



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**



**UNIDAD XOCHIMILCO
CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Alumna y matrícula:

Cárdenas Ortega Elizabeth (2173026261)

**Incidencia de reacciones adversas en el tratamiento con
Trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros
medicamentos en pacientes con Cáncer de mama en el Instituto
Nacional de Cancerología (INCan)**

PROYECTO GENÉRICO: Proyecto externo

ASESOR EXTERNO:

Dra. Mireya López Gamboa

ASESOR INTERNO:

Dra. Karina Sánchez Herrera

Lugar de realización: Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

Fecha de inicio: 01 de agosto del 2022

Fecha de término: 01 de febrero del 2023

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Hodin y Esperanza

A mi hermana Yuritzi.

A la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM)- Xochimilco, docentes, compañeros de carrera y amigos.

A mi asesora del INCan Mireya López Gamboa y a mi asesora Karina Sánchez Herrera de la UAM.

Gracias por el apoyo y todas las enseñanzas.

E. Cárdenas

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Cáncer de mama	6
2.1.1. Anatomía de la mama	6
2.1.2. Etapas del cáncer de mama	7
2.1.3. Fisiopatología	7
2.1.4. Clasificación del cáncer de mama	8
2.1.5. Epidemiología	9
2.1.6. Técnicas de diagnóstico	10
2.1.7. Tratamientos	11
2.2. Trastuzumab	12
2.2.1. Mecanismo de acción	12
2.2.2. Farmacocinética	13
2.2.3. Uso terapéutico	13
2.2.4. Reacciones adversas	13
2.2.5. Uso con otros medicamentos	14
2.3. Farmacovigilancia	15
2.3.1. En oncología	18
2.4. Marco jurídico en México	18
2.5. Algoritmo de naranjo	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	19
4. OBJETIVOS	20
4.1. OBJETIVO GENERAL	20
4.2. OBJETIVOS PARTICULARES	20
5. METODOLOGÍA	20
5.1. Proceso de recolección y análisis de casos SRAM	20
5.2. Registro casos en Pprovigi y VigiFlow	21
6. RESULTADOS	21
6.1. Servicio del INCan que reportó	21
6.2. Rango de edades	22
6.3. Estadios de cáncer de mama de las pacientes	22
6.4. Causalidad	23

6.5. Concomitantes con el trastuzumab	23
6.6. SRAM con trastuzumab como monoterapia y/o en combinación.....	24
7. DISCUSIÓN.....	29
8. CONCLUSIÓN	32
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

RESUMEN

El trastuzumab es una terapia biológica muy utilizada para tratar a los pacientes con cáncer de mama con amplificación y/o sobreexpresión de HER2. Este medicamento es relativamente seguro y generalmente bien tolerado, sin embargo, puede causar reacciones adversas medicamentosas (RAMs) a su administración. Es por ello la importancia de monitorear las reacciones adversas que puedan presentar los pacientes durante su tratamiento. El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la incidencia de RAMs en el tratamiento con trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos, en los pacientes diagnosticados con cáncer de mama del INCan. Para ellos se realizó un proceso de recolección y análisis de casos sospecha reacción adversa (SRAM) en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan, así como el registro de casos en Pprovigi y VigiFlow. Se encontraron 45 casos de los cuales, 2 fueron de fracción de eyección ventricular (cardiotoxicidad) como consecuencia al uso del trastuzumab. Asimismo, de manera general, el SRAM más frecuente fue la fatiga G1 seguida de las náuseas G1 y G2; y diarrea G1 y G2. Se vio el uso del trastuzumab en monoterapia y con concomitantes en mayor proporción con taxanos y carboplatino. Como conclusión, el trastuzumab fue bien tolerado en el grupo de pacientes estudiados.

