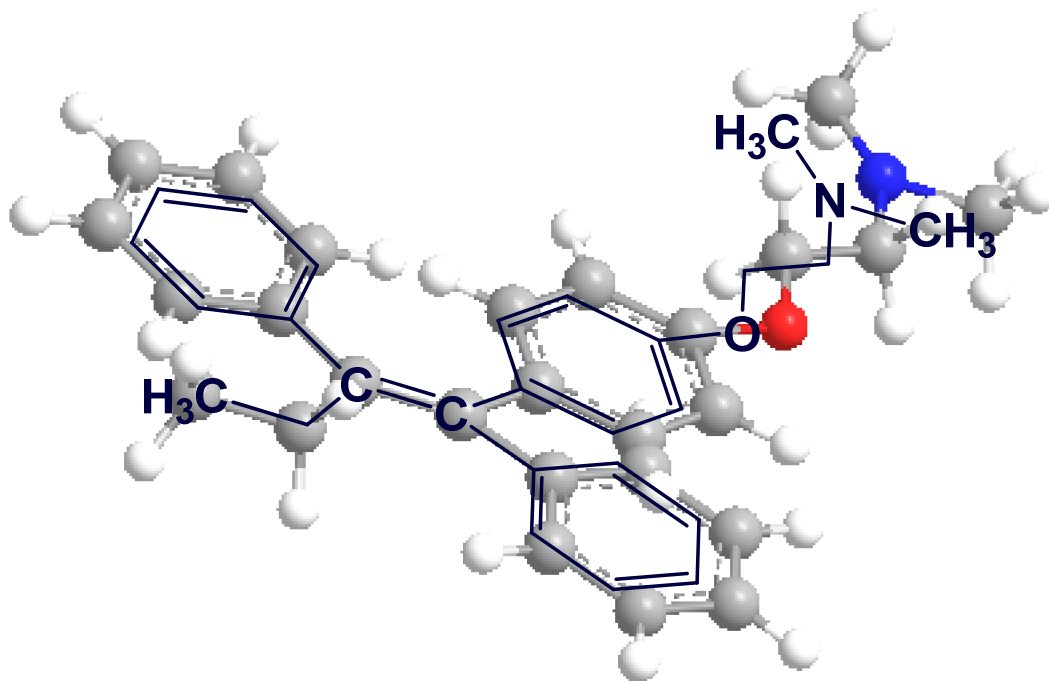


NOVEDADES ACERCA DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO



Tamoxifeno es un fármaco antagonista estrogénico que estimula la producción y secreción de factores proteicos que activan la [apoptosis](#) de las células tumorales del [adenocarcinoma mamario](#). Desde un punto de vista clínico, disminuye la mortalidad asociada al cáncer de mama. Un reciente estudio sugiere que la duración de los tratamientos debería prolongarse el doble de tiempo de lo que ha sido práctica habitual durante los últimos quince años.

De sólo se administra el fármaco durante un quinquenio. Sin embargo, el estudio que se acaba de publicar indica que si *Tamoxifeno* se administra durante un decenio la probabilidad de recidiva del cáncer o la muerte asociada al mismo se reducen de manera sustancial.

El trabajo, [publicado en la revista médica británica *The Lancet*](#) se ha presentado en el [San Antonio Breast Cancer Symposium](#), en Texas, Estados Unidos.

Según algunos especialistas no involucrados directamente en el estudio presentado, el mayor impacto del hallazgo se centraría en mujeres premenopáusicas, en quienes la incidencia del cáncer de mama representa entre la cuarta y quinta parte del total de adenocarcinomas mamarios.

En cambio, las mujeres post-menopáusicas suelen tomar otros fármacos distintos del *Tamoxifeno*. Se plantea ahora si los tratamientos con estos medicamentos (“[inhibidores de la aromatasa](#)”) deberían prolongarse en el tiempo a semejanza de lo observado con *Tamoxifeno*.

Estos resultados (con *Tamoxifeno*) confirman lo que era ya una opinión relativamente extendida entre muchos especialistas, cual era que el tratamiento quinquenal resultaba demasiado limitado en el tiempo.

El Dr. [Eric Winer](#), responsable de la división de cánceres femeninos del [Dana-Farber Cancer Institute](#), en *Boston, Massachusetts*, Estados Unidos, opina que incluso aquellas mujeres que dejaron de tomar el fármaco hace algún tiempo (al haber completado su periodo de tratamiento quinquenal) deberían considerar la posibilidad de reanudarlo durante otro lustro, hasta completar el decenio de tratamiento.

