



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA- XOCHIMILCO

**CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**

**INCIDENCIA DE LA TERAPIA HORMONAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA CON RECEPTORES HORMONALES-POSITIVOS (RH+) HER2
NEGATIVO (-) DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCAN)**

ASESOR INTERNO:

DRA. REBECA CORDOVA ROMERO

ASESOR EXTERNO:

DRA. MIREYA LÓPEZ GAMBOA

ALUMNA:

ALARCÓN ROSILES MERARI JACQUELINE

MATRICULA: 2182036168

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1. Cáncer de mama | 6 |
| 2.2. Luminal A..... | 6 |
| 2.3. Receptores de hormonas: estrógeno y progesterona..... | 7 |
| 2.4. Tratamientos para el cáncer de mama positivo para receptores de hormonas | 7 |
| 2.4.1. Terapia hormonal..... | 7 |
| 2.4.2. Tipos de terapia hormonal..... | 8 |
| 2.4.2.1. Bloqueo del funcionamiento de los ovarios..... | 8 |
| 2.4.2.1. Medicamentos asociados | 8 |
| 1. <i>Goserelina</i> | 8 |
| 2. <i>Leuprorelina</i> | 10 |
| 2.4.2.2. Bloqueo de la producción de estrógeno | 12 |
| 1. <i>Anastrozol</i> | 12 |
| 2. <i>Letrozol</i> | 14 |
| 3. <i>Exemestano</i> | 16 |
| 2.4.2.3. Efecto del bloqueo de estrógeno..... | 18 |
| 1. <i>Tamoxifeno</i> | 19 |
| 2. <i>Fulvestrant</i> | 21 |
| 3. <i>Ribociclib</i> | 22 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 24 |
| 4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS | 25 |
| 5. METODOLOGÍA | 25 |
| 6. RESULTADOS | 27 |
| 6.1. Casos reportados por sospechas de reacciones adversas con pacientes en terapia hormonal | 27 |
| 6.2. Reacciones adversas reportadas en tratamiento con Letrozol | 28 |
| 6.3. Reacciones adversas reportadas en tratamiento con Anastrozol | 29 |
| 6.4. Sospechas de Reacciones adversas reportadas en tratamiento con Exemestano | 30 |

| | |
|---|-----------|
| 6.5. Sospechas de reacciones adversas reportadas en tratamiento con Tamoxifeno..... | 31 |
| 6.6. Sospechas de reacciones adversas reportadas en tratamiento con Ribociclib | 32 |
| 6.7. Sospechas de reacciones adversas reportadas en tratamiento con Goserelina | 33 |
| 7.DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... | 34 |
| 8. CONCLUSIÓN | 36 |
| 9.BIBLIOGRAFÍA..... | 37 |

1. INTRODUCCIÓN

El propósito de este proyecto es dar a conocer la incidencia de la terapia hormonal en pacientes con cáncer de mama. El cáncer de mama (adenocarcinoma) es un proceso oncológico en el que células sanas de la glándula mama degeneran y se transforman en tumorales, que posteriormente proliferan y se multiplican hasta la formación del tumor (De Comunicación Visual, 2000)

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en mujeres a nivel mundial y también el cáncer con mayor tasa de mortalidad en esta población; en los países en vías de desarrollo la mayor prevalencia se encuentra en el grupo de edad de 40-49 años, en comparación con los países desarrollados que se presenta en mujeres postmenopáusicas y presenta en una relación de 100 a 1 entre sexo femenino y masculino (Luis Martínez-Tlahuel et al. 2017).

En México, esta enfermedad representa una de las principales causas de muerte en mujeres; en 2019, por cada 100 mil mujeres de 20 años o más se reportaron 35.24 casos nuevos de cáncer de mama (Dale la mano a la prevención del cáncer de mama, s. f.). En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) dio a conocer algunas cifras preliminares de las estadísticas de defunciones registradas en 2021, mostrando que 90, 525 personas murieron por tumores malignos en México (8.1 % del total de defunciones). De estos, 7,973 murieron por cáncer de mama, de las cuales 99.4 % fueron mujeres y 0.6 %, hombres. De las defunciones en mujeres por tumores malignos, 17 % se debió a este cáncer (**Figura 1**). Así mismo, la tasa más alta de defunciones por cáncer de mama se registró en las mujeres de 60 años y más, con 48.24 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más (Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI, s. f.-b).

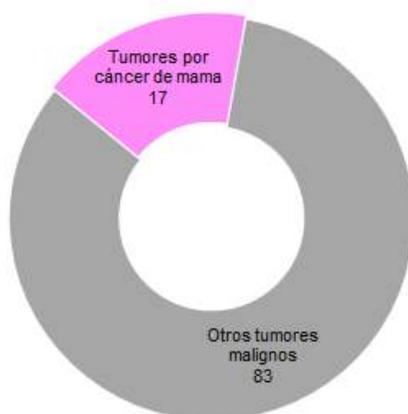


Figura 1. Defunciones de mujeres por tumores malignos, 2021 (porcentaje). (Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI, s. f.-b).

El panorama en México respecto a la tasa de mortalidad por cáncer de mama fue de 18 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más. Por otro lado, los estados con las tasas más altas son: Colima (26.94), Tamaulipas (24.49), Sonora (23.59), Chihuahua (23.07) y Ciudad de México (22.73). Así mismo, Tlaxcala (10.36), Chiapas (11.65), Guerrero (11.69), Quintana Roo (12.19) y Oaxaca (12.66) presentaron las tasas de mortalidad más bajas (**Figura 2**). De tal manera que, la tasa más alta de defunciones se registró en el grupo de mujeres de 60 años y más (48.24) y la más baja se presentó en el de 20 a 29 años (0.74) (**Figura 3**).

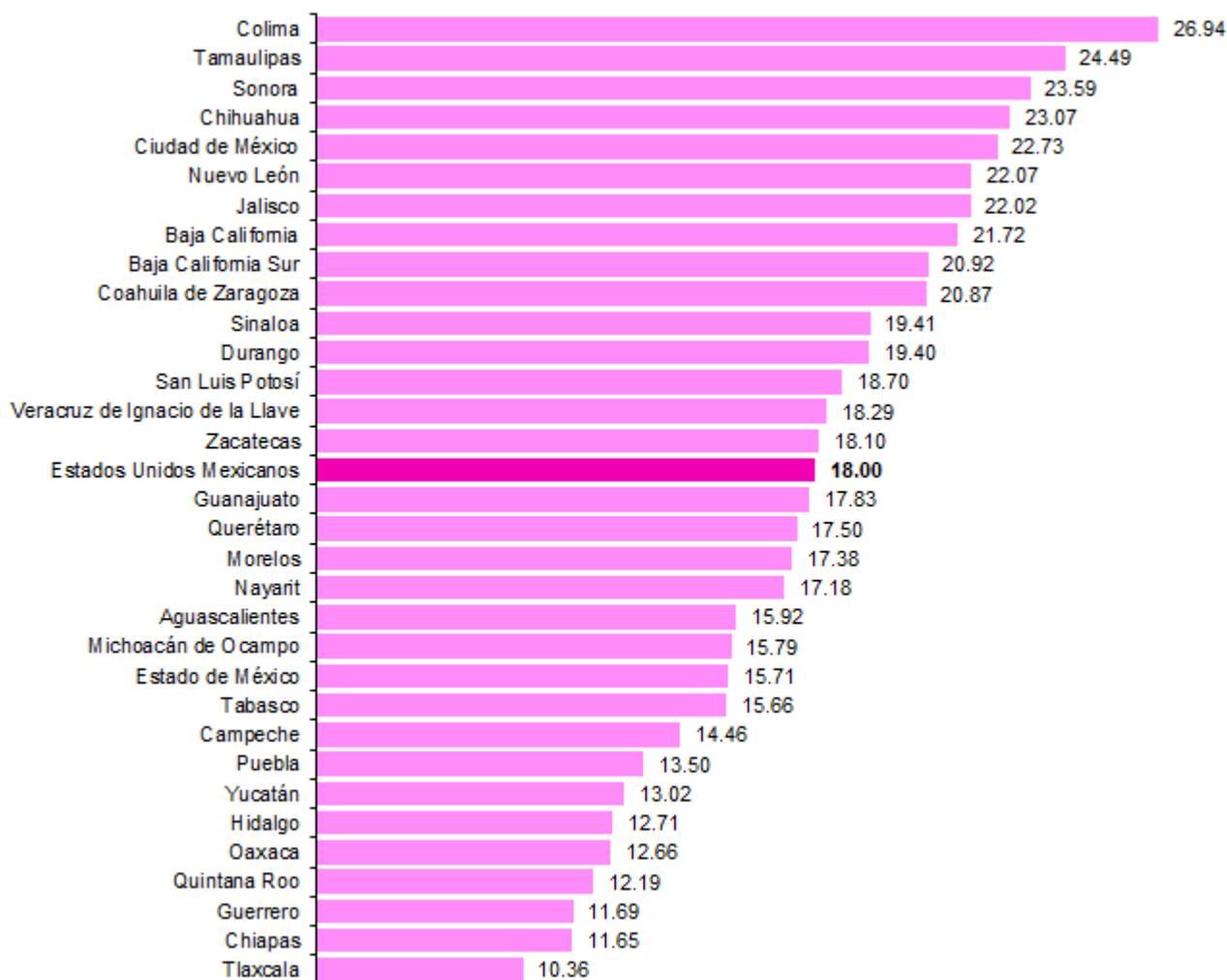


Figura 2. Tasa de defunciones por cáncer de mama em mujeres de 20 años y más, 2021. Por cada 100 mil mujeres de 20 años y más. (Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI, s. f.-b).