Palabras clave: Trastuzumab, cáncer de mama, INCan, SRAM, HER2, farmacovigilancia, cardiotoxicidad.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es considerado una enfermedad de origen multifactorial debido a la interacción de factores genéticos, ambientales y al estilo de vida. A nivel epidemiológico, el cáncer de mama es el segundo cáncer más común en el mundo y el cáncer más común entre las mujeres. Específicamente en México, esta patología es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres (Palmero Picazo, et al., 2021; Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Dentro del tratamiento para el cáncer de mama se encuentran las terapias sistémicas como la quimioterapia y terapia dirigida. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)-negativo. Específicamente el trastuzumab es un medicamento biológico muy utilizado para tratar a los pacientes con cáncer de mama con amplificación y/o sobreexpresión de HER2, tanto en entornos avanzados como (neo)adyuvantes (Mazzotta et al., 2019).

El trastuzumab puede darse en tratamiento como monoterapia o en combinación con quimioterapia estándar (combinaciones de paclitaxel, docetaxel o doxorubicina y ciclofosfamida), y hasta se ha demostrado que en combinación mejora la respuesta general y la duración de la respuesta, así como un impacto favorable en la supervivencia en comparación con la misma quimioterapia sola (Nishimura et al., 2008).

Mientras que los perfiles de toxicidad de la quimioterapia estándar son bien conocidos, las terapias dirigidas presentan todavía aspectos desconocidos y se basan más en la personalización; en consecuencia, es más probable que provoquen más reacciones adversas. Por ello, es muy importante que en oncología al ser un campo de la medicina de mucha investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, se tengan monitoreados las reacciones adversas medicamentosas (RAM) de los tratamientos de los pacientes, con el fin de generar señales de alerta sobre riesgos potenciales asociados a esos tratamientos. La farmacovigilancia nos permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desarrollen medidas regulatorias para prevenir algún tipo de daño a quienes tienen dichos tratamientos farmacológicos.

Es por ello que el objetivo del presente trabajo fue determinar la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) en el tratamiento con trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos, en los pacientes diagnosticados con Cáncer de mama del INCan.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Cáncer de mama

2.1.1. Anatomía de la mama

La mama está constituida por múltiples lóbulos y lobulillos, conectados entre sí por los conductos galactóforos que conducen la leche hacia el pezón. También contiene vasos sanguíneos cuya función es proporcionar sangre a la glándula y vasos linfáticos, que son los encargados de recoger la linfa. Además, está rodeada de tejido graso que proporciona consistencia y volumen a la mama (Ver figura 1). La mayoría de las neoplasias surgen en el interior de los ductos debido a la transformación clonal de una célula epitelial (Akran et al., 2017; Yustos et al., 2019).

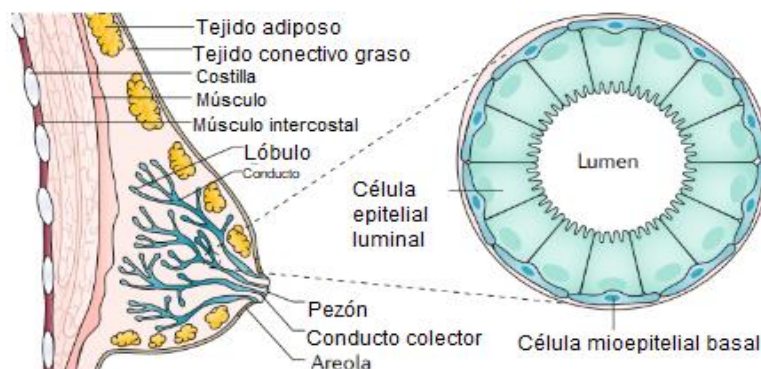


Figura 1. Anatomía de la mama. Tomada de (Harbeck et al., 2019)

2.1.2. Etapas del cáncer de mama

Los estadios del cáncer de mama dependen del tamaño y el tipo de tumor y del grado de penetración de las células tumorales en los tejidos mamarios (Akram et al., 2017). En la tabla 1 se describen los estadios del cáncer de mama.