Tamoxifeno bloquea el receptor estrogénico (ver información sobre mecanismo de acción en este mismo artículo), impidiendo la acción estimulante de los estrógenos en los cánceres estrógeno-positivos, que representan aproximadamente el 65% de todos los adenocarcinomas mamarios en mujeres pre-menopáusicas. Algunos estudios con un limitado número de pacientes realizados a comienzos de la década de 1990 sugerían que no se lograba beneficio adicional si se mantenía el tratamiento con *Tamoxifeno* más allá de cinco años. Y en base a estos ensayos se estableció en un lustro la duración máxima de los tratamientos.

Solo en Estados Unidos se diagnostican cada año alrededor de 227.000 nuevos casos de cáncer de mama, 30.000 de ellos en mujeres pre-menopáusicas con estrógeno-receptor positivo; candidatas por lo tanto al tratamiento con *Tamoxifeno*. En [España la prevalencia es de 5 casos por 10.000 habitantes \(algo más elevado en Cataluña\)](#). Las mujeres post-menopáusicas también son tratadas con *Tamoxifeno* cuando no toleran los “inhibidores de la aromatasas” que se consideran el tratamiento de elección en ese grupo de edad.

El [estudio publicado en The Lancet](#), conocido con el acrónimo *ATLAS* (acrónimo de *Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter trial*), incluyó a casi 7.000 mujeres de 36 países con cáncer de mama estrógeno-positivo que habían sido tratadas durante cinco años con *Tamoxifeno*. Una vez terminado el ciclo de tratamiento quinquenal, la mitad continuaron tomando *Tamoxifeno* durante otros cinco años, mientras la otra mitad interrumpió el tratamiento.

En el primer grupo (aquel que prolongó su tratamiento quinquenal hasta completar un decenio), un 21,4% tuvo recurrencia del cáncer en los diez años subsiguientes a la finalización del primer ciclo de tratamiento (cinco años) o, dicho de otra manera, en un periodo de tiempo entre 5 años y 14 años tras el diagnóstico. El porcentaje de recurrencia entre las mujeres que tomaron *Tamoxifeno* solo durante cinco años fue del 25,1%.

Esta diferencia porcentual fue similar cuando se consideró la mortalidad por cáncer de mama: 12,2% en el grupo tratado durante 10 años *versus* 15% en el grupo que fue tratado con la que, hasta ahora, se considera el tratamiento estándar.

No se observaron diferencias en los índices de mortalidad por cáncer de mama, ni de recurrencia del mismo entre los dos grupos (tratadas y no tratadas con *Tamoxifeno*) durante los cinco años que siguieron al primer lustro de tratamiento. Esto sugiere que *Tamoxifeno* tiene un efecto remanente que se prolonga mucho más allá de la duración del tratamiento farmacológico. Ver bajo epígrafe Farmacocinética al final del artículo.

Es un asunto delicado decidir si las diferencias porcentuales observadas (tanto en recurrencia del tumor como en índices de mortalidad por esta causa) justifican modificar el protocolo de tratamiento.

En opinión del Dr. [Paul Edward Goss](#), director de investigación del cáncer de mama en el [Massachusetts General Hospital](#): “el efecto del tratamiento es real pero modesto”.

La decisión tiene trascendencia porque *Tamoxifeno* tiene efectos adversos, incluyendo [riesgo de cáncer de endometrio](#), [tromboembolismo venoso](#), y otros varios, algunos menos importantes, como sofocos. En el ensayo clínico comentado (*ATLAS*), alrededor del 40% de las mujeres del grupo de estudio que fue adscrito a continuar tratamiento hasta completar los 10 años, interrumpió el tratamiento por efectos secundarios de índole diversa.

Un análisis más pormenorizado determinó que alrededor del 3,1% del grupo asignado al tratamiento durante diez años desarrolló adenocarcinoma de endometrio, *versus* 1,6% del grupo control (que fueron tratadas con *Tamoxifeno* solo durante cinco años). La diferencia fue mucho menor cuando se consideró otro grave efecto adverso, el embolismo pulmonar: 0,6% en el grupo tratado diez años, *vs*, 0,4% en el grupo control (tratado solo durante cinco años).

Según [Trevor J. Powles](#), del [Cancer Center London](#), en un comentario publicado en la misma revista ([The Lancet](#)) “los beneficios (de prolongar el tratamiento) superan los riesgos potenciales”.

La relación de las pacientes con el tratamiento con *Tamoxifeno* es ambivalente: algunas desean interrumpir el tratamiento cuanto antes, mientras otras solicitan prolongarlo. Algunas prefieren tomar [antidepresivos “inhibidores de la recaptación de serotonina” para controlar la sudoración y los sofocos](#), efectos molestos desde un punto de vista estético.

