



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : **Guadalupe Peláez Tejeda**

Matrícula : **2142032408** Licenciatura : **Química Farmacéutica Biológica**

Domicilio : **Calle Vasco de Quiroga. Colonia Vasco de Quiroga #84. CP. 07440. Alcaldía Gustavo A. Madero. Ciudad de México**

Teléfono : Celular : **5583449070**

Correo Electrónico : **lupitapelaez26@gmail.com** CURP : **PETG951211MMCLJD08**

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : **Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología**

Lugar donde se realizó el Servicio Social : **Instituto Nacional de Cancerología**

Dependencia : **Pública**

Entidad Federativa : **Distrito Federal**

Municipio : **Tlalpan** Localidad : **Sección XVI**

Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	2	12	2019		2	6	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: **3.- Público** Tipo: **1.- Externo**

Orientación: **9.- Seguridad y Bienestar Social**

FIRMAS

Francisco López Naranjo
Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Guadalupe Peláez Tejeda
Alumno
Nombre, firma

Dra. Mireya López Gamboa
Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Dra. T. Verónica Barón Flores
Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



"Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Viernes, 09 de octubre de 2020
INCan/SEM/0572/20

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora en Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
Plantel Xochimilco

Por medio de la presente, se hace entrega Carta de Término de Servicio Social, a la **C. Guadalupe Peláez Tejeda**, de la Licenciatura **Química Farmacéutica Biológica**, con **Matrícula: 2142032408**, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Xochimilco.

La alumna **Peláez Tejeda**, ha concluido satisfactoriamente en el periodo comprendido **del 02 de diciembre de 2019 al 02 de junio 2020**, siendo asignada **al servicio de Farmacovigilancia** de este instituto.

Sin otro particular de momento, quedo de usted.

Atentamente.

Dr. Rafael Vázquez Romo
Subdirector de Educación Médica

C.c.p

Dr. Eduardo E. Cervera Ceballos/Director de Docencia/INCan
Dr. Jorge Oscar García Méndez/Jefe del Depto. De Educación Médica Continua/INCan
C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz/Coordinadora Divisional de Servicio Social/UAM.





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cancerología

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

30 de octubre de 2020


ASUNTO: Terminación de Servicio Social.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas
Biológicos y de la Salud.
Presente.

Informo a usted que **Guadalupe Peláez Tejeda** con matrícula: **2142032408**, concluyó el Proyecto de Servicio Social: "**Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología**", llevado a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, durante el 02 de diciembre de 2019 al 02 de junio del 2020, bajo mi asesoría.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,


Dra. Mireya Lopez Gamboa
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia.
Cédula profesional: 7243226

C.c.p. **Mtro. Jesús Obdulio López Murillo**. Coordinador Divisional de Servicio Social.
Mtra. María Elena Contreras Garfias. Directora de la División de Ciencias Biol. y de la Salud.
Expediente.

MLG/jml*



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cancerología


30 de octubre de 2020

CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora Divisional del Servicio Social.
Presente.

que **Guadalupe Peláez Tejeda** con matrícula: **2142032408**, concluyó el Proyecto de Servicio Social: **"Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología"**, llevado a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, durante el periodo del 02 de diciembre de 2019 al 02 de junio del 2020, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,


Dra. Mireya López Gamboa
Responsable del Centro Institucional de
Farmacovigilancia en el INCan.
Cédula profesional: 7243226

C.c.p. M. en C. Francisco López Naranjo.- División de Ciencias Biológicas y de la Salud.
Expediente.



Casa abierta al tiempo

Ciudad de México a 23 de noviembre de 2020

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos.

Presente

Por medio de la presente, hago constar que la alumna Guadalupe Peláez Tejeda de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica con matrícula 2142032408 ha concluido satisfactoriamente su servicio social. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho Servicio lo desarrolló del 02 de Diciembre del 2019 al 02 de Junio del 2020 cubriendo un total de 480 horas, bajo mi asesoramiento como asesor interno, el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X).

Agradeciendo de ante antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Francisco López Naranjo
No. Económico 18198



Ciudad de México a 23 de noviembre de 2020

C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora divisional del servicio social

Presente

Por medio de la presente, hago constar que la alumna Guadalupe Peláez Tejeda de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica con matrícula 2142032408 ha concluido satisfactoriamente su servicio social. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho Servicio lo desarrolló del 02 de Diciembre del 2019 al 02 de Junio del 2020 cubriendo un total de 480 horas, bajo mi asesoramiento como asesor interno, el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X).

Agradeciendo de ante antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Francisco López Naranjo
No. Económico 18198



Ciudad de México a 23 de noviembre de 2020

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos.

Presente

Por medio de la presente solicito la liberación de mi Servicio Social, el cual lleve a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho Servicio lo desarrollé del 02 de Diciembre del 2019 al 02 de Junio del 2020 cubriendo un total de 480 horas, bajo el asesoramiento mi asesor externo, la Dra. Mireya López Gamboa (INCAN) como asesor externo y mi asesor interno, el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X).

Agradeciendo de ante antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Guadalupe Peláez Tejeda
Matrícula: 21423248



Ciudad de México a 23 de noviembre de 2020

C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora divisional del servicio social

Presente

Por medio de la presente solicito la liberación de mi Servicio Social, el cual lleve a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho Servicio lo desarrollé del 02 de Diciembre del 2019 al 02 de Junio del 2020 cubriendo un total de 480 horas, bajo el asesoramiento mi asesor externo, la Dra. Mireya López Gamboa (INCAN) como asesor externo y mi asesor interno, el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X).

Agradeciendo de ante antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Guadalupe Peláez Tejeda
Matrícula: 21423248



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

Licenciatura:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Protocolo de investigación
**“INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA MEDIANTE EL TRATAMIENTO CON LETROZOL EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA”**

Proyecto genérico
**ASPECTOS SOCIOSANITARIOS, POLÍTICOS Y LEGALES DE LA PRÁCTICA
PROFESIONAL DEL Q.F.B.**

Etapas
**ESTUDIOS POBLACIONALES, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE
MEDICAMENTOS**

Alumna
GUADALUPE PELÁEZ TEJEDA

Matrícula:
2142032408

Asesor interno
M en C FRANCISCO LÓPEZ NARANJO

Asesor externo
Dra. MIREYA LÓPEZ GAMBOA

Fecha de inicio: **02 DICIEMBRE 2019**

Fecha de término: **02 JUNIO 2020**

CDMX NOVIEMBRE 2020

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 FARMACOVIGILANCIA	2
2.1.1 METODOLOGÍA PARA ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA	3
2.2 FARMACOVIGILANCIA EN TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS	6
2.2 CÁNCER	7
2.2.1 CÁNCER DE MAMA	7
2.2.1.1 ESTADIOS	8
2.2.1.2 SÍNTOMAS	10
2.2.1.3 DIAGNÓSTICO	10
2.2.1.4 ESTADÍSTICAS	11
2.2.1.5 TRATAMIENTOS SEGÚN EL ESTADIO	12
2.2.1.5.1 ESTADIOS INICIALES, OPERABLES	12
2.2.1.5.2 ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS, NO OPERABLES	13
2.2.1.5.3 ESTADIOS AVANZADOS	13
2.2.1.6 TRATAMIENTO HORMONAL	13
2.2.1.6.1 INHIBIDORES DE LA AROMATASA	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. OBJETIVOS	17
4.1 GENERAL	17
4.2 PARTICULARES	17
5. HIPÓTESIS	17
6. METODOLOGÍA	17
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
8. CONCLUSIÓN	28
9. BIBLIOGRAFÍA	28

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos, órganos y sistemas, en un proceso que se denomina «metástasis», el cual corresponde a la principal causa de muerte por cáncer. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Los cinco tipos que causan un mayor número de fallecimientos se encuentran principalmente a nivel: pulmonar (1,69 millones de defunciones), hepático (788 000 defunciones), colorrectal (774 000 defunciones), gástrico (754 000 defunciones), y mamario (571 000 defunciones)^{1,2}.

El cáncer de mama es un tipo de tumor que se desarrolla en las células de la mama de una persona, principalmente mujeres, y éste puede extenderse a uno o ambos senos e incluso a otras partes del cuerpo, tales como los huesos, el hígado, entre otros³.

A pesar de la problemática que representa el cáncer de mama y la importancia que tiene el diagnóstico oportuno, hasta un 14% de los casos se encuentran en fase subclínica y de éstos, un 7% son hallazgos incidentales. En el 86% de los casos el diagnóstico se realiza cuando el tumor neoplásico es mayor a 2 cm, de los cuales el 25% se diagnostica en etapa clínica tardía. Analizando estos datos, es posible constatar que el diagnóstico de cáncer de mama dentro del hospital o en la comunidad, no se establece en la mayoría de las veces en etapas tempranas⁴.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama es crucial si se desea reducir la alta tasa de fallecimientos debidos a esta enfermedad. Un gran porcentaje de los cánceres de mama en México se diagnostican en etapas avanzadas (III o IV), muchos de ellos (45.5%) en mujeres menores de 50 años, con una mediana de 51 años, y 60% de las pacientes con etapas III son mujeres menores de 50 años (mediana de 47 años). De las mujeres fallecidas por cáncer de mama en México, 47% corresponden a una edad de entre 45 y 64 años, con una media de 58 años. No obstante, presentan un amplio margen terapéutico. Los métodos terapéuticos que en la actualidad se

emplean para tratar el cáncer mamario son: cirugía (mastectomía unilateral o bilateral), radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia⁴.

La hormonoterapia, también llamada tratamiento hormonal, es una forma de tratamiento médico de cáncer que utiliza fármacos que actúan modificando las hormonas (evitando su síntesis o alterando sus efectos sobre determinadas células) para frenar el crecimiento de ciertos tumores⁵.

El tratamiento hormonal del cáncer de mama tiene por objetivo reducir la cantidad o el efecto de los estrógenos circulantes en sangre que actúan como estimulantes del crecimiento tumoral en las células de cáncer de mama que presentan receptores hormonales⁵.

En las mujeres premenopáusicas se utiliza fundamentalmente un fármaco conocido como *tamoxifeno*, en las mujeres postmenopausicas el tratamiento hormonal puede hacerse mediante el tamoxifeno o mediante otros fármacos denominados *inhibidores de aromataasa*, tales como: *anastrozol*, *letrozol* y *exemestano*⁵. Sin embargo, el objetivo del tratamiento en pacientes metastásicas incluye el intento de prolongar la esperanza de vida y a su vez paliar los síntomas de la enfermedad, teniendo en cuenta los efectos secundarios⁶. Por lo tanto, es necesario que en cada modalidad de tratamiento se deba establecer un control y vigilancia estricta de las posibles reacciones adversas, es decir, establecer la farmacovigilancia de cada uno de los fármacos que consume el paciente con cáncer, para poder detectar a tiempo dichas reacciones y otros posibles problemas relacionados con los medicamentos⁷.

2. ANTECEDENTES

2.1 FARMACOVIGILANCIA

La seguridad de los pacientes es una preocupación pública en los sistemas sanitarios de todo el mundo y debe garantizarse, entre otras cosas, mediante la farmacovigilancia basada en informes espontáneos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs)⁸.

La farmacovigilancia (FV) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como 'la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con el uso de los medicamentos a las dosis normalmente prescritas; desempeña un papel vital para garantizar que los médicos, junto con el paciente, tienen suficiente información para tomar una decisión a la hora de elegir un fármaco para el tratamiento. Sin embargo, a pesar de todos sus beneficios, la evidencia continúa obteniendo reacciones adversas más importantes a los medicamentos que son causas comunes, pero a menudo evitables, de enfermedad, discapacidad e incluso la muerte⁹.

