

Adhesión a la hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama

Natalia Camejo-Martínez,^a Cecilia Castillo-Leska,^a
 Nora Amelia Artagaveytia-Cóppola,^a
 Ana Laura Hernández-Ibero,^a
 Dahiana Lourdes Amarillo-Hernández,^a
 Patricia Soledad Apud-Yumati,^a Florencia Melo-Ramundo,^a
 Lucía Beatriz Delgado-Pebe^a

Adherence to adjuvant hormonal therapy in patients with breast cancer

Background: Adherence to hormonal therapy (HT) treatment is a complex and multifaceted issue that can determine variations in response to treatment. However, it is little known about it in routine clinical practice.

Objective: To assess adherence to HT from 1 to 5 years of 190 patients treated at the *Hospital de Clínicas* (in Montevideo, Uruguay), and to identify factors for the interruption of therapy.

Material and methods: 190 patients treated with HT due to S I-III breast cancer were included from 2002 to 2012. The Kaplan-Meier method was used to assess the proportion of patients who discontinued HT, and the univariate analysis with log-rank test was used to identify factors leading to its interruption.

Results: Out of 190 patients enrolled in the study, 95.3, 87.9, 80.6, 76.4, and 69.5% were still complying with their HT by the first, second, third, fourth and fifth year, respectively. Therapy continuity was greater in patients who received HT combined with tamoxifen and aromatase inhibitors vs. those who received a single drug ($p = 0.017$).

Conclusion: This real-life evaluation showed that HT adherence was reduced by 30.5% at 5 years, despite that there is a well-known benefit of this treatment on overall survival (OS), that it is well-tolerated, and provided for free. In view of the significant impact that HT interruption may have on OS, further investigation is required to determine what cause patients to discontinue their HT, in order to guide our efforts and enable us to increase and optimize adherence.

Keywords

Breast Neoplasms
 Aromatase Inhibitors
 Tamoxifen

Treatment Adherence and Compliance

Palabras clave

Neoplasias de la Mama
 Inhibidores de la Aromatasa
 Tamoxifeno

Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento

Es de amplio conocimiento que el tratamiento adyuvante con inhibidores de aromataza (IA) o tamoxifeno (TMX) por cinco años en el cáncer de mama (CM) receptor de estrógeno (RE) o receptor de progesterona (RP) positivo, aumenta la sobrevida libre de enfermedad (SVLE) y la sobrevida global (SVG).¹ La adhesión al tratamiento médico es un asunto complejo y polifacético que puede determinar y, de hecho, determina por regla general variantes sustanciales en la respuesta al mismo. La falta de adhesión se asocia con un aumento en el número de consultas, mayores tasas de hospitalización y estadías hospitalarias más prolongadas, entre otras consecuencias.²

Frecuentemente la adhesión al tratamiento farmacológico prolongado es subóptima en enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial, y se estima todavía menos adecuada en los pacientes que reciben tratamientos oncológicos. A pesar de esto, se sabe relativamente poco acerca de la adhesión al tratamiento con hormonoterapia (HT) para CM en la práctica clínica habitual a nivel internacional,³⁻¹⁰ lo que plantea un desafío de interés creciente.

En una revisión sistemática publicada en 2012, se evidenció que entre el 31 y el 73% de las pacientes abandona el tratamiento con HT;¹¹ además, un estudio escocés reportó que alrededor del 52% de las pacientes lo abandonaba, lo que derivaba en un aumento del riesgo de recaída.¹² Muchos factores pueden influir en la adhesión al tratamiento. Algunos de ellos se relacionan con el propio tratamiento, por ejemplo, su duración o ciertos efectos adversos. También existen factores vinculados a la paciente como edad, comorbilidades, falta de comprensión de la importancia de realizar el tratamiento en forma continua, así como su perfil psicológico, entre otros.