Las implicaciones económicas de prolongar el tratamiento son mínimas, dado que existen versiones genéricas del mismo a un coste inferior a 150 euros al año.

Todavía no resuelta la cuestión acerca de si se debe recomendar prolongar el tratamiento más allá de cinco años, la cuestión que se plantea es: ¿y si una duración mayor del tratamiento fuese aún más beneficiosa?.

Pero la cuestión más trascendente es otra: ¿cómo interpretar los resultados en mujeres que eran pre-menopáusicas cuando se les instauró tratamiento, pero que llegaron al climaterio, bien por la edad o como consecuencia de la

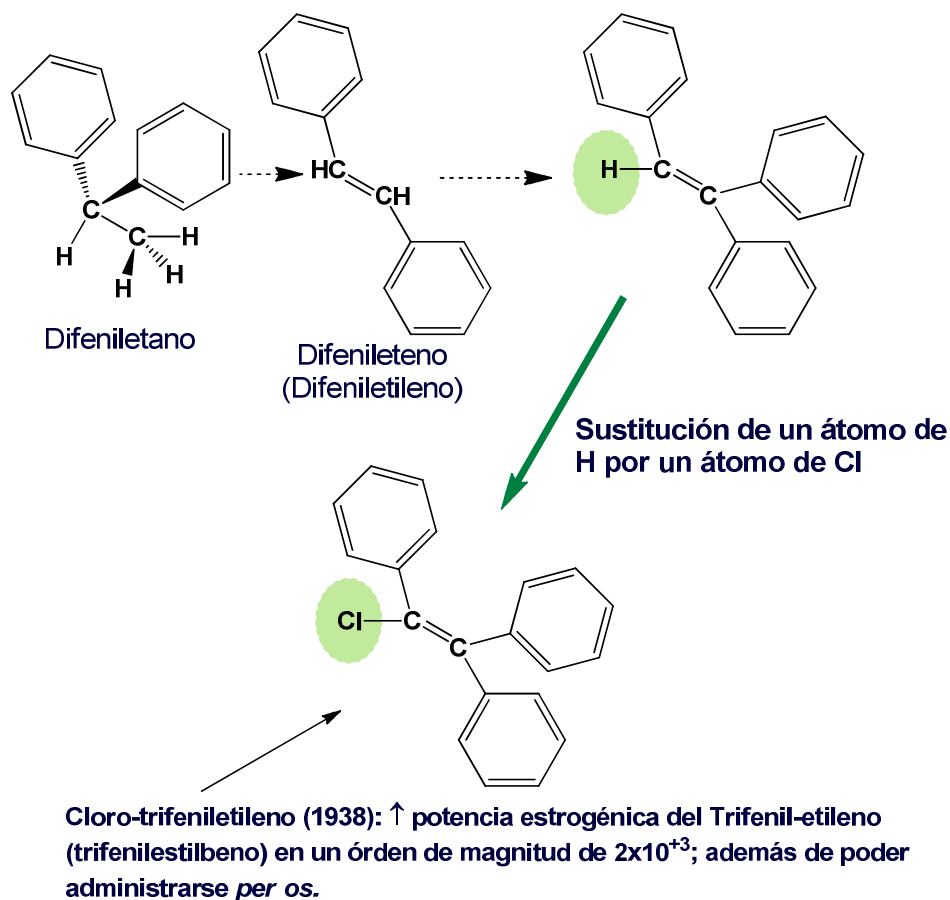
quimioterapia?. Las mujeres post-menopáusicas suelen ser tratadas con “inhibidores de la aromatasas”, tales como [Anastrozol](#), [Letrozol](#) o [Exemestano](#), fármacos más efectivos para prevenir la recurrencia del cáncer de mama en este grupo de edad. Los “inhibidores de la aromatasas” son ineficaces en mujeres pre-menopáusicas.

Algunos expertos han querido ver en el estudio *ATLAS* una directriz a seguir en cualquier terapia de tipo endocrina, extrapolando que prolongar el tratamiento de los “inhibidores de la aromatasas” hasta un decenio resultaría beneficioso en relación con la duración del tratamiento considerada hoy máxima, esto es, cinco años. Otros expertos no comparten esta opinión. Se confía en poder dar respuesta a esta cuestión dentro de dos años cuando se presenten los resultados de los estudios actualmente en curso con los “inhibidores de la aromatasas”.

El estudio *ATLAS* fue financiado por varias organizaciones, incluyendo [United States Army](#), [British Government](#) y [AstraZeneca](#) (que fabrica el *Tamoxifeno* original, [Nolvadex](#)®).