En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un centro internacional de monitoreo de medicamentos, en Uppsala, Suecia¹⁰. Este centro recibe informes espontáneos sobre reacciones adversas de todo el mundo. La notificación espontánea de RAM es un componente importante de la FV ya que se han convertido en el método principal para recopilar información posterior a la comercialización sobre la seguridad de los medicamentos⁸. La función principal de la notificación espontánea es la detección temprana de señales de reacciones adversas nuevas, raras y graves. Un sistema de notificación espontánea permite a los médicos y, cada vez con mayor frecuencia, a los farmacéuticos y pacientes, notificar sospechas de RAM a un centro de farmacovigilancia regional, estatal, nacional. La tarea del centro de FV es recopilar y analizar los informes e informar a las partes interesadas del riesgo potencial cuando surgen señales de nuevas de RAMs. La industria farmacéutica también utiliza la notificación espontánea para recopilar información sobre sus medicamentos. Mediante la notificación espontánea es posible controlar todos los medicamentos en el mercado a lo largo de todo su ciclo de vida a un costo relativamente bajo¹¹.

2.1.1 METODOLOGÍA PARA ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA

Durante la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos se debe realizar una serie de clasificaciones de acuerdo a la severidad o intensidad, en base al

desenlace de la reacción; pero también es necesario clasificar la calidad de la información del reporte de RAM, tales clasificaciones se muestran a continuación de acuerdo a la NOM 220-SSA1-2016.

Criterios para determinar el grado de información.

- **Grado 0.** La notificación de sRAM sólo incluye a un paciente identificable, una sospecha de reacción adversa a un medicamento sospechoso y los datos del notificador.
- **Grado 1.** Datos del Grado 0 más las fechas de inicio de la SRAM, fecha de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).
- **Grado 2.** Datos del Grado 1, más denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento, datos importantes de la historia clínica para el caso, número de lote y nombre de laboratorio fabricante.
- **Grado 3.** Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento.

Criterios para determinar la gravedad de un caso.

- **Graves (serias).** Ponen en riesgo la vida del paciente, hacen necesaria la hospitalización o prolongan la estancia, además causan alguna incapacidad o hasta la muerte del paciente.
- **No Graves.** No ponen en peligro la vida del paciente.

Criterios para determinar la severidad del caso

- **Leves.** Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

- **Severas.** Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Valoración de la Causalidad de la Reacción Adversa al Medicamento según Algoritmo de Naranjo

Para la evaluación de la relación causa–efecto (causalidad e imputabilidad), se aplica el algoritmo de Naranjo y sus colaboradores. Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad (teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento), el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la re-administración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas. También puede incluir información adicional basada en exploraciones complementarias dirigidas a descartar otras etiologías no farmacológicas. Tiene las ventajas de contar con aceptación internacional y ser fácil de aplicar¹³. Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas quedarían clasificadas en las cuatro categorías siguientes: 1) cierta, 2) probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa^{12,13}.

- **Cierta:** evento que ocurre en un periodo de tiempo posterior a la administración del medicamento y no es causada por la evolución natural de la patología concomitante o la administración del resto de su farmacoterapia, existe una respuesta positiva ante la suspensión del medicamento.
- **Probable:** el evento que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede ser explicada por la evolución natural de la patología concomitante o la administración de otros medicamentos, obteniendo una respuesta clínica aceptable ante la suspensión del medicamento.

- Posible: el evento que ocurre en periodo de tiempo razonable, posterior a la administración del medicamento y no puede ser explicada por la evolución natural de la patología concomitante o la administración de otros medicamentos; no existe información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o esta no es clara.
- Dudosa: evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento posiblemente implicado, lo que podría explicarse por parte de la evolución natural del padecimiento, la presencia de patologías concomitantes, o bien, a la administración de otros medicamentos.

2.2 FARMACOVIGILANCIA EN TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS.

La farmacovigilancia en oncología ayuda a prevenir, detectar y gestionar las reacciones adversas inducidas por fármacos; también ayuda a prevenir prescripciones médicas evitables¹⁴.

El tratamiento a los pacientes con cáncer se considera multidisciplinario, puesto que requiere el uso de varias terapias simultáneas. Cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, teniendo en cuenta que el objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y, de hecho, mejorar la calidad de esta¹⁴.

En cada modalidad de tratamiento hay que establecer un control y vigilancia estricta de las posibles reacciones adversas, es decir, establecer la farmacovigilancia de cada uno de los fármacos que consume el paciente con cáncer, para poder detectar a tiempo dichas reacciones y otros posibles problemas relacionados con los medicamentos, para evitar complicaciones que lo hagan abandonar el tratamiento¹⁴.

2.2 CÁNCER

Cáncer es el nombre que se da a un conjunto de enfermedades relacionadas. En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del derredor¹⁵.

El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado de trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan¹⁵.

Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores¹⁵.

Muchos cánceres forman tumores sólidos, los cuales son masas de tejido. Los tumores cancerosos son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original¹⁵.

2.2.1 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama o seno es un tumor maligno que crece en, o alrededor del tejido mamario, principalmente en los conductos de la leche y en las glándulas. Un tumor generalmente comienza como un bulto o depósito de calcio que se desarrolla como resultado del crecimiento anormal de las células¹⁶.

El cáncer de mama es un tipo de tumor que se desarrolla en las células de la mama de una persona, principalmente mujeres, y éste puede extenderse a uno o ambos

senos e incluso a otras partes del cuerpo, tales como los huesos, el hígado, entre otros³. La mayoría de los *bultos en los senos* son benignos, pero pueden ser lesiones premalignas (pueden convertirse en cáncer) ¹⁶.

El cáncer de mama se clasifica en primario o metastásico. El tumor inicial maligno que se desarrolla dentro del tejido mamario se conoce como cáncer de mama primario. A veces, el cáncer primario de mama también puede ser descubierto cuando se disemina a los ganglios linfáticos que se encuentran cerca, en la axila. El cáncer de mama metastásico, o cáncer en estadio avanzado, se forma cuando las células cancerosas situadas en la mama se desprenden y viajan a otro órgano u otra parte del cuerpo¹⁶.

Aún se desconoce la causa del cáncer de mama. Sin embargo, algunos factores de riesgo incluyen: edad, género, raza, historial familiar y factores genéticos, historial de cáncer previo (como el cáncer de colón o de ovario), *senos densos* (es decir, hay una gran cantidad de glándulas, conductos, tejido fibroso, y menos tejido adiposo), índice de masa corporal, uso de terapias de reemplazo hormonal, consumo de alcohol, edad de la primer menstruación, el número de embarazos viables, y la edad en la cual se tuvo el primer parto¹⁶.

Los factores de riesgo no indican necesariamente que usted vaya a desarrollar cáncer de mama. Algunas mujeres con cáncer de mama no presentan factores de riesgo. Por otro lado, muchas mujeres con factores de riesgo nunca desarrollan la enfermedad¹⁶.

2.2.1.1 ESTADIOS

Todos los subtipos de cáncer de mama se clasifican en estadios según la extensión de la enfermedad. Un cáncer de mama en estadio I es un cáncer de mama en una etapa inicial y un estadio IV es un cáncer de mama avanzado que se ha extendido a otras partes del cuerpo¹⁷.

El sistema de clasificación TNM se basa en el tamaño del tumor (T) y su extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) o a otras partes del cuerpo (M). El estadio,

por lo general, no se conoce hasta después de la cirugía en la que se extirpa el tumor y se analiza el estado de los ganglios axilares¹⁷.

- **Estadio 0, también conocido como carcinoma in situ.** Este es un cáncer que está confinado a los lóbulos o conductos de la mama. No se ha propagado a tejidos circundantes. Los lóbulos son partes de la mama que producen leche. Los conductos transportan la leche al pezón. El cáncer estadio 0 se denomina no invasivo. Esto significa que no se ha propagado. Algunos cánceres estadio 0 se vuelven invasivos más adelante. Sin embargo, los médicos no pueden determinar cuáles lo harán y cuáles no¹⁸.
- **Estadio I.** El tumor es pequeño (o puede ser demasiado pequeño como para poder verlo) e invasivo. Puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos cercanos a la mama¹⁸.
- **Estadio II.** Es posible que no se encuentre un tumor en la mama, pero se puede encontrar cáncer que se ha propagado a los ganglios linfáticos axilares o los ganglios cercanos a la clavícula. Los ganglios axilares son ganglios que se encuentran en cadena desde la axila hasta más allá de la clavícula. También podría haber un tumor de entre 2 y 5 centímetros en la mama con cánceres pequeños en algunos de los ganglios linfáticos. O el tumor podría ser mayor de 5 centímetros sin cáncer en los ganglios¹⁸.
- **Estadio IIIA.** El cáncer se ha propagado a de 4 a 9 ganglios axilares o a ganglios cercanos a la clavícula pero no se ha propagado a otras partes del cuerpo. O puede haber un tumor de más de 5 centímetros y un cáncer que se haya propagado a 3 ganglios axilares o a ganglios cercanos a la clavícula¹⁸.
- **Estadio IIIB.** El tumor se ha propagado a la pared torácica o a la piel de la mama provocando una úlcera o hinchazón. También puede haberse propagado a ganglios axilares pero no a otras partes del cuerpo¹⁸.

- **Estadio IIIC.** Un cáncer de cualquier tamaño se ha propagado a al menos 10 ganglios axilares. También puede haberse propagado a la piel de la mama o a la pared mamaria, pero no a partes alejadas del cuerpo¹⁸.

Estadio IV. El cáncer es metastático, lo que significa que se ha propagado a otros órganos como los huesos, los pulmones, el cerebro o el hígado¹⁸.

2.2.1.2 SÍNTOMAS

Los síntomas del cáncer de mama podrían no ser evidentes durante las primeras etapas de la enfermedad¹⁶. Sin embargo, mientras se desarrolla el cáncer, los síntomas pueden incluir:

- un bulto o engrosamiento en, o cerca del seno o axilas
- dolor o sensibilidad en el pezón o en el seno
- secreción clara o sangrienta del pezón
- cambios en el seno o pezón, tales como el color, la forma o el tamaño
- hinchazón en la axila
- enrojecimiento o escamas alrededor del pezón o de la piel del seno

2.2.1.3 DIAGNÓSTICO.

Con el fin de determinar si un bulto en el seno es maligno o benigno, se podrían realizar uno o más de los siguientes exámenes por imágenes:

- *Mamografía:* la mamografía es un tipo de examen con rayos X que se usa para examinar los senos. Este tipo de examen por imágenes consiste en exponer los senos a una pequeña cantidad de radiación ionizante para obtener imágenes del interior de los senos¹⁶.
- *Ultrasonido de los senos:* el ultrasonido de los senos utiliza ondas sonoras para crear imágenes del interior de los senos. El ultrasonido de senos puede capturar imágenes de áreas del seno que podrían ser difíciles de ver con una

mamografía. También puede ayudar a determinar si un bulto en el seno es una masa sólida o un quiste¹⁶.

- *RMN de mama*: durante la RMN de mama se utilizan un potente campo magnético, pulsos de radiofrecuencia y un ordenador, para producir imágenes detalladas del interior de los senos. La RMN es útil para evaluar los bultos en los senos que no se pueden visualizar con una mamografía o un ultrasonido, particularmente en las mujeres con tejido mamario denso¹⁶.
- *PET/CT*: este tipo de imágenes nucleares combina las exploraciones por PET y TC para proporcionar imágenes que identifican la ubicación anatómica de actividad metabólica anormal en los senos. Puede detectar el cáncer de seno, determinar si se ha diseminado, evaluar la eficacia de un plan de tratamiento, y determinar si el cáncer ha regresado después del tratamiento¹⁶.

2.2.1.4 ESTADÍSTICAS

En México, a partir de 2006, la tasa de mortalidad por cáncer de mama superó la de cáncer cervical¹⁹. Con lo anterior esta patología se convirtió en la tercera causa de muerte después de enfermedades del corazón y la diabetes, y en la primera por cáncer en la mujer mexicana¹⁹.