Tabla 1. Estadios del cáncer de mama

Estadio	Descripción
0	Estadio no invasivo del tumor que indica que tanto las células cancerosas como las no cancerosas están dentro de los límites de la parte de la mama.
1	Tiene dos categorías: <ul style="list-style-type: none"> • 1A: el tumor mide hasta 2 cm y ninguno de los ganglios linfáticos está involucrado en él. • 1B: pequeño grupo de células cancerosas mayores de 0,2 mm encontradas en los ganglios linfáticos.
2	Tiene dos categorías: <ul style="list-style-type: none"> • 2A: el tumor se encuentra en los ganglios linfáticos axilares, pero no se encuentra ningún tumor en la mama. • 2B: el tumor es > 5 cm, pero no puede llegar a los ganglios linfáticos axilares.
3	Tiene 3 subcategorías: <ul style="list-style-type: none"> • 3A: no se encuentra ningún tumor en la mama, pero puede encontrarse en 4-9 ganglios linfáticos axilares. • 3B: el tumor puede ser de cualquier tamaño, pero ha causado una inflamación o una úlcera en la piel de la mama. • 3C: la propagación del tumor es de 10 o más ganglios linfáticos axilares y también ha afectado a los ganglios linfáticos por encima.
4	Estadio avanzado y metastásico, hay propagación a otros órganos del cuerpo.

2.1.3. Fisiopatología

Existen dos objetivos moleculares principales en la patogénesis del cáncer de mama que a continuación se describen:

- Receptor de estrógenos alfa (ER α): se expresa en aproximadamente el 70% de los cánceres de mama invasivos. El ER α es un receptor de hormonas esteroides y un factor de transcripción que, cuando es activado por los estrógenos, activa las vías de crecimiento oncogénico en las células del cáncer de mama (Wask & Winer, 2019).
- Factor de crecimiento epidérmico 2 (ERBB2, antes HER2 o HER2/neu): un receptor transmembrana tirosina quinasa de la familia de receptores del factor de crecimiento

epidérmico que está amplificado o sobreexpresado en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama, y se asocia con un mal pronóstico en ausencia de terapia sistémica (Wask & Winer, 2019).

Por último, los microambientes tumorales, como las influencias del estroma o los macrófagos (que generan un microambiente inflamatorio mutagénico promoviendo la angiogénesis y permitir que las células cancerosas escapen del sistema inmunitario) desempeñan papeles vitales en el inicio y la progresión del cáncer de mama. Recientemente, se ha observado una nueva subclase de células malignas dentro de los tumores, denominadas células madre cancerosas (CSC), que se asocian con el inicio, la evasión y la recurrencia del tumor (Sun et al., 2017).

2.1.4. Clasificación del cáncer de mama

Tabla 3. Clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama (Watkins, 2019; Loibl, & Gianni, 2017).

Subtipo	Notas
Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> - Más común - Suele ser un tumor de bajo grado - Suelen diagnosticarse en estadios tempranos - La tasa más baja de recurrencia
Luminal B	<ul style="list-style-type: none"> - Tienden a ser de mayor grado - Tienden a reaparecer con más frecuencia que los luminal
Her-2-positivo	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos tumores pueden ser susceptibles de recibir anticuerpos monoclonales anti-HER-2 - La positividad de HER2 representa alrededor del 15-20% de los de mama y se define como la sobreexpresión de la proteína HER2 medida por inmunohistoquímica (IHC3+) o por hibridación fluorescente in situ (FISH) de un número de copias del gen HER2 de seis o más o un cociente HER2/CEP17 de 2-0 o superior.
Triple negativo (basal)	<ul style="list-style-type: none"> - La edad de diagnóstico suele ser más joven que la de otros subtipos - No es susceptible de recibir terapia hormonal o terapia HER-2 - Tiende a ser agresivo con altas tasas de recurrencia

La receptividad hormonal se refiere a la presencia o ausencia de expresión del receptor de estrógeno y progesterona en el tumor maligno (Watkins, 2019).