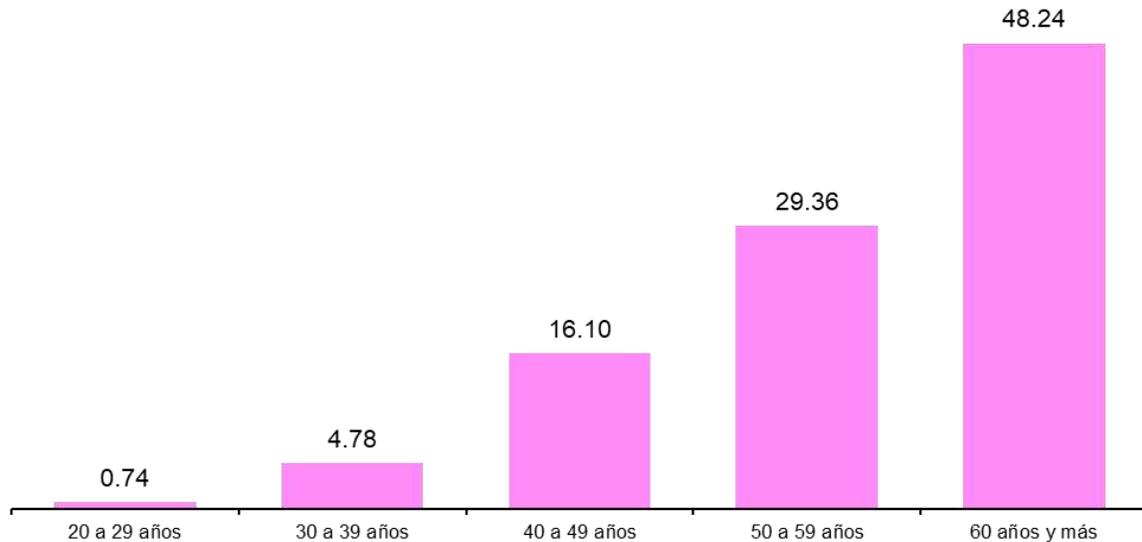


Figura 3. Defunciones por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más, 2021. Tasa de defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más. (Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI, s. f.-b).

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. Corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por distintos perfiles moleculares (Merino et al., 2020). De manera que, el comportamiento del cáncer de mama en un periodo tan corto lo ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública, ya que puede afectar a un importante rango de la población femenina en edad productiva (20 a 59 años), que representa el 27% de la población total en el país (Picazo et al., 2021).

Existen diferentes tipos de cáncer de mama, el cual depende de qué células de la mama se vuelven cancerosas (¿Qué es el cáncer de mama?, Ibid).

2.2. Luminal A

Los tumores de mama poseedores de receptores de estrógeno (RE) o de progesterona (RP) se clasifican como luminal A o luminal B, y con expresión del receptor HER2 o sin ella.

El subtipo luminal A, incluye tumores que son positivos para el receptor de estrógeno (RE) y para el receptor de progesterona (RP), pero negativos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). Las células de este tipo de

cáncer mamario tienen receptores que les permiten usar la hormona llamada estrógeno para crecer. Los pacientes con cáncer de mama luminal A tienen probabilidades de beneficiarse de los tratamientos hormonales antiestrogénica (endocrina) y, también, de la quimioterapia. Con el fin de impedir el crecimiento de las células cancerosas (Mayo Clinic, 2023).

2.3. Receptores de hormonas: estrógeno y progesterona

Cuando hablamos de receptores hormonales nos referimos a una proteína celular que se une a una hormona específica. El receptor hormonal puede estar en la superficie de la célula o dentro de las células mamarias, las cuales reciben las señales hormonales que ordenan a las células crecer.

Los receptores de estrógenos y de progesterona son proteínas localizadas principalmente en el núcleo, que al unirse a las hormonas esteroideas regulan la transcripción de genes. Hay una relación íntima entre ambos tipos de receptores, induciendo los estrógenos al unirse a sus receptores la síntesis de receptores de progesterona a través de la transcripción.

2.4. Tratamientos para el cáncer de mama positivo para receptores de hormonas

2.4.1. Terapia hormonal

Es importante mencionar que las hormonas son sustancias químicas que controlan y coordinan muchas funciones en el cuerpo. Entre ellas, se incluyen las siguientes: metabolismo, nivel de energía, reproducción, crecimiento y desarrollo, respuesta a lesiones, estrés y factores ambientales (Las Hormonas y El Sistema Endocrino, 2020).

La terapia hormonal, también llamada “tratamiento antiestrógeno”, “tratamiento endocrino” u “hormonoterapia”, es utilizada para tratar todos los estadios del cáncer de mama positivo para receptores de hormonas.

Estrógeno, cuya hormona se producen en los ovarios afectando el crecimiento y la función del útero y las mamas. Además de ayudar a proteger la salud de los huesos, entre otras. Mientras que la progesterona, producida igualmente en los ovarios tiene como función aumentar el revestimiento del útero para la fertilización y preparar las mamas para la producción de leche (Las Hormonas y El Sistema Endocrino, 2020).

Para este tipo de terapia los medicamentos pueden actuar mediante el bloqueo de la producción de estrógeno en el cuerpo o mediante el bloqueo de los efectos de los estrógenos en las células de cáncer de mama.

2.4.2. Tipos de terapia hormonal

Para el cáncer de mama con reacción a las hormonas existen diferentes tipos de tratamientos:

2.4.2.1. Bloqueo del funcionamiento de los ovarios

Los ovarios son la principal fuente de estrógeno en las mujeres premenopáusicas, lo que hace posible disminuir la concentración de estrógeno al eliminar los ovarios o limitar el funcionamiento de estos (Instituto Nacional del Cáncer, 2022)

El bloqueo del funcionamiento de los ovarios, también conocido como “ablación ovárica” o “supresión ovárica”. Es un tratamiento que consiste en interrumpir o disminuir la cantidad de estrógeno producido en los ovarios. Los tipos de ablación ovárica incluyen la cirugía para extraer ambos ovarios, la radioterapia y el uso de ciertos medicamentos. Es posible usar la ablación ovárica para prevenir y tratar el cáncer de mama (Instituto Nacional del Cáncer, 2022).

Otra opción es inhibir el funcionamiento de los ovarios por un tiempo con medicamentos que se llaman agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (HLGn) (Instituto Nacional del Cáncer, 2022). Estos también se llaman agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)

2.4.2.1. Medicamentos asociados

Los medicamentos agonistas imitan a la HLGn e interfieren con las señales que estimulan los ovarios para que produzcan estrógeno. Por ejemplo, dos medicamentos para la supresión ovárica son la Goserelina y la Leuprolida (Alternativas a la extirpación preventiva de ovarios, s.f., 2022)

1. Goserelina

Un implante en jeringa precargada que contiene 3.6 mg de Goserelina (como acetato). El cual es un análogo sintético de la hormona liberadora de hormona luteinizante de origen natural (LH-RH). Durante su administración crónica se produce una inhibición de la secreción de la hormona luteinizante hipofisaria originando una reducción de las concentraciones de testosterona sérica en varones y de las de estradiol sérico en mujeres (ZOLADEX, 2023).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a Goserelina para mujeres, se encuentran enumeradas de acuerdo por su frecuencia y clasificación por grupos y sistemas MedDRA (SOC).

La Terminología MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities) es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la Conferencia Internacional sobre armonización (ICH, por sus siglas en inglés) de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (copyright, 2015).