Una encuesta conducida en los Estados Unidos en pacientes diagnosticadas con CM que iniciaron tratamiento con HT reveló que, entre las pacientes que abandonaron el mismo, el 40% lo hizo por presentar efectos secundarios, el 25% por tener dudas sobre los riesgos que su consumo aparejaba y el 23% porque no les gustaba tomar medicamentos.¹³ Además, se sabe que las mujeres que desarrollan efectos adversos o mantienen una comunicación deficiente con su médico tienen más probabilidades de interrumpir su tratamiento.¹⁴

Por último, no debemos olvidar que la adhesión es el factor modificable más importante que impacta en los resultados del tratamiento.¹⁵

Objetivo

El objetivo de este estudio fue contribuir a conocer el nivel de adhesión al tratamiento con HT en las pacientes

^aUniversidad de la República, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Servicio de Oncología. Montevideo, Uruguay

Comunicación con: Natalia Camejo Martínez
 Teléfono: 598 2487 2075
 Correo electrónico: ncam3@yahoo.com

Recibido: 30/07/2019

Aceptado: 13/12/2019

Introducción: la adhesión al tratamiento con hormonoterapia (HT) es un tema complejo y polifacético que puede determinar variantes en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, se sabe poco acerca de la misma en la práctica clínica habitual.

Objetivo: evaluar la adherencia a HT de uno a cinco años de 190 pacientes tratadas en el Hospital de Clínicas (de Montevideo, Uruguay) e identificar factores de interrupción de la terapia.

Material y métodos: se incluyeron, de 2002 a 2012, 190 pacientes tratadas con HT por cáncer de mama E I-III. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para valorar la proporción de pacientes que abandonó la HT y el análisis univariado con prueba de *log-rank* para identificar los factores que podrían influir en su interrupción.

Resultados: de las 190 pacientes incluidas, las proporciones de quienes mantuvieron adhesión a la HT, desde el primero hasta el quinto año, fueron sucesivamente de 95.3, 87.9, 80.6, 76.4 y 69.5%. Las pacientes que recibieron HT combinada con tamoxifeno e inhibidores de la aromataasa tuvieron mayor continuidad en el tratamiento respecto de aquellas que recibieron una única droga ($p = 0.017$).

Conclusión: evaluamos la adhesión a la HT en la vida real y se redujo un 30.5% en cinco años, a pesar de su conocido beneficio en sobrevida global (SVG), de ser un tratamiento bien tolerado y brindado en forma gratuita. Se deben investigar los motivos de su interrupción, a fin de optimizar su adhesión y ahondar en los esfuerzos para aumentar su cumplimiento, dado el impacto que puede tener en la SVG.

diagnosticadas de CM precoz RE/RP positivo, asistidas en la Unidad Docente Asistencial de Mastología (UDAM) del Hospital de Clínicas, donde el tratamiento es brindado en forma gratuita para todas las pacientes.

Los objetivos específicos consistieron en:

1. Conocer la cantidad de pacientes que iniciaron el tratamiento de HT en el periodo de 2002 a 2012 y que continuaron con el mismo en cada uno de los años sucesivos, hasta cumplir los cinco años de HT.
2. Investigar las variables demográficas, socioeconómicas y tumorales que pudieran afectar la adhesión al tratamiento.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, en el que se seleccionaron las pacientes mayores de 18 años diagnosticadas y tratadas por CM estadio (E) I-II y III RE/RP positivo en la UDAM del Hospital de Clínicas, durante el periodo de 2002 a 2012.

Definimos *adhesión al tratamiento* como la voluntad de la paciente por seguir efectivamente las indicaciones terapéuticas, por lo que, en consecuencia, recibe el fármaco según la dosis recomendada y con el intervalo de administración indicado. Los estudios que evalúan la adhesión a los tratamientos con fármacos orales están condicionados por lo complejo y difícil que es su valoración. Ni siquiera existe consenso sobre cuál es el mejor método que se debe emplear, pues todos presentan ventajas y desventajas. Se valoró el número de pacientes que iniciaron el tratamiento con HT en el periodo de 2002 a 2012, el tipo de HT iniciada y cuántas pacientes continuaron con el mismo en forma anual hasta cumplir los cinco años de tratamiento. En los casos en que las pacientes abandonaron el tratamiento, se identificaron las posibles causas del abandono. Se investigaron las variables demográficas, laborales (considerando la clase de ocupación de las pacientes) y tumorales que podrían haber influido en la adhesión (o falta de adhesión) al tratamiento. La