El cáncer de mama, es el cáncer más común entre las mujeres con casi 1.7 millones de casos diagnosticados en 2012, esto representa 1 de cada 3 cánceres detectados en pacientes femeninas²⁰. Su evolución es compleja y a pesar de los avances en los tratamientos oncológicos en México, la tasa de incidencia en 2014 fue de 28.75 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años y más, la tasa de mortalidad de mujeres mayores a 25 años, a consecuencia de cáncer de mama ascendió a 100 mil entre 2002 y 2011, lo que equivale al diagnóstico de 25 nuevos casos diarios de este tipo de neoplasia²⁰.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama es crucial si se desea reducir la alta tasa de fallecimientos debidos a esta enfermedad. Un gran porcentaje de los cánceres de mama en México se diagnostican en etapas avanzadas (III o IV), muchos de ellos

(45.5%) en mujeres menores de 50 años, con una mediana de 51 años, y 60% de las pacientes con etapas III son mujeres menores de 50 años (mediana de 47 años). De las mujeres fallecidas por cáncer de mama en México, 47% corresponden a una edad de entre 45 y 64 años, con una media de 58 años. No obstante, presentan un amplio margen terapéutico²¹.

2.2.1.5 TRATAMIENTOS SEGÚN EL ESTADIO

2.2.1.5.1 ESTADIOS INICIALES, OPERABLES

- Cirugía conservadora o mastectomía con ganglio centinela o linfadenectomía si es necesaria¹⁷.
- Quimioterapia adyuvante si los factores de riesgo lo aconsejan. Habitualmente la quimioterapia adyuvante se da de forma intravenosa en ciclos y dura entre 4-6 meses, dependiendo del esquema elegido. Los esquemas más comunes incluyen antraciclinas (doxorrubicina o epirrubicina) y taxanos (paclitaxel o docetaxel) ¹⁷.
- Radioterapia adyuvante siempre que se haga cirugía conservadora o las características del tumor así lo aconsejen¹⁷.
- Hormonoterapia adyuvante si el tumor tenía receptores hormonales positivos. El tratamiento varía si la paciente es premenopáusicas en cuyo caso se prescribe tamoxifeno o postmenopáusicas. En este caso se pueden prescribir los inhibidores de la aromatasa. Habitualmente el tratamiento dura entre 5 y 10 años y es oral¹⁷.
- Trastuzumab adyuvante durante 1 año si el tumor era Her2 positivo. El trastuzumab se inicia con la quimioterapia con taxanos, se puede administrar a la vez que la radioterapia y durante la hormonoterapia. En algunos casos puede valorarse combinar el Trastuzumab con pertuzumab o neratinib tras finalizar el Trastuzumab¹⁷.

Actualmente puede considerarse tratamiento neoadyuvante previamente a la cirugía en tumores mayores de 2 cm o con afectación ganglionar¹⁷.

2.2.1.5.2 ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS, NO OPERABLES

- Quimioterapia con intención neoadyuvante. Se pautan 6 meses de tratamiento con quimioterapia y posteriormente se plantea la cirugía.
- Radioterapia tras la cirugía.
- El tratamiento adyuvante posterior se indicará en función de la respuesta patológica obtenida y del subtipo tumoral (ver apartado de tratamiento neoadyuvante).

2.2.1.5.3 ESTADIOS AVANZADOS

Se considera estadio IV cuando el tumor se ha extendido fuera de la mama. Esto puede ocurrir durante el seguimiento de un cáncer de mama inicialmente limitado y tratado como tal, o puede aparecer de inicio¹⁷.

Cuando el cáncer de mama se extiende a otros órganos, la curación ya no es posible y el objetivo del tratamiento es la cronificación de la enfermedad y la paliación de los síntomas¹⁷.

El tratamiento más importante en este estadio es el tratamiento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y/o terapias dirigidas) y la elección sobre uno u otro depende tanto de factores que afectan al tumor como a características de la paciente incluyendo sus deseos. El arsenal terapéutico es muy amplio en cáncer de mama y la decisión se toma habitualmente entre el oncólogo médico y la paciente¹⁷.

2.2.1.6 TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento hormonal es el de primera elección cuando existen criterios de dependencia hormonal, que predicen sensibilidad a la hormonoterapia, como son los receptores hormonales positivos, respuesta al tratamiento hormonal previo, largo intervalo libre de enfermedad, afectación ósea o/y de tejidos blandos, enfermedad asintomática o poco sintomática, ausencia de amenaza vital o edad avanzada. En las mujeres postmenopáusicas el tratamiento hormonal puede hacerse mediante el tamoxifeno o mediante otros fármacos denominados inhibidores de aromatasa²².

2.2.1.6.1 INHIBIDORES DE LA AROMATASA.

Los inhibidores de la aromatasa bloquean dicha enzima disminuyendo los niveles de estrógenos circulantes²³. Se caracterizan por su mayor eficacia y menor número de efectos secundarios; no interfieren con los mecanismos de síntesis esteroidea. Son mucho más potentes y específicos que la aminoglutetimida, con menos efectos secundarios y disponibles por vía oral²⁴. Los inhibidores de la aromatasa en la actualidad son:

Anastrozol (tabletas de 1 mg al día) Es un inhibidor de aromatasa selectivo, competitivo y no esteroide. La dosis recomendada es de 1 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son: náusea y diarrea, aumento de peso, edema, disnea, cefalea, eventos embólicos, y dolor²⁵.

Letrozol Es un inhibidor de aromatasa de tercera generación, competitivo y no esteroide, cuya potencia es 10,000 veces mayor que la aminoglutetimida. La dosis recomendada es de 2.5 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor músculo-esquelético, artralgias, náusea y vómito, cefalea, fatiga, disnea, aumento de peso y sangrado transvaginal²⁵.

Exemestano (tabletas de 25 mg al día) que es un inactivador esteroideo irreversible o de tipo I; son sustancias diferentes en su estructura y por esta razón se ha planteado la posibilidad de utilizarlas en forma secuencial, ya que no existe resistencia cruzada²⁴.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se detectan 1.38 millones de casos nuevos de cáncer de mama, de los cuales 458 mil terminan en la muerte de una mujer²⁶.

Desafortunadamente, en México antes de la pandemia del coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) este tipo de cáncer representaba la segunda causa de muerte de mujeres y cada año se detectan más de 23 mil nuevos casos de este padecimiento.

Esta cifra, que representa 60 casos al día, tiene una cifra que ha alertado a las autoridades: 6 mil muertes anuales²⁶.

Y, aunque no hay un perfil sociodemográfico definido, las estadísticas de la Secretaría de Salud desvelan que la edad promedio de presentación de los casos de cáncer de mama en nuestro país es de 54.9 años. De hecho, el 45% de todos los casos se manifiesta en mujeres de entre 50 y 59 años²⁶.

Algunos tratamientos utilizados para tratar el cáncer de mama son la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, cuyo objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y mejorar la calidad de esta. Sin embargo, los pacientes con cáncer de mama manifiestan síntomas perceptibles y muy molestos durante la terapia, algunos de los cuales pueden ocurrir de manera ligera y moderada; sin embargo, la intensidad de otros puede comprometer el estado de los afectados, pues muchos requieren tratamiento de urgencia e, incluso, hospitalización. Por esta razón la administración de estos debe ser racional, para evitar así los problemas ocasionados por esta causa. En algunos países desarrollados las reacciones adversas constituyen alrededor de 10-20 % de hospitalización, en su mayoría los cuadros clínicos son graves y motivo de ingreso en servicios de urgencia, por lo que llegan a ocasionar la muerte en 0,5-0,9 %⁷.

Es por ello que antes de la puesta de un medicamento en el mercado, durante las fases de investigación precomercialización de los medicamentos se evalúa su calidad, eficacia y seguridad, de manera que todo medicamento para obtener la autorización de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable, es decir, las reacciones adversas detectadas son aceptables en relación con la afección para la que se va a emplear²⁷.

Sin embargo, cuando un medicamento es comercializado no se conocen todas sus reacciones adversas, ya que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, los ensayos son de corta duración y la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido de

personas que, además, en la fase I son voluntarios sanos y sin comorbilidades y en las fases II y III son pacientes que no toman otros medicamentos²⁷.

Por lo tanto, sólo durante la fase de comercialización, cuando se emplean en el conjunto de la población general, se pueden detectar las reacciones poco frecuentes, las que aparecen por el uso prolongado, las que sólo se producen en determinados grupos de riesgo, las inesperadas o las que se originan por interacciones con otros fármacos. Por lo tanto, es necesario emplear la farmacovigilancia la cual es una actividad de salud pública que se encarga de recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos cuando ya han sido comercializados, con la finalidad de identificar y evaluar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada²⁷.

Por ello, es necesario la importancia del empleo de la farmacovigilancia en los hospitales y la participación de profesionales de la salud tanto de médicos, enfermeras y farmacéuticos, para que estén debidamente capacitados para determinar y notificar las reacciones adversas a medicamentos presentes en pacientes con cáncer de mama y se pueda reducir la tasa de muerte provocada por dichas reacciones.

Es por lo anterior, que el presente trabajo tiene como objetivo determinar la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos como el letrozol en pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) así como también conocer aquellas que se presenten en mayor cantidad.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

- Conocer la incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología.

4.2 PARTICULARES

- Elaborar reportes de reacciones adversas a medicamento de acuerdo a la *NOM-220-SSA1-2016-Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*.
- Conocer en pacientes con cáncer de mama del INCan las reacciones adversas que tienen mayor incidencia.
- Determinar la relación entre la reacción adversa y el letrozol.

5. HIPÓTESIS

El tratamiento con letrozol en pacientes con cáncer de mama generará reacciones adversas medicamentosas (RAMs).

6. METODOLOGÍA

Se realizó un análisis de casos en un periodo de seis meses, dentro del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan, en el área de tumores mamarios, donde se llevaron a cabo entrevistas a los pacientes, así como también se asistió a la consulta clínica de los mismos para llevar a cabo la recolección de casos en el reporte para la notificación de reacciones adversas y posteriormente con base en el análisis de su expediente se realizó la notificación a COFEPRIS sobre la sospecha de reacción adversa de los medicamentos mediante el programa PPROVigi®. En la tabla 1 se muestra el calendario de las actividades realizadas durante el periodo de evaluación.

Tabla 1. Calendario de actividades realizadas

Actividades	Diciembre 2019	Enero 2020	Febrero 2020	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020
Capacitación.							
Visita al área de tumores mamarios.							
Recolección de casos.							
Captura de RAMs.							
Reporte de casos en PPROVIgi.							
Reporte final.							

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el periodo de Diciembre 2019 a Junio 2020 se logró recabar información de 60 pacientes del género femenino, la media de edad del grupo poblacional estudiado fue de 59.71 ± 10.92 SD años, la distribución por edades de los pacientes que presentaron RAM se presenta en la figura 1, destacando que la edad al momento de la recepción de la información de la RAM de pacientes con cáncer de mama fue de entre 51 – 60 años con un 38.33%, de manera similar como lo indica el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (2016) que el rango de edad predominante para esta patología es de 50 a 59 años²⁸.

