son las mismas que para las pacientes con CM y se detallan a continuación:

- **Población de estudio**

La población en estudio se describe en las tablas 30 y 31 e incluye los resultados de las variables relacionadas con el sexo, edad y origen/nacionalidad de los 31 pacientes incluidos con CP que completaron el mismo.

<b>Número de pacientes</b>	<b>N = 31</b>
Sexo	Hombre
Porcentaje	100%
Edad media	73,13 años
Desviación Típica	10,21 años
Origen	Europeo

Tabla 30. Descripción de la población en estudio incluyendo el sexo, edad y origen.

<b>Edad</b>								
<b>N</b>	<b>ND</b>	<b>Media</b>	<b>DT</b>	<b>P50</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>	<b>Min</b>	<b>Máx</b>
31	0	73,13	10,21	71,00	67,00	84,50	54,00	93,00

Tabla 31. Descripción estadística de la edad como variable de la población en estudio.  
N (Tamaño muestral); ND (No Disponible); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

Tal y como se observa en las tablas 30 y 31, la población en estudio estuvo formada por hombres diagnosticados con CP, nacionalidad europea y con una media de edad de 73,13 años cuyo rango va de 54 a 93 años.

- **Antecedentes familiares**

En la figura 73 se muestran los pacientes con CP con antecedentes familiares de cáncer.

Como se puede observar, el 51,61% de los pacientes sí tienen familiares que han padecido o padecen cáncer, frente al 48,39%, que no los tienen.

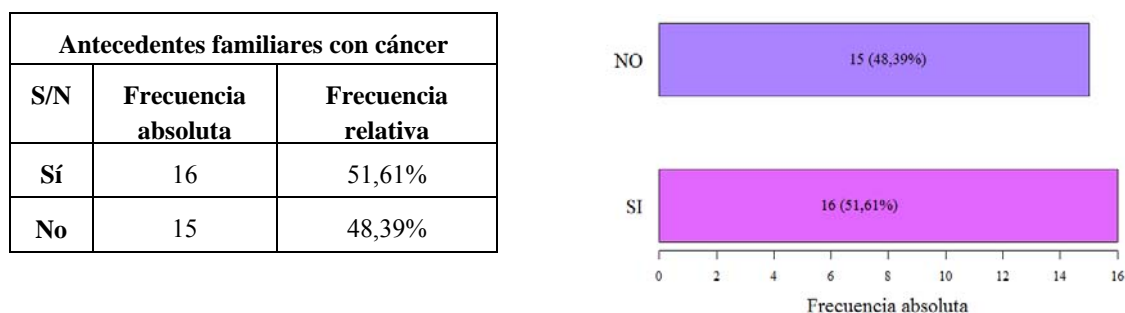


Figura 73. Distribución de la población en estudio según los antecedentes familiares.

- **Nivel educativo**

Los resultados relacionados con el nivel educativo de los pacientes incluidos en el estudio, vienen reflejados en la figura 74.

Tal y como se puede observar, predomina la población con nivel de graduado escolar o inferior (38,71%), seguidos de aquellos con estudios universitarios (32,26%). A continuación, aunque mas separados se encuentran los que cursaron bachillerato y/o COU (16,13%) y por último con un 12,90% los que han hecho Post-Grado.

Nivel educativo		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Post-Grado	4	12,90%
Est. Universitarios	10	32,26%
Bachillerato/COU	5	16,13%
Graduado Escolar	12	38,71%

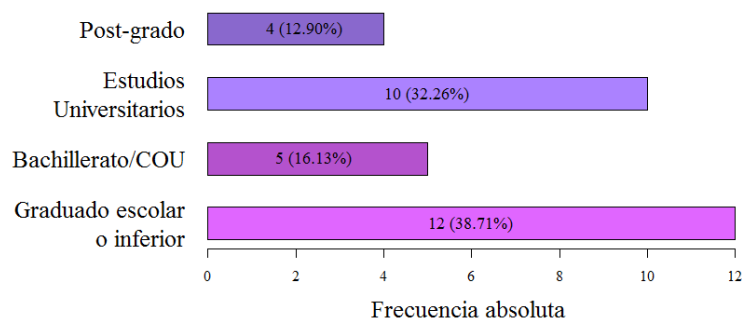


Figura 74. Distribución de la población en estudio según su nivel educativo.

- **Situación laboral antes del diagnóstico**

La situación laboral de los pacientes antes de haberseles diagnosticado CP se refleja en la figura 75. Se puede observar que antes del diagnóstico, el 41,94% de los pacientes trabajaba, frente al 58,06%, que estaba jubilado.

Situación laboral antes del diagnóstico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Trabajador	13	41,94%
Jubilado	18	58,06%

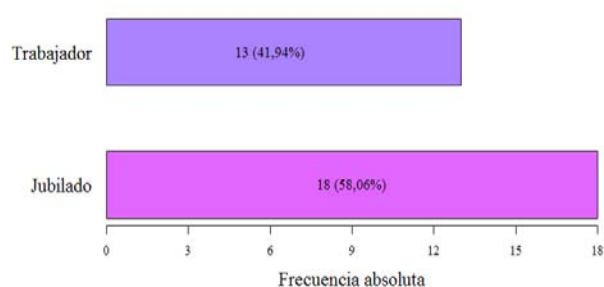


Figura 75. Distribución de la población en estudio en función de su situación laboral antes del diagnóstico.

- **Situación laboral después del diagnóstico**

En la figura 76 se muestra la situación laboral después del diagnóstico, ya que puede haber variaciones una vez que el paciente es diagnosticado de la enfermedad. Como se puede

observar, el número de trabajadores en activo desciende (19,35%), mientras que asciende el de jubilados (77,42%), y un 3,23% se encuentra en posición de baja laboral.

Situación laboral después del diagnóstico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Jubilado	18	77,42%
Trabajador	13	19,35%
Baja laboral	1	3,23%

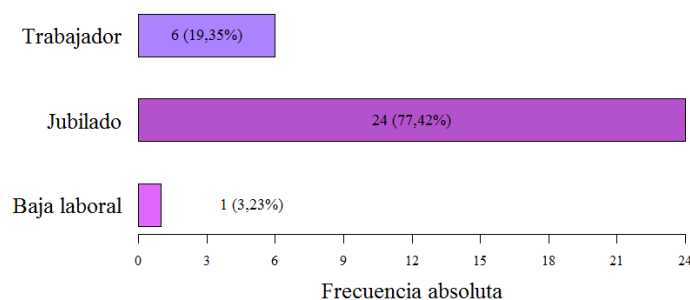


Figura 76. Distribución de la población en estudio en función de su situación laboral después del diagnóstico.

#### 4.2.1.2. VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA

Se han analizado las mismas variables de calidad de vida que para las pacientes con CM: nivel de cansancio, nivel de estrés, horas y calidad de sueño, necesidad de apoyo psicológico, consumo de tabaco y consumo de alcohol. Los resultados se muestran a continuación:

- **Nivel de cansancio**

En lo que respecta al nivel de cansancio, los resultados se presentan en la figura 77. Las opciones de respuesta fueron nivel de cansancio alto, medio y bajo. La mayoría representada por el 58,06% consignó un nivel de cansancio medio, el 29,03% de la muestra un nivel bajo, y el 9,68% un nivel alto.

Nivel de cansancio		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Alto	3	9,68%
Medio	18	58,06%
Bajo	9	29,03%
NS/NC/No Informado	1	3,23%

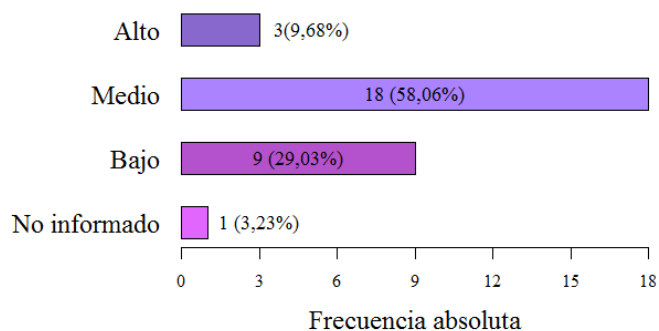


Figura 77. Distribución de la población en estudio según su nivel de cansancio.

#### • Nivel de estrés

Además del nivel de cansancio, los pacientes fueron consultados sobre el nivel de estrés, quedando los resultados reflejados en la figura 78. La mayoría de los pacientes, el 61,29%, registró un nivel bajo de estrés, mientras que un 29,03% registró niveles medios, y un 6,45% niveles altos.

Nivel de estrés		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Alto	2	6,45%
Medio	9	29,03%
Bajo	19	61,29%
NS/NC/No Informado	1	3,23%

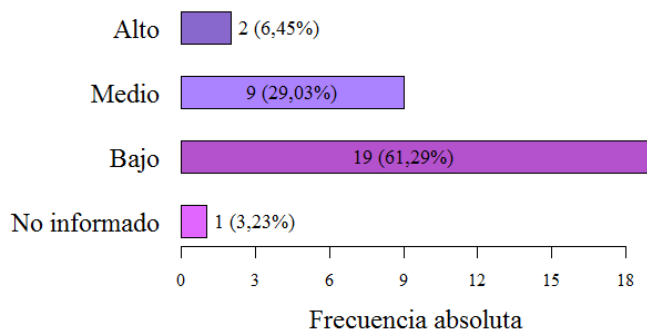
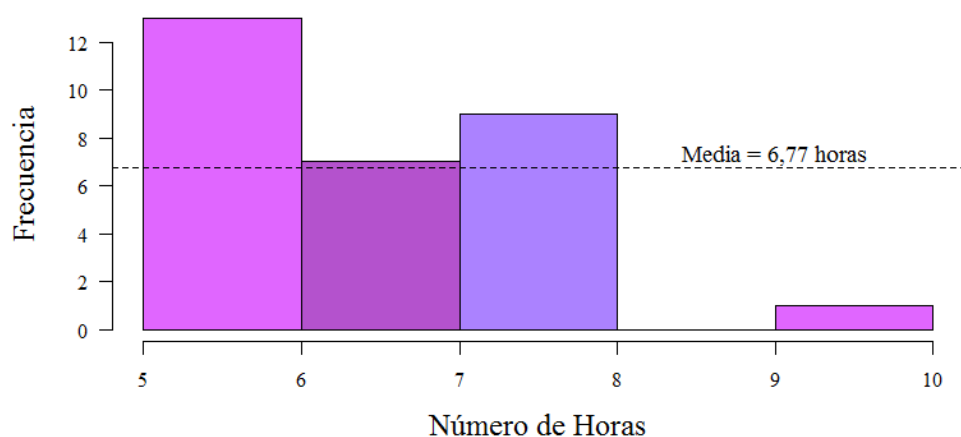


Figura 78. Distribución de la población en estudio según su nivel de estrés.

#### • Horas y calidad de sueño

A continuación, se presenta el número de horas de sueño (Figura 79), siendo la media de 6,77 horas con una desviación típica de 1,28.



N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.
30	1	6,77	1,28	7,00	6,00	8,00	5,00	10,00

Figura 79. Distribución de la población en estudio en función del número de horas de sueño. N (tamaño muestral); ND (No Determinado); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

En relación a la calidad del sueño, sólo el 12,90% considera que tiene una mala calidad, frente a la mayor parte representada por un 48,39% que la considera regular, y un 35,48% que considera que disfruta de una buena calidad de sueño.

Calidad del sueño		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Buena	11	35,48%
Regular	15	48,39%
Mala	4	12,90%
NS/NC/No informado	1	3,23%

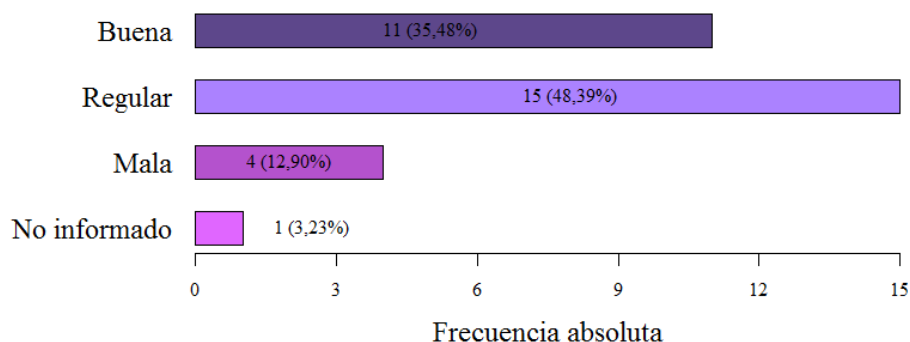


Figura 80. Distribución de la población en estudio según la calidad del sueño.

#### • Apoyo psicológico

Igual que se comentó para las pacientes con CM, el apoyo psicológico tiene especial importancia. Sin embargo, en la muestra estudiada, tan solo el 3,23% de los pacientes necesita apoyo psicológico, frente al 93,55% que no lo necesita y que no lo tiene (Figura 81).

Apoyo psicológico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	1	3,23%
No	29	93,55%
NS/NC/No informado	1	3,23%

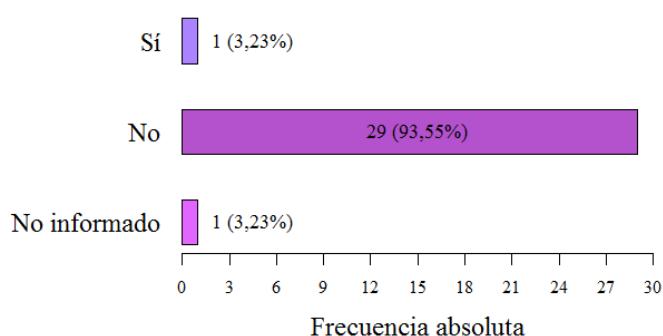


Figura 81. Distribución de la población en estudio en función de la necesidad de apoyo psicológico.

#### • Consumo de tabaco

Como se muestra a continuación (Figura 82), en lo que respecta al consumo de tabaco, el 80,65% de los pacientes de la muestra en estudio es no fumador, y tan solo el 16,13% si lo es.

Consumo de tabaco		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	5	16,13%
No	25	80,65%
NS/NC/No informado	1	3,23%

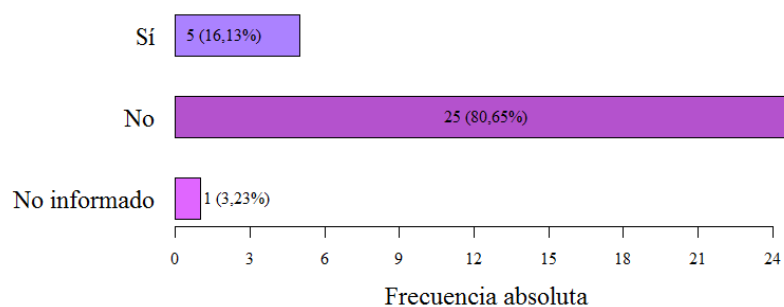


Figura 82. Distribución de la población en estudio en función del consumo de tabaco.

#### • Consumo de alcohol

Referente al consumo de alcohol, según se muestra en la figura 83, el 51,61% se considera no consumidor, mientras que el 41,94% se afirma como consumidor. Entre los pacientes que consumen alcohol, los productos más consumidos son la cerveza y el vino.

Consumo de alcohol		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	13	41,94%
No	16	51,61%
NS/NC/No informado	2	6,45%

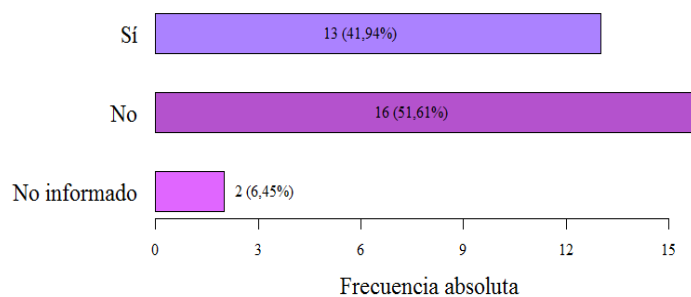


Figura 83. Distribución de la población en estudio en función del consumo de alcohol.

#### 4.2.1.3. VARIABLES CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS

Las variables clínicas y farmacológicas que se han analizado en este estudio son: años desde el diagnóstico, presencia de metástasis, tratamiento general previo, tratamiento después del tratamiento local, tratamiento hormonal actual, historia médica, número de fármacos en tratamiento e interacciones farmacológicas.

##### • Años desde el diagnóstico

La primera variable que se ha determinado dentro de las variables clínicas y farmacológicas ha sido el tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de CP.

Como se muestra en la figura 84, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en la franja que va desde los 2 a los 10 años antes de su inclusión en el estudio; de ellos la mitad (25,81%) lo fueron entre los 2 y los 5, y la otra mitad (25,81%) en la franja de los 5 a los 10. El resto se reparten como sigue: el 9,68% hace menos de 6 meses, el 19,35% de 6 meses a 2 años, y el 19,35% hace más de 10 años.

Años desde el diagnóstico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Más de 10 años	6	19,35%
De 5 a 10 años	8	25,81%
De 2 a 5 años	8	25,81%
De 6 meses a 2 años	6	19,35%
Menos de 6 meses	3	9,68%

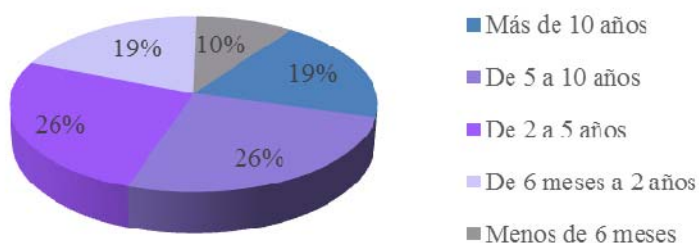


Figura 84. Distribución de la población en estudio en función de los años desde el diagnóstico.

- **Metástasis**

En la figura que se muestra a continuación (Figura 85) se presenta el porcentaje de pacientes que presentaban o no metástasis en el momento de participar en el estudio.

La mayor parte de los pacientes representado por el 87,10% de la muestra no presenta metástasis, frente al 12,90% que sí lo hace.

Metástasis		
S/N	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	4	12,90%
No	27	87,10%

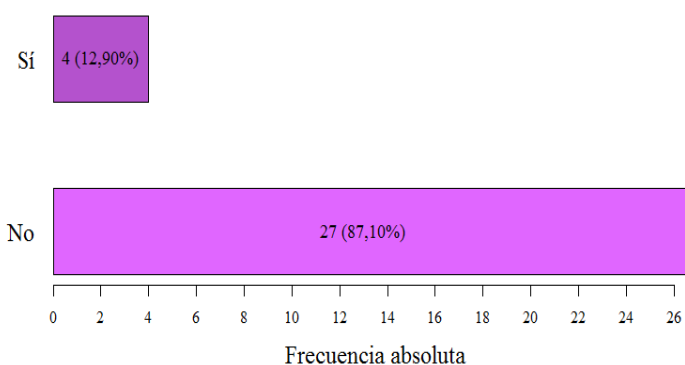


Figura 85. Distribución de la población en estudio en función de la presencia o no de metástasis.

- **Tratamiento local previo**

En relación al tratamiento previo recibido por los pacientes con CP, se han considerado tres opciones de respuesta: radioterapia, cirugía y ambas cosas.

El 32,26% de la población en estudio han sido intervenidos quirúrgicamente, el 35,48% han recibido radioterapia y el 16,13% ambos tratamientos (han sido intervenidos quirúrgicamente y han recibido a continuación radioterapia). El 6,45% de los pacientes no recibió ningún tratamiento.

Tratamiento general previo		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Radioterapia	11	35,48%
Cirugía	10	32,26%
Cirugía y radioterapia	5	16,13%
NS/NC	3	9,68%
Ninguno	2	6,45%

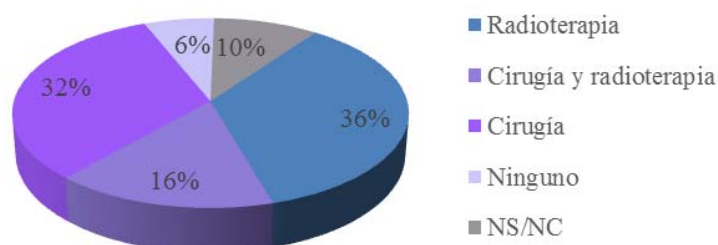


Figura 86. Distribución de la población en estudio en función del tratamiento local/general previo.