recolección de datos se realizó a través del estudio minucioso de historias clínicas y se mantuvo el anonimato de las pacientes. Se utilizó la base de datos Excel, en la que a cada paciente se le adjudicó un número identificador. Se excluyeron las pacientes que no pudieron tomar el medicamento por su propia cuenta (por ejemplo, por demencia). Todos los casos fueron discutidos al momento del diagnóstico con los integrantes del equipo multidisciplinario de la UDAM. Las pacientes con CM localizado fueron tratadas con cirugía conservadora y biopsia del ganglio centinela; se hizo vaciamiento ganglionar axilar cuando ello estaba indicado, o mastectomía radical modificada. Posteriormente se discutió la indicación del tratamiento sistémico adyuvante con poliquimioterapia \pm trastuzumab (si las pacientes eran HER2 positivas). Las pacientes con CM locoregionalmente avanzado o aquellas candidatas a mastectomía por el volumen tumoral, pero que podrían convertirse en candidatas a cirugía conservadora, recibieron tratamiento neoadyuvante. Luego del tratamiento quirúrgico, se discutió la necesidad del tratamiento radiante adyuvante y posteriormente continuaron con HT adyuvante. El seguimiento se realizó con la anamnesis y un examen clínico cada tres meses durante los primeros tres años, cada seis meses durante los siguientes dos años y anualmente, una vez cumplidos los cinco años.

Variables del estudio

Se incluyeron las variables vinculadas a la paciente: edad al diagnóstico, estatus menopáusico, estado civil, ocupación, procedencia (Montevideo o interior del país).

También se incluyeron las variables vinculadas al tumor: tipo y grado histológico; tamaño tumoral patológico; estado de los ganglios linfáticos axilares; estadio de acuerdo con la clasificación TNM; estatus de HER2, RE y RP estudiados mediante inmunohistoquímica.

Por último, fueron incluidas las variables vinculadas al tratamiento: se estudió si la paciente recibió

poliquimioterapia adyuvante o neoadyuvante, tipo de HT adyuvante (TMX frente a IA, ambos en forma secuencial) y los efectos adversos reportados. En los casos en que fue posible, se valoraron las eventuales causas de abandono del tratamiento.

Análisis estadístico

Para valorar la proporción de pacientes que abandonó la HT se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se usó el análisis univariado con prueba de *log-rank* para identificar los factores que podrían influir por sí solos en su interrupción.

Aspectos éticos

El estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas: las Normas del MERCOSUR sobre regulación de los estudios clínicos y la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Es de mencionar que el consentimiento informado de las pacientes ingresadas no fue un criterio de inclusión en el estudio. Esta decisión fue basada en el carácter retrospectivo del estudio y, asimismo, obedeció a que gran parte de las pacientes que no finalizaron el tratamiento, no concurrieron más a la consulta médica pese a que eran (son) invitadas (vía telefónica) a continuar con los controles, cuando dejaban (dejan) de asistir al Servicio de Oncología. La exigencia de contar con el consentimiento informado para ingresar en el estudio habría implicado un sesgo en la selección de las pacientes, lo cual hubiera permitido únicamente ingresar a aquellas que concurrieran en ese momento a la consulta o a las que mantuvieran el mismo número telefónico de contacto inicialmente indicado.

Resultados

Se incluyeron 190 pacientes diagnosticadas de CM precoz RRHH positivas, candidatas a recibir tratamiento con HT adyuvante. La edad mediana fue 61 años (rango 25 a 87 años) y la mayor parte (139 pacientes, 73.2%) eran posmenopáusicas.