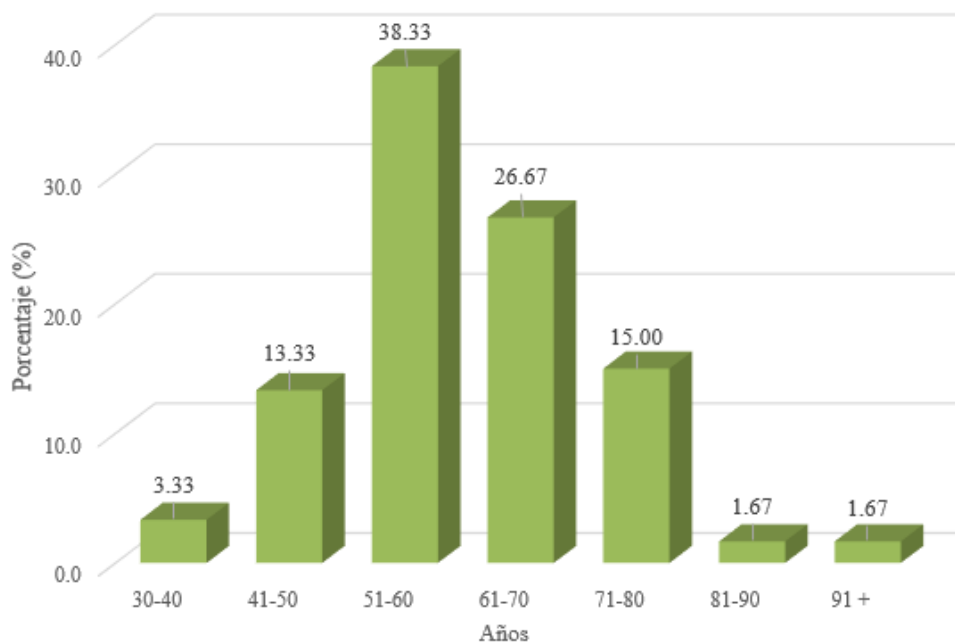


Figura 1. Distribución por edades de pacientes con cáncer de mama que presentan RAM

Por otro lado, a pesar de que la presente investigación tenía como objeto de estudio el servicio de consulta de Tumores mamarios, también se logró obtener reacciones adversas a medicamentos por parte del servicio de Dermatología. Cabe mencionar que en el servicio de Tumores mamarios se obtuvo la mayor recolección de datos con un 81.67% y por parte del área de Dermatología se recopiló el 18.33% de reacciones adversas. Sin embargo, cabe mencionar que es importante que se deba realizar la notificación ya que esto permitirá tener datos de incidencia y frecuencia de RAM's con la finalidad de prevenirlas y si es posible, minimizarlas. Por tanto, el éxito de un programa de farmacovigilancia a nivel hospitalario, dependerá en gran medida del grado de concientización de las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y de los propios pacientes, sobre la importancia de conseguir la detección oportuna de las reacciones adversas y ejercer sobre ellas una vigilancia racional y sistematizada, que permita actuar eficazmente cuando sea preciso²⁹.

Otro elemento a destacar en el presente trabajo es la Etapa clínica en la cual se prescribió con mayor frecuencia el medicamento de Letrozol en pacientes con cáncer de mama que de acuerdo a los resultados obtenidos se observa en la Figura 2 que el estadio con mayor prescripción es la EC IV con un 30% seguida de la EC I

con un 28%. Del mismo modo que en diversos estudios se ha demostrado que el letrozol es más efectivo en mujeres posmenopáusicas con tumores avanzados (IV), en etapa III y hormonodependientes³⁰. Sin embargo, pacientes con ganglios positivos y aquellos con tumores grandes (T3) son las opciones más obvias para la terapia de letrozol porque su riesgo de recurrencia es mayor. Del mismo modo, pacientes con enfermedad en etapa clínica II también pueden beneficiarse del tratamiento independientemente de su estado ganglionar³¹.

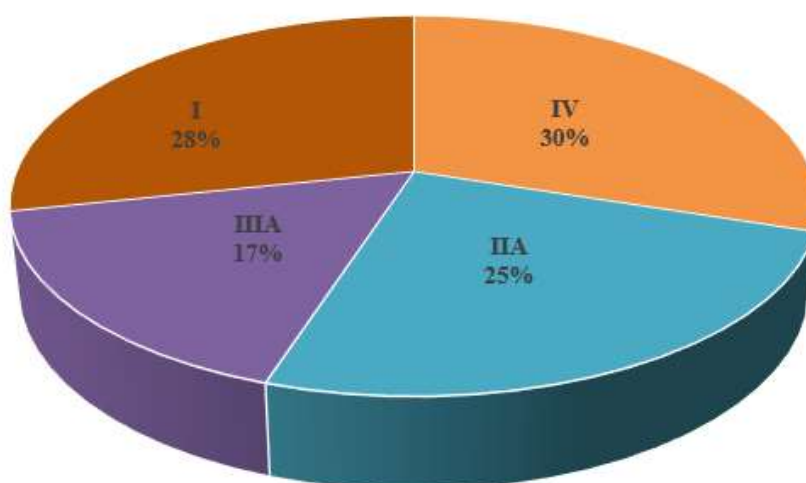


Figura 2. Etapa clínica de pacientes en tratamiento con letrozol

Cada notificación espontánea cuenta con al menos una manifestación, de tal manera que de las 60 pacientes se notificaron 126 reacciones adversas a medicamentos, lo que indica que al menos cada paciente presentó 2 RAM's en promedio. En la tabla 2 se encuentran todas las reacciones reportadas por pacientes que se presentaron después de la ingesta con Letrozol. Sin embargo, cabe mencionar que las reacciones adversas encontradas solo el 68% de estas se encuentran reportadas en la ficha técnica y el 32% no corresponde a lo indicado en la ficha de seguridad del medicamento, un ejemplo de ello, son las alteraciones en las uñas que no se encuentran indicadas como reacciones adversas contrario a las artralgias que se presentan con mayor frecuencia durante la ingesta del medicamento. Mientras que en diversos estudios demuestran que las reacciones mayormente con mayor incidencia en tratamiento con letrozol son, de grado 1 o 2, los sofocos, la artritis, la artralgia y la mialgia, contrario a este estudio en el que la

parestesia, estreñimiento y fatiga grado 1 fueron las más reportadas^{31,32}. En la figura 3 se observa que una vez clasificadas las reacciones de acuerdo a los trastornos del cuerpo se detecta que estas afectan en mayor medida al trastorno en la piel y tejido subcutáneo con un valor de 13%, seguido del sistema nervioso con el 10% y sistema gastrointestinal respectivamente.

Tabla 2. Reacciones adversas a medicamentos encontradas en pacientes con cáncer de mama

Reacción adversa	Frecuencia	%	Reacción adversa	Frecuencia	%
Parestesia	11	8.73	Dolor en estomago	2	1.59
Estreñimiento	9	7.14	Astenia	1	0.79
Fatiga Grado 1	9	7.14	Daño hepático	1	0.79
Alteración en uñas	9	7.14	Diarrea	1	0.79
Dolor en articulaciones	8	6.35	Disminución del apetito	1	0.79
Artralgias Grado 1	7	5.56	Dolor de garganta	1	0.79
Cefalea	7	5.56	Dolor abdominal	1	0.79
Mialgias Grado 1	6	4.76	Hiperbilirrubinemia	1	0.79
Nausea	6	4.76	Hiperpigmentación	1	0.79
Piel seca	6	4.76	Hipertensión	1	0.79
Prurito	5	3.97	Insomnio	1	0.79
Alopecia Grado 2	5	3.97	Mareo	1	0.79
Rigidez muscular	4	3.17	Sudoración	1	0.79
Dolor en piernas	3	2.38	Vista cansada	1	0.79
Síndrome mano pie Grado 1	3	2.38	Edema	1	0.79
Dolor óseo	2	1.59	Sofoco	1	0.79
Visión borrosa	2	1.59	Ansiedad	1	0.79
Eritema	2	1.59	Cambios en cabello	1	0.79
Dolor de espalda	2	1.59	Ulceras en boca	1	0.79
Total de reacciones adversas				126	

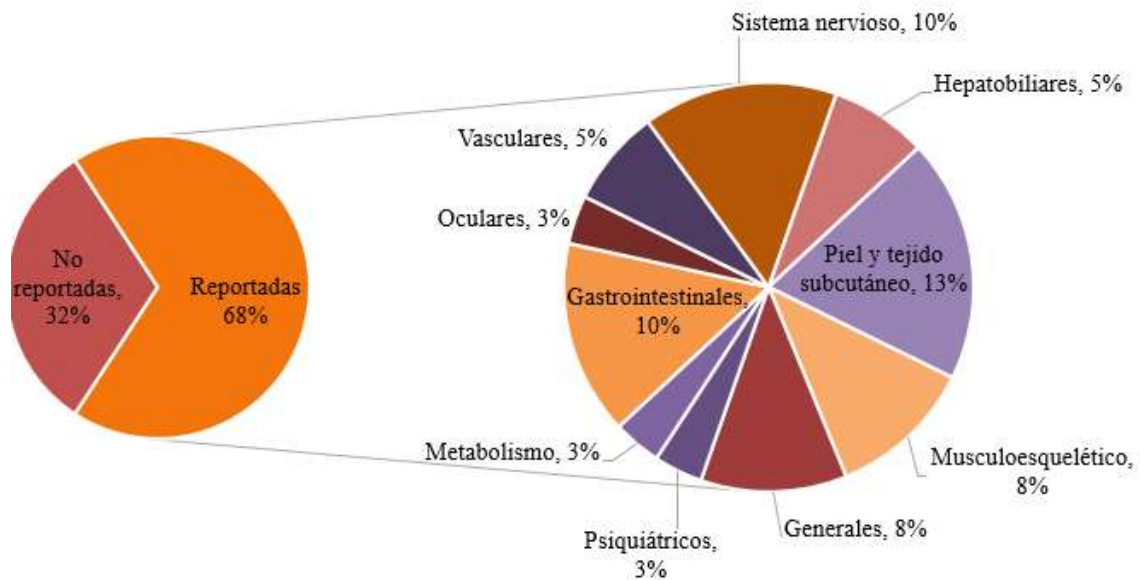


Figura 3. Reacciones adversas a medicamentos agrupadas por trastornos.

En cuanto a la aparición de los síntomas presentados desde la ingesta con Letrozol se observa en la figura 4 que la mayoría ocurre durante los primeros 6 meses, seguida del periodo de 2 a 5 años. Aunque si bien, no hay un periodo establecido en el cual se comienzan a aparecer los síntomas la mayoría de los efectos secundarios se asientan dentro de pocos meses e incluso pueden ser controlados.

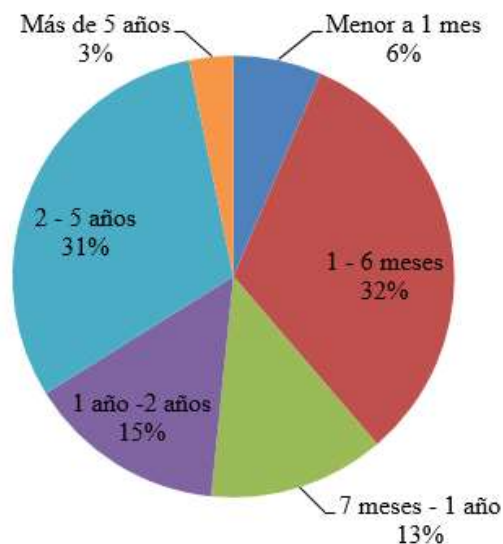


Figura 4. Aparición de reacciones desde la ingesta de letrozol

Por otra parte, al evaluar los antecedentes personales patológicos que presentan los pacientes el 37.14% (26 pacientes) niega tener alguna comorbilidad sin embargo, el 62.86% restante registró 9 patologías concomitantes diferentes, de las cuales Hipertensión arterial sistémica en un 24.29%, Diabetes Mellitus II con el 14.28%, Hipotiroidismo con el 10% y Depresión con 4.29% encabezan la lista. De manera similar como lo mencionan diversos autores 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, la falta de actividad física y presencia de comorbilidades como la diabetes, entre otros³³.

Las principales patologías concomitantes se encuentran en la figura 5 y el total se encuentra en la tabla 3.