#### • Tratamiento después del tratamiento local

Después del tratamiento local (cirugía y/o radioterapia), los pacientes pueden continuar su tratamiento con radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia o tratamientos dirigidos.

En la figura 87, se puede observar como la mayoría de los pacientes recibe hormonoterapia, constituyendo un 48,39% del total de la muestra. El resto se reparte de la siguiente manera: hormonoterapia y tratamiento dirigido 6,45%, quimioterapia 6,45%, quimioterapia y hormonoterapia 3,23%, radioterapia 9,68%, y radioterapia más hormonoterapia 3,23%. Hay un 6,45% de pacientes que no reciben ningún tratamiento después del tratamiento local.

Después del tratamiento local		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Hormonoterapia	15	48,39%
NS/NC/No informado	5	16,13%
Radioterapia	3	9,68%
Quimioterapia	2	6,45%
Hormo. y Tratamiento Dirigido	2	6,45%
Ninguno	2	6,45%
Radio. y Hormonoterapia	1	3,23%
Quimio. y Hormonoterapia	1	3,23%

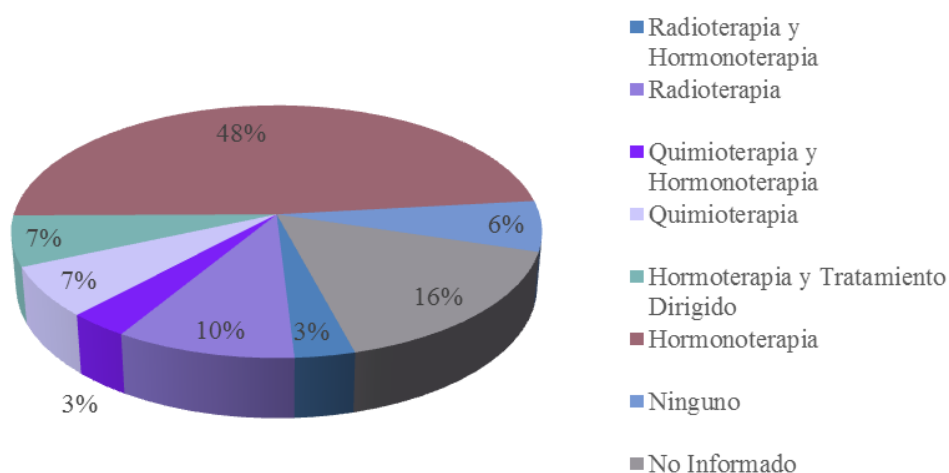


Figura 87. Distribución de la población en estudio en función del tratamiento posterior al tratamiento local.

- **Tratamiento hormonal actual**

De los medicamentos dispensados en la actualidad en Oficina de Farmacia para el tratamiento del CP, los más frecuentemente utilizados fueron: bicalutamida (29,03%), la combinación de bicalutamida y goserelina (29,03%) y leuprorelina acetato (25,81%).

Tratamiento Hormonal Actual		
Medicamentos utilizados	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Bicalutamida	10	32,26%
Bicalutamida y Goserelina	9	29,03%
Leuprorelina acetato	8	25,81%
Goserelina acetato	2	6,45%
NS/NC/No informado	2	6,45%
Ninguno	-	-

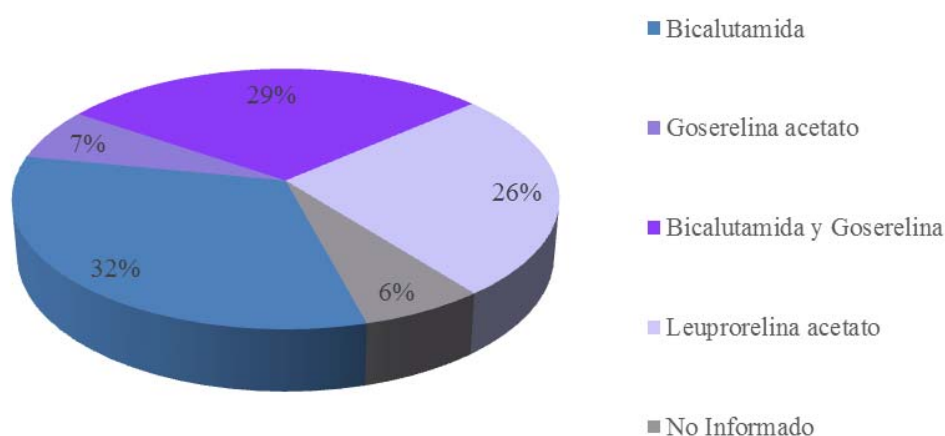


Figura 88. Distribución de la población en estudio en función del tratamiento hormonal actual.

#### • Historia médica previa y actual

Como se puede observar en la figura 89, el 25,81% de los pacientes no presenta ninguna complicación médica. Dentro de los pacientes que sí tienen un historial médico, los problemas digestivos (22,58%) son los más frecuentes, seguidos de problemas cardiológicos (19,35%), respiratorios (9,68%) y neurológicos (3,23%).

Historia médica previa y actual		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Ninguno	8	25,81%
Problemas Digestivos	7	22,58%
Problemas Cardiológicos	6	19,35%
Cirugía	5	16,13%
Problemas Respiratorios	3	9,68%
Problemas Neurológicos	1	3,23%
NS/NC/No informado	1	3,23%

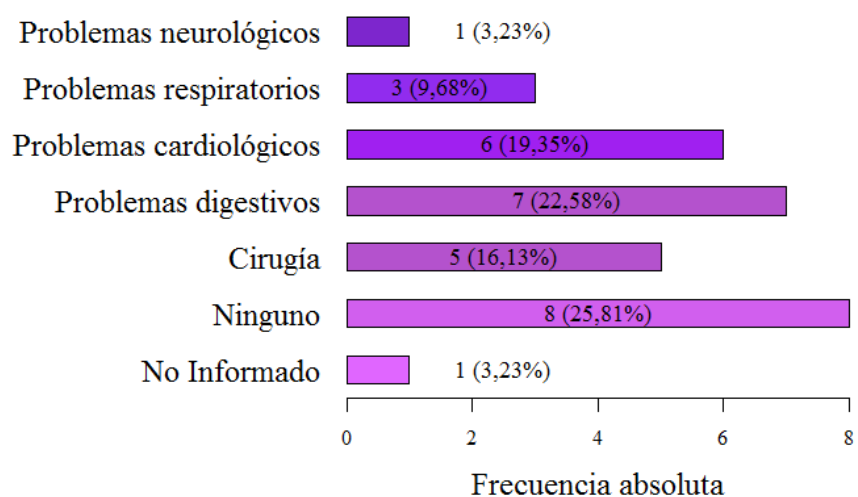
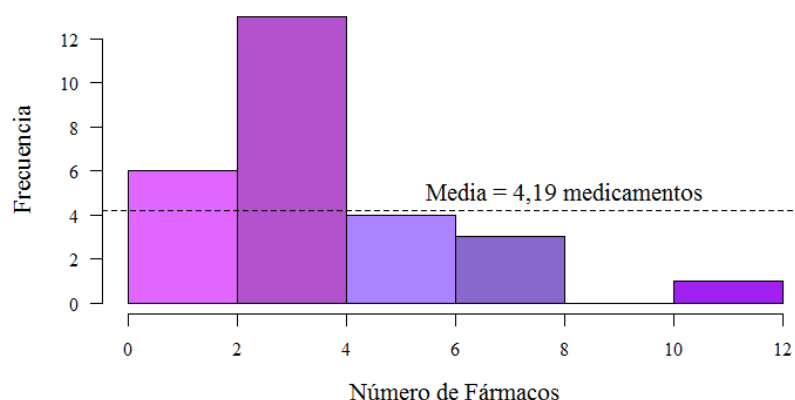


Figura 89. Distribución de la población en estudio en función de la Historia Médica.

- **Número de fármacos en tratamiento**

En la siguiente figura (Figura 90) se muestra la media del número de fármacos en tratamiento, 4,19 siendo el número de medicamentos más frecuente de 2 a 4.



N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.
27	4	4,19	2,51	4,00	3,00	6,00	0,00	11,00

Figura 90. Distribución de la población de estudio en función del número de fármacos en tratamiento. N (tamaño muestral); ND (No Determinado); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

Como se puede observar, aunque el 25,81% no refiere condiciones médicas importantes, los problemas digestivos (22,58%) y las cirugías de índole diversa (16,13%) son las más frecuentes. Para el tratamiento de dichas patologías, la media de los fármacos para los pacientes que están en tratamiento es de 4,19, con una desviación típica de 2,51 fármacos.

#### • Interacciones farmacológicas

El número de fármacos en tratamiento, está directamente relacionado con la posibilidad de presentar interacciones farmacológicas. El 48,39% de los pacientes no presentó ninguna interacción y sólo el 6,45% presentó alguna. Se debe tener en cuenta que hay un 45,16% de datos no disponibles (no informado) por desconocimiento.

Interacciones farmacológicas		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Sí	2	6,45%
No	15	48,39%
NS/NC/No Informado	14	45,16%

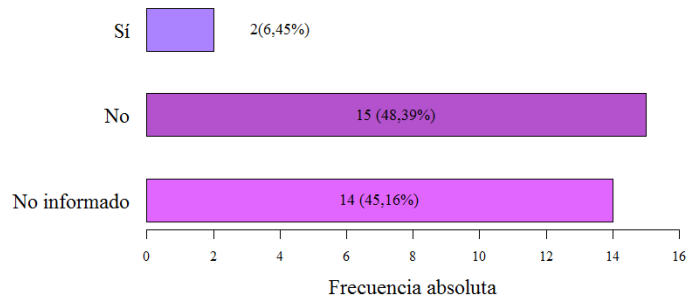


Figura 91. Distribución de la población en estudio en función del número de interacciones farmacológicas.

#### 4.2.1.4. VARIABLES DE EJERCICIO FÍSICO

Las variables que se han determinado son las siguientes: tiempo dedicado al ejercicio físico, tiempo dedicado al ejercicio físico extenuante, moderado, o liviano, y actividades de ocio que realiza.

- **Tiempo dedicado al ejercicio físico**

En primer lugar, se pregunta sobre el tiempo dedicado al ejercicio físico en general y según se muestra en la figura 92, la mayor parte de los pacientes (45,16%) no dedican nada de su tiempo al ejercicio físico, el 22,58% rara vez y el 25,81% algunas veces. Sólo 3,23% practica ejercicio físico frecuentemente.

Tiempo dedicado al ejercicio físico		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Frecuentemente	1	3,23%
Algunas veces	8	25,81%
Rara vez	7	22,58%
Nada	14	45,16%
NS/NC/No Informado	1	3,23%

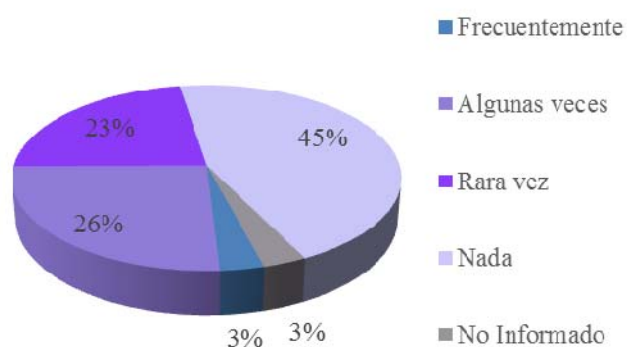


Figura 92. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio físico la población en estudio.

### • Tiempo dedicado al ejercicio extenuante

En el caso del tiempo dedicado al ejercicio extenuante, el 90,32% confirma que no realiza ninguno.

Tiempo dedicado al ejercicio extenuante		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Mucho	1	3,23%
Nada	28	90,32%
NS/NC/No informado	2	6,45%

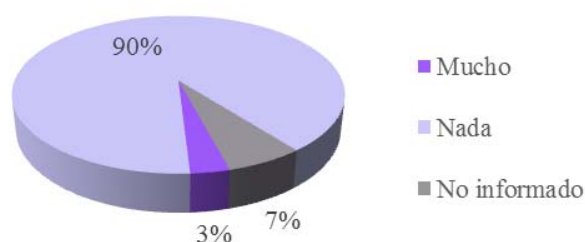


Figura 93. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio extenuante la población en estudio.

### • Tiempo dedicado al ejercicio moderado

En este caso, el 61,29% de los pacientes no dedica nada de tiempo al ejercicio moderado. El 9,68% dedica poco tiempo, mientras que también el 9,68% dedica bastante o mucho tiempo al ejercicio moderado.

Tiempo dedicado al ejercicio moderado		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Bastante	3	9,68%
Mucho	3	9,68%
Algo	1	3,23%
Poco	3	9,68%
Nada	19	61,29%
NS/NC/No informado	2	6,45%

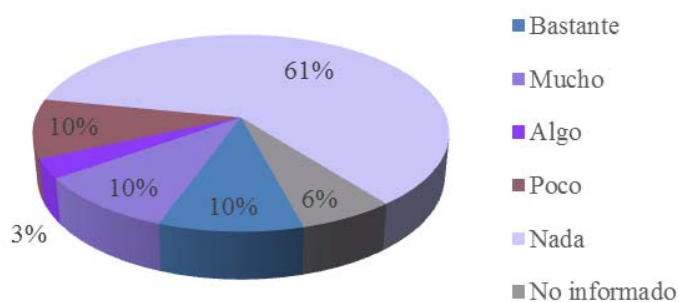


Figura 94. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio moderado la población en estudio.

- **Tiempo dedicado al ejercicio liviano**

En relación con el ejercicio liviano, el 61,29% de los pacientes no dedica nada de tiempo al mismo, sin embargo, el 9,68% dedica bastante y mucho tiempo respectivamente.

Tiempo dedicado al ejercicio liviano		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Bastante	3	9,68%
Mucho	3	9,68%
Algo	1	3,23%
Poco	3	9,68%
Nada	19	61,29%
NS/NC/No informado	2	6,45%

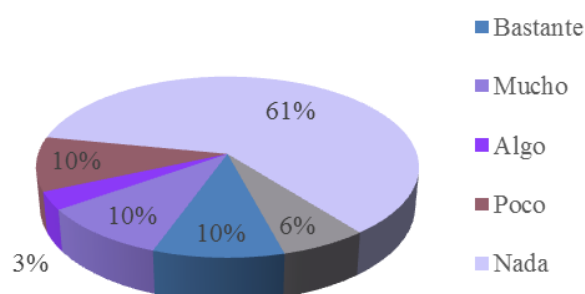


Figura 95. Distribución del tiempo que dedica al ejercicio liviano la población en estudio.

- **Actividades de ocio que realiza**

Además del ejercicio físico, se preguntó a los pacientes sobre otras actividades de ocio relacionadas con el ejercicio físico. El 67,74% no realiza ninguna otra actividad; la más frecuente, dentro de lo limitado del porcentaje es caminar, con un 6,45%.

Actividades de ocio que realiza		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Asociación Parkinson	1	3,23%
Bicicleta Estática	1	3,23%
Caminar	2	6,45%
Fisioterapia	1	3,23%
Otros	1	3,23%
Ninguna	21	67,74%
NS/NC/No informado	4	12,90%

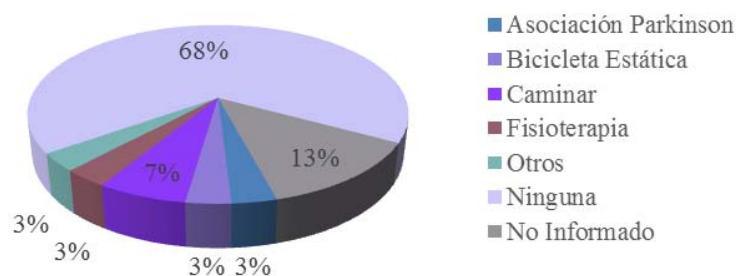


Figura 96. Distribución del tiempo que dedica a otras actividades de ocio la población en estudio.

#### 4.2.1.5. VARIABLES NUTRICIONALES

##### • Adherencia a la dieta mediterránea

Se aplicó el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea ya citado. La mayoría de los pacientes que participaron en el estudio obtuvieron 8 puntos (25,81%), aunque hubo puntuaciones mayores: el 19,35% obtuvo 9 puntos y el 9,68% más de 9 puntos tal y como se observa a continuación (Figura 97).

En la figura 98 se puede observar la adherencia al patrón de la dieta mediterránea en función de la puntuación obtenida. Recordemos que una puntuación de 9 o más, indica buena adherencia (29,03%) y menos de 9 baja adherencia (70,97%).

Adherencia a la dieta mediterránea		
Respuestas	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
11 Puntos	1	3,23%
10 Puntos	2	6,45%
9 Puntos	6	19,35%
8 Puntos	8	25,81%
7 Puntos	6	19,35%
6 Puntos	4	12,90%
5 Puntos	2	6,45%
0 Puntos	2	6,45%

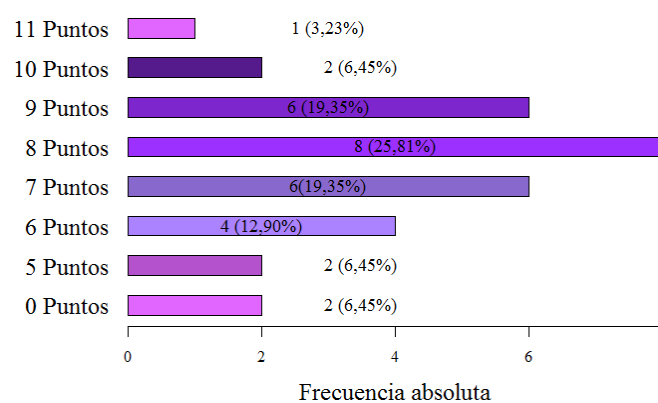


Figura 97. Puntuación obtenida en el test de adherencia a la dieta mediterránea.

Adherencia al patrón de la dieta mediterránea:

Adherencia a la dieta mediterránea		
Adherencia	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Buena Adherencia	9	29,03%
Baja Adherencia	22	70,97%

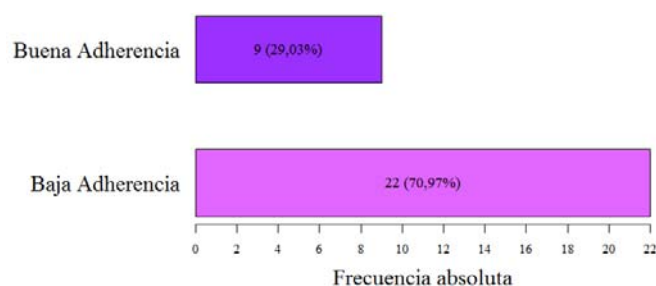


Figura 98. Resultados de la adherencia a la dieta mediterránea.

#### 4.2.1.6. VARIABLES SOBRE COMO AFECTA SU ENFERMEDAD A SU VIDA DIARIA Y SU ESTADO DE ANIMO

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario FACT-P, *Functional Assessment Cancer Therapy Scale- Prostate* [Rango: 0-156] (4ª versión) (Esper et al., 1997).

Este cuestionario contiene 12 ítems sobre síntomas relacionados con la incontinencia urinaria y otros aspectos característicos del CP. El resultado numérico de cada ítem equivale al número de pacientes que elige cada puntuación. A continuación, se describe el resultado en cada una de las variables:

- **Estado físico general de salud**

En relación al estado físico general de salud, el perfil más frecuente es de pacientes sin sensación de falta de energía, sin náuseas, no descuidan las necesidades de la familia, no tienen dolor, ni les molestan los efectos secundarios del tratamiento, no se sienten enfermos ni pasan tiempo acostados. El estado general por tanto es bueno.

- **Ambiente familiar y social**

Respecto al ambiente familiar y social, el perfil de los pacientes también es muy satisfactorio en todas las situaciones: se sienten cercanos a sus amistades, reciben apoyo emocional por parte de familiares y amigos, su familia ha aceptado la enfermedad y están satisfechos con la comunicación con la familia sobre la enfermedad.

En relación a su pareja, los pacientes se sienten cercanos. En el último ítem en relación a la satisfacción de la vida sexual, 14 pacientes no contestaron y el resto tienden a no estar satisfechos.