Tabla 1. Reacciones adversas durante el tratamiento con Goserelina en mujeres (ZOLADEX, 2023).

| Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC) | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|------------------------|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Muy raras | Tumor hipofisario |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | No conocida | Cambios del recuento sanguíneo |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad al medicamento |
| | Raras | Reacción anafiláctica |
| Trastornos endocrinos | Muy raras | Hemorragia hipofisaria |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Alteración de la tolerancia a la glucosa |
| Trastornos psiquiátricos | Muy frecuentes | Disminución de la libido |
| | Frecuentes | Cambios de humor, depresión (Tratamiento prolongado) |
| | Poco frecuentes | Cambios de humor, depresión (Tratamiento corto) |
| | Muy raras | Trastorno psicótico |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Parestesia, compresión medular |
| Trastornos cardiacos | Frecuentes | Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio |
| | No conocida | Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5) |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Sofoco |
| | Frecuentes | Presión arterial anormal |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | No conocida | Embolia pulmonar, neumonía intersticial |
| Trastornos hepatobiliares | No conocida | Disfunción hepática |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Hiperhidrosis |
| | Frecuentes | Erupción cutánea |

| Clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC) | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|------------------------|---|
| | No conocida | Alopecia |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Dolor óseo |
| | Poco frecuentes | Artralgia |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Obstrucción ureteral |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Muy frecuentes | Disfunción eréctil |
| | Frecuentes | Ginecomastia |
| | Poco frecuentes | Sensibilidad mamaria |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Reacción en el lugar de la inyección |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Disminución de densidad mineral ósea, aumento de peso |

2. Leuprorelina

Leuprorelina de 3.75 mg, en polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.

El acetato de leuprorelina tiene un potente efecto agonista de la LHRH cuando se administra durante el tratamiento a corto plazo e intermitente. De igual manera, cuando se administra de forma continua y no pulsátil, los análogos de la LHRH inducen inhibición de la secreción de gonadotropinas y supresión de la esteroidogénesis testicular y ovárica. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas por leuprorelina en mujeres, de acuerdo con su ficha técnica, se encuentran enumeradas por su frecuencia y clasificación por grupos y sistemas MedDRA (SOC). Algunas de estas reacciones reportadas con leuprorelina se deben principalmente a su acción farmacológica específica, en otras palabras, por el aumento y descenso de determinados niveles hormonales.

Tabla 2. Reacciones adversas durante el tratamiento con Leuprorelina Acetato 3.75 mg en mujeres

| Clasificación por órganos y sistemas (SOC) | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | No conocida |
|---|-----------------------|--|---|--|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | - | Apetito aumentado | Anorexia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia | - |
| Trastornos psiquiátricos | - | - | Trastornos del sueño, insomnio, disminución de la libido, alteración del humor y depresión* | - |
| Trastornos del sistema nervioso | - | Cefalea | Somnolencia | Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4) |
| Trastornos del oído y del laberinto | - | - | Vértigo | - |
| Trastornos vasculares | Sofocos | - | - | - |
| Trastornos gastrointestinales | - | - | Dolor en la zona inferior del abdomen, diarrea, náuseas, vómitos | - |
| Trastornos hepato biliares | - | - | Hiperbilirrubinemia | - |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | - | Hiperhidrosis, sudores nocturnos, sudor frío | Edema periorbital, urticaria, prurito | - |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | - | Dolor de espalda | Artralgia, espasmos musculares, dolor en extremidad | - |
| Trastornos renales y urinarios | - | - | Retención urinaria, incontinencia urinaria, polaquiuria | - |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | - | - | - | Enfermedad pulmonar intersticial |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | - | Disfunción eréctil | Hinchazón de la mama, dolor mamario a la palpación, insuficiencia eyaculatoria | - |

| Clasificación por órganos y sistemas (SOC) | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | No conocida |
|---|----------------|---|---|--|
| Trastornos cardíacos | - | - | - | Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5). |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | - | Fatiga, astenia, pirexia, reacciones adversas locales (ver tabla 2) | Debilidad, sensación de calor y de frío, sensación de inquietud | - |
| Investigaciones | - | - | Elevación de la AST, elevación de la ALT, aumento de la bilirrubina, aumento de la gamma-glutamilttransferasa | - |

2.4.2.2. Bloqueo de la producción de estrógeno

El cuerpo utiliza una enzima denominada aromatasa, que utiliza producir estrógeno en los ovarios y en otros tejidos. Por lo tanto, los medicamentos que se usan para impedir que actúe esta enzima tienen por nombre “inhibidores de la aromatasa” (copyright, 2015).

Los inhibidores de la aromatasa se usan sobre todo en las mujeres posmenopáusicas, ya que durante la premenopausia los ovarios producen demasiada aromatasa y los inhibidores no son eficaces. Sin embargo, es posible usar estos medicamentos en las mujeres premenopáusicas si se administran con otro medicamento que suprime el funcionamiento de los ovarios (copyright, 2015).

Medicamentos asociados

Algunos inhibidores de la aromatasa que la FDA aprobó son el Anastrozol y el Letrozol, que inactivan la aromatasa de forma temporal; y el Exemestano, que inactiva la aromatasa de forma permanente (copyright, 2015).

1. Anastrozol

Anastrozol, un comprimido recubierto con película contiene 93 mg de lactosa monohidrato. Además de ser un potente inhibidor de la aromatasa, altamente selectivo y no esteroideo (ARIMIDEX, 2023).

En mujeres postmenopáusicas, el estradiol se produce principalmente por la conversión, en los tejidos periféricos, de androstenodiona a estrona a través del complejo del enzima aromatasa (ARIMIDEX, 2023). Después, la estrona se convierte en estradiol.

Reacciones adversas

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas provenientes de ensayos clínicos, estudios postcomercialización o informes espontáneos (ARIMIDEX, 2023). Las categorías de frecuencia en cuanto a su ficha técnica se han catalogado a partir del número de acontecimientos adversos notificados en un amplio estudio fase III realizado en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama operable y en tratamiento adyuvante durante 5 años (ARIMIDEX, 2023).

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acuerdo con la frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema (“SOC”).

Tabla 3. Reacciones adversas durante el tratamiento con Anastrozol (ARIMIDEX, 2023).

| Reacciones adversas | | |
|--|-----------------|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Anorexia Hipercolesterolemia |
| | Poco frecuentes | Hipercalcemia (con o sin un aumento de la hormona paratiroidea) |
| Trastornos psiquiátricos | Muy frecuentes | Depresión |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Somnolencia Síndrome del Túnel Carpiano* Alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia, pérdida y alteración del gusto) |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Sofocos |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas |
| | Frecuentes | Diarrea Vómitos |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | Incrementos en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa |
| | Poco frecuentes | Incrementos en gamma-GT and bilirrubina Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Erupción cutánea |
| | Frecuentes | Debilitamiento del cabello (alopecia) |

| | | |
|--|-----------------|--|
| | | Reacciones alérgicas |
| | Poco frecuentes | Urticaria |
| | Raras | Eritema multiforme Reacción de tipo anafiláctico Vasculitis cutánea (incluyendo algunas notificaciones de púrpura de Henoch-Schönlein) |
| | Muy raras | Síndrome de Stevens-Johnso Angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Artralgia/rigidez en las articulaciones Artritis Osteoporosis |
| | Frecuentes | Dolor óseo Mialgia |
| | Poco frecuentes | Dedo en resorte |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuentes | Sequedad vaginal Hemorragia vaginal |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Astenia |

2. Letrozol

Comprimido recubierto con película que contiene 2.5 mg de letrozol. Un inhibidor no esteroideo de la aromatasas. Inhibe el enzima aromatasas por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P450 de la aromatasas, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente.

En la terapia endocrina, la eliminación de la estimulación del crecimiento mediada por estrógenos es un requisito previo para la respuesta tumoral en aquellos casos en los que el crecimiento del tejido tumoral depende de la presencia de estrógenos.

Reacciones adversas

Hasta aproximadamente un tercio de las pacientes tratadas con Letrozol en la indicación metastásica y aproximadamente un 80% de las pacientes en la indicación adyuvante, así como en la indicación adyuvante de continuación presentaron reacciones adversas (FEMARA, 2023). La mayoría de las reacciones adversas aparecieron durante las primeras semanas del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron sofocos, hipercolesterolemia, artralgia, fatiga, aumento de la sudoración y náuseas (FEMARA, 2023).