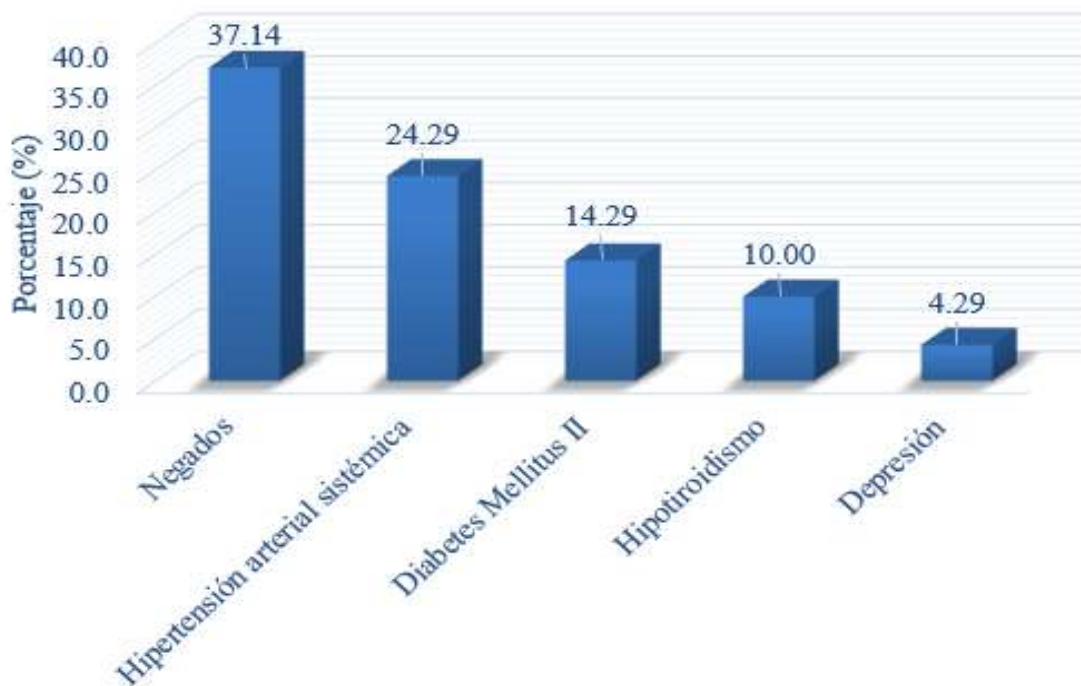


Figura 5. Antecedentes Personales Patológicos concomitantes más frecuentes

Tabla 3. Antecedentes Personales Patológicos en pacientes con cáncer de mama.

Patología	Frecuencia	Porcentaje	Patología	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	17	24.29	Dislipidemia	2	2.86
Diabetes Mellitus II	10	14.29	Ansiedad	1	1.43
Hipotiroidismo	7	10.00	Artritis reumatoide	1	1.43
Depresión	3	4.29	Asma	1	1.43
Insuficiencia venosa	2	2.86	Total de patologías concomitantes		70

En cuanto a los medicamentos concomitantes solo el 44% de la población de estudio recibía otro medicamento, los cuales pueden un factor importante para que aparezca otra reacción reportada, en la figura 6 se observa que entre los medicamentos más utilizados se encuentran la capecitabina (6.7%), trastuzumab (10%), fulvestrant (1.7%), goserelina (5%), exemestano (1.7%), palbociclib (1.7%) y ácido zoledrónico (3.3%) todos ellos utilizados en el tratamiento conjunto con letrozol para el tratamiento con cáncer de mama, así como también se encontraron medicamentos para el uso principalmente de los antecedentes personales patológicos con un 13.3%. El letrozol en conjunto con el manejo de medicamentos concomitantes de quimioterapia como en el caso de palbociclib demuestran que pueden producir reacciones adversas tales como anemia, neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, alopecia y diarrea³⁴. Por otra parte, en un estudio realizado con 44 pacientes observaron que el letrozol en conjunto con capecitabina demostraron que 19 pacientes presentaron síndrome mano-pie como evento adverso³⁵. Lo cual indica que algunas de los síntomas reportados en este estudio pueden deberse a otros medicamentos que se estén utilizando.

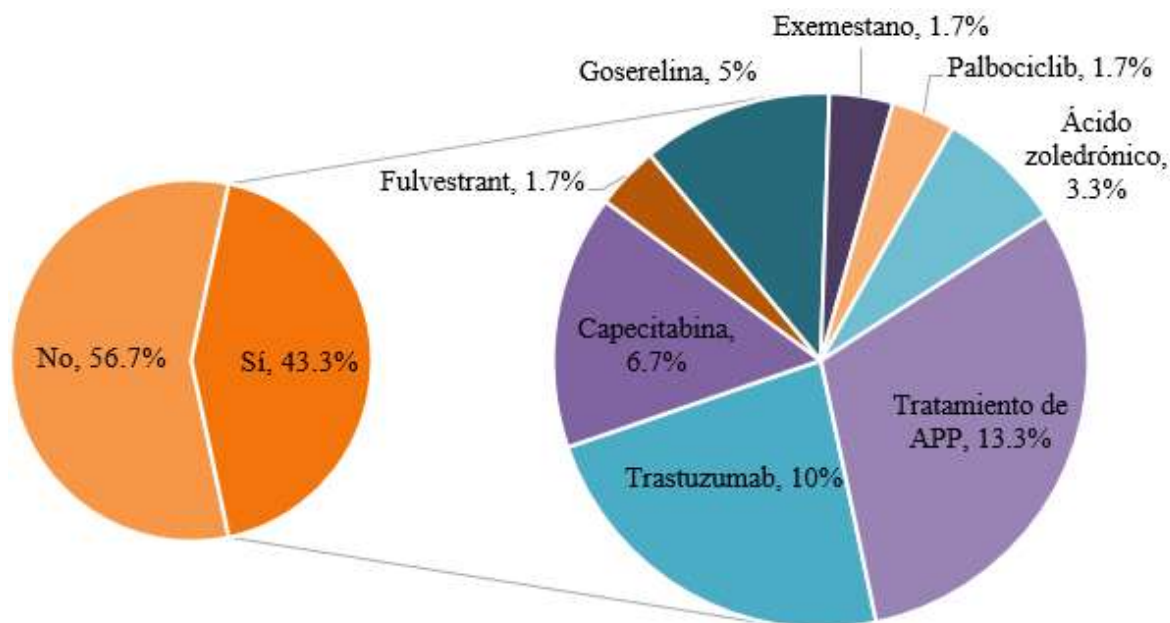


Figura 6. Medicamentos concomitantes en el tratamiento de cáncer de mama

De acuerdo a la metodología para el reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos establecidos en la NOM-220-SSA1-2016 estas se deben clasificar de acuerdo al desenlace del caso, en esta investigación el 100% de las reacciones no fueron de gravedad tal como se observa en la figura 7, lo que indica que no fue necesario hospitalizar, ni causo invalidez o puso en riesgo la vida del paciente.

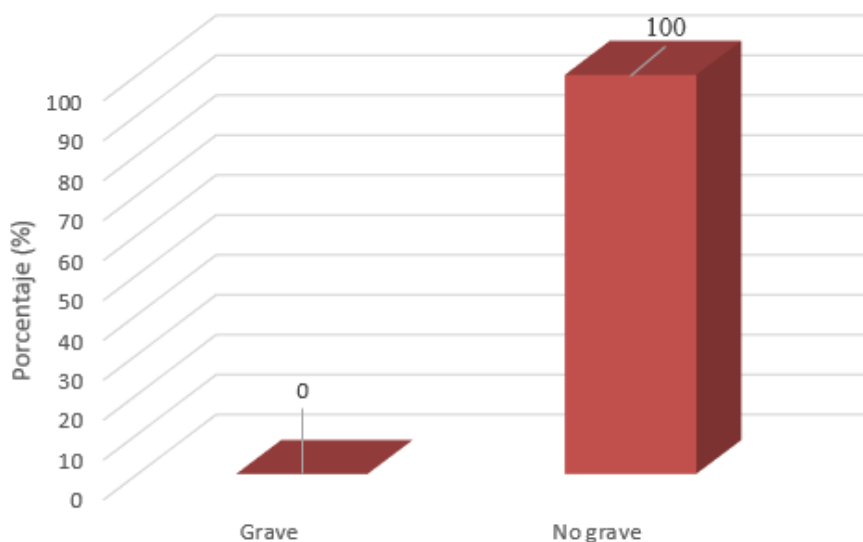


Figura 7. Clasificación de RAM's de acuerdo al desenlace de la reacción

Por otra parte, al evaluar severidad del caso en la figura 8, se observa que del total de reacciones, tan solo el 70% se considera leve, por tanto, los síntomas fueron fácilmente tolerados y no requirieron tratamiento, mientras que el 28.33% se encuentra moderada lo que indica que fueron pacientes a las cuales fue necesario dar tratamiento para las reacciones y el 1.67% es severa en donde fue necesaria la suspensión del medicamento.

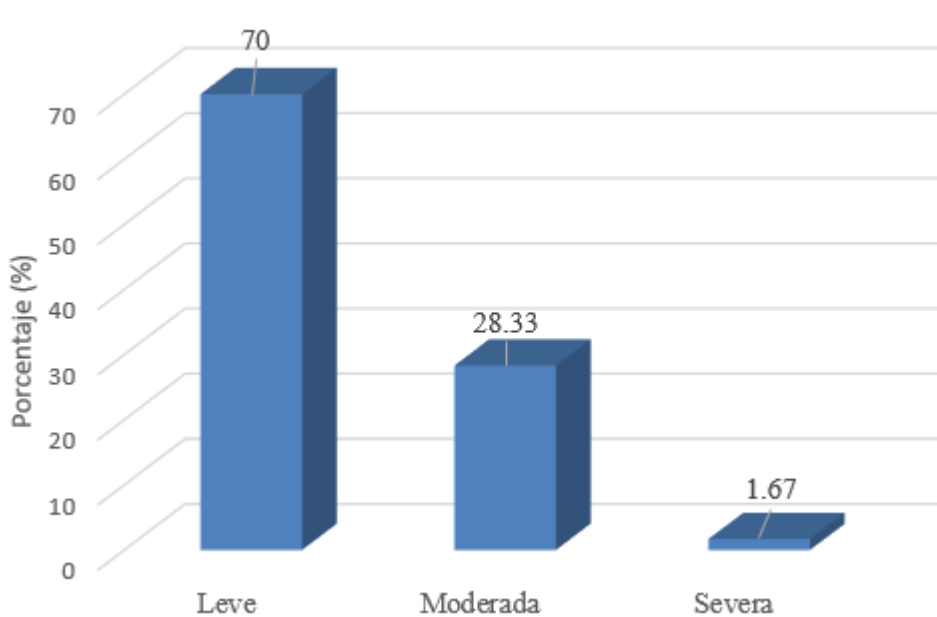


Figura 8. Clasificación de las RAM's con base en la severidad de la reacción

Además, mediante el Algoritmo de Naranjo, se obtuvo la clasificación de causalidad que indica la relación de las reacciones adversas con el medicamento sospechoso se observa en la figura 9 que el 3.33% se encuentra de manera cierta, mientras que el 60% se encuentra probable y un 36.67% es posible.

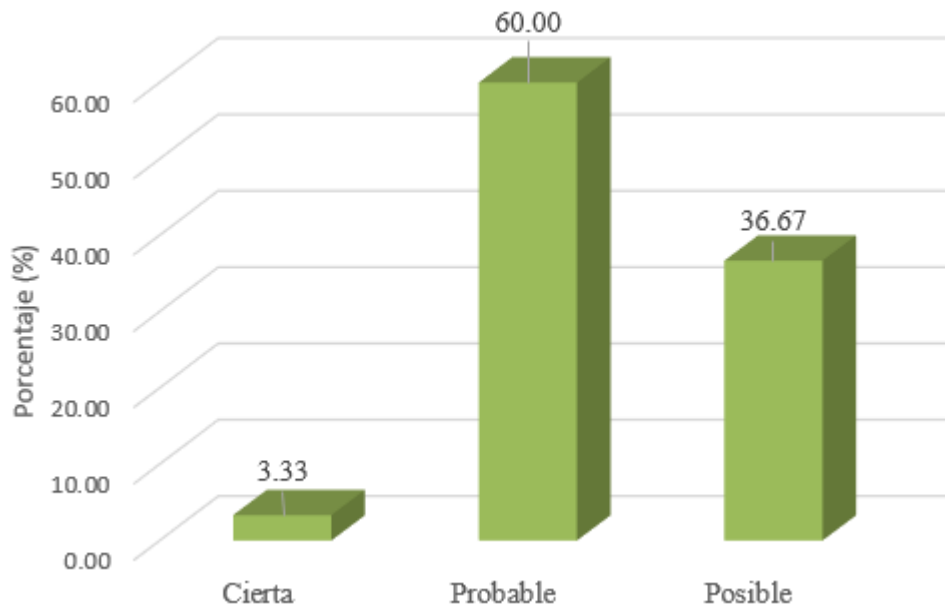


Figura 9. Clasificación de las RAM's de acuerdo al algoritmo de Naranjo

Por último, al determinar la calidad de la información de acuerdo a la integridad de los datos que conforman las RAM's, el 70% obtuvieron grado 2, mientras que el 30% de los reportes fueron calidad grado 1 (Figura 10). Por lo cual es recomendable que al reportar una reacción sea necesario obtener la mayor información tanto del medicamento como del paciente para poder tener un reporte completo.