En relación con el estado civil, 69 pacientes (36.3%) eran casadas o vivían en pareja. La mayoría (125 pacientes, 65.8%) procedían de Montevideo y eran amas de casa (65 pacientes, 34.2%); el resto de los datos se muestra en el **cuadro I**.

La mayor parte de los tumores fueron carcinomas ductales: 166 casos, 87.3%; con bajo grado histológico (112, 58.9%). La mayoría se encontraban limitados a la mama y a la axila al momento del diagnóstico: 85 pacientes tuvieron tumores T1 y 76 pacientes tumores T2, lo cual representó en conjunto el 84.7% de los tumores. Con respecto a la axila: 109 pacientes fueron N0 y 44 pacientes N1, lo que representó en total el 80.5% de los tumores. La distribución por estadio fue la siguiente: EI, 63 pacientes

(33.2%); EII, 82 pacientes (43.1%); EIII, 39 pacientes (20.6%), y el resto de las pacientes (seis pacientes, 3.1%) fueron portadoras de carcinoma *in situ*, E0. Con respecto al perfil biológico: 106 pacientes (55.8%) fueron RE/RP+ HER2-; 72 pacientes (37.9%) fueron RE/RP+ HER2 desconocido, y 12 pacientes (6.3%) fueron RE/RP+ HER2+ (**cuadro II**).

En cuanto al tratamiento radiante, la mayoría de las pacientes (142, 74.7%) recibieron tratamiento con radioterapia adyuvante. En lo referente al tratamiento sistémico, la mitad (95 pacientes, 50%) recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (**cuadro III**).

Cuadro I Características epidemiológicas y demográficas de las pacientes incluidas en el estudio (n = 190)

Variables	n	%
Estatus menopáusico		
Posmenopáusicas	139	73.1
Premenopáusicas	42	22.1
Perimenopáusicas	9	4.7
Estado civil		
Casada o vive en pareja	69	36.3
Divorciada	17	8.9
Viuda	34	17.8
Soltera	14	7.3
Procedencia		
Montevideo	125	65.7
Interior	48	25.2
Ocupación		
Ama de casa	65	34.2
Jubilada o pensionista	43	22.6
Empleada	28	14.7
Trabajo informal	5	2.6

Cuadro II Características patológicas, estadio y estatus HER 2 (*n* = 190)

VARIABLES	<i>n</i>	%
Tipo histológico		
CDI	166	87.3
CLI	10	5.2
Otros	14	7.3
Grado histológico final		
GHF I	78	41.1
GHF II- III	112	58.9
Tamaño tumoral		
TIS	6	3.1
T1	85	44.7
T2	76	40
T3	12	6.3
T4	11	5.7
Estatus axilar		
NO	109	57.3
N1	44	23.1
N2	26	13.6
N3	11	5.7
Estadio		
0	6	3.1
I	63	33.2
II	82	43.1
III	39	20.6
Estatus HER 2		
HER 2 + (3+/2+ FISH+)	12	6.3
HER 2 - (1 +/ 2+ FISH-)	106	55.7
HER 2 desconocido	72	37.8

Cuadro III Tratamiento adyuvante recibido (*n* = 190)

VARIABLES	<i>n</i>	%
Recibieron RT adyuvante	142	74.7
Recibieron QT adyuvante o neoadyuvante	95	50
Recibieron HT con TMX	110	57.9
Recibieron HT con IA	34	17.8
Recibieron HT con TMX + IA	46	24.2

RT: radioterapia; QT: quimioterapia; HT: hormonoterapia; TMX: tamoxifeno; IA: inhibidores de aromatasa

Todas las pacientes incluidas en el estudio recibieron tratamiento con HT. En la mayoría de los casos el tratamiento planificado fue TMX por cinco años (110 pacientes, 57.9%); en 46 pacientes (24.2%) se planificó el tratamiento secuencial con TMX e IA por cinco años, y en 34 pacientes (17.9%) el tratamiento planificado fue con IA por cinco años.