- **Estado emocional**

En términos de estado emocional, en el momento actual el perfil de los pacientes es muy positivo, no están preocupados: no se sienten tristes, están satisfechos de su forma de enfrentarse a la enfermedad, no pierden las esperanzas en su lucha contra su enfermedad y tampoco se sienten nerviosos.

Sin embargo, en las preguntas relacionadas con el futuro, si se muestran preocupados por la muerte y por el posible empeoramiento de la enfermedad.

- **Capacidad de funcionamiento personal**

La mayoría de los pacientes puntúa con un 3 la mayor parte de las situaciones relacionadas con su capacidad de funcionamiento personal: pueden trabajar, su trabajo les satisface, pueden disfrutar de la vida, han aceptado la enfermedad, disfrutan con sus pasatiempos de siempre y están satisfechos con su calidad de vida actual. Solo hay una de las situaciones que se puntúa con 3 sobre 4: dormir bien.

- **Otras preocupaciones**

Del resto de preocupaciones, las más frecuentes o lo que más les preocupa está relacionado con la dificultad de orinar y el aumento de su frecuencia.

A continuación se incluye la tabla con los resultados de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario:

VARIABLE	ITEMS	VALORACIÓN & FRECUENCIA				
		0	1	2	3	4
ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD	Me falta energía	7	14	5	3	1
	Tengo nauseas	23	3	3	1	0
	Falta de atender a las necesidades de la familia	17	6	3	3	1
	Tengo dolor	13	8	7	1	1
	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento	16	8	5	1	0
	Me siento enfermo	15	6	8	0	1
	Tengo que pasar tiempo acostado	17	8	2	3	0
AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL	Me siento cercano a mis amistades	0	1	8	18	3
	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia	0	0	4	21	5
	Recibo apoyo por parte de mis amistades	1	1	8	17	3
	Mi familia ha aceptado mi enfermedad	0	0	2	21	7
	Satisfecho con la comunicación a mi familia sobre la enfermedad	0	0	3	21	6
	Me siento cercano a mi pareja	1	1	4	14	7
	Estoy satisfecho con mi vida sexual*	7	5	3	2	0
ESTADO EMOCIONAL	Me siento triste	12	12	4	2	0
	Estoy satisfecho de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad	3	2	9	12	4
	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad	15	9	4	1	1
	Me siento nervioso	13	6	7	4	0
	Me preocupa morir	7	2	9	7	5
	Me preocupa que mi enfermedad empeore	0	5	11	10	4
CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL	Puedo trabajar	3	7	5	13	1
	Mi trabajo me satisface	6	5	5	13	1
	Puedo disfrutar de la vida	0	5	8	14	3
	He aceptado mi enfermedad	0	3	6	17	4
	Duermo bien	2	5	11	10	2

	Disfruto con mis pasatiempos de siempre	0	2	7	16	5
	Estoy satisfecho con mi calidad de vida actual	1	3	7	16	2
OTRAS PREOCUPACIONES	Estoy bajando de peso	14	7	7	1	0
	Tengo buen apetito	1	5	6	14	3
	Tengo dolores que me molestan	10	6	7	4	1
	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo	6	8	10	4	1
	El dolor me impide hacer las cosas que quiero hacer	11	11	4	2	1
	Estoy satisfecho con el alivio que tengo por el momento	2	3	10	15	1
	Soy capaz de sentir como hombre	2	2	13	11	0
	Tengo problemas con el estreñimiento	7	5	12	4	1
	Tengo dificultad al orinar	9	7	4	9	0
	Orino más frecuentemente de lo usual	5	5	7	10	2
	Mis problemas con el orinar limitan mis actividades	9	9	9	2	0
	Soy capaz de tener y mantener una erección	14	7	5	2	0

Tabla 32. Resultados de frecuencias de cada variable del cuestionario FACT-P.

#### 4.2.2. VARIABLE DEPENDIENTE

##### 4.2.2.1. VARIABLE DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Para evaluar la adherencia al tratamiento se ha utilizado el Test de Hermes.

Los resultados de dicho test se muestran a continuación (Figura 99). Como se puede observar el 74,19% de los pacientes obtiene 4 puntos, frente al 12,90% que obtiene 3, y el 6,45% que obtiene 2 o menos de 2.

Valoración del Test de Hermes		
Puntuación	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
4 Puntos	23	74,19%
3 Puntos	4	12,90%
2 Puntos	2	6,45%
0-1 Puntos	2	6,45%

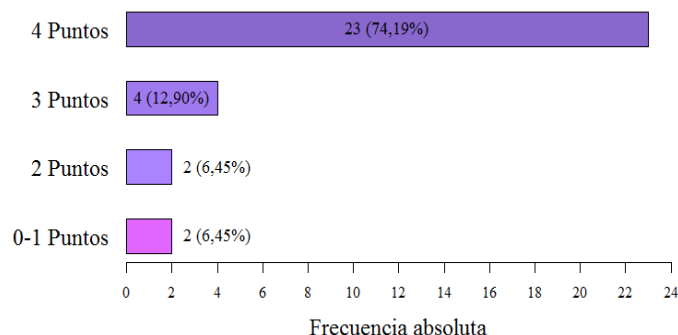


Figura 99. Puntuación obtenida en el test de Hermes.

En función de la puntuación obtenida se considera si los pacientes han sido o no cumplidores, (adherentes al tratamiento). A continuación se muestran los resultados en la figura 100, en la cual se puede comprobar que el 87,10% de la población en estudio se considera que son cumplidores y por tanto muestran adherencia al tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, frente al 12,90% que no lo es.

Cumplidores según el Test de Hermes		
Cumplidores	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
No Cumplidores	4	12,90%
Cumplidores	27	87,10%

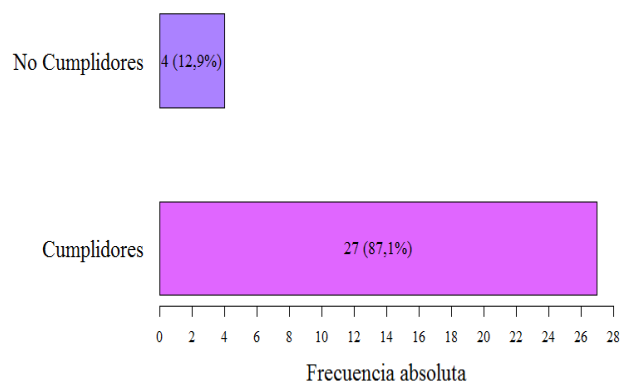


Figura 100. Resultados de adherencia al tratamiento según la puntuación obtenida en el test de Hermes.

#### 4.2.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y VARIABLES INDEPENDIENTES

En este apartado se realiza un análisis comparativo entre la adherencia al tratamiento (variable dependiente) que clasifica a los pacientes como “No cumplidores” y “Cumplidores”, y las siguientes variables independientes:

- número de fármacos en tratamiento,
- nivel educativo del paciente,
- situación laboral actual,
- variables relacionadas con la calidad de vida: nivel de estrés, nivel de cansancio, cantidad y calidad del sueño.

• **Adherencia al tratamiento oncológico vs. número de fármacos en tratamiento**

El número de medicamentos en tratamiento es muy similar en los pacientes cumplidores y en los no cumplidores (Figura 101). Se obtiene un valor de  $p = 1$ , no significativo, lo que implica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre número de fármacos y adherencia al tratamiento oncológico.

Adherencia tratamiento	N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Min	Máx.	p-valor
No cumplidores	3	1	4,00	4,00	4,00	2,00	6,00	0,00	8,00	1
Cumplidores	24	3	4,21	2,40	4,00	3,00	6,00	1,00	11,00	

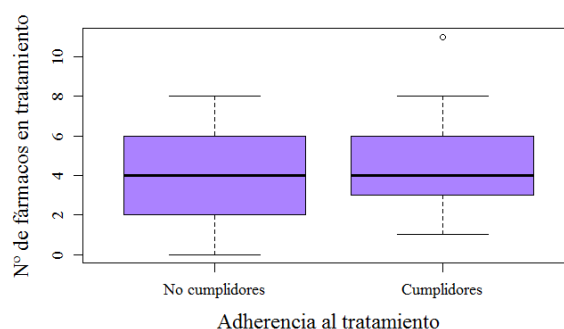


Figura 101. Comparación entre el número de fármacos en tratamiento y la adherencia al tratamiento oncológico. N (tamaño muestral); ND (No Determinado); DT (Desviación Típica); P (Percentil).

• **Adherencia al tratamiento vs. nivel educativo**

Los resultados se presentan en la figura 102. Se puede observar que el porcentaje de pacientes cumplidores con un nivel de estudios de graduado escolar o inferior es superior a

los pacientes no cumplidores. Por el contrario, el porcentaje de no cumplidores en pacientes con niveles de estudios medios o superiores es más elevado que en los cumplidores.

A pesar de ello, el test exacto de Fisher muestra un valor de  $p = 0,622$  no significativo, lo que indica que las variables nivel educativo y cumplimiento son independientes (Figura 102).

Nivel educativo	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Graduado escolar o inferior	1 (25,00%)	11 (47,83%)	0,622
Bachillerato/COU	1 (25,00%)	4 (17,39%)	
Estudios universitarios o post-grado	2 (50,00%)	8 (34,78%)	
Totales	4 (100,00%)	23 (100,00%)	

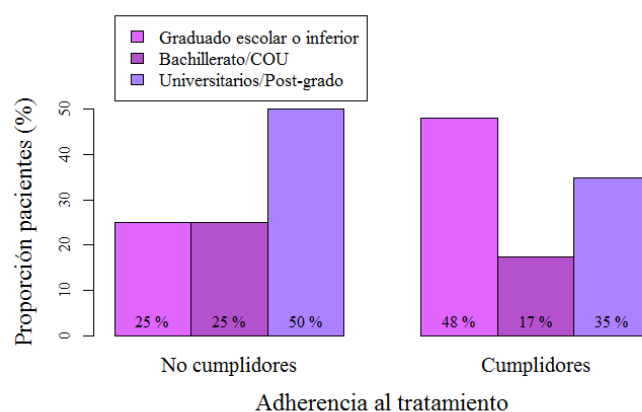


Figura 102. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y el nivel educativo.

- **Adherencia al tratamiento vs. situación laboral actual**

En la figura 103 se puede observar que no existe ninguna relación entre la adherencia al tratamiento oncológico y la situación laboral actual de los pacientes ( $p = 1$ ).

Situación laboral actual	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
No trabajadora	3 (75,00%)	22 (81,48%)	1
Trabajadora	1 (25,00%)	5 (18,52%)	
Totales	4 (100,00%)	27 (100,00%)	

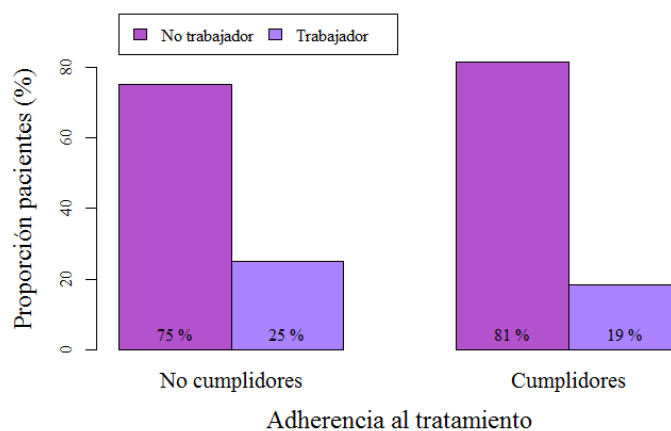


Figura 103. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la situación laboral actual.

- **Adherencia al tratamiento vs. sensación de cansancio**

Como se puede comprobar en la figura 104, en la comparación de adherencia al tratamiento y sensación de cansancio se obtiene un valor de  $p = 0,716$  superior al nivel de significación establecido, lo que indica que la adherencia al tratamiento no está relacionada con la sensación de cansancio de los pacientes.

Sensación de cansancio	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Bajo	2 (50,00%)	7 (26,92%)	0,716
Medio	2 (50,00%)	16 (61,54%)	
Alto	0 (0,00%)	3 (11,54%)	
Totales	4 (100,00%)	26 (100,00%)	

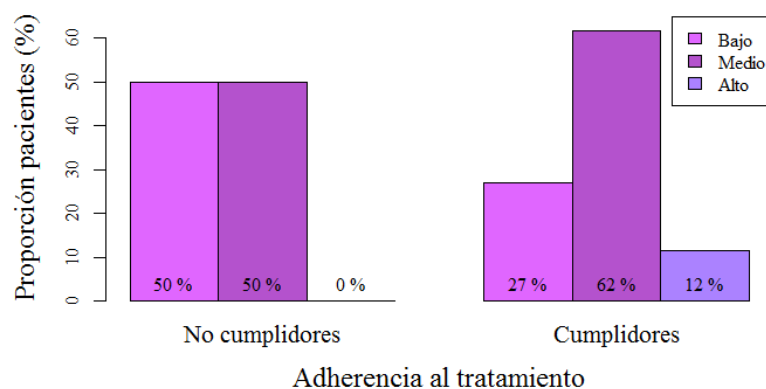


Figura 104. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la sensación de cansancio.

- **Adherencia al tratamiento vs. nivel de estrés**

Al igual que ocurre con la sensación de cansancio, no se observa ninguna relación entre el nivel de estrés y la adherencia al tratamiento ( $p = 0,076$ ) (Figura 105).

Sin embargo, en la figura 105 se aprecia un mayor porcentaje de pacientes cumplidores que tienen niveles de estrés bajo respecto a los no cumplidores. En cuanto a los pacientes con niveles de estrés alto, el porcentaje de pacientes que son no adherentes al tratamiento es superior al de los pacientes adherentes.

Nivel de estrés	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Bajo	1 (25,00%)	18 (69,23%)	0,076
Medio	2 (50,00%)	7 (26,92%)	
Alto	1 (25,00%)	1 (3,85%)	
Totales	4 (100,00%)	26 (100,00%)	

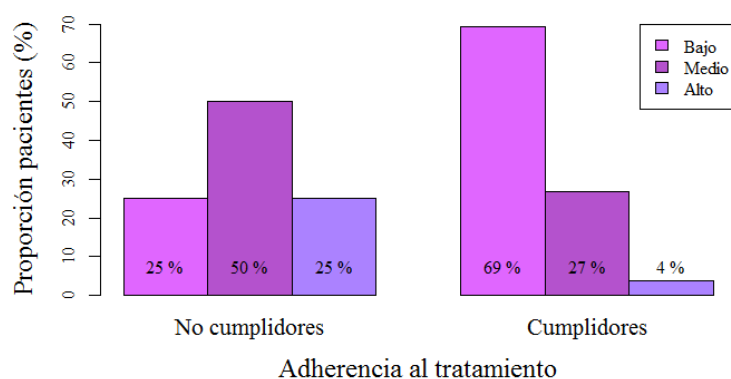


Figura 105. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y el nivel de estrés.

#### • Adherencia al tratamiento vs. calidad del sueño

Respecto a la calidad del sueño de los pacientes no se detecta ninguna relación estadísticamente significativa ( $p = 0,438$ ).

En la figura 106 se puede observar que hay más pacientes no cumplidores con mala calidad del sueño (25%) que pacientes cumplidores (11,54%). Respecto a una calidad regular, el porcentaje de pacientes cumplidores es superior a los no cumplidores. Por el contrario, hay más pacientes no cumplidores con buena calidad del sueño que pacientes cumplidores.

Calidad del sueño	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Mala	1 (25,00%)	3 (11,54%)	0,438
Regular	1 (25,00%)	14 (53,85%)	
Buena	2 (50,00%)	9 (34,62%)	
Totales	4 (100,00%)	26 (100,00%)	

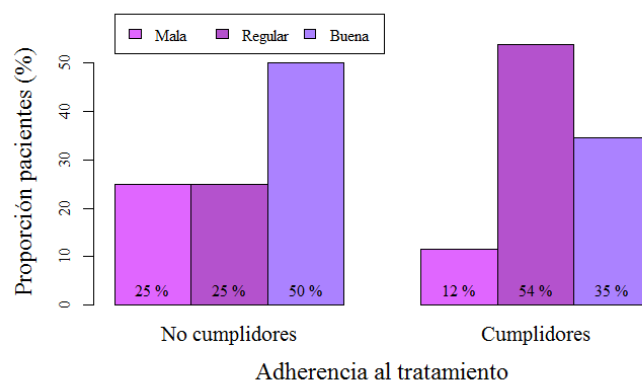


Figura 106. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la calidad del sueño.

- **Adherencia al tratamiento vs. cantidad de sueño (horas)**

El número medio de horas de sueño de los pacientes no cumplidores (6,25 horas) resultó ser ligeramente inferior al de los pacientes cumplidores con el tratamiento (6,85 horas), al igual que la mediana del número de horas. A pesar de ello, no se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,413$ ) entre el número de horas y la adherencia al tratamiento.

Adherencia tratamiento	N	ND	Media	DT	P50	P25	P75	Mín	Máx.	p-valor
No cumplidores	4	0	6,25	1,26	6,00	5,75	6,50	5,00	8,00	0,413
Cumplidores	26	1	6,85	1,29	7,00	6,00	8,00	5,00	10,00	

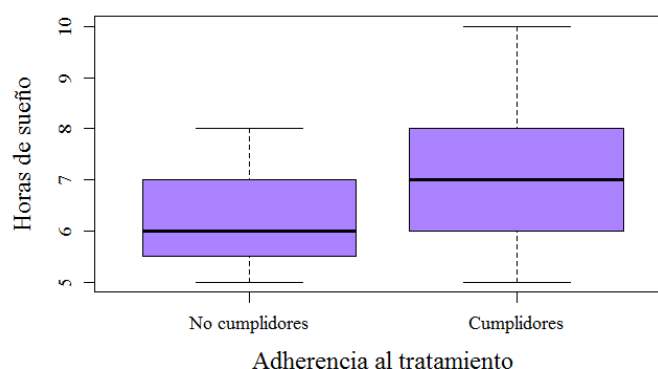


Figura 107. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y la cantidad de sueño.

- **Adherencia al tratamiento vs. apoyo psicológico**

Para terminar con las variables relacionadas con la calidad de vida, prácticamente la totalidad de los pacientes afirmó no recibir ningún tipo de apoyo psicológico, por lo que la distribución es similar en ambos grupos de pacientes (cumplidores y no cumplidores).

Apoyo psicológico	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Sí	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1
No	4 (100,00%)	25 (96,15%)	
No informado	0 (0,00%)	1 (3,85%)	
Totales	4 (100,00%)	26 (100,00%)	

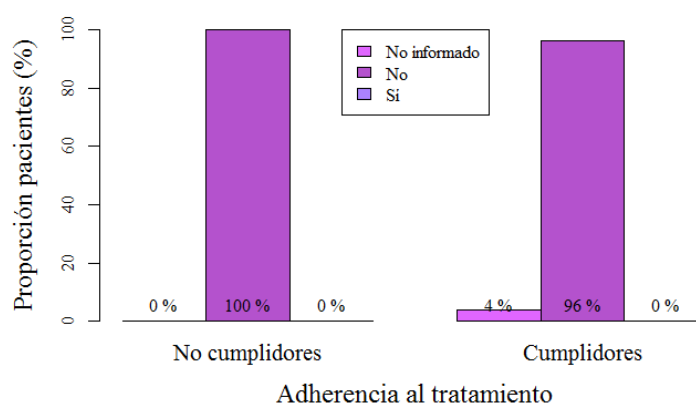


Figura 108. Comparación de la adherencia al tratamiento oncológico y el apoyo psicológico.

#### 4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN AMBOS GRUPOS DE PACIENTES

Se compara la distribución de pacientes cumplidores y no cumplidores al tratamiento oncológico en ambos grupos (CM y CP).