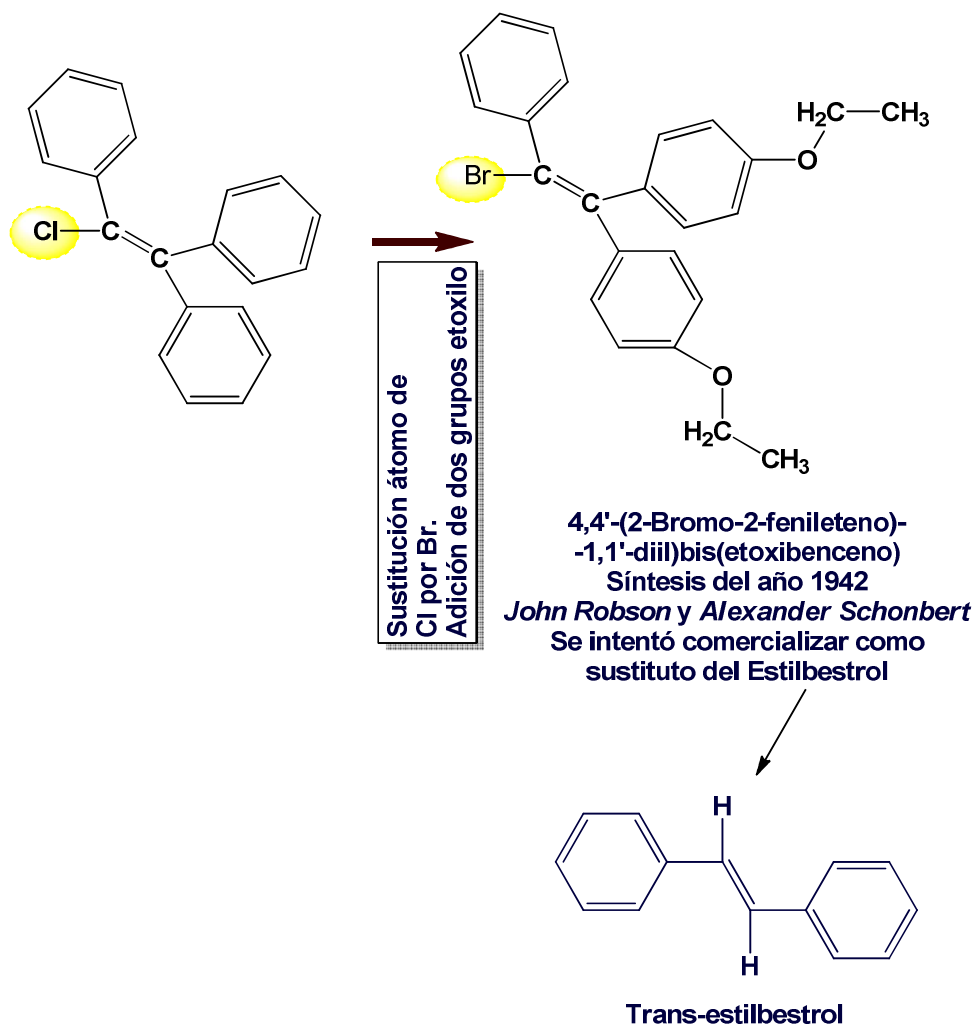
Historia del descubrimiento del Tamoxifeno.

Charles Dodds y *Colin Leslie Hewett* descubrieron la actividad estrogénica del *difeniletano* y del *difenilestilbeno* (1,2-difeniletano).



Partiendo de este hallazgo, *John Robson* y *Alexander Schonberg*, ambos adscritos en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Edimburgo, Escocia, demostraron que el *trifeniletileno* tenía débil actividad estrogénica (aproximadamente cuatro órdenes de magnitud inferior, esto es, 10^{-4} veces la de la estrona. No obstante su baja actividad, su interés residía en que administrada *per os*, resultaba tan eficaz como administrada por inyección; y además, su efecto estrogénico se mantenía durante una semana aproximadamente. Estos descubrimientos se publicaron en el año 1937. Al año siguiente (1938), investigadores de la Universidad de Edimburgo demostraron que la sustitución del único átomo de hidrógeno del *trifeniletileno* por un átomo de cloro, aumentaba la potencia estrogénica casi dos mil veces (2×10^3).