Once pacientes recayeron bajo el tratamiento con HT instituido, por lo que fue necesario cambiar el mismo.

Del total de las pacientes, 58 pacientes (30.5%) lo abandonaron antes de cumplir los cinco años. Al año de iniciado el tratamiento, 95.3% continuó siendo adherente al mismo; a los dos, tres, cuatro y cinco años, 87.9, 80.6, 76.4 y 69.5% de las pacientes, respectivamente, permanecieron adheridas al tratamiento.

De la totalidad de las pacientes que abandonaron el tratamiento, más de la mitad (37 pacientes, 56.9%) no concurrió a la consulta, por lo que se desconoce la causa de abandono, y ocho pacientes lo abandonaron por intolerancia.

Con el fin de conocer las razones de interrupción del tratamiento con HT, se indagó sobre los efectos adversos que llevaron a la discontinuación del mismo; los más frecuentes para las pacientes que recibieron un IA fueron: artralgias, mialgias y disminución de la masa ósea; mientras que las tuforadas, trombosis y los síntomas ginecológicos (genitorragia, engrosamiento del endometrio), fueron más frecuentes con el TMX.

En 10 de las 144 pacientes a quienes se planteó realizar tratamiento adyuvante con TMX o con IA (6.9%), fue necesario rotar a IA o TMX, respectivamente, por intolerancia.

La adhesión al tratamiento no se asoció con ningún rango etario (pacientes con edad entre 25 y 50 años frente a pacientes entre 50 y 65 años frente a aquellas mayores de 65 años, test de *log-rank*: *p* = 0.687), ni con el estatus menopáusico (pacientes pre o perimenopáusicas frente a postmenopáusicas, test de *log-rank*: *p* = 0.449), ni con vivir en pareja (pacientes casadas o viviendo en pareja frente a divorciadas, viudas o solteras, test de *log-rank*: *p* = 0.221). Se evidenció una tendencia a una mayor adhesión entre las pacientes procedentes de Montevideo frente a las

precedentes del interior del Uruguay y en las pacientes con tumores más avanzados (E0-I frente a EII-III), aunque ello no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos casos (*test de log-rank*: $p = 0.564$ y $p = 0.168$).

Las pacientes que recibieron HT combinada (TMX seguido de IA) tuvieron mayor adherencia al tratamiento que aquellas que recibieron una única droga (TMX o IA) (*test de log-rank*: $p = 0.017$), y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Discusión

El incumplimiento del tratamiento médico farmacológico a largo plazo en las enfermedades crónicas es un problema conocido y presente en diferentes poblaciones.^{16,17} Sin embargo, poco se sabe acerca de la adhesión al tratamiento con HT en CM a nivel internacional.³⁻¹⁰ Esto es un dilema importante para los sistemas de salud y los profesionales, a lo que se debe adicionar el impacto en términos económicos.¹⁸ El TMX ha demostrado ser eficaz en la disminución de las recaídas y la mortalidad. Un metaanálisis publicado en 2011 evidenció que el tratamiento adyuvante con TMX por cinco años disminuye el riesgo de recaída y muerte por CM.¹ Además, se sabe que el tratamiento por dicho lapso es superior a uno de menor duración, lo que enfatiza la importancia de realizarlo durante ese tiempo y no menos.¹⁹ Se ha demostrado un beneficio adicional en las pacientes posmenopáusicas con la incorporación de los IA, ya sea como tratamiento inicial o después de un periodo de uso de TMX.²⁰ La mala adhesión y la interrupción precoz del tratamiento con HT se asocian a una mayor tasa de recaída y de mortalidad.^{5,9,21} Es importante recordar que la adhesión al tratamiento es el factor modificable más importante que impacta en sus resultados. Para mejorar la calidad de la asistencia a las usuarias y brindar la mejor atención posible, es esencial evaluar los resultados en la práctica clínica habitual. De ahí la importancia que asignamos al presente estudio.