Grupo de estudio	No cumplidores	Cumplidores	p-valor
Cáncer de mama	7 (63,64%)	52 (65,82%)	1
Cáncer de próstata	4 (36,36%)	27 (34,18%)	
Totales	11 (100,00%)	79 (100,00%)	

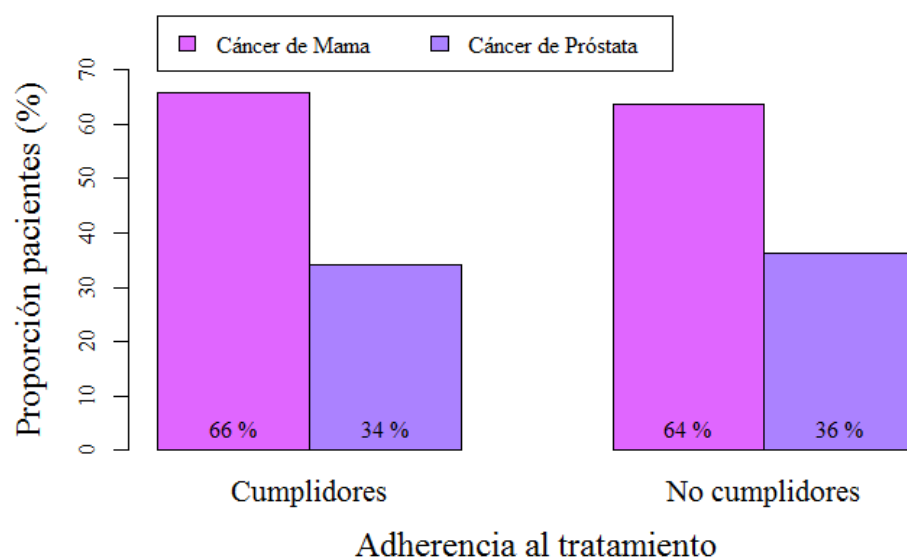


Figura 109. Análisis comparativo de la adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata.

Como se puede deducir de la figura 109, la adherencia al tratamiento oncológico es similar en ambos grupos de pacientes.



## 5. DISCUSIÓN



## 5. DISCUSIÓN

Este estudio se ha llevado a cabo en pacientes oncológicos diagnosticados de cáncer de mama y cáncer de próstata cuyo tratamiento hormonal es dispensado en Oficina de Farmacia. Lo novedoso del mismo es que ha sido el primer estudio que se ha llevado a cabo en este perfil de pacientes desde la Oficina de Farmacia permitiendo conocer la adherencia al tratamiento y, por ende, la calidad de vida en esta población.

### **Dispensación de fármacos antitumorales en Oficina de Farmacia y la importancia de asegurar el cumplimiento terapéutico**

Son cinco las claves que nos han impulsado a la realización de este trabajo de Tesis Doctoral:

1. La dispensación de fármacos antitumorales no solo se lleva a cabo en Farmacias Hospitalarias sino también en Oficinas de Farmacia, como es el caso de las terapias endocrinas con fin antineoplásico. Cabe destacar dos perfiles de pacientes oncológicos cuyo tratamiento antitumoral (terapia endocrina) se dispensa en Oficina de Farmacia:
  - Pacientes con cáncer de mama: Nolvadex (Tamoxifeno), Femara, Galdar o Loxifan (Letrozol), Arimidex o Amenur (Anastrozol), Faslodex (Fulvestrant) y Aromasil o Gepex (Exemestano).
  - Pacientes con cáncer de próstata: Zoladex (Goserelina), Eligard (Leuprorelina) y Casodex o Saveprost (Bicalutamida).
2. Se han publicado diversos estudios que analizan el cumplimiento terapéutico de fármacos de dispensación en Oficina de Farmacia, principalmente en las enfermedades crónicas más frecuentes (HTA, EPOC o dislipemias) (Armando et al., 2005; Márquez-Contreras et al., 2006; Piñeiro et al., 1998; Sackett et al., 1975). Sin embargo, los estudios publicados en relación a pacientes oncológicos en tratamiento con AOs de dispensación en Oficina de Farmacia son muy escasos.
3. La adherencia del paciente al régimen terapéutico está directamente relacionada con la efectividad del mismo. En las enfermedades crónicas, la no adherencia es frecuente pudiendo reducir el beneficio del tratamiento y la calidad de vida. Algunos estudios clínicos han demostrado la relación íntima existente entre la falta de adherencia terapéutica y el aumento de la morbimortalidad, sobre todo en enfermedades crónicas como las cardiovasculares y, por supuesto, hoy en día en las oncológicas (Dilla et al., 2009; Espinosa García et al., 2012; Poveda Andrés, 2014).

También se ha observado en un estudio realizado con pacientes con cáncer de mama con tratamiento hormonal, que las que son adherentes al tratamiento (MPR>80%) presentan una supervivencia a los 10 años mayor que las no adherentes (81,7 vs 77,8%). La interrupción temprana del tratamiento y la no adherencia se asociaron con un aumento de la mortalidad. Por tanto, las intervenciones que permitan mejorar la continuidad y la adherencia, se considera que pueden ser muy importantes para mejorar la supervivencia de las pacientes tratadas con terapia hormonal adyuvante (Hershman et al., 2011).

4. El cáncer no es una enfermedad crónica en el sentido técnico de la palabra, pero algunos tumores a largo plazo se podrían considerar como tal dado que los nuevos tratamientos aumentarán la supervivencia y mejorarán el manejo de la enfermedad.

5. En la práctica clínica diaria, cada vez será mayor el número de fármacos orales empleados en el tratamiento de pacientes oncológicos y dispensados en la Oficina de Farmacia, lo cual se traduce en una mayor implicación del farmacéutico en el seguimiento del cumplimiento terapéutico.

### **Métodos utilizados actualmente para monitorizar el cumplimiento terapéutico del paciente oncológico**

En la actualidad, el incumplimiento terapéutico constituye un importante problema asistencial que puede afectar a la salud de los pacientes y es una de las posibles causas del fracaso de los tratamientos (Rodríguez Chamorro et al., 2006).

El papel del farmacéutico de Oficina de Farmacia en el cumplimiento terapéutico es fundamental y es el pilar del modelo tradicional de Atención Farmacéutica (AF). En las Oficinas de Farmacia se llevan a cabo dos tipos de programas específicos con resultados óptimos para favorecer el cumplimiento terapéutico y concienciar al paciente de la importancia del mismo:

- Programas de AF dirigidos a pacientes crónicos ambulatorios no dependientes. Las necesidades de estos pacientes, relacionadas con el uso de los medicamentos, hacen que el farmacéutico de Oficina de Farmacia sea una figura clave e imprescindible para lograr la eficacia terapéutica a través de la coordinación y comunicación entre el paciente y otros profesionales sanitarios. Esta interacción denominada Atención Farmacéutica, fue definida por Hepler y Strand en 1990 como “la provisión responsable de farmacoterapia con el fin de lograr resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente” (Hepler et Strand, 1990).

Desde entonces, este concepto ha ido evolucionando. La AF es la respuesta sanitaria a la necesidad social de ayudar a los pacientes para obtener el máximo beneficio de sus

medicamentos. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo ha apoyado un nuevo consenso sobre AF, que se presentó el 19 de diciembre de 2001 en la Real Academia Nacional de Farmacia. Según tal consenso, se entiende por Seguimiento Farmacoterapéutico en el contexto de la Atención Farmacéutica *“la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos, mediante la detección, prevención y resolución de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del equipo de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”* (Comité de Consenso, 2007).

Es importante destacar que generalmente, el farmacéutico de Oficina de Farmacia es el profesional sanitario con el que están en contacto directo los pacientes antes de iniciar el tratamiento con los medicamentos dispensados. El farmacéutico puede disponer de la información sobre todos los medicamentos que el paciente toma, ya sean prescritos por el médico o sean de libre dispensación. Toda esta información junto con la comunicación entre el farmacéutico y el paciente, hace que pueda llevarse a cabo un correcto seguimiento del uso de los medicamentos por parte de los pacientes, especialmente en aquellos más expuestos a problemas relacionados con la medicación (Álvarez de Toledo et al., 1995).

- Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD) dirigidos a pacientes crónicos dependientes. El SPD ayuda a los pacientes a seguir su tratamiento, facilitándoles el cumplimiento terapéutico en aquellos casos en que existen problemas con el proceso del uso de los medicamentos. En estos momentos esto ocurre aproximadamente en el 50% de los casos en determinadas patologías. El farmacéutico, según su criterio profesional, seleccionará a aquellos pacientes que se puedan beneficiar del SPD. Las oficinas de farmacia que toman parte del SPD siguen un protocolo de calidad y seguridad, y ofrecen a los usuarios la posibilidad de acceder a la medicación que precisan diariamente, dispuesta en unos envases especialmente diseñados para evitar confusiones y problemas de manipulación, y facilitar al máximo el cumplimiento del tratamiento.

### **Justificación de la realización del estudio**

Con los antecedentes citados, el objetivo planteado en este trabajo de Tesis Doctoral ha sido llevar a cabo un estudio observacional para evaluar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficinas de Farmacia en la Comunidad de Madrid, en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata.

Con este objetivo, no solo se pretende analizar el cumplimiento terapéutico en este perfil de pacientes, sino también determinar las causas más frecuentes del incumplimiento terapéutico, detectar los factores que podrían influir en el mismo y analizar que estrategias de intervención podrían mejorar la adherencia a dichos tratamientos.

Por tanto, el eje principal del trabajo está constituido por la determinación del cumplimiento terapéutico oncológico en pacientes con cáncer de mama y de próstata. Paralelamente se ha investigado si otros factores como son la calidad de vida, el estado emocional, el ejercicio físico y el estado nutricional, pueden estar relacionados con la adherencia o no al tratamiento oncológico.

### **Características basales de los pacientes incluidos en el estudio**

Para llevar a cabo el estudio se determinó como población elegible a pacientes con cáncer de mama y próstata en tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia. Accedieron a participar 20 Oficinas de Farmacia de la Comunidad de Madrid, estimando la inclusión de un total de 150 pacientes (100 con cáncer de mama y 50 con cáncer de próstata).

Finalmente, se propuso participar a 121 pacientes de los cuales, 90 aceptaron participar en el mismo y 31 decidieron no hacerlo. De los 90 participantes, 59 fueron pacientes con cáncer de mama y 31 con cáncer de próstata.

Diversos motivos fueron responsables de la retirada de 31 pacientes del estudio, pero el principal fue la afectación psicológica que supone estar diagnosticado de cáncer. Otros motivos fueron no querer recordar que padecen la enfermedad y la existencia de factores involucrados en la adaptación psicosocial al cáncer (distintas estrategias de afrontamiento, la historia psiquiátrica, preocupaciones y miedos). Estas razones se han observado en este estudio y coinciden con otros trabajos realizados en poblaciones similares (Barroilhet et al., 2005).

De las características sociodemográficas de la muestra cabe destacar que las pacientes con cáncer de mama, fueron casi la totalidad de origen europeo (98,31%) y la edad media fue de 65 años. Todos los pacientes con cáncer de próstata fueron de nacionalidades europeas (100%) y con una media de edad de 73 años.

En relación a los antecedentes familiares, el 67,80% de las pacientes con cáncer de mama y algo más de la mitad de los pacientes con cáncer de próstata (51,61%), presentan antecedentes familiares de cáncer. En el caso del cáncer de mama, el riesgo es mayor si se trata de un familiar de primer grado (madre, hermanas) por lo que se recomienda, si es posible (se considera importante hacerlo), llevar a cabo un test genético (Colditz et al., 1996).

Respecto al nivel educativo, entre las pacientes con cáncer de mama, cerca de la mitad de la población (42,37%) indica tener un nivel de estudios de graduado escolar o inferior, el 27,12% tiene un nivel de bachillerato/COU y el 25,42% ha realizado estudios universitarios. Entre los pacientes con cáncer de próstata predomina la población con estudios de graduado escolar o inferior (38,71%), seguida de aquellos que han cursado

estudios universitarios (32,26%), tienen estudios de post-grado el 12,90% y el 16,13% bachillerato y/o COU. Si a estas características sociodemográficas le sumamos la edad media de 65 y 73 años respectivamente, nos encontramos con una estructura demográfica muy similar a la observada para la población española de 65 años en adelante (Abellán García et al., 2013; Rojo Pérez et al., 2007).

Se ha determinado también la situación laboral de los pacientes antes y después de ser diagnosticados de la enfermedad, cáncer de mama y de próstata, respectivamente.

Antes del diagnóstico de cáncer de mama, predominaban las mujeres trabajadoras (44%), seguidas de las amas de casa (35,59%), jubiladas (16,95%) y desempleadas (3,39%). Los porcentajes cambiaron después del diagnóstico de la enfermedad, pasando a ser el mayor porcentaje el correspondiente a las jubiladas (35,59%), seguido de las amas de casa (30,51%) y trabajadoras (22,03%), estando el resto en situación de desempleo, baja laboral o incapacidad absoluta.

Respecto a los varones con cáncer de próstata, antes del diagnóstico el 41,94% estaban en activo mientras que el 58,06%, estaban jubilados. Después de diagnosticados, las cifras variaron disminuyendo hasta el 19,35% los pacientes trabajadores, mientras que los jubilados aumentaron al 77,42%, encontrándose un 3,23% de baja laboral.

El análisis de las variables clínicas permite observar que la mayoría de las pacientes con cáncer de mama fueron diagnosticadas entre los 5 años y los 6 meses anteriores a su participación en el estudio (61%), padecen un tumor de mama de tipo receptor hormonal positivo/HER2 negativo (66,10%), sin metástasis (88,14%) y han sido intervenidas quirúrgicamente en algún momento de la enfermedad (94,92%).

En el caso de los pacientes con cáncer de próstata se puede resumir que la mayor parte de los mismos fueron diagnosticados entre 2 y 10 años antes de participar en el estudio (52,16%), de un cáncer de próstata sin metástasis (87,10%) y han sido sometidos a cirugía previa un 48%.

Estos perfiles de pacientes coinciden con los descritos en la mayoría de las publicaciones de pacientes que reciben tratamiento hormonal (Herruzo I, 2004) (Mottet et al., 2001).

Los tratamientos recibidos previamente a la medicación en la Oficina de Farmacia, en ambas poblaciones, son muy variables por lo que no se puede establecer un patrón de las diferentes líneas de tratamiento. En cuanto a la medicación dispensada en la Farmacia, son tratamientos con terapia endocrina para el cáncer de mama, siendo el de mayor dispensación letrozol (35,59%), seguido de tamoxifeno (27,12%), anastrozol (13,56%), la combinación de fulvestrant y letrozol (8,47%), exemestano (6,78%) y fulvestrant (1,69%). En cuatro pacientes no se dispuso de información sobre su tratamiento hormonal (6,78%). Respecto al cáncer de próstata, los fármacos disponibles en la Oficina de Farmacia más frecuentemente dispensados han sido bicalutamida (29,03%), la combinación de bicalutamida y goserelina (29,03%) y leuprorelina acetato (25,81%). El uso de cada uno de

ellos está directamente relacionado a la indicación mostrada en las fichas técnicas en función del diagnóstico individual.

También es importante conocer el perfil clínico de los pacientes a través de su historia médica, siendo los eventos más frecuentes en las pacientes con cáncer de mama las intervenciones quirúrgicas (28,81%), seguidos a distancia por problemas digestivos (8,47%), problemas neurológicos (5,08%), problemas cardiológicos (3,39%) y alergias (3,39%). Un 38,98% de las pacientes refirió no tener ningún problema o complicación y el 11,86% no informó de la historia médica previa. En el caso de los pacientes con cáncer de próstata los eventos más frecuentes fueron los problemas digestivos (22,58%), seguidos de los problemas cardiológicos (19,35%), respiratorios (9,68%) y neurológicos (3,23%).

La historia médica actual de cada paciente estará directamente relacionada con el número de fármacos en tratamiento. Esta variable cobra una gran importancia porque los pacientes con cáncer suelen estar polimedicados por las comorbilidades que presentan. En el caso de las pacientes con cáncer de mama el número medio de medicamentos en tratamiento es de 3,5 siendo de 4 en los pacientes con cáncer de próstata, influyendo directamente en la adherencia o cumplimiento igual que ocurre en la mayoría de los estudios publicados en este campo, a mayor número de medicamentos menor es el cumplimiento (Basterra Gabarró, 1999; Tiesca-Molina et al., 2006).

### **Evaluación del cumplimiento terapéutico en paciente oncológico en Oficina de Farmacia**

El material utilizado para la determinación de la variable dependiente principal del estudio ha sido la “hoja de recogida de datos para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en oficina de farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata”.

De todos los cuestionarios que se podrían haber utilizado para valorar la adherencia al tratamiento y teniendo en cuenta que no hay ninguno específico para el paciente oncológico, en este trabajo de investigación se ha utilizado el Test de Hermes para valorar o considerar si un paciente es adherente al tratamiento y categorizarlo posteriormente como adherente o no adherente.

Se trata de un cuestionario breve y sencillo a realizar por parte del farmacéutico y que está constituido por ocho preguntas de las cuales sólo son cuestiones valorables las preguntas 1, 3, 4 y 8:

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para el cáncer de mama (próstata)?
3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos?

4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado?

8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación?

Si la respuesta es positiva obtienen un punto siendo la puntuación máxima de 4 puntos y considerando que 3-4 puntos son cumplidores.

Los medicamentos incluidos en este test de cumplimiento terapéutico son los mencionados al inicio de la discusión:

- Pacientes con cáncer de mama: Nolvadex (Tamoxifeno), Femara, Galdar o Loxifan (Letrozol), Arimidex o Amenur (Anastrozol), Faslodex (Fulvestrant) y Aromasil o Gepex (Exemestano).
- Pacientes con cáncer de próstata: Zoladex (Goserelina), Eligard (Leuprorelina) y Casodex o Saveprost (Bicalutamida).

De las 59 pacientes con cáncer de mama, el Test de Hermes determina que el 88,14% de la población del estudio se considera que son cumplidores y, por tanto, muestran adherencia al tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, frente al 11,86% que se consideran no cumplidores.

Además, el 61% de las pacientes obtuvieron la puntuación máxima (4 puntos) ya que dieron una respuesta positiva en las 4 preguntas: conocen el nombre del medicamento, nunca han olvidado tomar el tratamiento, en las últimas semanas han tomado exactamente el tratamiento y cuando se han encontrado mal no han olvidado tomar la medicación.

Un 27% de las pacientes lograron 3 puntos, siendo la respuesta negativa en el 50% de los casos, en la pregunta 4. El 31% contestó de forma negativa la pregunta 1, es decir, no conocía el nombre del medicamento; mientras que el 19% afirmó olvidar alguna vez tomar la medicación (pregunta 3).

El 8,5% de las pacientes obtuvieron 2 puntos, siendo la mayoría de valoraciones negativas (80%) procedentes de la pregunta 3 (olvido de la medicación).

Las dos pacientes restantes obtuvieron 0-1 puntos. La paciente que consiguió la puntuación de 1 contestó únicamente a la pregunta 1 relativa al nombre del medicamento administrado.

En los pacientes con cáncer de próstata, el Test de Hermes muestra que el 87,10% de la población en estudio (31 pacientes) son cumplidores y, por tanto, muestran adherencia al tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, frente al 12,90% que se consideran no cumplidores.

Además, del total de estos pacientes el 74,19% lograron la puntuación máxima (4 puntos) porque dieron la respuesta positiva a las 4 preguntas: nombre del medicamento que toman para el cáncer de próstata, nunca han olvidado tomar el tratamiento, en las últimas semanas han tomado siempre el tratamiento exactamente y cuando se han encontrado mal nunca se han olvidado de tomar la medicación.

El 12,90% de los pacientes consiguieron 3 puntos, siendo la respuesta negativa principalmente en la pregunta 4, relacionada con la cantidad de comprimidos no tomados; el 6,4% (dos pacientes) obtuvieron 2 puntos (siendo las respuestas negativas en las preguntas 1 y 3 en un caso, y en las preguntas 3 y 4 en el otro caso). Finalmente, dos pacientes obtuvieron entre 0-1 puntos.

En el Cuaderno de recogida de datos, también se incluyó una pregunta sobre nuevas propuestas para mejorar la adherencia. Se tuvo en cuenta la respuesta de los pacientes a una pregunta abierta en el cuestionario, con la cual, se pretendía saber si existen motivos que justifiquen, en su caso, la falta de adherencia. Solo se han recibido 9 propuestas, de las cuales, tan solo una se podría valorar como posibilidad para implementar en el cuestionario. Es la propuesta de una paciente: “alguna app que avise a la hora de tomar la medicación”.

La percepción general de los farmacéuticos participantes en el estudio es la enorme concienciación que tienen los pacientes con cáncer de mama y próstata sobre el cumplimiento terapéutico. Si los pacientes no han querido participar en el estudio es debido, como ya se ha comentado, a la afectación psicológica que produce este tipo de patología. Los casos de no cumplimiento en la mayoría de los pacientes se deben al olvido de tomar la medicación algún día durante las últimas semanas.