Robson y *Schonberg* sintetizaron multitud de análogos; hasta que en el año 1942 presentaron un *trifeniletileno*, con dos sustituyentes *etoxilo* en dos de los bencenos y un átomo de bromo en lugar del único átomo de hidrógeno unido a la estructura *etilénica*. Trataron de promocionar esta molécula como un sustituto de *estilbestrol* (Consultar: *Robson J.M., Schonberg A. A new synthetic oestrogen with prolonged action when given orally. Nature 1942; 150: 22-23*).

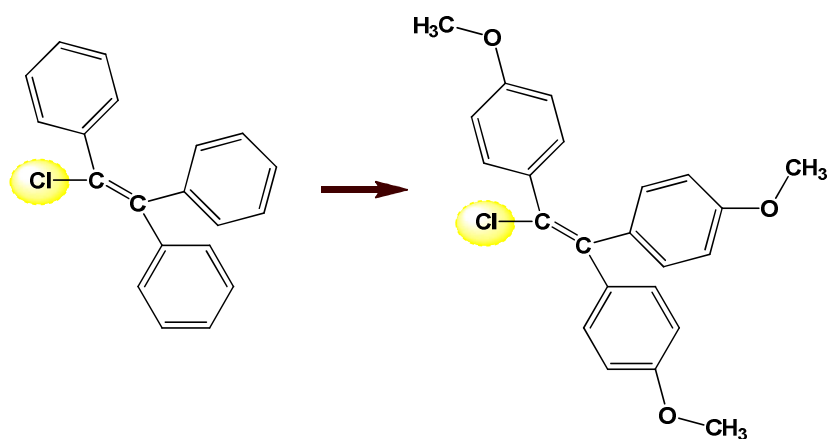


John Davis y su equipo, trabajando para la industria químico-farmacéutica *ICI* (*Imperial Chemistry Industries*), hoy englobada en la multinacional *AstraZeneca*,

inspirándose en los trabajos de sus colegas de la Universidad de Edimburgo, siguieron una línea de investigación que les condujo a sintetizar un derivado del *trifeniletileno* donde el hidrógeno *etilénico* se sustituía por un átomo de cloro; y cada estructura bencénica contenía un grupo *metoxilo*. *ICI Pharma* patentó esta molécula con el nombre de *Clorotrianiseno* (Br. Pat. 1994; 561508 [ICI]).

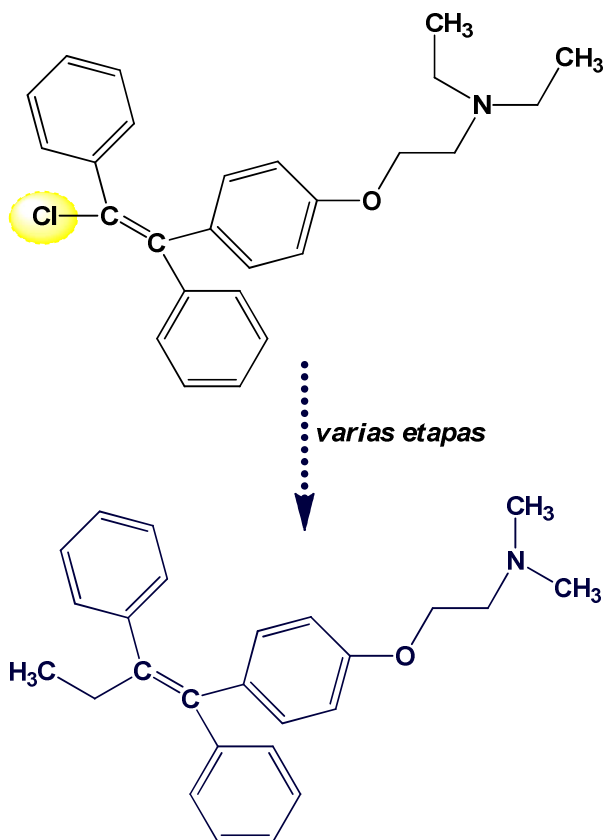
Clorotrianiseno mostraba ser muy liposoluble, acumulándose en el tejido adiposo, de donde se liberaba muy lentamente. De ahí, que su duración de acción fuese muy prolongada.

Aun cuando *Clorotrianiseno* tiene débil actividad estrogénica, anula la capacidad del estradiol (la hormona natural) para hipertrofiar la pituitaria (hipófisis) en ratas. Esta observación condujo a proponer que el *Clorotrianiseno* bloqueaba los receptores estrogénicos en el hipotálamo. Este proceso interfería con el mecanismo de retroalimentación dando lugar a una hipertrofia ovárica.