Tabla 4. Reacciones adversas durante el tratamiento con Letrozol.

| | |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones | |
| Poco frecuentes: | Infección del tracto urinario |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | |
| Poco frecuentes: | Dolor tumoral ¹ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Poco frecuentes: | Leucopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Frecuencia no conocida: | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes: | Hipercolesterolemia |
| Frecuentes: | Anorexia, aumento del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes: | Depresión |
| Poco frecuentes: | Ansiedad (incluyendo nerviosismo), irritabilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuentes: | Cefalea, mareo |
| Poco frecuentes: | Somnolencia, insomnio, deterioro de la memoria, disestesia (incluyendo parestesia, hipoestesia), trastorno del gusto, accidente cerebrovascular |
| Trastornos oculares | |
| Poco frecuentes: | Cataratas, irritación ocular, visión borrosa |
| Trastornos cardiacos | |
| Poco frecuentes: | Taquicardia, eventos cardiacos isquémicos (incluyendo angina de nueva aparición o bien empeoramiento, angina que requiere cirugía, infarto de miocardio e isquemia miocárdica) |
| Frecuentes: | Palpitaciones ¹ |
| Trastornos vasculares | |
| Muy frecuentes: | Sofocos |
| Frecuentes: | Hipertensión |
| Poco frecuentes: | Tromboflebitis (incluyendo tromboflebitis superficial y venosa profunda) |
| Raras: | Embolismo pulmonar, trombosis arterial, infarto cerebrovascular |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Poco frecuentes: | Disnea, tos |

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dispepsia¹, estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, vómitos

Poco Sequedad de boca, estomatitis¹

frecuentes:

Trastornos hepatobiliares

Poco Aumento de los enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia, ictericia

frecuentes:

Frecuencia Hepatitis

no conocida:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy Aumento de la sudoración

frecuentes:

Frecuentes: Alopecia, erupciones (incluyendo erupción eritematosa, maculopapular, psoriasiforme y vesicular), sequedad de la piel

Poco Prurito, urticaria

frecuentes:

Frecuencia Angioedema, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme

no conocida:

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy Artralgia

frecuentes:

Frecuentes: Mialgia, dolor óseo¹, osteoporosis, fracturas óseas, artritis

Poco Tendinitis

frecuentes Roturas de tendón

Raras

Trastornos renales y urinarios

Poco Aumento de la frecuencia urinaria

frecuentes:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Hemorragia vaginal

Frecuencia Pérdidas vaginales, sequedad vaginal, dolor de las mamas

no conocida:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy Fatiga (incluyendo astenia, malestar)

frecuentes:

Frecuentes: Edema periférico, dolor torácico

Poco Edema general, sequedad de las mucosas, sed, pirexia

frecuentes:

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de peso

Poco Pérdida de peso

frecuentes:

3. Exemestano

Comprimido recubierto que contiene 25 mg de exemestano. Inhibidor esteroideo irreversible de la aromatasa estructuralmente relacionado con el sustrato natural

androstenediona (AROMASIL, 2023). En las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógenos se obtiene a través de la transformación de los andrógenos en estrógenos mediante la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos que se produce a través de la inhibición de la aromatasa supone un tratamiento eficaz y selectivo del cáncer de mama hormono-dependiente en mujeres posmenopáusicas (AROMASIL, 2023).

Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas pueden atribuirse a las consecuencias farmacológicas habituales por privación de estrógenos (p. ej., sofocos). Asimismo, las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización se enumeran a continuación clasificadas por órganos y sistemas y frecuencia (AROMASIL, 2023)

Tabla 5. Reacciones adversas durante el tratamiento con Exemestano.

| |
|---|
| <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</p> <p>Muy frecuentes: Leucopenia</p> <p>Frecuentes: Trombocitopenia</p> <p>Frecuencia no conocida: Recuento disminuido de linfocitos</p> <p>Trastornos del sistema inmunológico:</p> <p>Poco frecuentes: Hipersensibilidad</p> <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</p> <p>Frecuentes: Anorexia</p> <p>Trastornos psiquiátricos:</p> <p>Muy frecuentes: Depresión, insomnio</p> <p>Trastornos del sistema nervioso:</p> <p>Muy frecuentes: Cefalea, mareos</p> <p>Frecuentes: Síndrome del túnel carpiano, parestesia</p> <p>Raras: Somnolencia</p> <p>Trastornos vasculares:</p> <p>Muy frecuentes: Sofocos</p> |
|---|

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, estreñimiento, dispepsia 5 de 14

Trastornos hepatobiliares:

Raras: Hepatitis (†), hepatitis colestática (†)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Hiperhidrosis

Frecuentes: Alopecia, erupción, urticaria, prurito

Raras: Pustulosis exantemática generalizada aguda (†)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Dolor articular y musculoesquelético (*)

Frecuentes: Fracturas, osteoporosis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Dolor, fatiga

Frecuentes: Edema periférico, astenia

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Enzimas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada en sangre, fosfatasa alcalina aumentada en sangre

2.4.2.3. Efecto del bloqueo de estrógeno

Varios tipos de medicamentos interfieren con la función del estrógeno de estimular el crecimiento de las células del cáncer de mama. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (MSRE) se unen a los receptores de estrógeno e impiden que el estrógeno se una. Los MSRE no solo bloquean la actividad del estrógeno porque impiden que esta hormona se una al receptor de estrógeno, sino que también imitan los efectos del estrógeno, según dónde estén en el cuerpo (copyright, 2015).

Algunos ejemplos de MSRE aprobados por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama son el tamoxifeno (Nolvadex) y el toremifeno (Fareston).

Medicamentos asociados

1. Tamoxifeno

Cada comprimido contiene 10 mg de tamoxifeno (como citrato de tamoxifeno). Además, es un fármaco no esteroideo basado en trifeniletileno que muestra un espectro complejo de antagonista estrogénico y efectos farmacológicos similares a los agonistas de los estrógenos en diferentes tejidos (TAMOXIFENO, 2023). En pacientes con cáncer de mama, a nivel tumoral, este medicamento actúa principalmente como un antiestrógeno, previniendo así, la unión del estrógeno al receptor estrogénico.

En mujeres con tumores de mama receptor estrógeno positivo/desconocidos, la terapia adyuvante de tamoxifeno ha mostrado reducir significativamente la recurrencia de la enfermedad y mejorar la supervivencia a 10 años, alcanzando un efecto significativamente mayor con el tratamiento a cinco años que con el de a 1 ó 2 años (TAMOXIFENO, 2023).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se indican según la Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia.

Tabla 6. Reacciones adversas durante el tratamiento con Tamoxifen (TAMOXIFENO, 2023)

| |
|---|
| <p>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Frecuentes: fibromas uterinos. Poco frecuentes: cáncer de endometrio. Raras: sarcoma uterino (tumores Mülllerianos mixtos malignos), brote tumoral</p> <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: anemia Poco frecuentes: leucopenia, trombocitopenia. Raras: neutropenia, agranulocitosis.</p> <p>Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes: reacción de hipersensibilidad, incluyendo angioedema.</p> <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: retención de fluidos. Poco frecuentes: hipercalcemia (en pacientes con metástasis óseas).</p> <p>Trastornos del sistema nervioso</p> |
|---|

Frecuentes: accidentes cerebrovasculares isquémicos, cefalea, aturdimiento, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia y disgeusia).

Raras: neuritis óptica*

Trastornos oculares

Frecuentes: cataratas, retinopatía.

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raras: cambios en la córnea, neuropatía óptica*

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: sofocos.

Frecuentes: reacciones tromboembólicas (como trombosis venosa profunda, trombosis microvascular y embolismo pulmonar).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: neumonía intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: intolerancia gastrointestinal, vómitos, diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: cambios en los enzimas hepáticos, hígado graso.

Poco frecuentes: cirrosis hepática.

Raras: colestasis, hepatitis, fallo hepático, lesión hepatocelular, necrosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea.

Frecuentes: alopecia.

Raras: Angioedema, eritema multiforme, penfigoide bulloso, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica.

Muy raras: lupus eritematoso cutáneo.

No conocida: Exacerbación de angioedema hereditario.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambres musculares en extremidades inferiores, mialgia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: hemorragia vaginal, flujo vaginal.

Frecuentes: prurito vulvar, amenorrea, menstruación irregular, cambios endometriales (incluyendo pólipos e hiperplasia).

Raras: endometriosis, quistes ováricos, pólipos vaginales.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Muy raras: porfiria cutánea tardía.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: elevación de triglicéridos séricos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

No conocidas: reacción (dermatológica) a la radiación

2. Fulvestrant

Otros anti-estrógenos, como el fulvestrant, funcionan de una manera un poco diferente para bloquear los efectos del estrógeno. Al igual que los MSRE, el fulvestrant se une al receptor de estrógeno y funciona como bloqueador de estrógeno. A diferencia de los MSRE, el fulvestrant no imita el estrógeno. Por esta razón se llama anti-estrógeno puro. Además, cuando el fulvestrant se une al receptor de estrógeno, el receptor queda marcado para su destrucción (copyright, 2015).

Reacciones adversas

En el conjunto de datos agrupados de fulvestrant en monoterapia, las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron reacciones en el lugar de la inyección, astenia, náuseas y elevación de enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP) (FULVESTRANT FEVA, 2023).