### **Impacto de otros factores como calidad de vida, estado de ánimo, ejercicio físico y nutrición en el cumplimiento terapéutico**

Además del cumplimiento terapéutico, se han incluido en el estudio preguntas relacionadas con aspectos como la calidad de vida, estado anímico, ejercicio físico y nutrición con el fin de evaluar el impacto de los hábitos de vida (saludables), en el cumplimiento terapéutico y, por tanto, directamente e indirectamente, en la eficacia del mismo.

Atendiendo a los principales estudios revisados y teniendo en cuenta las características sociodemográficas de los pacientes, en el presente estudio de Tesis Doctoral se han analizado el nivel de cansancio, nivel de estrés, horas y calidad de sueño, la necesidad de apoyo psicológico, consumo de tabaco y consumo de alcohol, como variables de **calidad de vida** para evaluar el perfil de los pacientes con cáncer de mama y de próstata, y determinar si puede influir o no en el cumplimiento terapéutico.

Estas variables se han incluido en la hoja de recogida de datos, teniendo en cuenta que posteriormente se va a utilizar un cuestionario validado sobre el estado de ánimo de los pacientes que intervienen en el estudio.

Del total de pacientes con cáncer de mama, la mayor parte (44%) afirmó tener un nivel de cansancio medio; el mayor porcentaje corresponde también al nivel medio de estrés (44%); la media de horas de sueño es de 6,76 y además la calidad del sueño es regular o buena en alrededor del 88% de las pacientes.

Se ha estudiado también si existe alguna relación entre estas variables y el cumplimiento terapéutico:

- La adherencia al tratamiento y el nivel de cansancio de las pacientes se consideran variables independientes y, por tanto, no relacionadas entre sí al no resultar estadísticamente significativas. A pesar de ello, se puede apreciar que el porcentaje de pacientes que cumplen con el tratamiento y tienen un nivel alto de cansancio es menor respecto a las pacientes no cumplidoras; así como el porcentaje de pacientes cumplidoras con un nivel de cansancio medio o bajo es algo superior a las pacientes no cumplidoras.
- No se observa ninguna relación entre el nivel de estrés y la adherencia al tratamiento.
- Respecto a la calidad y cantidad del sueño de las pacientes, se distribuye de forma similar en pacientes no cumplidoras y cumplidoras por lo que no se podría establecer una relación entre ambas.

Aunque el apoyo psicológico es otra de las variables del estudio que adquiere gran importancia en pacientes con cáncer, el 86,44% de las pacientes afirmó no contar con grupos de apoyo o tratamiento psicológico. Estos resultados muestran también que no existe ninguna relación entre el apoyo psicológico y la adherencia al tratamiento, al no ser los resultados estadísticamente significativos.

Del total de pacientes con cáncer de próstata, la mayoría (58%) afirmó tener un nivel de cansancio medio y un nivel bajo de estrés (61,29%). Respecto a las horas de sueño, la media es de 6,77 horas, siendo la calidad del sueño regular o buena en aproximadamente el 84% de los pacientes.

Se ha comprobado también si existe alguna relación entre estas variables y el cumplimiento terapéutico:

- La adherencia al tratamiento no está relacionada con la sensación de cansancio de los pacientes.
- No se observa ninguna relación entre el nivel de estrés y la adherencia al tratamiento. Sin embargo, se aprecia un mayor porcentaje de pacientes cumplidores que tienen niveles de estrés bajo respecto a los no cumplidores. En cuanto a los pacientes con niveles de estrés alto, el porcentaje de pacientes que son no adherentes al tratamiento es superior al de los pacientes adherentes.
- Respecto a la calidad del sueño de los pacientes, no se detecta ninguna relación estadísticamente significativa, aunque se puede observar que hay más pacientes no cumplidores con mala calidad del sueño (25%) que pacientes cumplidores (11,54%). Respecto a la calidad regular, el porcentaje de pacientes cumplidores es superior a los no cumplidores. Por el contrario, hay más pacientes no cumplidores con buena calidad del sueño que pacientes cumplidores.

- El número medio de horas de sueño de los pacientes no cumplidores (6,25 horas) resultó ser ligeramente inferior al de los pacientes cumplidores con el tratamiento (6,85 horas), al igual que la mediana del número de horas. A pesar de ello, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre el número de horas y la adherencia al tratamiento.

Los resultados comentados permiten apreciar tendencias, pero para obtener datos más concluyentes, el tamaño muestral tendría que haber sido más elevado. Además, el paciente oncológico es un paciente, por lo general, cumplidor con el tratamiento oncológico por lo que con un número tan bajo de pacientes no cumplidores es muy complicado establecer relación entre diferentes variables.

Tal y como se ha comentado para las pacientes con cáncer de mama, el apoyo psicológico va adquiriendo gran importancia. En la muestra estudiada, tan solo el 3,23% de los pacientes refiere que necesita apoyo psicológico por lo que la distribución es similar en ambos grupos de pacientes (cumplidores y no cumplidores).

Por último, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama no son fumadoras (88%) ni consumen alcohol (71%) al igual que ocurre con los pacientes con cáncer de próstata que la mayor parte son también no fumadores (80,65%) y algo más del 50% no consumen alcohol.

La calidad de vida expresada como **los síntomas** que padecen los pacientes con cáncer de mama y de próstata se evaluó mediante los cuestionarios FACT-B, *Functional Assessment Cancer Therapy Scale - Breast* y FACT-P, *Functional Assessment Cancer Therapy Scale - Prostate* (Esper et al., 1997).

Las calificaciones del cuestionario FACT-B comprenden 36 ítems distribuidos en dos componentes: uno general (27 ítems), y otro específico relacionado con los síntomas del cáncer de mama. Además, presenta cinco dominios: estado físico general de salud (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems), capacidad de funcionamiento personal (7 ítems) y una sub-escala específica relacionada con otras preocupaciones (9 ítems).

Las calificaciones del cuestionario FACT-P A contienen 39 ítems que se encuentran también distribuidos en cinco secciones: estado físico general de salud (7 ítems), ambiente familiar y social (7 ítems), estado emocional (6 ítems), capacidad de funcionamiento personal (7 ítems) y una sub-escala específica relacionada con otras preocupaciones (12 ítems).

En general, el estado físico de todos los pacientes es bueno, con ambiente familiar bueno y satisfactorio, con estado emocional positivo y esperanzador, aunque con cierta preocupación por la muerte y/o progresión de su enfermedad al igual que por el bienestar de sus familiares.

Es importante conocer el estado anímico de los pacientes para que el cumplimiento terapéutico no se convierta en una preocupación adicional. En general, todos los pacientes

del estudio son mayoritariamente cumplidores y su estado anímico es positivo y calidad de vida adecuada.

En estudios previos, se ha demostrado que el **ejercicio físico** juega un papel ciertamente preventivo en el desarrollo de determinados tipos de cáncer, pero, ya en el capítulo de Material y Métodos planteamos las preguntas ¿Qué pasa con los pacientes que ya han sido diagnosticados de cáncer? ¿Se benefician del ejercicio físico que realicen después del diagnóstico? Numerosas publicaciones sugieren que el desarrollo del ejercicio físico a diferentes intensidades (desde suaves a moderadas), proporciona muchos beneficios para las personas que padecen cáncer. En el caso concreto del cáncer de mama, algunos estudios indican que puede haber una reducción del riesgo de padecerlo de aproximadamente un 25% entre mujeres físicamente activas en comparación con las menos activas (Lynch et al., 2011). Algunos de los beneficios del ejercicio físico son: incrementos en la función cardiovascular, pulmonar y muscular, volumen de eyección cardiaca, vascularización muscular, circulación linfática, ritmo metabólico, tono muscular, fuerza, coordinación y balance (Courneya et Friedenreich, 1999; Subirats Bayego et al., 2012).

En este estudio se ha procedido a valorar y cuantificar la variable “ejercicio físico” en pacientes ya diagnosticados de cáncer de mama y cáncer de próstata, para conocer la cantidad y la intensidad del mismo. Para ello, hemos recurrido a la recogida de datos mediante el “Test de Godín y Shepard” validado y basado en estudios anteriores igualmente validados (Gionet et Godin, 1989; Godin et Shephard, 1985).

Entre las pacientes incluidas en este estudio, solo el 59% informó sobre el tiempo dedicado al ejercicio físico; de ellas, tan solo el 8% afirmó realizar algún tipo de ejercicio frecuentemente y el 25,42% no realizar ningún tipo de ejercicio físico. El 41% no informó, probablemente, porque no realizan o realizan muy poco ejercicio, por lo que realmente el porcentaje de pacientes que no realizan ningún tipo de ejercicio físico, sea bastante mayor.

En relación a la intensidad, el tipo de ejercicio que más realizan es liviano, a continuación, moderado y por último extenuante. Las actividades más frecuentes fueron pilates, yoga, reiki, taichí o musicoterapia.

La media de edad de las pacientes incluidas en el estudio es de 65 años, por lo que se entiende que la realización de actividades físicas, debe estar condicionada a la edad, por lo que debería limitarse a ejercicios livianos a moderados.

En cuanto a los varones incluidos en este estudio, prácticamente la mitad (45,16%) no dedican ningún tiempo al ejercicio físico. En relación a la intensidad, el resultado es muy similar al de las pacientes con cáncer de mama. El tipo de ejercicio que más realizan es el liviano, seguido del moderado y por último extenuante. Teniendo en cuenta que la media de edad de estos pacientes es de 73 años, el ejercicio estará condicionado a la edad. La actividad más frecuentemente desarrollada es la de caminar.

Entre los factores que contribuyen a la aparición de muchos tipos de tumores, **la dieta** tiene un papel fundamental y, concretamente, las grasas se considera que son el principal componente relacionado con el incremento en la incidencia del cáncer, sobre todo con el cáncer de mama, colorrectal y prostático. Las investigaciones clínicas, epidemiológicas y bioquímicas, han proporcionado unas bases biológicas muy sólidas acerca de los beneficios de la dieta mediterránea (Granados et al., 2006; Sánchez Villegas et al., 2004; van den Brandt et Schulpen, 2017).

En el presente estudio, se solicitó el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea que es un cuestionario validado, adaptado del estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) de valoración dietética, formado por 14 preguntas cortas cuya evaluación proporciona información sobre la adherencia al patrón de Dieta Mediterránea (Estruch et al., 2013).

Se ha analizado la “adherencia a la dieta mediterránea” obteniendo información sobre el número de raciones consumidas diariamente de aceite de oliva, verduras u hortalizas, piezas de fruta, carnes rojas, mantequilla, margarina o nata, bebidas carbonatadas y/o azucaradas, legumbres, pescado o marisco, repostería comercial, frutos secos, carne de pollo, pavo o conejo, pasta y arroz.

Los resultados del estudio mostraron que el 76,27% de las pacientes con cáncer de mama reflejaron tener una buena adherencia a la dieta mediterránea, frente al 29% de los pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, esta importante diferencia, no concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios de adherencia a la dieta mediterránea sobre pacientes sanos sin ninguna patología asociada, en los que no se han encontrado diferencias entre hombres y mujeres (De la Montaña et al., 2012; García-Mesenquer et al., 2014; Trichopoulou et al., 2003).

Es importante incidir en mantener unos hábitos de vida saludables centrados, principalmente, en la realización de ejercicio físico liviano/moderado y seguir el patrón de la dieta mediterránea en este perfil de paciente oncológico.

### **Impacto de otras variables independientes en el cumplimiento terapéutico**

Otra de las variables independientes evaluadas ha sido el número de fármacos con los que el paciente está en tratamiento y se procedió a compararlo según la adherencia al tratamiento oncológico.

En las pacientes con cáncer de mama, el número medio de fármacos en las pacientes no cumplidoras fue de 4,33 fármacos mientras que en las pacientes cumplidoras fue de 3,44. No existen diferencias estadísticamente significativas entre número de fármacos y la adherencia al tratamiento oncológico. A pesar de ello, las pacientes no cumplidoras

muestran valores máximos más altos que las cumplidoras y una mayor variabilidad en el número total de fármacos en tratamiento.

En los pacientes con cáncer de próstata, el número de fármacos en tratamiento es muy similar, tanto en los pacientes cumplidores como en los no cumplidores, con el tratamiento oncológico lo que implica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre número de fármacos y la adherencia al tratamiento oncológico.

Se ha comprobado si el nivel educativo de los pacientes se puede relacionar con la adherencia al cumplimiento. En las pacientes con cáncer de mama la adherencia no está relacionada con su nivel de estudios. Sin embargo, se puede apreciar que el porcentaje de no cumplidoras con nivel de graduado escolar o inferior, es superior a las cumplidoras con el mismo nivel educativo. Por el contrario, el porcentaje de pacientes con niveles de estudios más elevados es más alto en las cumplidoras que en las no cumplidoras.

En los pacientes con cáncer de próstata, se observa que el porcentaje de pacientes cumplidores con un nivel de estudios de graduado escolar o inferior es superior a los pacientes no cumplidores. Por el contrario, el porcentaje de no cumplidores en los pacientes con niveles de estudios medios o superiores es más elevado que en los cumplidores.

A pesar de ello, los resultados no son estadísticamente significativos, lo que indica que las variables nivel educativo y cumplimiento son independientes.

Por último, se intentó también relacionar la situación laboral en el momento de entrar en el estudio con la adherencia al tratamiento. En ninguno de los perfiles de pacientes se encuentra relación entre la adherencia al tratamiento oncológico y la situación laboral.

### **Nuevos métodos para controlar y asegurar el cumplimiento terapéutico del paciente oncológico en la Oficina de Farmacia**

Los dos servicios anteriormente descritos, la AF y los SPD, pueden resolver en gran medida el problema del incumplimiento terapéutico siempre que estén implicados tanto los equipos sanitarios de Atención Primaria como las Oficinas de Farmacia y sabiendo que la OMS considera la falta de adherencia un tema prioritario en Salud Pública y que su atención debe ser una estrategia de trabajo priorizada por los sistemas de salud y los científicos e investigadores de las disciplinas de las ciencias de la salud.

Tal y como se mencionó en el capítulo de Introducción, alguna sugerencia adicional para mejorar el cumplimiento terapéutico podría ser implementar programas de intervención telefónica o postal, fomentando así el cumplimiento terapéutico.

También, en el capítulo de Resultados, se mencionó una de las ideas propuestas por una de las pacientes participantes en el estudio que sugería la creación de una aplicación (app) en la que se pudiera introducir el régimen terapéutico para que la misma app avisara al paciente de la toma de medicación.

Son muchas las sugerencias e iniciativas propuestas para asegurar el cumplimiento terapéutico, pero desde la farmacia hospitalaria, no desde la farmacia comunitaria. A continuación, se citan dos ejemplos:

- Un calendario de adherencia personalizado para pacientes no adherentes o pacientes crónicos que empiezan un tratamiento en la farmacia del hospital (propuesta en la revista el farmacéutico joven: <http://elfarmacéutico.es/index.php/revista-el-farmacéutico-el-farmacéutico-joven>). En este calendario se pone la medicación que toma el paciente en cada uno de los días del mes (medicación dispensada en la oficina de farmacia y medicación de dispensación hospitalaria). Cuando el paciente toma la medicación, lo marca en la casilla correspondiente en el calendario. Esto informará al farmacéutico que el paciente ha tomado su medicación.
- Teniendo en cuenta que actualmente, el seguimiento en la adherencia al tratamiento se lleva a cabo o en todos los pacientes en tratamiento o tras la detección del incumplimiento, con la implementación del sistema Adhan (iniciativa del Hospital Ramón y Cajal) se estratifica a los pacientes en función del riesgo que tengan a la falta de adherencia, identificando así a los buenos adherentes antes de empezar el tratamiento y a aquellos en los que se debe iniciar un seguimiento desde el inicio del tratamiento.

Estos dos métodos, con algunas modificaciones para adecuarlos, se podrían implementar en las oficinas de farmacia con el fin de ayudar a que el paciente cumpla con su régimen terapéutico.

Es importante tener en cuenta que además de todas las estrategias o herramientas que se puedan desempeñar para garantizar el cumplimiento terapéutico, la clave y el eje fundamental es el compromiso del paciente que se consigue con la información y el seguimiento por parte del personal sanitario.

Es preciso, por tanto, poner más énfasis en la educación e información que se ofrece a los pacientes para que sean conscientes de la tremenda importancia que puede suponer el incumplimiento terapéutico.

De esta manera se puede dotar al paciente y al ciudadano en general de los conocimientos, las capacidades y las habilidades necesarias y adecuadas para gestionar su propia salud y tomar decisiones consensuadas con los profesionales sanitarios.

## 6. CONCLUSIONES



## **6. CONCLUSIONES**

El número de Antineoplásicos Orales que están siendo aprobados en los últimos años por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el tratamiento de diferentes tumores, no para de aumentar y, en un futuro próximo, su dispensación se hará mayoritariamente desde la Oficina de Farmacia. Es importante conocer el cumplimiento terapéutico de los pacientes a los que se dispensa dicho tratamiento, así como el papel del farmacéutico en el seguimiento del mismo. En este sentido, se ha llevado a cabo el presente estudio observacional en pacientes con cáncer de mama y de próstata, cuyo tratamiento antineoplásico se dispensa en Oficina de Farmacia.

Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1. El paciente oncológico al que se le ha dispensado su tratamiento antineoplásico en la Oficina de Farmacia se puede considerar como un paciente cumplidor según los resultados obtenidos en el test de Hermes (88,14% y el 87,10% de las mujeres con cáncer de mama y de los hombres con cáncer de próstata, respectivamente).
2. La principal causa de incumplimiento terapéutico es el olvido de tomar la medicación en ambas poblaciones de estudio.
3. Se han identificado como principales factores de riesgo en la no adherencia al tratamiento hormonal para mujeres con cáncer de mama, el número de fármacos en tratamiento, el nivel de estudios y el nivel de cansancio.
4. Los factores de riesgo identificados en la no adherencia al tratamiento hormonal para hombres con cáncer de próstata son el nivel educativo, nivel de estrés y la calidad y cantidad de sueño.
5. En relación a la variable de “ejercicio físico” en pacientes ya diagnosticados de cáncer de mama, solo el 59% informó sobre el tiempo dedicado a dicho ejercicio. El 8% afirmó realizar algún tipo de ejercicio frecuentemente. Por el contrario, en el caso de los hombres con cáncer de próstata el 97% informó sobre el tiempo dedicado al ejercicio, y solo el 3,23% afirmó realizar algún tipo de ejercicio frecuentemente.
6. En relación a la adherencia a la dieta mediterránea los resultados del estudio mostraron que el 76,27% de las pacientes con cáncer de mama reflejaron tener una buena

adherencia a la dieta mediterránea, frente al 29% de los pacientes con cáncer de próstata.

7. En general, el estado físico de todos los pacientes es bueno, como se ha comprobado mediante las encuestas FACT-B y FACT-P. Es importante conocer el estado anímico de los pacientes para que el cumplimiento terapéutico no se convierta en una preocupación adicional.

En base a las conclusiones alcanzadas tras la realización del trabajo, se detecta la importancia y la necesidad del papel del farmacéutico como agente de salud en paciente oncológico ambulatorio. Para ello, se propone un modelo de seguimiento farmacoterapéutico que favorezca la adherencia al tratamiento antineoplásico identificando los principales factores de riesgo y permitiendo establecer un plan de actuación que concluya en una mayor eficacia de la medicación y mejora en la calidad de vida de los pacientes.

## 7. ANEXOS



## **7. ANEXOS**

Anexo I. Hoja de recogida de datos para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con cáncer de mama.

Anexo II. Hoja de recogida de datos para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con cáncer de próstata.

Anexo III. Test de Hermes.

Anexo IV. Test de Godin y Shepard.

Anexo V. Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea.

Anexo VI. Fact-B (4ª versión).

Anexo VII. Fact-P (4ª versión).

Anexo VIII. Hoja de información al farmacéutico para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata.

Anexo IX. Hoja de información al paciente para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia.

Anexo X. Consentimiento informado del paciente incluido en el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia.



- ¿Cuál es su situación laboral actualmente?
 

<input type="checkbox"/> Trabajadora	<input type="checkbox"/> Jubilada	<input type="checkbox"/> Baja laboral	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Desempleada			
<input type="checkbox"/> Ama de casa	<input type="checkbox"/> Estudiante	<input type="checkbox"/> Otras	(especifique cual)

## 2.- DATOS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- ¿Cuántos años hace desde el diagnóstico inicial del cáncer de mama?
 