4,4',4''-(2-Cloroeteno-1,1,2-triil)tris(metoxibenceno
Clorotrianiseno
John Davis (ICI Pharma- hoy día
AstraZeneca)
Muy liposoluble (duración de acción
muy prolongada)
Bloqueante del receptor estrogénico,
pero con mínima acción estrogénica
inicial

De hecho, *Clorotrianiseno* se comporta con antagonista estrogénico “impuro”, pues tiene actividad estrogénica residual, pero bloquea el acceso al receptor de las verdaderas y poderosas hormonas estrogénicas fisiológicas.



TAMOXIFENO (NOLVADEX®)
(Z)-2-(4-(1,2-difenilbut-1-en-1-il)feniloxi)-N,N-dimetiletanamida

usaba este método de estimulación ovárica eran relativamente comunes los casos de nacimientos múltiples.

Uno de los análogos del *Clomifeno* que se sintetizaron fue *Tamoxifeno* (*Dora Richardson*, en *ICI Pharmaceutical Division*, 1962 [*Bedford G.R., Richardson D.N.* Preparation and identification of *cis* and *trans* isomers of a substituted triaryethylene. *Nature*, 1966; **212**: 733-4]).

Tamoxifeno tiene dos isómeros ópticos: *cis* y *trans*. Gran parte de la actividad estrogénica era achacable al isómero *cis* (trabajos de *Michael Harper* y *Arthur Walpole*). En la fórmula de *Tamoxifeno* que acompaña al texto se representa el isómero *cis* (en este caso los dos sustituyentes más voluminosos se hallan en el mismo lado del doble enlace). La investigación detallada de la molécula reveló que su actividad estrogénica era mínima, pero bloqueaba de modo efectivo el receptor impidiendo interactuar con él a los estrógenos fisiológicos, actuando en consecuencia como un antiestrógeno.

La actividad antiestrogénica del *Tamoxifeno* mostró ser útil en el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama estrógeno-positivo. La primera demostración de su eficacia antitumoral en el adenocarcinoma mamario se llevó a cabo en el año 1971 en el *Christie Hospital and Holt Radium Institute*, de *Manchester*, Gran Bretaña (*Cole M.P., Jones C.T.A., Todd I.D.* A new antiestrogenic agent in late breast cancer. An Early appraisal of ICI 46,474. *Br. J. Cancer*, 1971; **25**: 270-5). En base a los resultados de este estudio, fue autorizado en Gran Bretaña en el año

La síntesis de diversas variantes moleculares del *Clorotrianiseno* condujo al *Clomifeno*, una mezcla equimolar de dos isómeros. *Clomifeno* (US Pat. 1959; 2914563 [Merrell]), mostró más actividad antiestrogénica. El bloqueo de los receptores estrogénicos de la glándula pituitaria (hipofisaria) interrumpe el mecanismo de *feed-back* [hipotálamo → hipófisis → gónadas → hipotálamo]. La primera consecuencia era la hipertrofia ovárica.

La primera aplicación terapéutica del *Clomifeno* fue la estimulación ovárica en mujeres con dificultades de ovulación. Sin embargo, cuando se

1973 para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama hormonal-positivo. Hoy día se considera adecuado en mujeres pre-menopáusicas (que todavía segregan activamente estrógenos) y que sean tumores estrógeno-positivos.

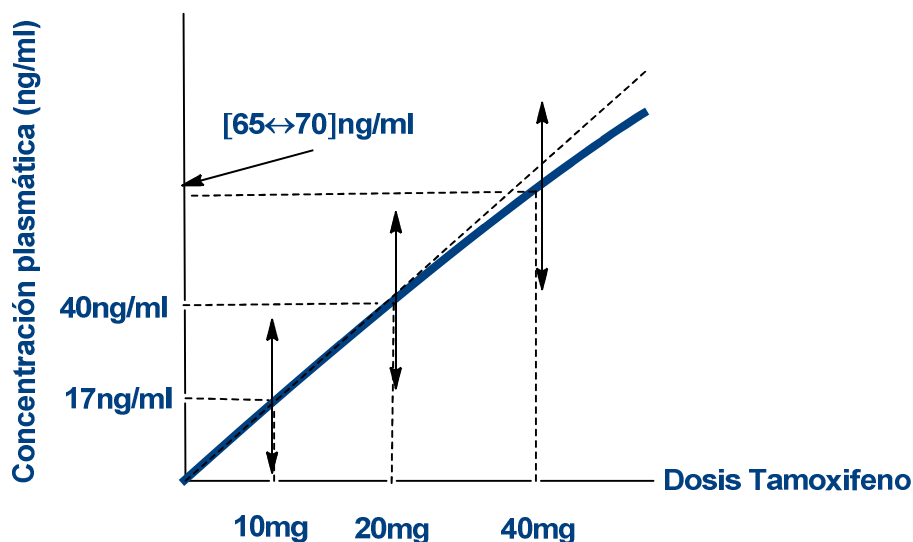
Farmacocinética del Tamoxifeno

Absorción

Tamoxifeno se formula como sal del ácido cítrico (Citrato de Tamoxifeno).