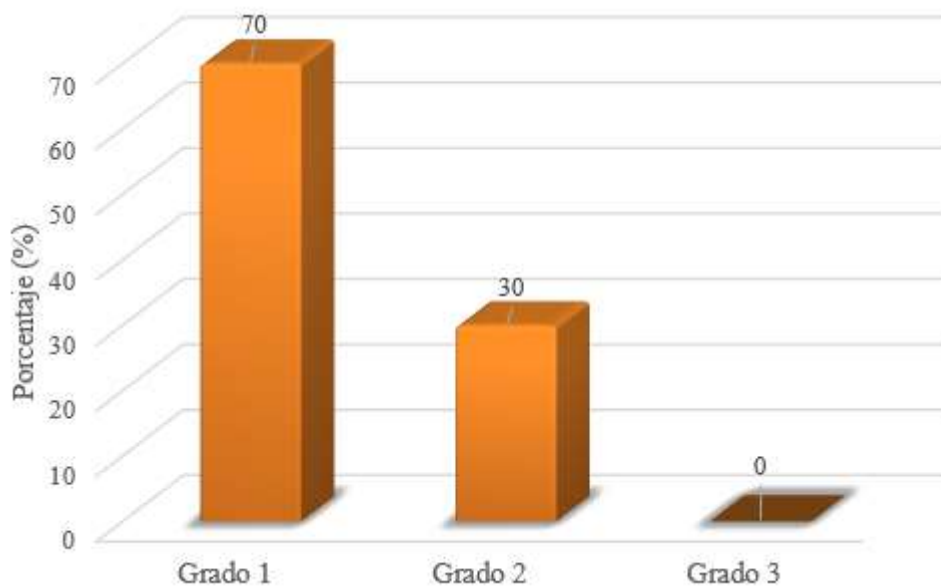


Figura 10. Clasificación de las RAM's por calidad de información

8. CONCLUSIÓN

El cáncer de mama en tratamiento con letrozol genera reacciones adversas, muchas de ellas se encuentran reportadas en la ficha de seguridad del medicamento, sin embargo, se debe evaluar la interacción con otros medicamentos que permitan separar correctamente los síntomas. Además, la edad y los antecedentes personales patológicos son otro factor a considerar al momento de realizar el reporte de las reacciones adversas, por tanto, el empleo de la farmacovigilancia es necesaria para determinar la causalidad de las reacciones, tratar de evitar que se manifiesten con un adecuado tratamiento farmacoterapéutico, ofrecer una mejor calidad de vida a la paciente y a su familia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. De la Garza Salazar, J. G., & Juárez Sánchez, P. (2014). El cáncer. México: Universidad Autónoma de Nuevo León.
2. Organización Mundial de la Salud. (s.f.). Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Cáncer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Dowshen, S. (11 de 2017). KidsHealt. Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Cáncer de mama: <https://kidshealth.org/es/kids/breast-cancer-esp.html>
4. Garcén Tapia, W. A. (2014). Control mastográfico en mujeres mayores de 50 años con alteración categorizada en BIRADS 0. México: Instituto Mexicano del Seguro Social.
5. Zamora, P. (22 de Enero de 2013). Sociedad Española de Oncología Médica. Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Hormonoterapia o tratamiento hormonal: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-y-como-funciona-la-hormonoterapia>
6. Faló Zamora, C., Villar Abello, H., Rodríguez Bruzos, E., Mena Cervignan, M., & Font Guiteras, A. (2014). Calidad de vida en cáncer de mama metastásico de larga evolución: la opinión de las pacientes. *Psicooncología*, 11(2-3), 313-331.

7. Mendo Alcolea, N., Cala Calviño, L., Leyva Miranda, T., Álvarez Escalante, L., & Traba Delis, N. (2017). Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez". 21(11).
8. Suyagh, Maysa et al. "Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process." Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society vol. 23,2 (2015): 147-53. doi:10.1016/j.jsps.2014.07.001
9. Jeetu, G, and G Anusha. "Pharmacovigilance: a worldwide master key for drug safety monitoring." Journal of young pharmacists : JYP vol. 2,3 (2010): 315-20. doi:10.4103/0975-1483.66802
10. OPS. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Documento Técnico No. 5. Washington DC. (2010).
11. Härmak, L, and A C van Grootheest. "Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives." European journal of clinical pharmacology vol. 64,8 (2008): 743-52. doi:10.1007/s00228-008-0475-9
12. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.
13. Flores, J. Análisis de reacciones adversas a medicamentos notificadas a través del programa permanente de farmacovigilancia en el Centro Médico "Lic. Adolfo López Mateos" del ISEM. 2017.
14. Mendo Alcolea Neity, Cala Calviño Leidy, Leyva Miranda Tania, Álvarez Escalante Leticia, Traba Delis Niurka. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez". MEDISAN [Internet]. 2017 Nov [citado 2020 Oct 17]; 21(11): 3145-3151. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001100002&lng=es.

15. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. ¿Qué es el cáncer? 2015. Recuperado el 17 de Octubre de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
16. RadiologyInfo.org [Internet]. Cáncer de seno. 2018 Sep 05 [citado 2020 Oct 18]. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=breast-cancer#:~:text=La%20mayor%C3%ADa%20de%20los%20bultos%20en%20los%20senos%20son%20benignos,como%20c%C3%A1ncer%20de%20seno%20primario>
17. .Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Cáncer de mama. 2020 Feb 07 [citado 2020 Oct 18]. Disponible en <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
18. Medline Plus [Internet] (MD) 2019 Sep 24 [citado 2020 Oct 18]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000911.htm>
19. Instituto Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública. Aportaciones a la salud de los mexicanos. Cuernavaca, México: INSP, 2017. [citado 2020 Oct 18] Disponible en: https://www.insp.mx/images/stories/2017/Avisos/docs/170215_Libro_30aniv.pdf
20. López-Naranjo F., Ávila-Álvarez E. P. Guadarrama-Flores B., Córdova-Moreno R., Hernández-Rodríguez N. A Estudio de las células cancerosas y su activación celular en el cáncer de mama. Revista de Educación Bioquímica (REB) 2018 Vol 37 Núm. 4 Diciembre 2018
21. Gutiérrez, Mario Castillo, and José Fernando Ávila Esquivel. "Cáncer de mama: Etapa clínica en la que se realiza el diagnóstico y tipos histológicos más frecuentes en mujeres que acuden a un hospital de segundo nivel." Archivos de investigación materno infantil 2.2 (2010): 85-90.
22. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Hormonoterapia o tratamiento hormonal. 2020 Ene 29 [citado 2020 Oct 19]. Disponible en <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
23. Espinos, Jaime, et al. "Tratamiento hormonal del cáncer de mama." (2008).

24. Caicedo, José Joaquín, et al. "Cáncer de seno y hormonoterapia. Estado actual." *Revista Colombiana de Cirugía* 22.1 (2007): 47-71.
25. Martínez-Prieto, Marcela, et al. "Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico." *Ginecología y Obstetricia de México* 77.10 (2009).
26. Blog Insurgentes. (s.f.). Recuperado el 14 de Enero de 2020, de El cáncer de mama en México: <https://www.universidadinsurgentes.edu.mx/blog/cancer-de-mama-en-mexico>
27. Avedillo Salas, A. (s.f.). Colegio Oficial Farmacéuticos Zaragoza. Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
28. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Información Estadística Cáncer de Mama 2016 Dic 02 [citado 2020 Oct 21] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
29. Gómez-Oliván, Leobardo Manuel, Ana María Téllez, and Maricela López. "Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos." *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 36.2 (2005): 41-48.
30. Arturo, Novoa-Vargas, C. Font-López Karla, and Delgado-Amador Denys. "Letrozol comparado con tamoxifeno, como terapia neoadyuvante para cáncer de mama hormonodependiente localmente avanzado, en pacientes posmenopáusicas." *GAMO* 8.5 (2009): 63.
31. Kaufmann, Manfred, and Achim Rody. "Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long?." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 126.2 (2006): 146-154.

32. Goss, Paul E., et al. "A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer." *New England Journal of Medicine* 349.19 (2003): 1793-1802.

33. Danaei, Goodarz, et al. "Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors." *The Lancet* 366.9499 (2005): 1784-1793.

34. Aparicio Hernández R., García Luque A., López Honduvilla F.J., Sánchez Jimenez F.J.. Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2016. *Sanid. Mil.* [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Oct 23] ; 73(1): 31-39. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712017000100006&lng=es.

35. Li, Jian-wei, et al. "Metronomic capecitabine combined with aromatase inhibitors for new chemoendocrine treatment of advanced breast cancer: a phase II clinical trial." *Breast cancer research and treatment* 173.2 (2019): 407-415.

Vo. Bo. de los asesores


Francisco López Naranjo

Asesor Interno


Dra. Mireya López Gamboa

Asesor Externo



Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura:

Química Farmacéutica Biológica

Nombre del proyecto específico

“Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología”

Proyecto genérico:

Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Etapa:

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Alumna:

Guadalupe Peláez Tejeda

Matrícula: 2142032408

Dirección particular: Calle Vasco de Quiroga #84. Colonia Vasco de Quiroga.
Alcaldía Gustavo A. Madero. CDMX.

Cel: 5558359234

E-mail: lupitapelaez26@gmail.com

Celular: 5583449070

Asesor interno:

M en C. Francisco López Naranjo

Asesor externo:

Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 02 Diciembre 2019

Fecha de término: 02 Junio 2020

CDMX Noviembre 2020

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos, órganos y sistemas, en un proceso que se denomina «metástasis», el cual corresponde a la principal causa de muerte por cáncer. En 2015 se atribuyeron a esta enfermedad 8,8 millones de defunciones. Los cinco tipos que causan un mayor número de fallecimientos se encuentran principalmente a nivel: pulmonar (1,69 millones de defunciones), hepático (788 000 defunciones), colorrectal (774 000 defunciones), gástrico (754 000 defunciones), y mamario (571 000 defunciones)^{1,2}.

El cáncer de mama es un tipo de tumor que se desarrolla en las células de la mama de una persona, principalmente mujeres, y éste puede extenderse a uno o ambos senos e incluso a otras partes del cuerpo, tales como los huesos, el hígado, entre otros³.

A pesar de la problemática que representa el cáncer de mama y la importancia que tiene el diagnóstico oportuno, hasta un 14% de los casos se encuentran en fase subclínica y de éstos, un 7% son hallazgos incidentales. En el 86% de los casos el diagnóstico se realiza cuando el tumor neoplásico es mayor a 2 cm, de los cuales el 25% se diagnostica en etapa clínica tardía. Analizando estos datos, es posible constatar que el diagnóstico de cáncer de mama dentro del hospital o en la comunidad, no se establece en la mayoría de las veces en etapas tempranas⁴.