<input type="checkbox"/> Menos de 6 meses	<input type="checkbox"/> Entre 6 meses y 2 años	<input type="checkbox"/> Entre 2 y 5 años
<input type="checkbox"/> Entre 5 y 10 años	<input type="checkbox"/> Más de 10 años	<input type="checkbox"/> No lo sé
- Tipo de tumor (marque todas las opciones que necesite):
 

<input type="checkbox"/> Hormonal o con receptores hormonales positivos / HER2 negativo
<input type="checkbox"/> Hormonal o con receptores hormonales positivos / HER2 positivo
- ¿Se ha extendido la enfermedad a otro órgano de su cuerpo?
 

<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
-----------------------------	-----------------------------

Si la respuesta es Sí, especifique a que órgano se ha extendido:

<input type="checkbox"/> Hueso	<input type="checkbox"/> Hígado	<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Pulmón	<input type="checkbox"/> Cerebro	<input type="checkbox"/> No lo sé
- Tratamiento general previo de la enfermedad:
 

En este apartado queremos recoger todos los tratamientos que ha recibido desde el último diagnóstico hasta el tratamiento actual (sin tener en cuenta este último)

<input type="checkbox"/>	Antes de la cirugía: <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Quimioterapia</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Hormonoterapia (seleccione que tipo de hormonoterapia):               <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Nolvadex o Tamoxifeno</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Arimidex, Amenur o Anastrozol</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Aromasil, Gepex o Exemestano</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Tratamiento dirigido antiHER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, TDM-1)</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Quimioterapia	<input type="checkbox"/> Hormonoterapia (seleccione que tipo de hormonoterapia): <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Nolvadex o Tamoxifeno</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Arimidex, Amenur o Anastrozol</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Aromasil, Gepex o Exemestano</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Nolvadex o Tamoxifeno	<input type="checkbox"/> Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol	<input type="checkbox"/> Arimidex, Amenur o Anastrozol	<input type="checkbox"/> Aromasil, Gepex o Exemestano	<input type="checkbox"/>	Tratamiento dirigido antiHER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, TDM-1)
<input type="checkbox"/> Quimioterapia									
<input type="checkbox"/> Hormonoterapia (seleccione que tipo de hormonoterapia): <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Nolvadex o Tamoxifeno</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Arimidex, Amenur o Anastrozol</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Aromasil, Gepex o Exemestano</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Nolvadex o Tamoxifeno	<input type="checkbox"/> Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol	<input type="checkbox"/> Arimidex, Amenur o Anastrozol	<input type="checkbox"/> Aromasil, Gepex o Exemestano					
<input type="checkbox"/> Nolvadex o Tamoxifeno									
<input type="checkbox"/> Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol									
<input type="checkbox"/> Arimidex, Amenur o Anastrozol									
<input type="checkbox"/> Aromasil, Gepex o Exemestano									
<input type="checkbox"/>	Tratamiento dirigido antiHER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, TDM-1)								
<input type="checkbox"/>	Cirugía								

- Después de la cirugía:
- Radioterapia
  - Quimioterapia
  - Hormonoterapia (seleccione que tipo de hormonoterapia):
    - Nolvadex o Tamoxifeno
    - Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol
    - Arimidex, Amenur o Anastrozol
    - Aromasil, Gepex o Exemestano
  - Tratamiento dirigido antiHER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, TDM-1)
- Si su enfermedad se ha extendido, ¿qué tratamientos ha recibido anteriormente?
- Radioterapia
  - Hormonoterapia (seleccione que tipo de hormonoterapia):
    - Nolvadex o Tamoxifeno
    - Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol
    - Arimidex, Amenur o Anastrozol
    - Aromasil, Gepex o Exemestano
    - Faslodex o Fulvestrant
  - Otros: \_\_\_\_\_
- Tratamiento actual de la enfermedad:  
 En este apartado queremos recoger el tratamiento que le **están dispensando actualmente** en la farmacia:
- Nolvadex o Tamoxifeno
  - Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol
  - Arimidex, Amenur o Anastrozol
  - Aromasil, Gepex o Exemestano
  - Faslodex o Fulvestrant

### 3.- HISTORIA MÉDICA PREVIA Y ACTUAL RELEVANTE

- Historia médica previa:  
 Pregunta si ha tenido algún antecedente médico relevante o alergias conocidas
- |   |                          |                    |
|---|--------------------------|--------------------|
| <input type="checkbox"/> Cirugías: _____                | <input type="checkbox"/> | Problemas          |
| cardiológicos: _____                                    |                          |                    |
| <input type="checkbox"/> Problemas respiratorios: _____ | <input type="checkbox"/> | Problemas          |
| neurológicos: _____                                     |                          |                    |
| <input type="checkbox"/> Problemas digestivos: _____    | <input type="checkbox"/> | Alergias:          |
| _____   |                          |                    |
| <input type="checkbox"/> Otros: _____                   | <input type="checkbox"/> | Ninguno a destacar |
- Historia médica actual y tratamiento:

Complete los fármacos NO antitumorales que está tomando actualmente:

Nº de fármacos que toma al día: \_\_\_\_\_

Descripción de los fármacos que toma el paciente (por principio activo):

1. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_

La siguiente información sobre existencia de interacciones lo completa el farmacéutico:

- Existencia de interacción entre los medicamentos que toma el paciente: Sí/No
- Nº de interacciones por paciente: \_\_\_\_\_
- Principios activos entre los que existe interacción:

_____	_____
_____	_____
_____	_____

#### 4.- EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO ONCOLÓGICO

Se determinará siguiendo el Test de Hermes (haga un círculo a la opción elegida):

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para el cáncer de mama? (Sí/No). Si la respuesta es Sí, ¿cuál?: \_\_\_\_\_
2. ¿Cuántos comprimidos/inyecciones de este medicamento debe tomar/aplicar cada día? (Sabe/No sabe)
3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar/aplicar los medicamentos? (Nunca/Rara vez/Alguna vez/Frecuentemente/Siempre)
4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos/inyecciones no ha tomado? (0-1/2 o más)
5. ¿Toma la medicación a la hora indicada? (Sí/No)
6. ¿Ha dejado en alguna ocasión de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola? (No/Sí)
7. Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí)
8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí)

Si usted tuviera que decir la razón principal por la que no toma la medicación sería:

- Olvido/Pereza                       Me sienta mal                       Nunca se me ha olvidado



Reiki                       Pilates                       Musicoterapia                       Otras:

## 6.- CUESTIONARIO DE NUTRICIÓN

Se determinará siguiendo el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (haga un círculo o marque la opción elegida)

1. ¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar? Sí/No
2. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)? Dos o más cucharadas/Menos de dos cucharadas
3. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración)
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más
4. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más
5. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (una ración equivale a 100-150 gr)
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más
6. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (una porción individual equivale a 12 gr)
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más
7. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más
8. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (una ración o plato equivale a 150 gr)
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más
9. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado o 4-5 piezas de marisco)
 

Ninguna     1                       2                       3                       4                       5 o más

10. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
11. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (una ración equivale a 30 gr)  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
12. ¿Consumes preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr) Sí/No
13. ¿Cuántas veces a la semana consumes los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más

## 7.- CUESTIONARIO GENERAL DESCANSO Y CALIDAD DE VIDA

¿Cuál es tu nivel de cansancio general?  
 Alto    Medio    Bajo

¿Cuál es tu nivel de estrés?  
 Alto    Medio    Bajo

¿Cuántas horas duermes al día? \_\_\_\_\_

¿Cuenta con grupos de apoyo o tratamiento psicológico?  
 Sí    No

Nos gustaría que compartiera su opinión sobre por qué cuenta con ello o por qué no:

¿Cómo valoras la calidad del sueño por la noche?  
 Buena    Regular    Mala

¿Es fumador?  
 Sí    No   N° de cigarros diarios: \_\_\_\_\_

Consumo de alcohol:

Sí

Tipo de bebida	Vino	Vinos generosos (vermut/Jerez)	Copas (whisky, ron, vodka, etc)	Cerveza
Número de vasos/copas/cañas al día				

No

¿Cómo creé usted que podríamos mejorar para asegurar el cumplimiento terapéutico?



- Trabajador Desempleado       Jubilado       Baja laboral         
 Amo de casa       Estudiante       Otras (especifique cual)
- 

## 2.- DATOS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- ¿Cuántos años hace desde el diagnóstico inicial del cáncer de próstata?
  - Menos de 6 meses       Entre 6 meses y 2 años       Entre 2 y 5 años
  - Entre 5 y 10 años       Más de 10 años       No lo sé
- ¿Se ha extendido la enfermedad a otro órgano de su cuerpo?
  - Sí       No

Si la respuesta es Sí, especifique a que órgano se ha extendido:

  - Hueso       Hígado       Otros
  - Pulmón       Cerebro       No lo sé
- Tratamiento general previo de la enfermedad:
 

En este apartado queremos recoger todos los tratamientos que ha recibido desde el diagnóstico hasta el tratamiento actual (sin tener en cuenta este último)

  - Tratamiento local: cirugía
  - Tratamiento local: radioterapia
  - Después del tratamiento local (cirugía y/o radioterapia):
    - Radioterapia
    - Quimioterapia
    - Hormonoterapia (seleccione que tipo de hormonoterapia):
      - Casodex (Bicalutamida)       Zoladex (Goserelina Acetato)
      - Saveprost (Bicalutamida)       Eligard (Leuprorelina Acetato)
    - Tratamiento dirigido (inhibidores de la síntesis de andrógenos)
      - Zytiga (Abiraterona)       Xtandi (Enzalutamida)
  - Otros: \_\_\_\_\_
- Tratamiento actual de la enfermedad:

En este apartado queremos recoger el tratamiento que le están dispensando en la farmacia:

- Casodex (Bicalutamida)                       Zoladex (Goserelina Acetato)  
 Saveprost (Bicalutamida)                       Eligard (Leuprorelina Acetato)

### 3.- HISTORIA MÉDICA PREVIA Y ACTUAL RELEVANTE

- Historia médica previa:

Pregunta si ha tenido algún antecedente médico relevante o alergias conocidas

- Cirugías: \_\_\_\_\_  Problemas  
 cardiológicos: \_\_\_\_\_  
 Problemas respiratorios: \_\_\_\_\_  Problemas  
 neurológicos: \_\_\_\_\_  
 Problemas digestivos: \_\_\_\_\_  Alergias:  
 \_\_\_\_\_  
 Otros: \_\_\_\_\_  Ninguno a destacar

- Historia médica actual y tratamiento:

Complete los fármacos NO antitumorales que está tomando actualmente:

Nº de fármacos que toma al día: \_\_\_\_\_

Descripción de los fármacos que toma el paciente (por principio activo):

8. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_  
 9. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_  
 10. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_  
 11. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_  
 12. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_  
 13. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_  
 14. \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_

La siguiente información sobre existencia de interacciones lo completa el farmacéutico:

- Existencia de interacción entre los medicamentos que toma el paciente: Sí/No
- Nº de interacciones por paciente: \_\_\_\_\_
- Principios activos entre los que existe interacción:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### 4.- EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO ONCOLÓGICO

Se determinará siguiendo el Test de Hermes (haga un círculo o marque la opción elegida):

9. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para el cáncer de próstata? (Sí/No). Si la respuesta es Sí, ¿cuál?: \_\_\_\_\_
10. ¿Cuántos comprimidos/inyecciones de este medicamento debe tomar/aplicar cada día? (Sabe/No sabe)
11. ¿Ha olvidado alguna vez tomar/aplicar los medicamentos? (Nunca/Rara vez/Alguna vez/Frecuentemente/Siempre)
12. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos/inyecciones no ha tomado? (0-1/2 o más)
13. ¿Toma la medicación a la hora indicada? (Sí/No)
14. ¿Ha dejado en alguna ocasión de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola? (No/Sí)
15. Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí)
16. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí)

Si usted tuviera que decir la razón principal por la que no toma la medicación sería:

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Olvido/Pereza    | <input type="checkbox"/> Me sienta mal     | <input type="checkbox"/> Nunca se me ha olvidado |
| <input type="checkbox"/> Me encuentro mal | <input type="checkbox"/> Otras ocupaciones |  |

Sobre los sistemas de dosificación de medicamentos:

- o ¿Cuenta con algún sistema de dosificación de medicamentos? (No/Sí).
- o Si responde si, ¿cuál?: \_\_\_\_\_

#### 5.- CUESTIONARIO DE TIEMPO DE EJERCICIO EN TIEMPO LIBRE

Se determinará siguiendo el Test de Godin y Shepard (marque la opción elegida):

Considerando un período de una semana, ¿cuánto realiza una actividad extenuante por más de 15 minutos durante su tiempo libre?

##### A. EJERCICIO EXTENUANTE (el corazón late fuerte o rápidamente, mucha fatiga):

Por ejemplo: correr, jugar al fútbol, jugar al baloncesto, nadar vigorosamente, ciclismo vigoroso y de larga distancia, subir gradas rápidamente, aeróbicos de alto impacto, trotar, ciclismo de montaña, levantar pesas, bailar vigorosamente.....

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nada                      | <input type="checkbox"/> Bastante (3-5 veces por semana)  |
| <input type="checkbox"/> Poco (1 vez por semana)   | <input type="checkbox"/> Mucho (6 o más veces por semana) |
| <input type="checkbox"/> Algo (2 veces por semana) |   |

##### B. EJERCICIO MODERADO (no exhaustivo, no fatiga):

Por ejemplo: jugar al voleibol, caminata rápida, aeróbicos de bajo impacto, jugar al béisbol, ciclismo suave (recreativo).....

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nada                      | <input type="checkbox"/> Bastante (3-5 veces por semana)  |
| <input type="checkbox"/> Poco (1 vez por semana)   | <input type="checkbox"/> Mucho (6 o más veces por semana) |
| <input type="checkbox"/> Algo (2 veces por semana) |   |

**C. EJERCICIO LIVIANO (mínimo esfuerzo, nada fatiga):**

Por ejemplo: Hacer ejercicios de relajación y respiración, yoga, pasear, jugar billar, ajedrez.....

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Nada                      | <input type="checkbox"/> Bastante (3-5 veces por semana)  |
| <input type="checkbox"/> Poco (1 vez por semana)   | <input type="checkbox"/> Mucho (6 o más veces por semana) |
| <input type="checkbox"/> Algo (2 veces por semana) |   |

Considerando un período de 7 días (una semana normal) de su vida, durante su tiempo libre, cuántos días ocupa para hacer actividades físicas o ejercicios, por un período bastante largo, que le hagan sudar y que su corazón llegue a latir fuertemente:

- |                                   |   |  |
|-----------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> Siempre  | <input type="checkbox"/> Frecuentemente | <input type="checkbox"/> Algunas veces |
| <input type="checkbox"/> Rara vez | <input type="checkbox"/> Nada           |  |

Si usted realizara alguna actividad de ocio o bienestar que no esté contemplada aquí, indíquenos cual es:

- |                                      |                                  |  |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Mindfulness | <input type="checkbox"/> Yoga    | <input type="checkbox"/> Risoterapia   | <input type="checkbox"/> Ninguna |
| <input type="checkbox"/> Reiki       | <input type="checkbox"/> Pilates | <input type="checkbox"/> Musicoterapia | <input type="checkbox"/> Otras:  |

\_\_\_\_\_

**6.- CUESTIONARIO DE NUTRICIÓN**

Se determinará siguiendo el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea (haga un círculo o marque la opción elegida)

14. ¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar? Sí/No
15. ¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)? Dos o más cucharadas/Menos de dos cucharadas
16. ¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día? (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración)
- |                                  |                            |                            |                            |                            |                                  |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ninguna | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 o más |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
17. ¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?
- |                                  |                            |                            |                            |                            |                                  |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ninguna | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 o más |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
18. ¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día? (una ración equivale a 100-150 gr)
- |                                  |                            |                            |                            |                            |                                  |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ninguna | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 o más |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
19. ¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día? (una porción individual equivale a 12 gr)
- |                                  |                            |                            |                            |                            |                                  |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ninguna | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 o más |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|

20. ¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
21. ¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana? (una ración o plato equivale a 150 gr)  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
22. ¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana? (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado o 4-5 piezas de marisco)  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
23. ¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
24. ¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana? (una ración equivale a 30 gr)  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más
25. ¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas? (carne de pollo: una pieza oración equivale a 100-150 gr) Sí/No
26. ¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?  
 Ninguna    1    2    3    4    5 o más

## 7.- CUESTIONARIO GENERAL DESCANSO Y CALIDAD DE VIDA

¿Cuál es tu nivel de cansancio general?

- Alto    Medio    Bajo

¿Cuál es tu nivel de estrés?

- Alto    Medio    Bajo

¿Cuántas horas duermes al día? \_\_\_\_\_

¿Cuenta con grupos de apoyo o tratamiento psicológico?

- Sí    No

Nos gustaría que compartiera su opinión sobre por qué cuenta con ello o por qué no:

¿Cómo valoras la calidad del sueño por la noche?

- Buena                       Regular                       Mala

¿Es fumador?

- Sí                      N° de cigarros diarios: \_\_\_\_\_  
 No

Consumo de alcohol:

- Sí

Tipo de bebida	Vino	Vinos generosos (vermut/Jerez)	Copas (whisky, ron, vodka, etc)	Cerveza
Número de vasos/copas /cañas al día				

- No

¿Cómo creé usted que podríamos mejorar para asegurar el cumplimiento terapéutico?

### ANEXO III: TEST DE HERMES

Es un cuestionario integrado por las siguientes preguntas:

1. ¿Puede decirme usted el nombre del medicamento que toma para la HTA? (Sí/No).
2. ¿Cuántos comprimidos de este medicamento debe tomar cada día? (Sabe/No sabe).
3. ¿Ha olvidado alguna vez tomar los medicamentos? (Nunca, a veces/Muchas veces, siempre).
4. En las últimas semanas, ¿cuántos comprimidos no ha tomado? (0-1/2 o más).
5. Toma la medicación a la hora indicada? (Sí/No).
6. ¿Ha dejado en alguna ocasión de tomar la medicación porque se encontraba peor tomándola? (No/Sí).
7. Cuando se encuentra bien, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí).
8. Cuando se encuentra mal, ¿se olvida de tomar la medicación? (No/Sí).

---

**ANEXO IV: CUESTIONARIO SOBRE EL EJERCICIO EN EL TIEMPO LIBRE**  
**(Godin y Shepard, 1985)**

INSTRUCCIONES:

Lea este cuestionario, es individual, por favor, contéstelo de la manera más clara posible. Sea breve y responda de acuerdo a los ejercicios que usted acostumbra realizar en su tiempo libre.

CONSIDERANDO UN PERÍODO DE UNA SEMANA. ¿CUÁNTO TIEMPO REALIZA UNA ACTIVIDAD EXTENUANTE **POR MÁS DE 15 MINUTOS** DURANTE SU TIEMPO LIBRE?

Escriba en cada línea el número de veces que realiza el ejercicio por semana:

**A. EJERCICIO EXTENUANTE**

**(El corazón late fuerte o rápidamente, mucha fatiga)**

Por ejemplo: Correr, jugar fútbol, jugar baloncesto, nadar vigorosamente, ciclismo vigoroso y de larga distancia, subir gradas rápidamente, aeróbicos de alto impacto, trotar, ciclismo de montaña, levantar pesas, bailar vigorosamente.

Veces por semana: \_\_\_\_\_

**B. EJERCICIO MODERADO**

**(No exhaustivo, no fatiga)**

Por ejemplo: Jugar voleibol, caminata rápida, aeróbicos de bajo impacto, béisbol, ciclismo suave (recreativo).

Veces por semana: \_\_\_\_\_

**C. EJERCICIO LIVIANO**

**(Mínimo esfuerzo, nada fatiga)**

Por ejemplo: Hacer ejercicios de relajación y respiración, yoga, caminata normal-lenta, jugar billar, ajedrez.

Veces por semana: \_\_\_\_\_

Considerando un período de 7 días (una semana normal) de su vida, durante su tiempo libre, **cuántos días** ocupa para hacer actividades físicas o ejercicios, por un período bastante largo, que le hagan sudar y que su corazón llegue a latir fuertemente.