Las reacciones adversas enumeradas a continuación están clasificadas en función de la frecuencia y la Clasificación por Órgano y Sistema (SOC)

Tabla 7. Reacciones adversas durante el tratamiento con Fulvestrant (FULVESTRANT FEVA, 2023).

| Reacciones adversas por órgano y sistema, y frecuencia | | |
|---|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infecciones del tracto urinario |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Reducción del recuento de plaquetas ^e |
| Trastornos del sistema inmunológico | Muy frecuentes | Reacciones de hipersensibilidad ^e |
| | Poco frecuentes | Reacciones anafilácticas |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Anorexia ^a |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea |
| Trastornos vasculares | Muy frecuentes | Sofocos ^e |
| | Frecuentes | Tromboembolismo venoso ^a |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas |
| | Frecuentes | Vómitos, diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | Muy frecuentes | Enzimas hepáticas elevadas (ALT, AST, ALP) ^a |
| | Frecuentes | Bilirrubina elevada ^a |
| | Poco frecuentes | Fallo hepático ^{c, f} , hepatitis ^f , gamma-GT elevada ^f |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuentes | Erupción ^e |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Dolor articular y musculoesquelético ^d |
| | Frecuentes | Dolor de espalda ^a |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Frecuentes | Hemorragia vaginal ^e |
| | Poco frecuentes | Moniliasis vaginal ^f , leucorrea ^f |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Astenia ^a , reacciones en el lugar de la inyección ^b |
| | Frecuentes | Neuropatía periférica ^c , ciática ^c |
| | Poco frecuentes | Hemorragia en el lugar de la inyección ^f , hematoma en el lugar de la inyección ^f , neuralgia ^{c, f} |

3. Ribociclib

Algunas mujeres con cáncer de mama avanzado reciben tratamiento con una combinación de terapia hormonal y alguna de las múltiples terapias dirigidas disponibles (De Medicamentos Y Productos Sanitarios, 2023).

Ribociclib, otro inhibidor de CDK4 y CDK6, aprobado para su uso en combinación con el fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico o avanzado que es positivo para el receptor hormonal y negativo para HER2, y que no se trató anteriormente con terapia hormonal.

Reacciones adversas

Se listan las reacciones adversas de los ensayos clínicos de fase III (Tabla 7) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. las reacciones

adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. (De Medicamentos Y Productos Sanitarios, 2023). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8. Reacciones adversas durante el tratamiento con Ribociclib (De Medicamentos Y Productos Sanitarios, 2023).

| Reacción adversa | Frecuencia |
|---|------------------------|
| Infecciones e infestaciones | |
| Infecciones ¹ | Muy frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia | Muy frecuentes |
| Trombocitopenia, neutropenia febril | Frecuentes |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Disminución del apetito | Muy frecuente |
| Hipocalcemia, hipopotasemia, hipofosfatemia | Frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Cefalea, mareo | Muy frecuentes |
| Vértigo | Frecuente |
| Trastornos oculares | |
| Aumento de lagrimeo, sequedad ocular | Frecuentes |
| Trastornos cardiacos | |
| Síncope | Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Disnea, tos | Muy frecuentes |
| Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis* | Frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, estomatitis, dispepsia | Muy frecuentes |
| Disgeusia | Frecuentes |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Hepatotoxicidad | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Alopecia, erupción ⁴ , prurito | Muy frecuentes |
| Piel seca, eritema, vitiligo | Frecuentes |
| Necrolisis epidérmica tóxica (NET)* | Frecuencia no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Dolor de espalda | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Fatiga, edema periférico, pirexia, astenia | Muy frecuentes |
| Dolor orofaríngeo, boca seca | Frecuentes |

| Exploraciones complementarias | |
|---|---------------|
| Pruebas de función hepática anormales | Muy frecuente |
| Aumento de creatinina en la sangre, prolongación de QT en el electrocardiograma | Frecuentes |

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama de tipo luminal A es positivo para receptores de estrógeno y de progesterona, negativo para HER2. Cuando el estrógeno o la progesterona se unen al receptor de una célula de cáncer de mama que es positivo para receptores de hormonas, le indican que debe crecer y multiplicarse (Terapia hormonal para el cáncer de mama, s. f.). Por ello, se han utilizado fármacos y tratamientos para reducir los niveles o bloquear la actividad de las hormonas sexuales femeninas (estrógeno y progesterona) en el cuerpo de la mujer, ayudando a frenar el crecimiento de muchos cánceres de mama.

Dicho lo anterior, los medicamentos utilizados en la terapia hormonal para el tratamiento del cáncer de mama pasan por el cuerpo para encontrar y atacar las hormonas. Esto lo diferencia de otros tratamientos que solo afectan partes específicas del cuerpo, como la mayoría de los tipos quimioterapia, radioterapia y cirugía (Terapia hormonal para el cáncer de mama: MedlinePlus enciclopedia médica, s. f.-c).

En todo método para dicho tratamiento se debe implantar un control y seguimiento de las posibles reacciones adversas, en otras palabras, implantar la farmacovigilancia de los medicamentos que son utilizados en los pacientes oncológicos a fin de generar mejores planes de manejo de riesgo y abrir la posibilidad a la aprobación y el acceso a medicamentos más efectivos y menos tóxicos de manera más expedita (Rubio, 2015).

Para poder llevar a cabo la Farmacovigilancia, es necesario hacer un seguimiento farmacológico con cada uno de los pacientes, en la que se les da a conocer los posibles efectos adversos que se presenten durante el protocolo de tratamiento en pacientes oncológicos. Así mismo reportar cuáles son las reacciones adversas presentadas por los pacientes y cuáles son los posibles medicamentos causantes de dichas reacciones adversas, por medio del reporte espontánea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionados con medicamentos.

4. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Generales

- Determinar la incidencia de las sospechas de reacción adversa de la terapia hormonal en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales-positivos (RH+) del Instituto Nacional de Cancerología.

Específicos

- Recopilar casos reportados con Sospechas de Reacciones Adversas (SRAMs) a los medicamentos utilizados en la terapia hormonal.
- Analizar la frecuencia de las sospechas de reacciones adversas en pacientes con terapia hormonal reportado en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV).
- Observar la causalidad de los casos recopilados de SRAMs a los medicamentos utilizados en la terapia hormonal reportados por el CIFV del INCan.
- Notificar las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) ante la Comisión Federar para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)

5. METODOLOGÍA

1. Obtener datos del expediente electrónico, así como de las consultas médicas en las diferentes áreas del INCan de las SRAMs en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con terapia hormonal.
2. Registrar los casos de SRAMs en el formato interno de recolección de información del CIFV del INCan, así como en la bitácora interna del CIFV del INCan.
3. Analizar la información obtenida, mediante el uso de herramientas como líneas de tiempo, expedientes electrónicos y formatos internos de CIFV del INCan.
4. Con ayuda del algoritmo de Naranjo determinar la causalidad de las SRAMs a la terapia hormonal.
5. Generar el reporte de RAM en ProVigi.
6. Subir el reporte de la plataforma ProVigi a la página oficial de COFEPRIS (VigiFlow).

Tabla 9. Calendario de actividades

| Objetivo | Actividades | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio |
|--|---|----------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| Recopilación y análisis de casos con SRAM | Recolectar casos de SRAM en el expediente electrónico del INCAN y en los diferentes servicios | x | x | x | x | x | |
| Recopilación y análisis de casos con SRAM | Registro de casos en ProVigi | | x | x | x | x | |
| Recopilación y análisis de casos con SRAM | Registro de casos ante COFEPRIS | | | x | x | x | |
| Análisis de la incidencia de SRAMs en pacientes en tratamiento con terapia hormonal | Análisis de los resultados | | | | x | x | x |

6. RESULTADOS

6.1. Casos reportados por sospechas de reacciones adversas con pacientes en terapia hormonal

Tabla 10. Casos reportados por sospechas de reacciones adversas y los medicamentos asociados

| MEDICAMENTO | CASOS |
|--------------|-----------|
| Letrozol | 19 |
| Anastrozol | 17 |
| Exemestano | 9 |
| Tamoxifeno | 7 |
| Ribociclib | 8 |
| Goserelina | 3 |
| TOTAL | 63 |