Tras la administración *per os*, Tamoxifeno se absorbe durante un rango temporal de entre 3 horas y 6 horas.

La biodisponibilidad es difícil de determinar porque experimenta una importante recirculación entero-hepática.



Relación concentraciones plasmáticas siguiendo una dosis única en voluntarios sanos. La relación es lineal a dosis bajas y medias, existiendo una gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas para una determinada dosis.

Siguiendo una dosis única de Tamoxifeno, la concentración del principal metabolito (N-desmetil-tamoxifeno) se halla entre el 15% y el 50% de la concentración del Tamoxifeno.

Durante el tratamiento crónico, una vez alcanzado el estado de equilibrio (*steady-state*), la relación de concentraciones N-desmetil-tamoxifeno vs Tamoxifeno se halla entre 1 y 2.

Distribución

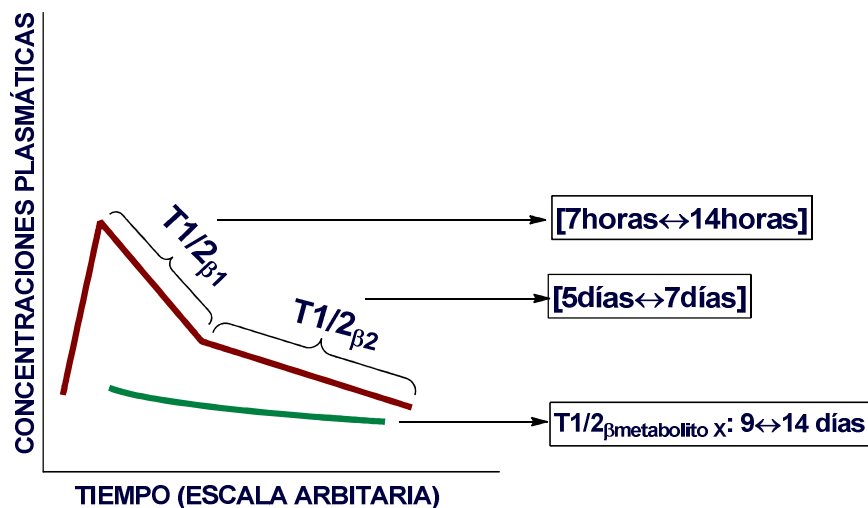
Algunos aspectos a tener en cuenta por lo que afecta a la distribución tisular de Tamoxifeno son los siguientes:

- 1°. Tamoxifeno se acumula en el útero, en especial en el endometrio, en relación a las concentraciones en suero (estudio llevado a cabo siguiendo la administración de dosis únicas a mujeres voluntarias sanas).
- 2°. Los metabolitos del Tamoxifeno tienden a acumularse en la bilis (estudios en animales de experimentación).
- 3°. Las concentraciones de Tamoxifeno y sus metabolitos en el citosol de las células del tejido tumoral mamario son del mismo orden que las concentraciones en suero. La variabilidad interindividual de las concentraciones intracelulares es mayor que las correspondientes concentraciones en suero.