- Siempre o frecuentemente
- Algunas veces
- Nunca o rara vez

## ANEXO V: CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRANEA

## CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Nos interesa conocer sus hábitos de alimentación, por ello necesitamos que responda a algunas cuestiones relacionadas con su dieta. Le informamos que este cuestionario es totalmente anónimo.

Muchas gracias por su colaboración

Nº	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto	<input type="checkbox"/>
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más cucharadas =1 punto	<input type="checkbox"/>
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto	<input type="checkbox"/>
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día= 1 punto	<input type="checkbox"/>
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto	<input type="checkbox"/>
14	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto	<input type="checkbox"/>
Resultado final, puntuación total			<input type="checkbox"/>

PUNTUACIÓN TOTAL:

< 9 baja adherencia

>= 9 buena adherencia

## ANEXO VI: FACT-B

## FACT-B (4ª Versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
011	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
012	Tengo náuseas.....	0	1	2	3	4
013	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.....	0	1	2	3	4
014	Tengo dolor.....	0	1	2	3	4
015	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
016	Me siento enfermo(a).....	0	1	2	3	4
017	Tengo que pasar tiempo acostado(a).....	0	1	2	3	4

<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
051	Me siento cercano(a) a mis amistades.....	0	1	2	3	4
052	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia.....	0	1	2	3	4
053	Recibo apoyo por parte de mis amistades.....	0	1	2	3	4
054	Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
055	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
056	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
057	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual.....	0	1	2	3	4

## FACT-B (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<b><u>ESTADO EMOCIONAL</u></b>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
001	Me siento triste.....	0	1	2	3	4
002	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
003	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
004	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
005	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
006	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

<b><u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u></b>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
001	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
002	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
003	Puedo disfrutar de la vida.....	0	1	2	3	4
004	He aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
005	Duelmo bien.....	0	1	2	3	4
006	Disfruto con mis pasatiempos de siempre.....	0	1	2	3	4
007	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual.....	0	1	2	3	4

## FACT-B (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>OTRAS PREOCUPACIONES</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
101	Me ha faltado el aire para respirar.....	0	1	2	3	4
102	Estoy preocupada con la manera de vestirme .....	0	1	2	3	4
103	Tengo el brazo o los brazos hinchados o doloridos .....	0	1	2	3	4
104	Me siento físicamente atractiva .....	0	1	2	3	4
105	Me molesta la pérdida de cabello.....	0	1	2	3	4
106	Me preocupa que, algún día, otros miembros de mi familia puedan padecer de la misma enfermedad .....	0	1	2	3	4
107	Me preocupan las consecuencias del estrés (la tensión) en mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
108	Me molestan los cambios de peso .....	0	1	2	3	4
109	Me sigo sintiendo una mujer .....	0	1	2	3	4
112	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo.....	0	1	2	3	4

## ANEXO VII: FACT-P

## FACT-P (4ª Versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0P1	Me falta energía.....	0	1	2	3	4
0P2	Tengo náuseas.....	0	1	2	3	4
0P3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia.....	0	1	2	3	4
0P4	Tengo dolor.....	0	1	2	3	4
0P5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
0P6	Me siento enfermo(a).....	0	1	2	3	4
0P7	Tengo que pasar tiempo acostado(a).....	0	1	2	3	4
<u>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0S1	Me siento cercano(a) a mis amistades.....	0	1	2	3	4
0S2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia.....	0	1	2	3	4
0S3	Recibo apoyo por parte de mis amistades.....	0	1	2	3	4
0S4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
0S5	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
0S6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo).....	0	1	2	3	4
0I	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
0S7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual.....	0	1	2	3	4

## FACT-P (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<b><u>ESTADO EMOCIONAL</u></b>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
081	Me siento triste.....	0	1	2	3	4
082	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
083	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
084	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
085	Me preocupa morir.....	0	1	2	3	4
086	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

<b><u>CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL</u></b>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
091	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
092	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
093	Puedo disfrutar de la vida.....	0	1	2	3	4
094	He aceptado mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
095	Duelmo bien.....	0	1	2	3	4
096	Disfruto con mis pasatiempos de siempre.....	0	1	2	3	4
097	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual.....	0	1	2	3	4

## FACT-P (4ª Versión)

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

<u>OTRAS PREOCUPACIONES</u>		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
C2	Estoy bajando de peso .....	0	1	2	3	4
C6	Tengo buen apetito .....	0	1	2	3	4
P1	Tengo dolores que me molestan .....	0	1	2	3	4
P2	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo .....	0	1	2	3	4
P3	El dolor me impide hacer las cosas que quiero hacer .....	0	1	2	3	4
P4	Estoy satisfecho con el alivio que tengo por el momento ...	0	1	2	3	4
P5	Soy capaz de sentir como hombre .....	0	1	2	3	4
P6	Tengo problemas con el estreñimiento .....	0	1	2	3	4
P7	Tengo dificultad al orinar .....	0	1	2	3	4
III.2	Orino más frecuentemente de lo usual .....	0	1	2	3	4
P8	Mis problemas con el orinar limitan mis actividades .....	0	1	2	3	4
III.5	Soy capaz de tener y mantener una erección .....	0	1	2	3	4

---

**ANEXO VIII. HOJA DE INFORMACIÓN AL FARMACÉUTICO PARA EL ESTUDIO DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DISPENSADO EN OFICINA DE FARMACIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

En primer lugar, me gustaría darte las gracias por participar en este estudio para valorar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata.

Existen estudios que analizan el cumplimiento terapéutico en las enfermedades crónicas más frecuentes, estando centrados la mayoría de ellos en el tratamiento de la HTA, EPOC o de las dislipemias.

El cáncer no es una enfermedad crónica en el sentido técnico de la palabra, pero algunos tumores a largo plazo se podrían considerar como tal dado que los nuevos tratamientos aumentarán la supervivencia y mejorarán el manejo de la enfermedad.

Algunos estudios clínicos han demostrado que la adherencia al tratamiento se asocia con mejores resultados en cáncer de mama, por ejemplo y que los índices de no adherencia al tratamiento, fuera de ensayos clínicos, pueden alcanzar hasta el 50%.

La efectividad del tratamiento se basa, en la adherencia del paciente al régimen terapéutico. En las enfermedades crónicas, la no adherencia es frecuente pudiendo reducir el beneficio del tratamiento y la calidad de vida y por tanto aumentar el gasto sanitario. Según la OMS, la adherencia a los tratamientos de larga duración es del 50% en promedio.

Los objetivos de este estudio son:

- analizar el cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en oficina de farmacia en pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata
- determinar las causas más frecuentes del incumplimiento terapéutico
- detectar los factores que podrían influir en el mismo y
- analizar que estrategias de intervención podrían mejorar la adherencia a dichos tratamientos.

Como verás en la documentación incluida en la carpeta, tendrás que identificar a los pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata que estén en tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos:

- Cáncer de mama:
  - o Nolvadex o Tamoxifeno genérico
  - o Femara, Galdar, Loxifan o Letrozol genérico
  - o Arimidex, Amenur o Anastrozol genérico
  - o Faslodex o Fulvestrant genérico
  - o Aromasil, Gepex o Exemestano genérico

- Cáncer de próstata:
  - o Zoladex o Goserelina Acetato genérico
  - o Eligard o Leuprorelina genérico
  - o Casodex o Bicalutamida genérico
  - o Saveprost o Bicalutamida genérico

Una vez que los tengas identificados, tendrás que seguir los siguientes pasos (te llevará entre 10 -15 min por paciente):

### **1.- Información al paciente:**

Explicarles brevemente y de forma muy sencilla que para poder analizar el cumplimiento terapéutico en paciente oncológico, se está llevando a cabo un estudio (Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid). Para ello, adjunto encontrarás “*la hoja de información al paciente para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia*”.

### **2.- Consentimiento informado:**

Para que el paciente nos autorice a recoger y analizar sus datos, el paciente debe completar el “*consentimiento informado del paciente para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia*” y ambos los tendréis que firmar. Se obtendrán dos copias, de las cuales una será para el paciente y otra para ti (la tendrás que guardar en la carpeta).

### **3.- Cuaderno de recogida de datos:**

A continuación, le tendrás que entregar “*la hoja de recogida de datos para el estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia*” que tendrá que completar. Es muy sencillo e intuitivo, pero te recomiendo, sobre todo para el primer paciente, que lo revises antes, para que vayáis sobre seguro y sea más fácil (hay información que ya sabrás, que podrás completar sin preguntarle y así es más rápido).

Verás que hay diferentes cuestionarios, además del relacionado con la adherencia al tratamiento, como los de ejercicio físico, nutrición y calidad de vida. Se han incluido para analizar si estas variables pueden influir en la adherencia al tratamiento.

### **4.- Test de calidad de vida (FACT-B o FACT-P)**

Por último, el paciente tendrá que completar un test de calidad de vida relacionado con la salud. En el caso de pacientes con cáncer de mama tendrán que completar el *FACT-B* y en el caso de pacientes con cáncer de próstata el *FACT-P*.

Por último recordarte, sólo para tu información, que tenemos la obligación de comunicar los datos referentes a cualquier acontecimiento adverso con cualquier medicamento. Por tanto, si en el transcurso de esta encuesta, te fuera reportado espontáneamente durante la conversación un acontecimiento adverso, exposición fetal durante el embarazo o reclamación de calidad con alguno de los medicamentos, debe reportarse dicho acontecimiento adverso, según establece la legislación vigente en materia de

Farmacovigilancia Real Decreto 577/2013 y que aplica tanto a laboratorios como a profesionales sanitarios.

Se entiende por acontecimiento adverso cualquier evento médico no deseado, esté relacionado o no con la medicación, incluyendo por ejemplo la progresión de la enfermedad. En ningún caso se identificará a él/los pacientes para los cuales se mencione cualquier reacción adversa.

**ANEXO IX. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA EL ESTUDIO DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DISPENSADO EN OFICINA DE FARMACIA**

Estimado paciente,

En líneas generales, el objetivo de este estudio, tal y como le habrá explicado su farmacéutico, es realizar un seguimiento del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en su Oficina de Farmacia de referencia y que le ha prescrito su oncólogo.

Para hacer este seguimiento, su farmacéutico completará con usted una hoja de recogida de datos y un test de calidad de vida con la información necesaria para llegar a dicha valoración (le llevará entre 10-15 minutos).

La información personal, incluyendo la información clínica, se analizará para cumplir la finalidad de este estudio, sin embargo, su nombre será suprimido y será sustituido por un número único (“información codificada”) asignado por los farmacéuticos que llevan a cabo este estudio.

Por favor tenga la seguridad de que todas sus respuestas serán tratadas confidencialmente y que toda la información facilitada será procesada de acuerdo con la legislación vigente sobre protección de datos. Los datos de esta encuesta se tratarán conjuntamente con otras muchas encuestas para sacar datos estadísticos.

La participación en este estudio no cambia de ninguna forma las pautas de tratamiento que le ha dado su médico, ni influye en las visitas periódicas al hospital. Sólo complementa la labor habitual de su farmacéutico.

Cualquier pregunta que tenga acerca de este estudio o del uso de sus datos, por favor, hable con su farmacéutico.

Por supuesto, usted puede darse de baja del estudio cuando lo desee, sin necesidad de explicar sus motivos, basta con que se lo comunique a su farmacéutico.

Esperamos que este estudio le ayude con su adherencia al tratamiento oncológico y colabore en la mejora de su calidad de vida.

Muchas gracias por su participación.

**ANEXO X. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE INCLUIDO EN  
EL ESTUDIO DEL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO DEL TRATAMIENTO  
ONCOLÓGICO DISPENSADO EN OFICINA DE FARMACIA**

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

Yo, \_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del paciente)

he leído la hoja de información que me ha sido entregada por

\_\_\_\_\_  
(nombre y apellidos del farmacéutico)

relativa al estudio del cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en oficina de farmacia, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es voluntaria y anónima y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados ni médicos ni farmacéuticos.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio de cumplimiento terapéutico del tratamiento oncológico dispensado en Oficina de Farmacia, en el cual, garantizan mi anonimato de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD).

Fecha: \_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha: \_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del paciente

Firma del farmacéutico

NIF: \_\_\_\_\_

NIF: \_\_\_\_\_

Nº Colegiado: \_\_\_\_\_

## 8. BIBLIOGRAFÍA



## 8. **BIBLIOGRAFÍA**

Abellán García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2013. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 1. 2013; disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos13.pdf>

ACS (American Cancer Society). Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>.

Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Rodríguez C, Saiz LC, Sevillano ML, Siguín R. Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. Notas Farmacoterapéuticas, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud – Comunidad de Madrid. SaludMadrid 2006; 13(8): 31-38.

Álvarez de Toledo F, Arcos González P, Eyaralar Riera T, Abal Ferrer F, Dago Martínez A, Cabiedes Miragaya L, Sánchez Posada I, Álvarez Sánchez G. Atención farmacéutica en personas que han sufrido episodios coronarios agudos (estudio TOMCOR). Revista Española de Salud Pública 2001; 75(4): 375-388.

Álvarez de Toledo F, Arcos González P, Cabiedes Miragaya L. La nueva Atención Farmacéutica: ¿Puede la intervención farmacéutica mejorar la eficiencia terapéutica? Revista Española de Salud Pública 1995; 69: 277-282.

Armando P, Semería N, Tenllado M, Sola N. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en farmacias comunitarias. Atención Primaria 2005; 36(3): 129-134.

Arroyo M, De Castro J, Feliú J. Fármacos antitumorales (V): cisplatino y derivados. Otros citostáticos. En: González Barón M, Ordoñez A, Feliú J, Zamora P, Espinosa E, (editores). Oncología clínica. Vol 1: Fundamentos y patología general. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, SAU, 1998; p. 397-410.

Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. European Urology 2005a; 48(4): 546-551.

Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. Archives of Internal Medicine 2005b; 165(16):1857-1861.

Bakker RH, Kastermans MC, Dassen TW. An analysis of the nursing diagnosis ineffective management of therapeutic regimen compared to noncompliance and Orem's self-care deficit theory of nursing. *Nursing Diagnosis* 1995; 6(4): 161-166.

Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (6): CD006242. doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2.

Barroilhet S, Forjaz MJ, Garrido Landívar E. Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2005; 33(6): 390-397.

Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2010; 10(6): 489-491.

Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. *Pharmaceutical Care España* 1999; 1: 97-106.

Belancio VP, Blask DE, Deininger P, Hill SM, Jazwinski SM. The aging clock and circadian control of metabolism and genome stability. *Frontiers in Genetics* 2015; 5: 455.

Bernardini J. Ethical issues of compliance/adherence in the treatment of hypertension. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2004; 11(2): 222-227.

Berrocal A. Cuidados de soporte. *Sociedad Española de Oncología Médica*, 2013. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/cuidados-de-soporte?showall=1>

Berrocal A. La inmunoterapia del cáncer. *Sociedad Española de Oncología Médica*, 2015. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/la-inmunoterapia-del-cancer?start=2>

Bialous SA, Sama L. Lung cancer and tobacco: What is new? *The Nursing Clinics of North America* 2017; 52(1): 53-63.

Bild AH, Yao G, Chang JT, Wang Q, Potti A, Chasse D, Joshi MB, Harpole D, Lancaster JM, Berchuck A, Olson JA Jr, Marks JR, Dressman HK, West M, Nevins JR. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006; 439(7074): 353-357.

Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Research* 1992; 52(7 Suppl): 2119s-2123s.

Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators.

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open label trial. *The Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.

Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA. Multilingual translation of the functional assessment of cancer therapy (FACT) quality of life measurement system. *Quality of Life Research* 1996; 5(3): 1-12.

Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. Immunotherapy of cancer. *European Journal of Pharmacology* 2009; 625(1-3): 41-54.

Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International Journal of Cancer* 2013; 132(5): 1133-1145.

Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *European Journal of Cancer* 2002; 38(1): 99-166.

Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, Natoli G, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer* 2006; 106(11): 2337-2344.

Butt J, Romero-Hernández B, Pérez-Gómez B, Willhauch-Fleckenstein M, Holzinger D, Martin V, Moreno V, Linares C, Dierssen-Sotos T, Barricarte A, Tardón A, Altzibar JM, Moreno-Osset E, Franco F, Olmedo-Requena R, Huerta JM, Michel A, Waterboer T, Castaño-Vinyals G, Kogevinas M, Pollán M, Boleij A, de Sanjosé S, del Campo R, Tjalsma H, Aragonés N, Pawlita M. Association of *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus* with colorectal cancer: serological evidence. *International Journal of Cancer* 2016; 138(7): 1670-9.

Calero P, Vallejo L, Lemus S. Cuestionarios para medir la calidad de vida en cáncer de mama. *Revista de Investigación en Salud. Universidad de Boyacá* 2015; 2(2): 195-218.

Cardoso A, Blasco T, Fernández-Castro J. ¿Hay una relación entre estado de ánimo positivo y calidad de vida en enfermos con cáncer colorrectal?. *Anales de Psicología* 2015; 31(2): 404-413.

Carter HB, Kettermann AE, Ferrucci L, Landis P, Trock BJ, Metter EJ. Prostate specific antigen testing among the elderly; when to stop? *The Journal of Urology* 2008; 174(2 Suppl 1): 600.

Cayuela A, Cayuela L, Ruiz-Romero MV, Rodríguez-Domínguez S, Lendínez-Cano G, Bachiller-Burgos J. ¿Ha dejado de disminuir la mortalidad por cáncer de próstata en España? *Actas Urológicas Españolas* 2015; 39(10): 612-619.

Cheadle EJ, Gornall H, Baldan V, Hanson V, Hawkins RE, Gilham DE. CAR T cells: driving the road from the laboratory to the clinic. *Immunological Reviews* 2014; 257(1): 91-106.

Ciavarella S, Milano A, Dammacco F, Silvestris F. Targeted therapies in cancer. *BioDrugs* 2010; 24(2): 77-88.

Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses'Health Study Research Group. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88(6): 365-371.

Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharmaceutica* 2007; 48(1): 5-17.

Conthe P, Márquez Contreras E, Pinto JL, Fernández de Cano N, Ollero M, Barragán B, Aliaga A, González Jurado M. Una aproximación multidisciplinar al problema de la adherencia terapéutica en las enfermedades crónicas: estado de la situación y perspectivas de futuro. Documento de consenso. 2012. Disponible en: <https://www.fesemi.org/semi/consensos>

Conthe P, Visús E. Importancia del cumplimiento terapéutico en la insuficiencia cardíaca. *Medicina Clínica (Barc)* 2005; 124(8): 302-307.

Courneya KS, Friedenreich CM. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. *Annals of Behavioral Medicine* 1999; 21(2): 171-179.

Cuéllar S. Denosumab (Prolia®). *Panorama Actual del Medicamento* 2011; 35(347): 815-824.

Cuéllar S. Pertuzumab (Perjeta®) en cáncer de mama. *Panorama Actual del Medicamento* 2014; 38(375): 597-602.

D'Amico AV, Crook JM, Beard CJ, DeWeese TL, Hurwitz M, Kaplan ID. Radiation therapy for prostate cancer. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2011; cap. 104.

Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, Hatfield A, Cortés J. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(6): 481-496.

De la Montaña J, Castro L, Cobas N, Rodríguez M, Míguez M. Adherencia a la dieta mediterránea y su relación con el índice de masa corporal en universitarios de Galicia. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 2012; 32(3): 72-80.

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 7th. ed. Philadelphia (PA): Lippincott Company, 2005.

Dickinson RJ, Keyse SM. 2006 Diverse physiological functions for dual-specificity MAP kinase phosphatases. *Journal of Cell Science* 2006; 119(Pt 22): 4607-4615.

Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Atención Primaria* 2009; 41(6): 342-348.

Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Medicina and Science in Sports and Exercise* 1998; 30(4): 475-478.

Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute* 1981; 66(6): 1191-1308.

Donovan JL. Patient decision making. The missing ingredient in compliance research. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1995; 11(3): 443-455.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology* 2010; 17(6): 1471-1474.

Eisen A, Srikanthan A, Yeung L, Iyer R, Trudeau M. Provincial variation in utilization of adjuvant chemotherapy regimens in early stage breast cancer: data from the cancer care Ontario new drug funding program (NDFP). *Cancer Research* 2013; 73(24 Suppl): Abstract nr P3-12-11.