Diversos estudios conducidos en los Estados Unidos revelaron que entre el 70 y el 80% de las pacientes tratadas con IA continuaban recibiendo dicho tratamiento después de un año de iniciado.^{7,10} Otro estudio conducido por Kimmick *et al.*, en Carolina del Norte, demostró que el 60% de las pacientes continuó cumpliendo el tratamiento con TMX luego de un año de haberlo comenzado.⁸ Empero, en nuestro estudio estas cifras fueron algo superiores, ya que el 95.3% de las pacientes continuaban recibéndolo un año después de su inicio.

A los tres años de iniciado el tratamiento con HT, el 80.6% de las pacientes incluidas continuaban con él. Estos datos son similares o incluso mejores respecto a los reportados en estudios internacionales. Así, en Suecia, una publicación académica reportaba en 2012 que 69% de las pacientes continuaban cumpliendo el tratamiento a los tres años de comenzado,²² y en otro estudio conducido por Partridge *et al.*, en los Estados Unidos, se consignó que entre el 50 y el 68% de las pacientes continuaban recibiendo tratamiento con HT luego de tres años de haberlo iniciado.⁷

Por su parte, en un estudio irlandés conducido por Barron *et al.*, se informó que el 74% de las pacientes eran adherentes al tratamiento con TMX a los 3.5 años de comenzado.⁴ En nuestro estudio hemos podido constatar que a los cuatro años 76.4% continuaron recibiendo el tratamiento. Otro caso de estudio publicado en 2010, conducido en California, evidenció que el 49% de las mujeres diagnosticadas con CM seguían recibiendo tratamiento a los 4.5 años de haberlo iniciado,⁹ mientras que en nuestro estudio, a los cinco años, 69.5% de las pacientes permanecieron adherentes al mismo.

En una revisión realizada por Murphy *et al.*, se evidencia que la HT se interrumpió precozmente en un porcentaje entre 23 y 28% en las pacientes incluidas en estudios clínicos, y entre el 30 y el 50% en las pacientes en la práctica clínica habitual.¹¹

Si bien en múltiples estudios se constató que existía una relación entre la adhesión al tratamiento y la edad, en los que esta última fue menor entre las pacientes jóvenes (menores de 45 años) y entre las de mayor edad (mayores de 65 años),^{3-5,7,9,10} en nuestros resultados no se evidenció una asociación entre la edad y la magnitud de la adhesión al tratamiento. Asimismo, existen diversos estudios que evidencian que las pacientes que viven en pareja tienen un mayor apego al tratamiento,^{9,23} aunque también los hay que reflejan lo contrario.⁸ En el presente estudio no se demostró diferencia significativa en la adhesión al tratamiento entre quienes vivían en pareja frente a aquellas divorciadas, viudas o solteras, ni entre las pacientes procedentes de Montevideo frente a las procedentes del interior del país. Esto podría indicar que no existen diferencias culturales entre uno y otro medio, ni dificultad en el acceso a los medios de transporte.²³ Si bien se ha reportado una asociación significativa entre la adhesión y el estadio tumoral, y aquella es mayor en pacientes con tumores más avanzados,²⁴ en nuestro estudio no se evidenció dicha relación.

A diferencia de lo reportado en otros estudios,²³ la adhesión al tratamiento fue mayor para las pacientes que cambiaron de estrategia y menor para las que recibieron un único fármaco.

Aunque el tratamiento con HT con base en IA y TMX en la mayoría de los casos es bien tolerado, los efectos adversos asociados a estos fármacos (tuforadas, trombosis, alteraciones visuales, genitorragia, pérdida de la masa ósea, artralgias, mialgias, alteraciones del sueño, depresión, entre otros) constituyen, según es conocido, motivos que influyen en la discontinuación del tratamiento, por lo que resulta razonable que el cambio de fármaco se asocie a una mayor adhesión.