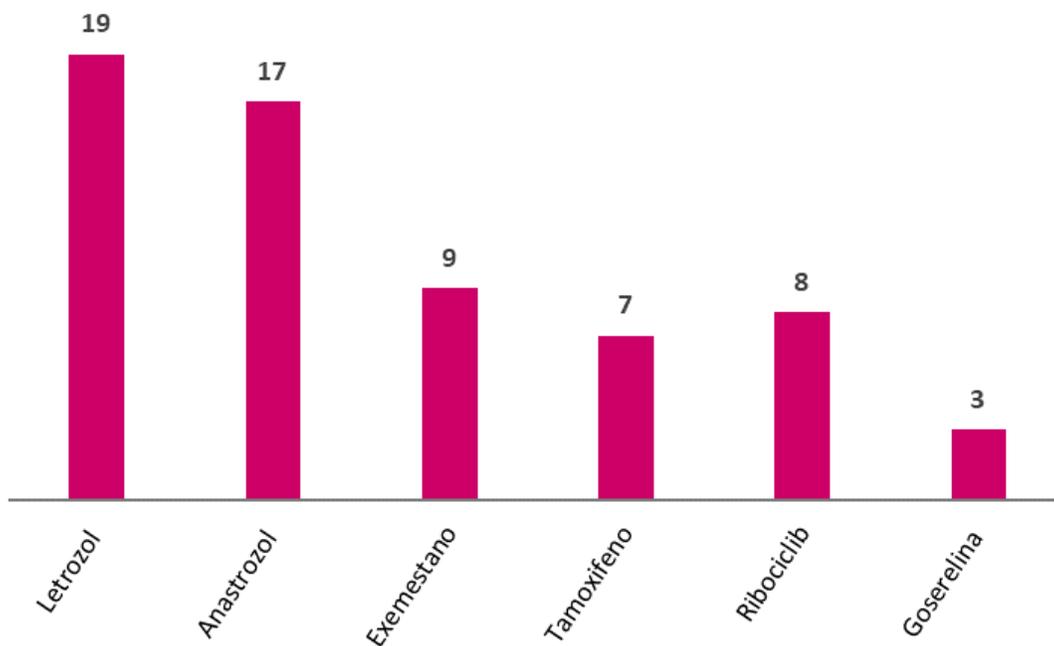


Figura 4. Casos reportados

6.2. Reacciones adversas reportadas en tratamiento con Letrozol

Tabla 11. Reacciones adversas reportadas en pacientes en tratamiento con Letrozol

| LETROZOL | |
|--|-----------|
| REACCIONES | CASOS |
| Artralgia | 7 |
| Astenia | 1 |
| Infección del tracto urinario | 1 |
| Intervalo QT de electrocardiografía prolongado | 1 |
| Mialgia | 5 |
| Náuseas | 1 |
| Neuropatía periférica | 1 |
| Piel seca | 1 |
| Prurito | 1 |
| TOTAL | 19 |

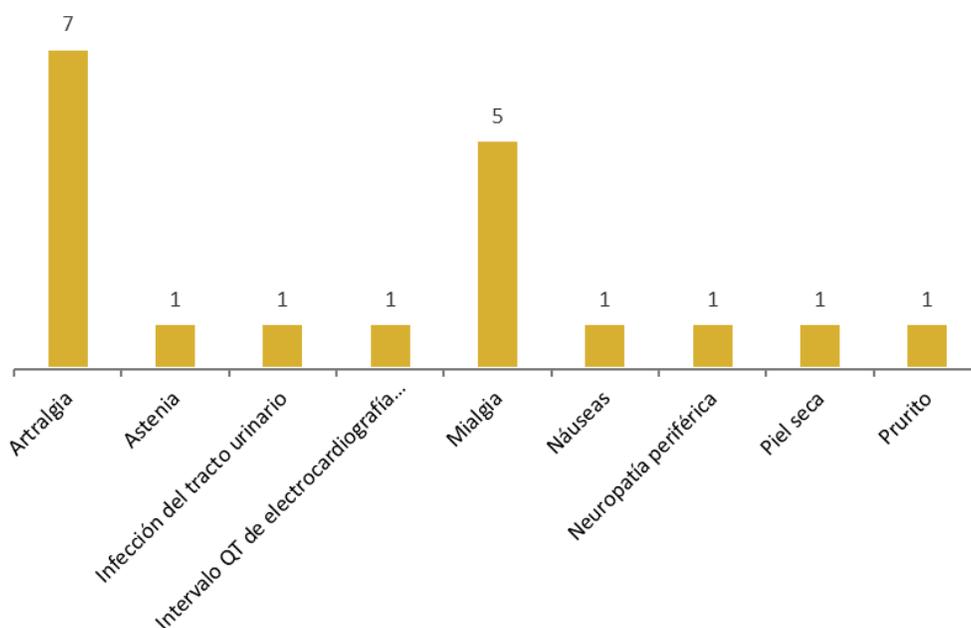


Figura 5. Reacciones adversas presentadas de pacientes en tratamiento con Letrozol

6.3. Reacciones adversas reportadas en tratamiento con Anastrozol

Tabla 12. Sospechas de reacciones adversas reportadas en pacientes en tratamiento con Anastrozol.

| ANASTROZOL | |
|-----------------------|-----------|
| REACCIONES | CASOS |
| Artralgia | 5 |
| Bochornos | 1 |
| Cefalea | 1 |
| Fatiga | 2 |
| Mialgia | 5 |
| Neuropatía periférica | 1 |
| Osteoporosis | 1 |
| Prurito | 1 |
| TOTAL | 17 |

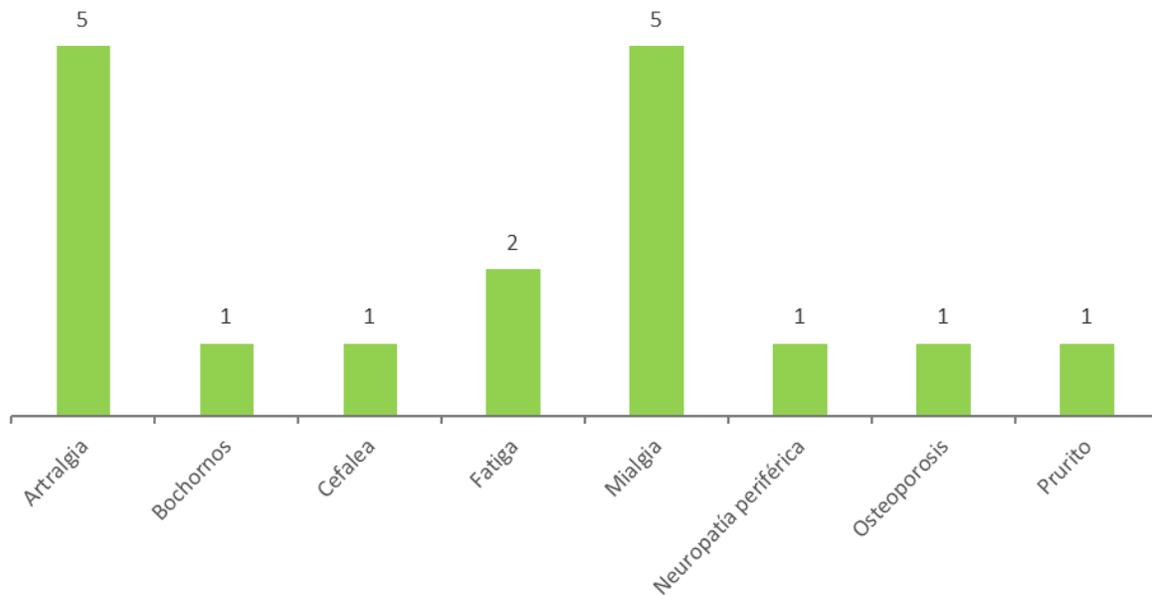


Figura 6. Reacciones adversas presentadas de pacientes en tratamiento con Anastrozol.

6.4. Sospechas de Reacciones adversas reportadas en tratamiento con Exemestano

Tabla 13. Sospechas de reacciones adversas reportadas en pacientes en tratamiento con Exemestano.

| EXEMESTANO | |
|------------------------|----------|
| REACCIONES | CASOS |
| Alopecia | 1 |
| Anemia | 1 |
| Artralgia | 3 |
| Dermatitis por estasis | 1 |
| Mialgia | 2 |
| Neutropenia | 1 |
| TOTAL | 9 |

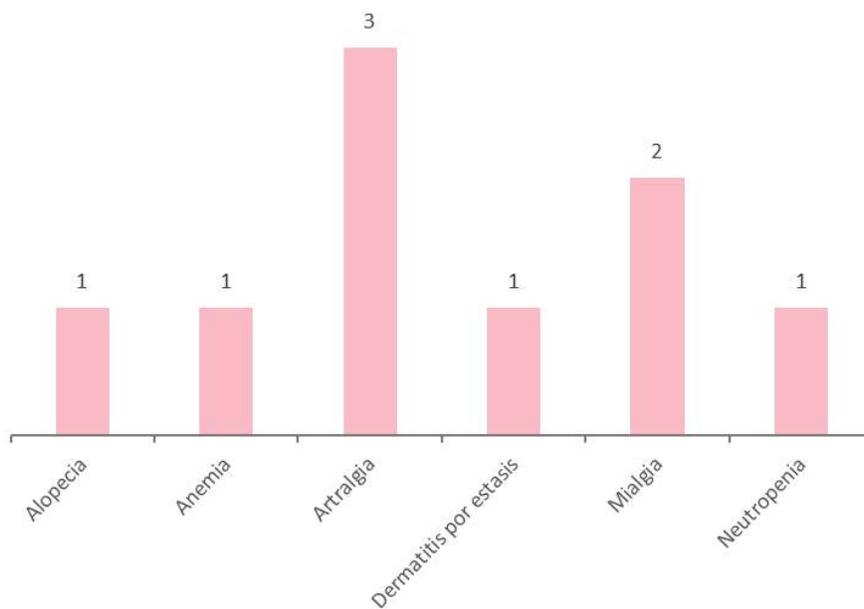


Figura 7. Reacciones adversas presentadas de pacientes en tratamiento con Exemestano.