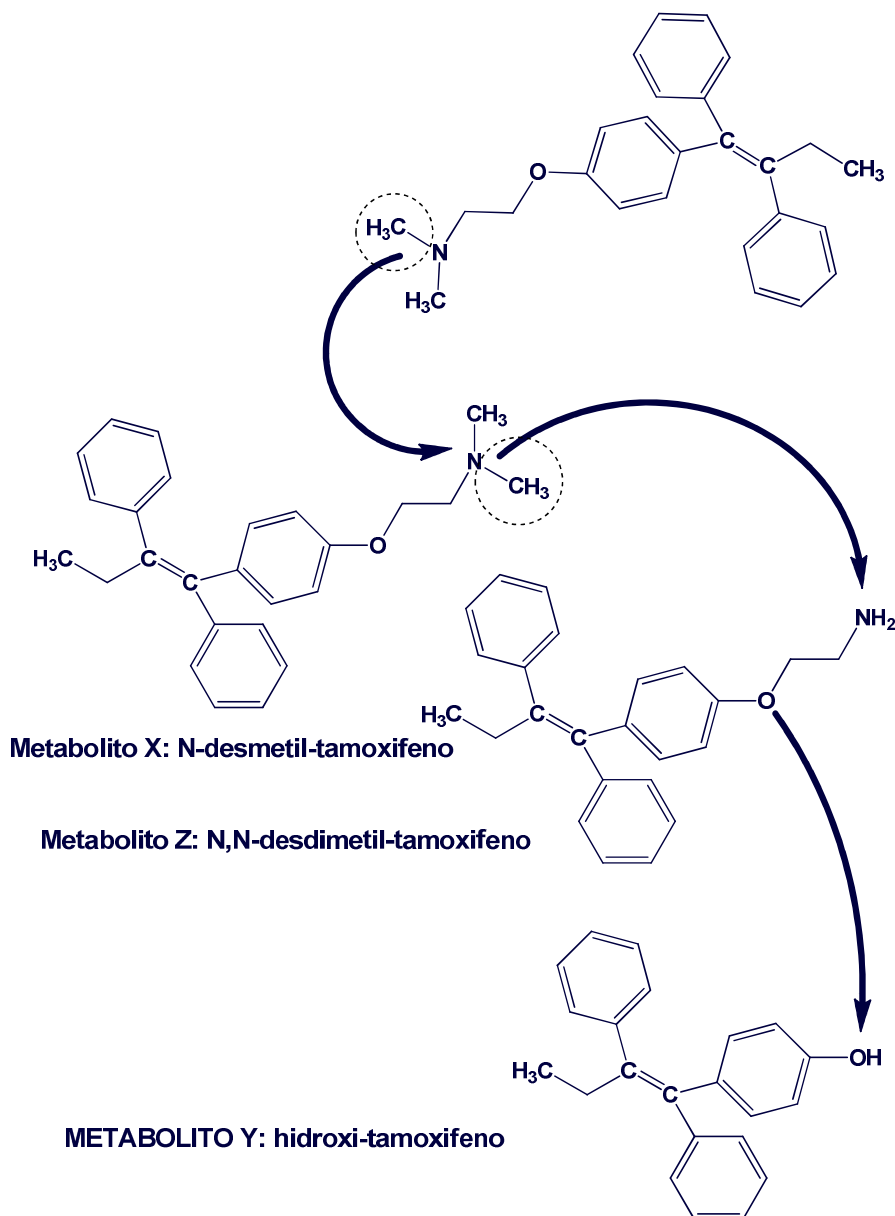
Eliminación

La cinética de eliminación es bifásica: una $T_{1/2\beta 1}$ en el rango [7horas↔14horas]; y una $T_{1/2\beta 2}$ en el rango [5días↔7días].

La vida plasmática media del principal metabolito (N-Desmetil-tamoxifeno) se halla en el rango [9días↔14días].



El metabolismo del Tamoxifeno es complejo. Conforme las técnicas analíticas han ido siendo más sofisticadas, se ha podido delimitar la biodisponibilidad del medicamento en el organismo.



Si bien la ruta esquematizada es la más habitual, también se han detectado, bien es verdad que en mínimas cantidades, derivados hidroxilados en posición “para” de los anillos bencénicos (metabolitos E).

Se conoce que el efecto antitumoral (basado en sus acciones antiestrogénicas) son el resultado, complejo y mal conocido, del conjunto de medicamento original (Tamoxifeno) y sus diferentes metabolitos.

Tras una dosis de Tamoxifeno, las concentraciones de sus metabolitos en relación a la concentración del fármaco sin modificar son las siguientes:

- 1) Metabolito X: [50% ↔ 100%]
- 2) Metabolito Z: [20% ↔ 40%]
- 3) Metabolito Y: [5% ↔ 25%]
- 4) Metabolito E: <5%

El destino del Tamoxifeno administrado *per os*, es excretarse en heces. Siguiendo a la administración de una dosis única de 20mg, hasta el 65% de Tamoxifeno y sus metabolitos conjugados con ácido glucurónico (esto es, glucurónidos) fueron detectados en heces durante un periodo de tiempo de dos semanas (estudios con Tamoxifeno radioetiquetado).

Sin embargo, cuando se consideran Tamoxifeno y metabolitos no-conjugados, la cantidad total recogida en heces se estima en aproximadamente un 30% (estudios con Tamoxifeno radioetiquetado).

La importante excreción fecal es consecuencia, al menos en parte, por la importante recirculación entero-hepática del medicamento (estudios experimentales en animales).

Tanto Tamoxifeno como sus principales metabolitos se han detectado en orina, pero en cantidades mínimas, en el límite de sensibilidad de las técnicas utilizadas.

Zaragoza, 11 de diciembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes
C/Florentino Ballesteros, 11
50002 Zaragoza
Teléfono: 976414025