En cuanto a los efectos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, se identifica que las artralgias, mialgias y la disminución de la masa ósea fueron los más frecuentes para las pacientes tratadas con IA; mientras que las tuforadas, la trombosis y los síntomas de la esfera ginecológica (genitorragia, engrosamiento del endometrio) lo fueron para las pacientes que recibieron TMX, y esto concuerda con lo reportado en la literatura.²⁴ Sin embargo, debemos destacar que los efectos adversos no constituyeron la principal causa de discontinuación del tratamiento, lo que podría estar reflejando el adecuado manejo de tales efectos, incluido el hecho de que se optó por rotar de tratamiento cuando no fue posible controlarlos.

Nuestros resultados muestran claramente que la adhesión al tratamiento con HT es subóptima entre las pacientes diagnosticadas de CM precoz asistidas en la UDAM del Hospital de Clínicas, esto a pesar de que dicho tratamiento es brindado sin costo, fácil de administrar y generalmente bien tolerado. Sin perjuicio de ello, corresponde consignar que nuestros resultados son similares e incluso superiores a los reportados en diversos estudios internacionales, como se dijo con anterioridad.

Este estudio enfatiza en la necesidad de desarrollar intervenciones, a fin de mejorar la tasa de cumplimiento. Algunas de ellas son muy sencillas, pero no por eso menos importantes. Destacan entre ellas las llamadas telefónicas a las pacientes o los mensajes de texto recordatorios, en los que se preste especial atención a los casos en que dejan de asistir a la consulta o demoran excesivamente en hacerlo.

Si bien nuestro estudio no reveló correlaciones significativas con factores específicos que se esperaba que influyeran en la adherencia (edad, estado civil, extensión lesional), esto es probablemente debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra, que no permite alcanzar conclusiones suficientemente firmes.

Un factor importante que influye en la adhesión al tratamiento es la seriedad y el compromiso que la paciente asume con el mismo, además del entendimiento de su enfermedad.²⁵ Para conocer el verdadero peso que estos motivos tienen en la adhesión al tratamiento e incrementarla, en un futuro pensamos desarrollar un estudio prospectivo que investigue el impacto de una intervención donde se brinde información oral o escrita lo más completa posible a las pacientes sobre su enfermedad, así como sobre la importancia de finalizar los cinco años del tratamiento.

Desafortunadamente, por carecer de datos lo suficientemente válidos (o susceptibles de determinación apropiada), las características propiamente económicas no fueron indagadas en nuestro estudio y otro tanto ocurrió con las relacionadas con el nivel educativo, por lo que estos aspectos quedaron pendientes para un futuro.

Las fortalezas del presente estudio incluyen el diseño basado en la población que abarca todas las pacientes asistidas en la UDAM del Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas, es decir que se encuentran representadas las pacientes tratadas en la práctica clínica habitual. Por otra parte, el estudio toma en cuenta un número significativo de pacientes y un extenso periodo de seguimiento.

La principal debilidad de este estudio radica en la imposibilidad de acceder a los datos de las pacientes que dejaron de concurrir a la consulta. Otra flaqueza podría derivar de que los datos fueron obtenidos de las historias clínicas, por lo que no fue posible determinar si las pacientes realmente tomaron el medicamento. No obstante, consideramos poco probable que las pacientes hayan continuado concurriendo a la consulta, solicitando las recetas y retirando el fármaco si finalmente no iban a utilizarlo. Nuestros resultados fueron similares e incluso superiores a los evidenciados en diversos estudios clínicos. Sin embargo, el uso del tratamiento con

HT adyuvante se redujo un 30.5% en cinco años, a pesar de su comprobado beneficio en SVLE y SVG, de ser un tratamiento bien tolerado y del carácter gratuito de su prestación.

Por último, debemos hacer énfasis en la necesidad de que el oncólogo médico inculque en la paciente de manera apropiada, y si fuera preciso insistiendo sobre el punto, la conciencia acerca de las consecuencias que puede aparejar el incumplimiento del tratamiento. Esa acción implica el asesoramiento adecuado sobre la forma correcta de realizar el tratamiento, entre otros aspectos, en lo relativo a los intervalos en que debe ingerir los medicamentos, puesto que todo esto se correlaciona, como es natural, con los mejores resultados posibles. Estimamos que en el futuro próximo deberán diseñarse estudios que permitan identificar a las pacientes que presenten factores de riesgo para la no adhesión y realizarse intervenciones oportunas para mantener y mejorar la misma.