6.5. Sospechas de reacciones adversas reportadas en tratamiento con Tamoxifeno

Tabla 14. Sospechas de reacciones adversas reportadas en pacientes en tratamiento con Tamoxifeno.

| TAMOXIFENO | |
|--------------------|----------|
| REACCIONES | CASOS |
| Anemia | 1 |
| Artralgia | 1 |
| Fatiga | 2 |
| Hemorragia vaginal | 1 |
| Mialgia | 1 |
| Somnolencia | 1 |
| TOTAL | 7 |

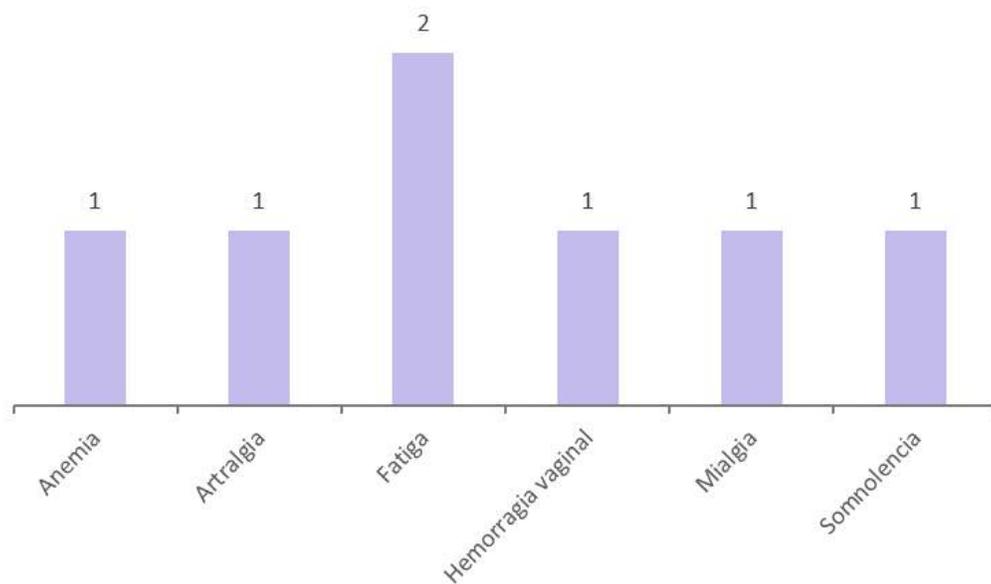


Figura 8. Reacciones adversas presentadas de pacientes en tratamiento con Tamoxifeno.

6.6. Sospechas de reacciones adversas reportadas en tratamiento con Ribociclib

Tabla 15. Sospechas de reacciones adversas reportadas en pacientes en tratamiento con Ribociclib.

| RIBOCICLIB | |
|--|----------|
| REACCIONES | CASOS |
| Anemia | 1 |
| Artralgia | 2 |
| Intervalo QT de electrocardiografía prolongado | 1 |
| Mialgia | 2 |
| Neutropenia | 2 |
| TOTAL | 8 |

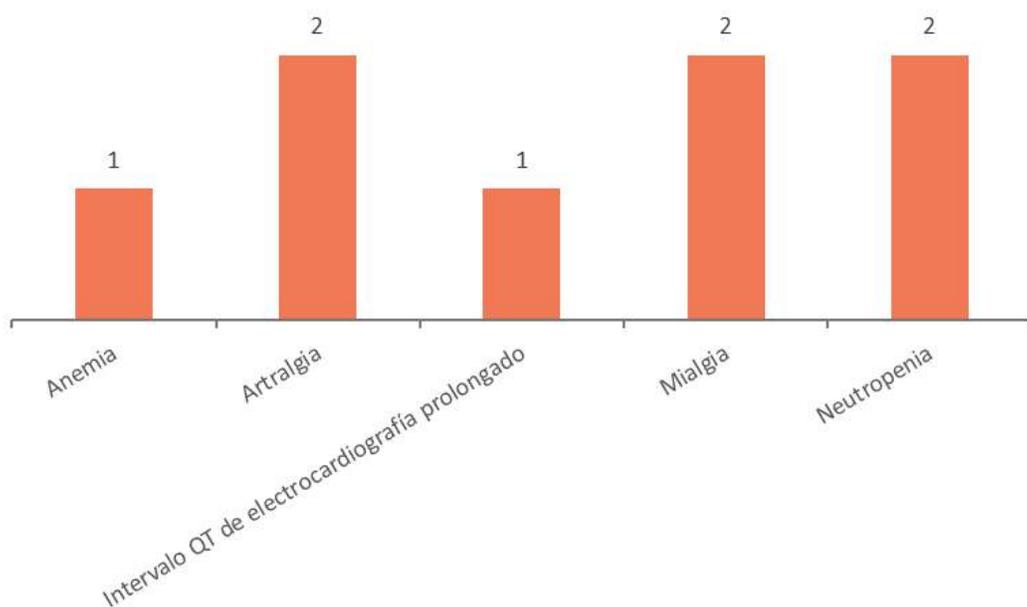


Figura 9. Reacciones adversas presentadas de pacientes en tratamiento con Ribociclib.

6.7. Sospechas de reacciones adversas reportadas en tratamiento con Goserelina

Tabla 16. Sospechas de reacciones adversas reportadas en pacientes en tratamiento con Goserelina.

| GOSERELINA | |
|--------------|----------|
| REACCIONES | CASOS |
| Bochornos | 1 |
| Cefalea | 1 |
| Fatiga | 1 |
| TOTAL | 3 |

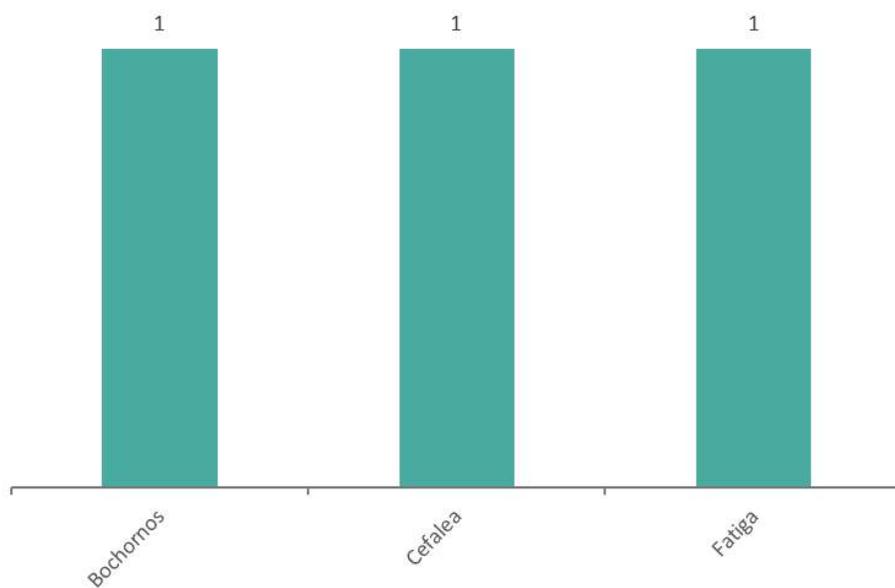


Figura 10. Reacciones adversas presentadas de pacientes en tratamiento con Letrozol.

7.DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Dentro de los casos reportados en el Instituto Nacional de Cancerología, comenzando por el número de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con receptores hormonales-positivos (RH+) HER2 negativo (-). Los resultados durante mi periodo de 6 meses en el año de 2023, se obtuvo un total de 63 casos reportados de los pacientes tratados durante mi instancia (**Tabla 10**). Ubicados en los diferentes servicios como: mama, ginecología, dermatología y atención inmediata. Así mismo, podemos observar que la gravedad del caso que se obtuvo de cada notificación de sospecha de reacción adversa (SRAMs), dio como resultado “no grave”. De acuerdo con los criterios para determinar la gravedad de un caso en farmacovigilancia se observo si la sospecha de reacción adversa hizo necesaria la hospitalización o prolongo la estancia hospitalaria del paciente. Ya que son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa, además son considerados medicamente importantes (NOM-220).

En la plataforma de ProVigi, que es la página de uso del Instituto Nacional de Cancerología para poder notificar las diferentes SRAMs. Cada una de las SRAMs que se notificaron, de acuerdo a la pregunta “¿el medicamento es sospechoso?”, dio como respuesta a todas que sí (**Tabla 10**).