El diagnóstico precoz del cáncer de mama es crucial si se desea reducir la alta tasa de fallecimientos debidos a esta enfermedad. Un gran porcentaje de los cánceres de mama en México se diagnostican en etapas avanzadas (III o IV), muchos de ellos (45.5%) en mujeres menores de 50 años, con una mediana de 51 años, y 60% de las pacientes con etapas III son mujeres menores de 50 años (mediana de 47 años). De las mujeres fallecidas por cáncer de mama en México, 47% corresponden a una edad de entre 45 y 64 años, con una media de 58 años. No obstante, presentan un amplio margen terapéutico. Los métodos terapéuticos que en la actualidad se

emplean para tratar el cáncer mamario son: cirugía (mastectomía unilateral o bilateral), radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia⁴.

La hormonoterapia, también llamada tratamiento hormonal, es una forma de tratamiento médico de cáncer que utiliza fármacos que actúan modificando las hormonas (evitando su síntesis o alterando sus efectos sobre determinadas células) para frenar el crecimiento de ciertos tumores⁵.

El tratamiento hormonal del cáncer de mama tiene por objetivo reducir la cantidad o el efecto de los estrógenos circulantes en sangre que actúan como estimulantes del crecimiento tumoral en las células de cáncer de mama que presentan receptores hormonales⁵.

En las mujeres premenopáusicas se utiliza fundamentalmente un fármaco conocido como *tamoxifeno*, en las mujeres postmenopausicas el tratamiento hormonal puede hacerse mediante el tamoxifeno o mediante otros fármacos denominados *inhibidores de aromatasas*, tales como: *anastrozol*, *letrozol* y *exemestano*⁵. Sin embargo, el objetivo del tratamiento en pacientes metastásicas incluye el intento de prolongar la esperanza de vida y a su vez paliar los síntomas de la enfermedad, teniendo en cuenta los efectos secundarios⁶. Por lo tanto, es necesario que en cada modalidad de tratamiento se deba establecer un control y vigilancia estricta de las posibles reacciones adversas, es decir, establecer la farmacovigilancia de cada uno de los fármacos que consume el paciente con cáncer, para poder detectar a tiempo dichas reacciones y otros posibles problemas relacionados con los medicamentos⁷.

2. ANTECEDENTES

La seguridad de los pacientes es una preocupación pública en los sistemas sanitarios de todo el mundo y debe garantizarse, entre otras cosas, mediante la farmacovigilancia basada en informes espontáneos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs)⁸.

La farmacovigilancia en oncología ayuda a prevenir, detectar y gestionar las reacciones adversas inducidas por fármacos; también ayuda a prevenir prescripciones médicas evitables⁹.

El tratamiento a los pacientes con cáncer se considera multidisciplinario, puesto que requiere el uso de varias terapias simultáneas. Cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, teniendo en cuenta que el objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y, de hecho, mejorar la calidad de esta⁹.

En cada modalidad de tratamiento hay que establecer un control y vigilancia estricta de las posibles reacciones adversas, es decir, establecer la farmacovigilancia de cada uno de los fármacos que consume el paciente con cáncer, para poder detectar a tiempo dichas reacciones y otros posibles problemas relacionados con los medicamentos, para evitar complicaciones que lo hagan abandonar el tratamiento⁹.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se detectan 1.38 millones de casos nuevos de cáncer de mama, de los cuales 458 mil terminan en la muerte de una mujer¹⁰.

Desafortunadamente, en México antes de la pandemia del coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) este tipo de cáncer representaba la segunda causa de muerte de mujeres y cada año se detectan más de 23 mil nuevos casos de este padecimiento. Esta cifra, que representa 60 casos al día, tiene una cifra que ha alertado a las autoridades: 6 mil muertes anuales¹⁰.

Y, aunque no hay un perfil sociodemográfico definido, las estadísticas de la Secretaría de Salud desvelan que la edad promedio de presentación de los casos de cáncer de mama en nuestro país es de 54.9 años. De hecho, el 45% de todos los casos se manifiesta en mujeres de entre 50 y 59 años¹⁰.

Algunos tratamientos utilizados para tratar el cáncer de mama son la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, cuyo objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y mejorar la calidad de esta. Sin embargo, los pacientes con cáncer de mama manifiestan síntomas perceptibles y muy molestos durante la terapia, algunos de los cuales pueden ocurrir de manera ligera y moderada; sin embargo, la intensidad de otros puede comprometer el estado de los afectados, pues muchos requieren tratamiento de urgencia e, incluso, hospitalización. Por esta razón la administración de estos debe ser racional, para evitar así los problemas ocasionados por esta causa. En algunos países desarrollados las reacciones adversas constituyen alrededor de 10-20 % de hospitalización, en su mayoría los cuadros clínicos son graves y motivo de ingreso en servicios de urgencia, por lo que llegan a ocasionar la muerte en 0,5-0,9 %⁷.

Es por ello que antes de la puesta de un medicamento en el mercado, durante las fases de investigación precomercialización de los medicamentos se evalúa su calidad, eficacia y seguridad, de manera que todo medicamento para obtener la autorización de comercialización debe tener una relación beneficio/riesgo favorable, es decir, las reacciones adversas detectadas son aceptables en relación con la afección para la que se va a emplear¹¹.

Sin embargo, cuando un medicamento es comercializado no se conocen todas sus reacciones adversas, ya que algunas de ellas tienen baja o muy baja incidencia, son inesperadas con respecto a su mecanismo de acción, los ensayos son de corta duración y la exposición al medicamento se ha realizado en un número reducido de personas que, además, en la fase I son voluntarios sanos y sin comorbilidades y en las fases II y III son pacientes que no toman otros medicamentos¹¹.

Por lo tanto, sólo durante la fase de comercialización, cuando se emplean en el conjunto de la población general, se pueden detectar las reacciones poco frecuentes, las que aparecen por el uso prolongado, las que sólo se producen en determinados grupos de riesgo, las inesperadas o las que se originan por interacciones con otros fármacos. Por lo tanto, es necesario emplear la farmacovigilancia la cual es una actividad de salud pública que se encarga de

recoger, elaborar y, en su caso, procesar la información sobre sospechas de reacciones adversas a los medicamentos cuando ya han sido comercializados, con la finalidad de identificar y evaluar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos, así como para la realización de cuantos estudios se consideren necesarios para confirmar y/o cuantificar y prevenir dichos riesgos de manera permanente y continuada¹¹.

Por ello, es necesario la importancia del empleo de la farmacovigilancia en los hospitales y la participación de profesionales de la salud tanto de médicos, enfermeras y farmacéuticos, para que estén debidamente capacitados para determinar y notificar las reacciones adversas a medicamentos presentes en pacientes con cáncer de mama y se pueda reducir la tasa de muerte provocada por dichas reacciones.

Es por lo anterior, que el presente trabajo tiene como objetivo determinar la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos como el letrozol en pacientes con cáncer de mama del Instituto Nacional de Cancerología (InCan) así como también conocer aquellas que se presenten en mayor cantidad.

4, OBJETIVOS

4,1 OBJETIVO GENERAL

- Conocer la incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama mediante el tratamiento con letrozol en el Instituto Nacional de Cancerología.

4,2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Elaborar reportes de reacciones adversas a medicamento de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016-Instalación y Operación de la Farmacovigilancia mediante el uso adecuado del programa PPROVigi®.

- Conocer mediante el uso de entrevistas y consultas médicas en pacientes con cáncer de mama del InCan las reacciones adversas que tienen mayor incidencia.
- Llevar a cabo la revisión de expedientes en pacientes con cáncer de mama para poder determinar la relación entre la reacción adversa y el letrozol.

5. HIPÓTESIS

El tratamiento con letrozol en pacientes con cáncer de mama generará reacciones adversas medicamentosas (RAMs).

6. METODOLOGÍA

Se realizará un análisis de casos en un periodo de seis meses, dentro del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan, en el área de tumores mamarios, donde se llevarán a cabo entrevistas a los pacientes así como también se asistirá a la consulta clínica de los mismos para llevar a cabo la recolección de casos en el reporte para la notificación de reacciones adversas y posteriormente con base en el análisis de su expediente se notificará a COFEPRIS la sospecha de reacción adversa de los medicamentos mediante el programa PPROVigi®.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el periodo de Diciembre 2019 a Junio 2020 se logró recabar información de 60 pacientes del género femenino, la media de edad del grupo poblacional estudiado fue de 59.71 ± 10.92 SD años, la distribución por edades de los pacientes que presentaron RAM se presenta en la figura 1, destacando que la edad al momento de la recepción de la información de la RAM de pacientes con cáncer de mama fue de entre 51 – 60 años con un 38.33%, de manera similar como lo indica

el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva (2016) que el rango de edad predominante para esta patología es de 50 a 59 años¹².

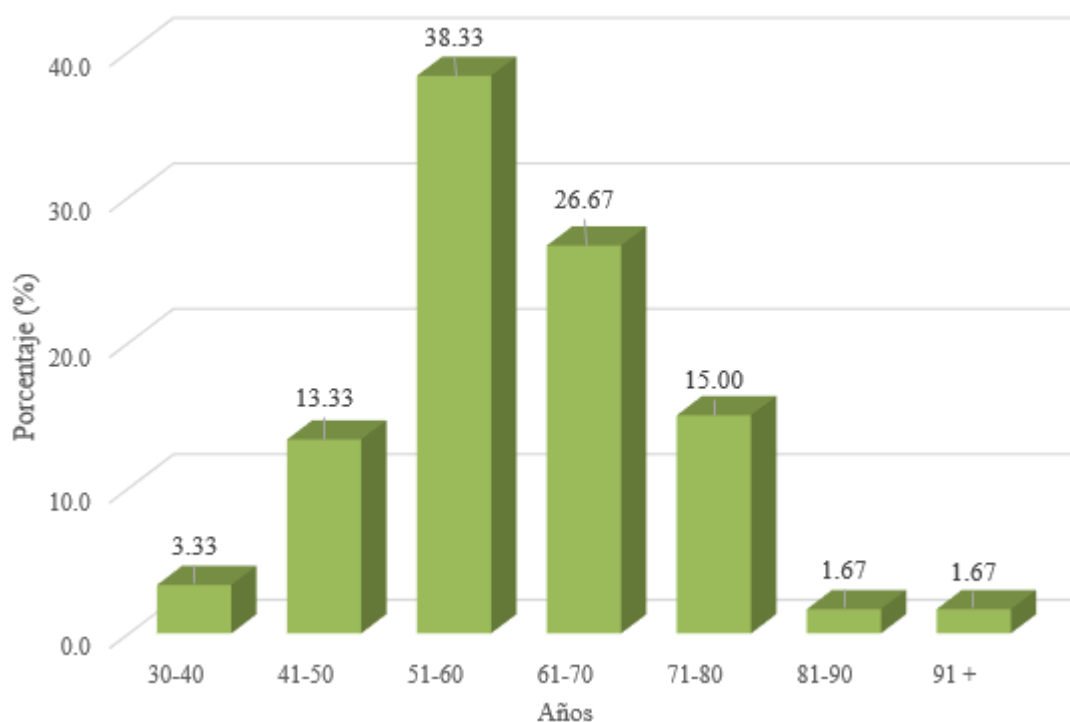


Figura 1. Distribución por edades de pacientes con cáncer de mama que presentan RAM

Cada notificación espontánea cuenta con al menos una manifestación, de tal manera que de las 60 pacientes se notificaron 126 reacciones adversas a medicamentos, lo que indica que al menos cada paciente presentó 2 RAM's en promedio. En la tabla 1 se encuentran todas las reacciones reportadas por pacientes que se presentaron después de la ingesta con Letrozol. Sin embargo, cabe mencionar que las reacciones adversas encontradas solo el 68% de estas se encuentran reportadas en la ficha técnica y el 32% no corresponde a lo indicado en la ficha de seguridad del medicamento, un ejemplo de ello, son las alteraciones en las uñas que no se encuentran indicadas como reacciones adversas contrario a las artralgias que se presentan con mayor frecuencia durante la ingesta del medicamento. Mientras que en diversos estudios demuestran que las reacciones mayormente con mayor incidencia en tratamiento con letrozol son, de grado 1 o 2, los sofocos, la artritis, la artralgia y la mialgia, contrario a este estudio en el que la parestesia, estreñimiento y fatiga grado 1 fueron las más reportadas^{13,14}. En la figura

2 se observa que una vez clasificadas las reacciones de acuerdo a los trastornos del cuerpo se detecta que estas afectan en mayor medida al trastorno en la piel y tejido subcutáneo con un valor de 13%, seguido del sistema nervioso con el 10% y sistema gastrointestinal respectivamente.