Conclusión

Nuestro estudio evaluó la adhesión al tratamiento con HT en pacientes diagnosticadas con CM precoz asistidas en la UDAM del Hospital de Clínicas, es decir tratadas en la vida real. Los resultados fueron similares e incluso superiores a los evidenciados en múltiples estudios clínicos. Sin embargo, el uso del tratamiento con HT adyuvante se redujo un 30.5% en cinco años, a pesar de su comprobado beneficio en SVLE y SVG, de ser un tratamiento bien tolerado y de que es brindado por el sistema de salud en forma gratuita. Debemos investigar más a fondo los motivos que llevan a la interrupción del tratamiento e identificar a las pacientes con riesgo de abandonarlo, a fin de optimizar su adhesión por un lado y, por el otro, ahondar en los esfuerzos para mejorar su cumplimiento. Se considera de particular importancia brindar la explicación más precisa posible a las pacientes, a fin de que puedan valorar los beneficios indudables que derivan de su adhesión al tratamiento, más allá de los efectos adversos, los cuales son en todo caso menores a los resultados positivos que pueden alcanzar. Esa necesidad resulta más patente en aquellos grupos de pacientes que presentan mayor renuencia (según hemos visto) a la continuación regular del tratamiento. Se espera con el presente estudio aguzar la conciencia sobre la importancia de indagar en la adhesión a la HT en la práctica clínica habitual, con lo cual se logrará, de ese modo, mejorar la calidad de la asistencia y el impacto en la sobrevida.

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que estuviera relacionado con este artículo.

Referencias

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
2. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: A literature review. *Clin Ther*. 1984; 6(5):592-9.
3. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Non adherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):602-6.
4. Barron TI, Connolly R, Bennett K, Feely J, Kennedy MJ. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer*. 2007;109(5):832-9.
5. McCowan C, Shearer J, Donnan PT, Dewar JA, Crilly M, Thompson AM, et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(11): 1763-8.
6. Owusu C, Buist DS, Field TS, Lash TL, Thwin SS, Geiger AM, et al. Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:549-55.
7. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):556-62.
8. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, Bhosle M, Hwang W, Balkrishnan R. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3445-51.
9. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershbaum A, Tsai WY, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120-8.
10. Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):191-200.
11. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):459-78.
12. Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, Thompson AM, McGowan C. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer*. 2013;108(7):1515-24.
13. Friese C, Pini T, Li Y, Abrahame P, Graff J, Hamilton A, et al. Adjuvant endocrine therapy initiation and persistence in a diverse sample of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(3):931-9.
14. Kimmick G, Edmond S, Bosworth H, Peppercorn J, Marcom P, Blackwell K, et al. Medication taking behaviors among breast cancer patients on adjuvant endocrine therapy. *Breast*. 2015;24(5):630-4.
15. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Basel, Switzerland: World Health Organization; 2003.
16. Simpson SH, Eurich DT, MajumK SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15.
17. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1493-501.
18. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, et al. 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):481-96.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365 (9472):1687-717.
20. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-18.
21. Dezentje VO, van Blijderveen NJ, Gelderblom H, Putter H, van Herk-Sukel MP, Casparie MK, et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2423-9.
22. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):681-9.
23. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Fornander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133(1):367-73.
24. Robinson B, Dijkstra B, Davey V, Tomlinson S, Frampton C. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Christchurch Women with Early Breast Cancer. *Clin Oncol*. 2018;30(1):e9-15.
25. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2): CD000011.

Cómo citar este artículo: Camejo-Martínez N, Castillo-Leska C, Artagaveytia-Cóppola NA, Hernández-Ibero AL, Amarillo-Hernández DL, Apud-Yumati PS *et al.* Adhesión a la hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57(6):357-63.