Los medicamentos utilizados en los 63 pacientes para el diagnóstico ya antes mencionado, se pudo observar que el Letrozol obtuvo un total de 19 pacientes en el uso de este medicamento, siendo este el medicamento con mayor número de pacientes (**Figura 5**). Por otro lado, con el uso del Anastrozol se obtuvieron 17 pacientes con este tratamiento; seguido de Exemestano con 9 pacientes; Tamoxifeno con 7 pacientes; Ribociclib con 8 pacientes y por último Goserelina con un total de 3 pacientes (**Figuras 5 - 10**).

Las diferentes SRAMs de los medicamentos ya mencionados, muestran cuales son las que se presentan con mayor frecuencia. Como es el caso del Letrozol (**Figura 5**), Anastrozol (**Figura 6**), Exemestano (**Figura 7**), Tamoxifeno (**Figura 8**) y Ribociclib (**Figura 9**), tienen como relación un numero similar de casos reportados por artralgias y mialgias. Mientras que, para la Goserelina (**Figura 10**), solo se obtuvieron tres casos con Bochornos, cefalea y fatiga.

Con las SRAMs que mayormente se presentaron con el uso de Letrozol, Anastrozol y Exemestano, tiene una relación significativa al ser inhibidores de Aromatasa. Para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, los cuales inhiben a esta enzima por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P450 de la aromatasa, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente. Debido a que las tasas de supervivencia a largo plazo para pacientes con cáncer

de mama en etapa temprana tratados con AI son altas y el tratamiento puede continuar durante muchos años. Sin embargo, las complicaciones del tratamiento en esta población de pacientes pueden tener efectos adversos a largo plazo y así mismo afectar su calidad de vida.

De acuerdo con Bernal et al. (2016) existen AI de tercera generación en el uso clínico rutinario como son: Anastrozol (Arimidex), letrozol (Femara) y exemestano (Aromasin); los 3 causan efectos secundarios similares. Los efectos adversos principales incluyen síntomas de menopausia, sequedad vaginal, desmineralización ósea con riesgo de osteoporosis y fracturas, artralgias y mialgias, bochornos, astenia y aumento de peso.

El estatus posmenopáusico y la deficiencia de estrógenos son asociados con el desarrollo de dolor y síntomas articulares los cuales mejoran con tratamiento hormonal. El estrógeno está asociado con efectos condroprotectores [alimentos complementarios (nutracéuticos) con efectos beneficiosos sobre la salud de las articulaciones] (Petia, 2023), al reducir la degradación del colágeno. La enzima aromatasa es expresada en las células sinoviales y condrocitos del cartílago articular con evidencia de conversión local de androstenediona a estrona y estradiol, por lo que, la deficiencia estrogénica inducida por AI tanto sistémico y local puede afectar el mantenimiento del cartílago. Por lo tanto, los síntomas musculoesqueléticos como mialgias y artralgias han surgido como importantes efectos adversos de la administración de AI. Y de acuerdo con diversos ensayos clínicos fase III que comparan los AI con el tamoxifeno, la incidencia de los síntomas musculoesqueléticos osciló entre el 5 y 36%. Sin embargo, series de casos han reportado una incidencia mayor de aparición de nuevos síntomas articulares y/o empeoramiento en hasta un 61% de las mujeres tratadas con AI. Por lo tanto, las artralgias asociadas a AI pueden dar lugar a la reducción de la medicación, llevando a la disminución de la eficacia y el aumento de las tasas de recurrencia (Bernal et al., 2016).

En cuanto a la causalidad, se puede definir como el resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa (Argentina, 2019). Así mismo, en cada una de las reacciones capturadas de manera individualizada (tabla 2) se catalogó como probable en cuanto a su causalidad. Es decir, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros medicamentos o sustancias, y que al retirar el medicamento se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición (Argentina, 2019).

8. CONCLUSIÓN

Mediante este proyecto se puede apreciar la incidencia de las reacciones adversas que los diferentes medicamentos como: Anastrozol, Letrozol y Exemestano presentaron con más frecuencia en los pacientes que manifiestan este tipo de cáncer (**Figura 4**).

Las cuales tienen un impacto significativo a largo plazo en el tratamiento de las pacientes y como estos pueden llegar a afectar en su vida diaria. Por lo tanto, la farmacovigilancia juega un papel importante al momento en que las reacciones adversas no se notifiquen de manera oportuna y así mismo, los pacientes reciban el tratamiento apropiado.

Firma del asesor interno

Dra. Rebeca Córdova Moreno



Firma del asesor externo

Dra. Mireya López Gamboa



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Aemps cima. FICHA TÉCNICA AROMASIL. Accedido 10 de diciembre de 2023. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
2. Aemps cima. FICHA TÉCNICA FEMARA. Accedido 10 de diciembre de 2023. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
3. Aemps cima. FICHA TÉCNICA FULVESTRANT FEVA. Accedido 10 de diciembre de 2023. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
4. Aemps cima. FICHA TÉCNICA TAMOXIFENO. Accedido 10 de diciembre de 2023. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf
5. Aemps cima. FICHA TÉCNICA ZOLADEX. Accedido 10 de diciembre de 2023. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58603/58603_ft.pdf.
6. Alternativas a la extirpación preventiva de ovarios, s. f. 29 de junio de 2022. <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/cirugia/extirpacion-preventiva-ovarios/alternativas>.
7. Argentina.gob.ar. Glosario, 12 de septiembre de 2019. <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/glosario>.
8. Bernal, E. T., Flores, O. F., Tamariz, R. M. M., Velázquez, R. Z., Priego, J. M. A., & López, A. V. (2016). Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Gaceta Mexicana de Oncología, 15(3), 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.003>
9. Centers for Disease Control and Prevention. ¿Qué es el cáncer de mama?, 27 de julio de 2023. https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm.
10. Copyright. Guía Introductoria Para La Versión 18.0 de MedDRA. Conferencia Internacional Sobre Armonización (ICH) 18.0 (marzo de 2015).
11. Dale la mano a la prevención del cáncer de mama. (s. f.). <https://www.insp.mx/avisos/dale-la-mano-a-la-prevencion-del-cancer-de-mama>
12. De Comunicación Visual, A. (2000). Hablemos de El cáncer de mama.
13. De Medicamentos Y Productos Sanitarios, Agencia Española. :: «:: CIMA :: FICHA TECNICA KISQALI 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA», s. f. https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171221001/FT_1171221001.html.
14. Estado del cáncer de mama con respecto a los receptores de hormonas, s. f. <https://www.breastcancer.org/es/informe-patologico/estado-receptores-hormonas>.
15. Fernández-Tortolero y Reigosa-Yániz, Subtipos del carcinoma luminal de mama según el consenso de Saint Gallen en un grupo de pacientes venezolanas, 22 de septiembre de 2021.
16. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. (s. f.-b). Sala de prensa. <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?id=7680>
17. Instituto Nacional del Cáncer. Terapia hormonal para el cáncer de mama, s. f. (12 de julio de 2022) <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-terapia-hormonal-seno>.
18. Las Hormonas y El Sistema Endocrino. 01 de diciembre de 2020 s. f. <https://healthlibrary.brighamandwomens.org/spanish/diseasesconditions/adult/Endocrinology/85.P03522>.

19. Mayo Clinic. Tipos de cáncer de mama: qué significa tu tipo, 18 de marzo de 2023. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer/art-20045654>.
20. Merino, D. F. B., Chiriboga, S. S., & Molina, D. (2020). Frecuencia de subtipos moleculares de cáncer de mama, Hospital Metropolitano, 2016-2019, Quito-Ecuador. *Metro Ciencia (En línea)*, 28(3), 32-38. <https://doi.org/10.47464/metrociencia/vol28/3/2020/32-38>
21. Petia. (2023, 5 octubre). ¿QUÉ SON LOS CONDROPROTECTORES? - Petia. Petia.<https://petia.es/blog/que-son-los-condroprotectores>.
22. Picazo, J. P., Rosenthal, J. L., Aguilar, L. A. J., & Nunez, C. (2021). Cáncer de mama: una visión general. *Acta médica grupo ángeles*, 19(3), 354-360. <https://doi.org/10.35366/101727>
23. Proyecto de Norma Oficial mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2015, Instalación de la farmacovigilancia.
24. Rubio, J. M. L. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(2), 71-74. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.06.012>
25. Subtipos moleculares de cáncer de mama. (s. f.). <https://www.breastcancer.org/es/tipos/subtipos-moleculares>
26. Terapia hormonal para el cáncer de mama. (s. f.). <https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/terapia-hormonal>
27. Terapia hormonal para el cáncer de mama: MedlinePlus enciclopedia médica. (s. f.). <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000909.htm>