Espejo-Herrera N, Gràcia-Lavedan E, Boldo E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Molina AJ, Fernández T, Martín V, La Vecchia C, Bosetti C, Tavani A, Polesel J, Serraino D, Gómez Acebo I, Altzibar JM, Ardanaz E, Burgui R, Pisa F, Fernández-Tardón G, Tardón A, Peiró R, Navarro C, Castaño-Vinyals G, Moreno V, Righi E, Aggazzotti G, Basagaña X, Nieuwenhuijsen M, Kogevinas M, Villanueva CM. Colorectal cancer risk and nitrate exposure through drinking water and diet. *International Journal of Cancer*. 2016; 139(2): 334-346.

Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*. 1997; 50(6): 920-928.

Espinosa E, Berrocal A, López Martín JA, González Cao M, Cerezuela P, Mayordomo JI, Martín Algarra S; Grupo Español de Melanoma (GEM). Advances in cutaneous melanoma. *Clinical and Translational Oncology* 2012; 14(5): 325-332.

Espinosa García J, Martell Claros N, Llerena Ruiz A, Fernández Bergés Gurrea D. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. *Semergen - Medicina de Familia* 2012; 38(5): 292-300.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368(14):1279-1290.

Fenton JJ, Rolnick SJ, Harris EL, Barton MB, Barlow WE, Reisch LM, Herrinton LJ, Geiger AM, Fletcher SW, Elmore JG. Specificity of clinical breast examination in community practice. *Journal of General Internal Medicine* 2007; 22(3): 332-7.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010; Available from: <http://globocan.iarc.fr>

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. 2013b; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr> (Consulta: 4-02-2017).

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* 2013a; 49(6): 1374-1403.

Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM. Introducción a la terapéutica oncológica. Fármacos biológicos antineoplásicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de Madrid, 2011; p. 121-146, 175-188.

Foerster R, Schroeder L, Foerster F, Wulff V, Schubotz B, Baasske D, Rudlowski C. Metastatic male breast cancer: a retrospective cohort analysis. *Breast Cancer (Basel)* 2014; 9(4): 267-271.

Freedman OC, Fletcher GG, Gndhi S, Mates M, Dent FS, Trudeau ME, Eisen A. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014

Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Current Oncology* 2015; 22(Suppl 1): S95-S113.

Fukuyoshi Y, Inoue H, Kita Y, Utsunomiya T, Ishida T, Mori M. EML4–ALK fusion transcript is not found in gastrointestinal and breast cancers. *British Journal of Cancer* 2008; 98(9): 1536-1539.

Gamberale R. Reconocimiento antigénico por linfocitos B y T. BCR y TCR. Introducción a la Inmunología humana. VI Edición. Eds: Faimboin L, Geffner J. Editorial Panamericana, 2011; p. 145-173.

García Jiménez E. Incumplimiento como causa de problema relacionado con medicamentos en el seguimiento farmacoterapéutico [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada, 2003.

García Mata J, García-Palomo Pérez A, García Gómez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Principios del tratamiento oncológico. Cortés Funes H, Colomer Bosch R. Publicaciones Permanyer. Barcelona, 2009; p. 219-259.

García-Mesenquer MJ, Burriel FC, García CV, Serrano Urrea R. Adherence to Mediterranean diet in a Spanish university population. *Appetite* 2014; 78: 156-164.

García Robredo B, Calleja Hernández MA, Luque Vega MI, Ubago Pérez R, Faus Dáder MJ. Compliance of prescriptions for chronic obstructive pulmonary disease patients given upon hospital discharge. *Farmacía Hospitalaria* 2010; 34(4): 188-193.

Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J, Piñeiro F. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en la hipertensión arterial. *Atención Primaria* 1997; 20(4): 180-184.

Gionet NJ, Godin G. Self-reported exercise behavior of employees: a validity study. *Journal of Occupational Medicine* 1989; 31(12): 969-973.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncology* 2015; 1(4): 505-527.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, published online December 03, 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.

Godin G, Shephard RJ. A simple method to assess exercise behavior in the community. *Canadian Journal of Applied Sport Sciences* 1985; 10(3): 141-146.

Gómez-Veiga F, Cozar JM, Unthner SG, Puyol-Pallas M, Silmi-Moyano A, Rebollo FJ. Cuestionario español de calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata como medida de la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata en España: aplicación a la actividad diaria. *Actas Urológicas Españolas* 2010; 34(8): 686-693

González del Alba A. Cáncer de próstata. Sociedad Española de Oncología Médica, 2015. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata>.

González Espinoza IR, Villarreal Garza C, Juárez León OA, Adel Álvarez LA, Cruz López JC, Téllez Bernal 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(5): 277-292.

Granados S, Quiles JL, Gil A, y Ramírez-Tortosa MC. Lípidos de la dieta y cáncer. *Nutrición Hospitalaria* 2006; 21 Suppl 2: 44-54.

Guillén Ponce C, Molina Garrido MJ, Carrato Mena A. Cisplatino y análogos. En: *Oncomecum 2009*. Díaz-Rubio E, Pérez Segura P. Publicaciones Permanyer, S.L. Barcelona, 2009; p. 25-38.

Guillen Ponce C, Molina Garrido MJ. Sociedad Española de Oncología Médica, 2015. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia>

Haynes RB. Compliance in health care. Introduction. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Eds. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.

Haynes RB, McKibbin KA, Kanani R, Brouwers MC, Oliver T. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library issue 1*. Oxford, England: Update Software, 1999.

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast, Wiegel T, Zattoni F. Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* 2013. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)

Hepler C, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1990; 47(3): 533-542.

Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, Kwan M, Gomez SL, Neugut AI. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011; 126(2): 529-37.

Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Epidemiological overview of uterine cervical cancer. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2015; 53 Suppl 2: S154-161.

Herranz F, Arias F, Arrizabalaga M, Calahorra FJ, Carballido J, Diz R, Herrero JA, Llorente C, Martín JC, Martínez-Peñeiro L, Mínguez R, Moreno J, Rodríguez A, Tamayo JC, Turo J. El cáncer de próstata en la comunidad de Madrid en el año 2000. I - Incidencia. *Actas Urológicas Españolas* 2003; 27(5): 323-334.

Herrera Carranza J. El incumplimiento terapéutico como problema relacionado con medicamentos diferenciados. *Pharmaceutical Care España* 2001; 3: 446-448.

Herruzo I. Tratamiento hormonal del cáncer de mama. *Oncología (Barcelona)* 2004; 27(7): 47-54.

Huang WC, Chen CY, Lin SJ, Chang CS. Medication adherence to oral anticancer drugs: systematic review. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2016; 16(4): 423-432.

Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2011; 155(8): 481-492.

Ilie M, Hofman V, Long E, Bordone O, Selva E, Washetine K, Marquette CH, Hofman P. Current challenges for detection of circulating tumor cells and cell-free circulating nucleic acids, and their characterization in non-small cell lung carcinoma patients. What is the best blood substrate for personalized medicine?. *Annals of Translational Medicine* 2014; 2(11): 107.

INC (Instituto Nacional del Cáncer). Exámenes de detección del cáncer de mama. Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/deteccion/seno/healthprofessional> (actualizado a 22 de agosto de 2014)

INE (Instituto Nacional de Estadística). Defunciones según la causa de muerte, año 2014. Marzo 2016; disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>

Izquierdo MA, Paz-Ares L. Quimioterapia: Agentes, combinaciones, mecanismos de resistencia, nuevos agentes. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, Germá-Lluch JR, Guillem Porta V, López-López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G (editores). *Oncología médica*. Madrid: Nova Sidonia Oncología-Grupo Aula Médica, SA; 1999; p.140-163.

Jabary NS, Castrodeza J, Monfa JM, Sousa F, Plagaro MF, Martin A. Validación de un nuevo test para determinar el cumplimiento terapéutico en pacientes hipertensos: test Hermes. *Hipertensión* 1999; 16: 298-303.

Janku F, Wheler JJ, Westin SN, Moulder SL, Naing A, Tsimberidou AM, Fu S, Falchook GS, Hong DS, Garrido-Laguna I, Luthra R, Lee JJ, Lu KH, Kurzrock R. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies harboring PIK3CA mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(8): 777-782.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2008; 58(2): 71-96.

Jerez Rojas MR, Laguna Parras JM, Lorite Garzón C. Influencia del manejo del régimen terapéutico en la hospitalización MMWR [en línea] URL disponible en: <http://www.anesm.net/descargas/pinv2003.pdf>

Johnson D. Gleason 7: ¿una nueva categoría de riesgo? *The Prostate Net.*, 2013. Disponible en: <http://www.theprostatenet.org/espanol/gleason7.html>.

Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *The BMJ* 2009; 339: b2587.

Jover JL, Gil VF, Tortajada JL, Mora C, Giner C, Merino J. Efecto de la entrevista clínica motivacional sobre la cumplimentación de la terapéutica farmacológica en pacientes con dislipemia. *Medicina Clínica (Barc)* 2001; 116(Supl. 2): 131-136.

Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH) D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2014; 110(11): 2772-2784

Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis H, Sandler A, Albain KS, Cella D, Wolf MK, Averbuch SD, Ochs JJ, Kay AC. Efficacy of gefitinib, and inhibitor of the EGF tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(16): 2149-2158.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 9ª. Edición. Ed. Elsevier, 2015; p. 310-313, 325-332.

Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252(3): 206-224.

LaCasse EC, Mahoney DJ, Cheung HH, Plenchette S, Baird S, Korneluk RG. IAP-targeted therapies for cancer. *Oncogene* 2008; 27(48): 6252-6275.

Lang M, Batzl C, Furet P, Bowman R, Hausler A, Bhatnagar A. Structure-activity relationships and binding model of novel aromatase inhibitors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1993; 44 (4-6): 421-428.

Lebbe C, Webber J, Maio M. Five-year survival rates for patients with metastatic melanoma treated with Ipilimumab in phase II trials. 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 28 September -2 October 2012, Vienna Austria.

Lehman M, Hickey BE Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (6): CD007077. doi: 10.1002/14651858.CD007077.

Lent L, Hahn E, Eremenco S, Webster K, Cella D. Using cross-cultural input to adapt the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) scales. *Acta Oncologica* 1999; 38(6): 695-702.

León AI, Morales M, Dorta FJ. Fármacos antitumorales (I): alquilantes. En: González-Barón M, Ordoñez A, Feliú J, Zamora P, Espinosa E (editores). *Oncología clínica. Vol 1: Fundamentos y patología general. 2ª Ed.* Madrid, McGraw-Hill- Interamericana de España, SAU, 1998; p. 357-368.

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, Suárez B. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2004; 27(2): 165-173.

Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. In: Courneya KS, Friedenreich CM (eds.), *Physical Activity and Cancer, Recent Results in Cancer Research* 186, DOI: 10.1007/978-3-642-04231-7\_2, Springer-Verlag 2011; p. 13-42.

Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, Apperley JF, Szydlo R, Desai R, Kozlowski K, Paliompeis C, Latham V, Foroni L, Molimard M, Reid A, Rezvani K, de Lavallade H, Guallar C, Goldman J, Khorashad JS. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(14): 2381-2388.

Márquez S, Ifrán SD, Zabala E. Ciclo celular y duplicación del ADN. 2012. Disponible en: <http://genomasur.com/lecturas/Guia12a.htm>

Márquez Contreras E. Evaluación del incumplimiento en la práctica clínica. *Hipertensión (Madr.)* 2008; 25(5): 205-213.

Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ. El incumplimiento terapéutico en las enfermedades cardiovasculares. ¿Por qué incumple el paciente? *Medicina Clínica (Barc)* 2001; 116(Suppl I): 46-51.

Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Márquez Cabeza JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2001; 8(8): 558-573.

Márquez Contreras E, Farauste Rodríguez C, Martín de Pablos JL. ¿Se incumple el tratamiento farmacológico con insulina? *Hipertensión* 2010; 27: 135.

Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, de la Figuera-Von Wichmann M, Casado-Martínez JJ, Martín de Pablos JL, Figueras M, Galera J, Serra A; Compliance Group of the Spanish Society of Hypertension (SEE). Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *Journal of Hypertension* 2006, 24(1): 169-175.

Martin-Algarra S, Fernandez-Figueras MT, Lopez-Martin JA, Santos-Briz A, Arance A, Lozano MD, Berrocal A, Ríos-Martín JJ, Espinosa E, Rodríguez-Peralto JL; Spanish Society of Pathology; Spanish Society of Medical Oncology. Guidelines for biomarker testing in metastatic melanoma: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology* 2014; 16(4): 362-373.

Martínez Jáñez N, Guerra Alía EM, Crespo Massieu C, Carrato Mena A. Terapéutica farmacológica de los tumores ginecológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2011; p. 221-244.

Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986; 24(1): 67-74.

Moscow JA, Cowan KH. Biology of cancer. En: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2011; cap. 18.

Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow up: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2006; 368 (9552): 2053-2060.

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte II: tratamiento del cáncer de próstata avanzado, recidivante y resistente a la castración. *Actas Urológicas Españolas* 2011; 35(10): 565-579.

Murakami Y, Mitsudomi T, Yatabe Y. A screening method for the ALK fusion gene in NSCLC. *Frontiers in Oncology* 2012; 2: 24.

NANDA (North American Nursing Diagnosis Association). *Diagnósticos enfermeros: Definiciones y clasificación 2003-2004*. Madrid: Harcourt, 2003.

NCI (Instituto Nacional del Cáncer). Pruebas genéticas para síndromes hereditarios de cáncer. 2015. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-pruebas-geneticas>.

Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(10): 727-737.

Núñez Parrilla M. Antineoplásicos activos sobre factores hormonales. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2011; p. 97-120.

Oliveria SA, Lee IM. Is exercise beneficial in the prevention of prostate cancer? *Sports Medicine* 1997; 23 (5): 271-278.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(5): 487-497.

Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004; 28(5): 113-120.

Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews* 2001; 22(2): 153-183.

Peña González A, Arredondo López M, Vila Martínez L. Comportamiento clínico y epidemiológico del cáncer de cavidad oral. *Revista Cubana de Estomatología* 2006; 43(1); disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072006000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072006000100003&lng=es).

Picó C. Bases farmacológicas del tratamiento antineoplásico. En: Cortés Funes H, Colomer Bosch, R. *Principios del tratamiento oncológico*. Publicaciones Permanyer. Barcelona, 2009; p. 201-218.

Pinzón CE, Serrano ML, Sanabria MC. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud* 2009; 7(2): 47-66.

Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente y dislipemias. *Medicina Clínica (Barc)* 1998; 111(15): 565-567.

Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT, Lin MG, Khalid N, Watney EA, Cousens L, White D, Taplin S, White E. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(23): 2020-8.

Poveda Andrés JL. Impacto de la adherencia en los resultados en salud y en la sostenibilidad del sistema sanitario. IV Jornada de Excelencia en Farmacia Hospitalaria. La adherencia nuevo paradigma en la relación farmacéutico – paciente. Mesa 1. Madrid, 2014.

PREDIMED. Disponible en <http://www.predimed.es/mediterranean-diet.html>

Puente J. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Sociedad Española de Oncología Médica, 2015. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>.

Regan MM, Pagan O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M, Maibach R, Ruepp B, Coates AS, Goldhirsch A, Colleoni M, Gelber RD, Francis PA; International Breast Cancer Study; GroupSOFT and TEXT Investigators. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *The Breast* 2013; 22(6): 1094-1100.

Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin JP, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behavior and representations of patients and oncologists. *European Journal of Cancer Care (Engl)* 2011; 20(4): 520-527.

Ritter C, Arteaga C. The EGFR-tyrosine kinase: a promising therapeutic target in solid tumors. *Seminars of Oncology* 2003; 30(1 Suppl 1): 3-11.

Rodríguez JC. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrología (Madr.)* 2011; 31(3): 251-255.

Rodríguez Chamorro MA, Rodríguez Chamorro A, García Jiménez E. Incumplimiento terapéutico en pacientes en seguimiento farmacoterapéutico mediante el método Dáder. *Pharmaceutical Care España* 2006; 8(2): 62-68.

Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria* 2008; 40(8): 413-418.

Rodríguez García JM, Casado E, Jiménez Gordo A, Rodríguez Salas N. Fármacos antitumorales (IV): antimetabolitos. En: González Barón M, Ordoñez A, Feliú J, Zamora P, Espinosa E, (editores). Oncología clínica. Vol 1: Fundamentos y patología general. 2ª ed. Madrid, McGraw-Hill Interamericana de España, SAU, 1998; p. 391-396.

Rojo-Pérez F, Fernández-Mayoralas G, Rodríguez-Rodríguez V, Prieto-Flores ME, Rojo-Abuín JM. Entorno residencial de los mayores en España. Hacia una clasificación municipal. Boletín de la Asociación de Geógrafos Españoles 2007; 43: 51-72.

Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. Breast Cancer Research 2005; 7(1): 21-32

Rosell R, Monzó M, Alberola V, Taron M, Barnadas A, Sánchez JM, Manzano JL, Sánchez JJ. Determinants of response and resistance to cytotoxics. Seminars in Oncology 2002; 29(1 Suppl 4): 110-118.

Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, Rolfe M, Linette GP, Stec J, Stagliano NE, Ginsburg GS, Symmans WF, Puzsai L, Hortobagyi GN. Targeted therapies for cancer 2004. American Journal of Clinical Pathology 2004; 122(4): 598-609.

Sabaté E. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción (Documentos OMS traducido). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/adherencia-largo-plazo.pdf>

Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, Johnson AL. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. The Lancet 1975; 1(7918): 205-207.

Salinas Cruz E, Nava Galán MG. Adherencia terapéutica. Revista de Enfermería Neurológica (Mex) 2012; 11(2): 102-104.

Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C. CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. Annals of Oncology 2010; 21 Suppl 3: iii30-36.

Sánchez Villegas A, Serra Majem L, García Segovia P, Doreste Alonso J. Dieta y cáncer. Biocáncer 2004; 1: 1-14.

Santaballa B. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica, 2015. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz/cancer-de-mama?showall=1>

Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2000;103(2): 211-225.

Schwartz GK, Shah MA. Targeting the cell cycle: a new approach to cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(36): 9408-9421.

SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España 2016. Disponible en [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2016.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf).

SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). Las cifras del cáncer en España 2017. Disponible en [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESP\\_2017.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2017.pdf).

Shen K, Ma X, Zhu C, Wu X, Jia H. Safety and efficacy of Trastuzumab Emtansine in advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2016; 6: 23262.

Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361(8): 745-755.

Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C; International Union Against Cancer (IUAC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. Ed. Wiley-Blackwell; Oxford, UK, 2009.

Subirats Bayego E, Subirats Vila G, Soteras Martínez I. Prescripción de ejercicio físico: indicaciones, posología y efectos adversos. *Medicina Clínica* 2012; 138(1): 18-24.

They JC, Spano JP, Azria D, Raymond E, Penault Llorca F. Resistance to human epidermal growth factor receptor type 2 targeted therapies. *European Journal of Cancer* 2014; 50(5): 892-901.

Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $<$  or  $=4.0$  ng per milliliter. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(22): 2239-2246.

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2015; 65(2): 87-108.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(26): 2599-2608.

Tuesca-Molina R, Guallar-Castillón P, Banegas-Banegas JR, Graciani-Pérez Regadera A. Determinantes del cumplimiento terapéutico en personas mayores de 60 años en España. *Gaceta Sanitaria* 2006; 20(3): 220-227.

Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373(3): 209-219.

van den Brandt PA, Schulp M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2017; 140(10): 2220-2231.

van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Annals of Oncology* 2011; 22(10): 2334-2341.

Weiner A, Hughes A, Yassour M, Rando O, Friedman N. High-resolution nucleosome mapping reveals transcription-dependent promoter packaging. *Genome Research* 2010; 20(1): 90-100.

Weiner L, Murray J, Shuptrine C. Antibody-based immunother. apy of cancer. *Cell* 2012; 148(6): 1081-1084.

WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2004.

Winslow T. Prostate cancer staging – Spanish. National Cancer Institute, 2010. Disponible en: [www.visualsonline.cancer.gov](http://www.visualsonline.cancer.gov).

Yarden Y. The EGFR family and its ligand in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *European Journal of Cancer* 2001; 37 Suppl 4: S3-8.

Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *The BMJ* 2004; 328(7445): 921-924.

Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, Gong C, Malmstrom R, Wilson L. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: A cost-effectiveness analysis. *PLOS ONE* 2013; 8(5): e64275.

Zhong S, Jiang T, Ma T, Zhang X, Tang J, Chen W, Lv M, Zhao J. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2014; 29(6): 39