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos encontradas en pacientes con cáncer de mama

Reacción adversa	Frecuencia	%	Reacción adversa	Frecuencia	%
Parestesia	11	8.73	Dolor en estomago	2	1.59
Estreñimiento	9	7.14	Astenia	1	0.79
Fatiga Grado 1	9	7.14	Daño hepático	1	0.79
Alteración en uñas	9	7.14	Diarrea	1	0.79
Dolor en articulaciones	8	6.35	Disminución del apetito	1	0.79
Artralgias Grado 1	7	5.56	Dolor de garganta	1	0.79
Cefalea	7	5.56	Dolor abdominal	1	0.79
Mialgias Grado 1	6	4.76	Hiperbilirrubinemia	1	0.79
Nausea	6	4.76	Hiperpigmentación	1	0.79
Piel seca	6	4.76	Hipertensión	1	0.79
Prurito	5	3.97	Insomnio	1	0.79
Alopecia Grado 2	5	3.97	Mareo	1	0.79
Rigidez muscular	4	3.17	Sudoración	1	0.79
Dolor en piernas	3	2.38	Vista cansada	1	0.79
Síndrome mano pie Grado 1	3	2.38	Edema	1	0.79
Dolor óseo	2	1.59	Sofoco	1	0.79
Visión borrosa	2	1.59	Ansiedad	1	0.79
Eritema	2	1.59	Cambios en cabello	1	0.79
Dolor de espalda	2	1.59	Ulceras en boca	1	0.79
Total de reacciones adversas				126	

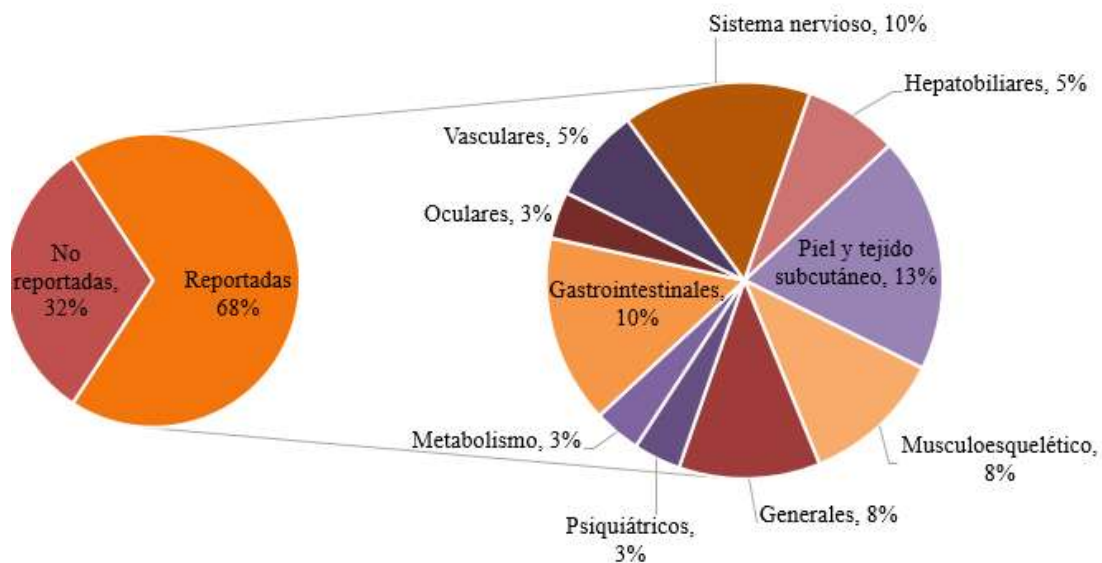


Figura 2. Reacciones adversas a medicamentos agrupadas por trastornos.

Por otra parte, al evaluar los antecedentes personales patológicos que presentan los pacientes el 37.14% (26 pacientes) niega tener alguna comorbilidad sin embargo, el 62.86% restante registró 9 patologías concomitantes diferentes, de las cuales Hipertensión arterial sistémica en un 24.29%, Diabetes Mellitus II con el 14.28%, Hipotiroidismo con el 10% y Depresión con 4.29% encabezan la lista. De manera similar como lo mencionan diversos autores 21% de todas las muertes por cáncer de mama registradas en el mundo son atribuibles al consumo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad, la falta de actividad física y presencia de comorbilidades como la diabetes, entre otros¹⁵.

En cuanto a los medicamentos concomitantes solo el 44% de la población de estudio recibía otro medicamento, los cuales pueden un factor importante para que aparezca otra reacción reportada, en la figura 3 se observa que entre los medicamentos más utilizados se encuentran la capecitabina (6.7%), trastuzumab (10%), fulvestrant (1.7%), goserelina (5%), exemestano (1.7%), palbociclib (1.7%) y ácido zoledrónico (3.3%) todos ellos utilizados en el tratamiento conjunto con letrozol para el tratamiento con cáncer de mama, así como también se encontraron medicamentos para el uso principalmente de los antecedentes personales patológicos con un 13.3%. El letrozol en conjunto con el manejo de medicamentos

concomitantes de quimioterapia como en el caso de palbociclib demuestran que pueden producir reacciones adversas tales como anemia, neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, alopecia y diarrea¹⁶. Por otra parte, en un estudio realizado con 44 pacientes observaron que el letrozol en conjunto con capecitabina demostraron que 19 pacientes presentaron síndrome mano-pie como evento adverso¹⁷. Lo cual indica que algunas de los síntomas reportados en este estudio pueden deberse a otros medicamentos que se estén utilizando.

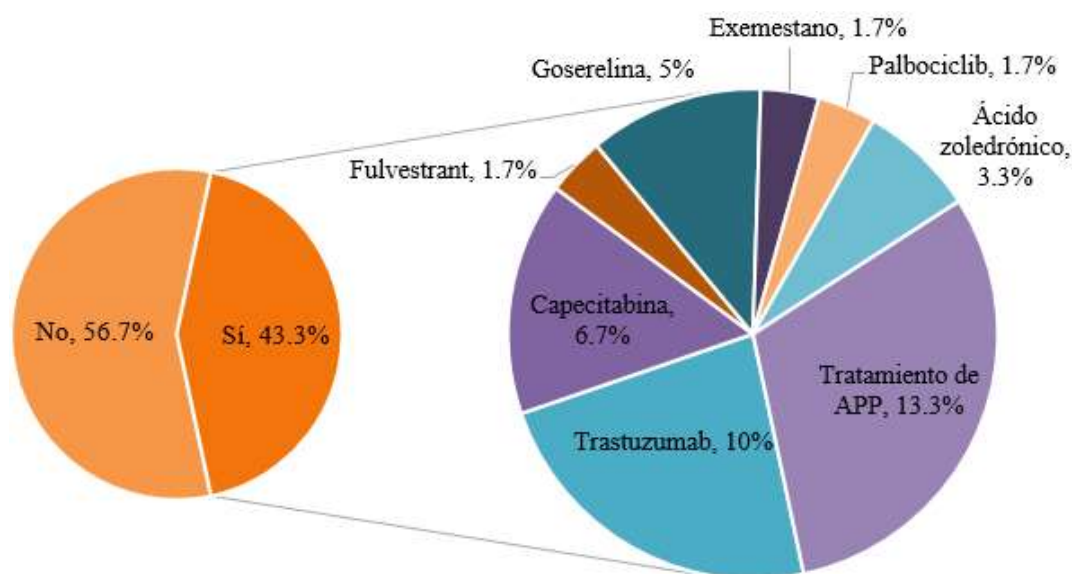


Figura 3. Medicamentos concomitantes en el tratamiento de cáncer de mama

8. CONCLUSIÓN

El cáncer de mama en tratamiento con letrozol genera reacciones adversas, muchas de ellas se encuentran reportadas en la ficha de seguridad del medicamento, sin embargo, se debe evaluar la interacción con otros medicamentos que permitan separar correctamente los síntomas. Además, la edad y los antecedentes personales patológicos son otro factor a considerar al momento de realizar el reporte de las reacciones adversas, por tanto, el empleo de la farmacovigilancia es necesaria para determinar la causalidad de las reacciones, tratar de evitar que se manifiesten con un adecuado tratamiento farmacoterapéutico, ofrecer una mejor calidad de vida a la paciente y a su familia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. De la Garza Salazar, J. G., & Juárez Sánchez, P. (2014). El cáncer. México: Universidad Autónoma de Nuevo León.
2. Organización Mundial de la Salud. (s.f.). Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Cáncer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Dowshen, S. (11 de 2017). KidsHealt. Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Cáncer de mama: <https://kidshealth.org/es/kids/breast-cancer-esp.html>
4. Garcén Tapia, W. A. (2014). Control mastográfico en mujeres mayores de 50 años con alteración categorizada en BIRADS 0. México: Instituto Mexicano del Seguro Social.
5. Zamora, P. (22 de Enero de 2013). Sociedad Española de Oncología Médica. Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Hormonoterapia o tratamiento hormonal: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-y-como-funciona-lahormonoterapia>
6. Faló Zamora, C., Villar Abello, H., Rodríguez Bruzos, E., Mena Cervignan, M., & Font Guiteras, A. (2014). Calidad de vida en cáncer de mama metastásico de larga evolución: la opinión de las pacientes. *Psicooncología*, 11(2-3), 313-331.
7. Mendo Alcolea, N., Cala Calviño, L., Leyva Miranda, T., Álvarez Escalante, L., & Traba Delis, N. (2017). Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez". 21(11).
8. Suyagh, Maysa et al. "Pharmacist's knowledge, practice and attitudes toward pharmacovigilance and adverse drug reactions reporting process." *Saudi pharmaceutical journal* : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society vol. 23,2 (2015): 147-53. doi:10.1016/j.jsps.2014.07.001

9. Mendo Alcolea Neity, Cala Calviño Leidy, Leyva Miranda Tania, Álvarez Escalante Leticia, Traba Delis Niurka. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez". MEDISAN [Internet]. 2017 Nov [citado 2020 Oct 17] ; 21(11): 3145-3151. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017001100002&lng=es.

10. Blog Insurgentes. (s.f.). Recuperado el 14 de Enero de 2020, de El cáncer de mama en México: <https://www.universidadinsurgentes.edu.mx/blog/cancer-demama-en-mexico>

11. Avedillo Salas, A. (s.f.). Colegio Oficial Farmacéuticos Zaragoza. Recuperado el 14 de Enero de 2020, de Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-amedicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>

12. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Información Estadística Cáncer de Mama 2016 Dic 02 [citado 2020 Oct 21] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadisticacancer-de-mama>

13. Kaufmann, Manfred, and Achim Rody. "Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long?." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 126.2 (2006): 146-154.

14. Goss, Paul E., et al. "A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer." *New England Journal of Medicine* 349.19 (2003): 1793-1802.

15. Danaei, Goodarz, et al. "Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors." *The Lancet* 366.9499 (2005): 1784-1793.

16. Aparicio Hernández R., García Luque A., López Honduvilla F.J., Sánchez Jimenez F.J.. Evaluación positiva de medicamentos: septiembre, octubre y noviembre 2016. *Sanid. Mil.* [Internet]. 2017 Mar [citado 2020 Oct 23] ; 73(1): 31-39. Disponible en:http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712017000100006&lng=es.

17. Li, Jian-wei, et al. "Metronomic capecitabine combined with aromatase inhibitors for new chemoendocrine treatment of advanced breast cancer: a phase II clinical trial." *Breast cancer research and treatment* 173.2 (2019): 407-415.

Vo. Bo. de los asesores


Francisco López Naranjo

Asesor Interno


Dra. Mireya López Gamboa

Asesor Externo