El cáncer de mama triple negativo se refiere a las neoplasias malignas que no expresan receptividad hormonal o HER-2. Las mujeres con enfermedad triple negativa también tienen más probabilidades de ser diagnosticadas en una etapa posterior (etapa III o IV). Además, los cánceres de mama del subtipo basal triple negativo tienden a ser de mayor grado y, por lo tanto, más agresivos que los receptores hormonales positivos (Watkins, 2019).

2.1.5. Epidemiología

2.1.5.1. Incidencia

El cáncer de mama es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y el más común entre las mujeres. En 2012 se identificaron 1.67 millones de nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo, lo que supone el 25% de todos los cánceres. Aunque el cáncer existe en cualquier parte del mundo, su tasa de incidencia es más alta en los países desarrollados, y la tasa de incidencia del cáncer de mama varía mucho según la raza y el origen étnico (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

La incidencia de manera global por cáncer de mama es mayor en las mujeres afroamericanas y caucásicas que en mujeres de otras razas y etnias. Durante el periodo 2008-2012, las tasas de incidencia global de cáncer de mama aumentaron entre las mujeres negras (Vogel, 2018; Wask & Winer, 2019).

En países de América Latina el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres de 40 a 75 años y tiene una incidencia de 9.6% y una mortalidad de 8.4%. En México, el carcinoma mamario es la neoplasia maligna invasora más común y es la causa más frecuente de muerte por enfermedad en la mujer. En el año 2016, 99.3% y 71% de todas las muertes asociadas a cáncer de mama en América se notificaron en mujeres mayores de 40 y 60 años, respectivamente (Herrera et al., 2021).

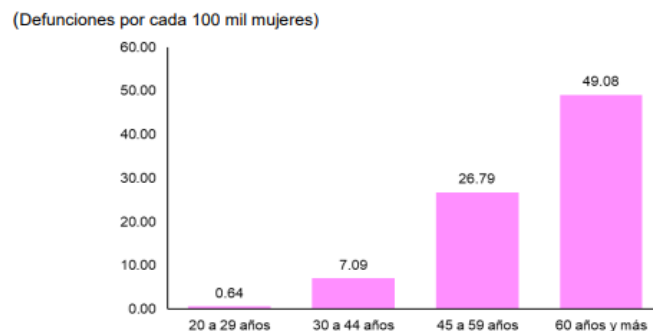
En la CDMX, se ha reportado que el subtipo histológico más común fue el carcinoma ductal y la mayoría correspondieron al inmunofenotipo luminal, además el 58% y hasta el final. También se ha observado que Chihuahua supera la media nacional revelando que 6% de las mujeres tiene un familiar en primer grado y el 12% en segundo grado con cáncer de mama. Otro dato importante fue que 138 oncólogos mexicanos reportaron que el 58% de los casos nuevos de cáncer de mama diagnosticados se presentan en etapas III y IV (Medina-Franco & Gaona-Luviano, 2017; Aguilar-Torres et al., 2021).

En México, durante el 2019 se registraron 15 286 nuevos casos de cáncer de mama en la población de 20 años y más. De estos, 167 corresponden a hombres y 15 119 a mujeres. La tasa de incidencia de tumor maligno de mama a nivel nacional es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes de 20 años y más. Entre las mujeres se observa que, conforme se incrementa su edad, hay mayor presencia de tumor maligno de mama. En 2019, la tasa de incidencia pasa de 1.86 entre las mujeres de 20 a 24 años, a 104.5 casos nuevos en mujeres de 60 a 64 años por cada 100 mil mujeres del mismo rango de edad. La distribución de casos nuevos entre las mujeres de 20 años o más por entidad federativa para 2019 se señala que Morelos tiene la incidencia más alta (151.94 casos nuevos/ 100 mil mujeres), seguida de Colima (139.62) y Aguascalientes (66.64); por otra parte, Guerrero presenta la incidencia más baja con 7.69 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más (INEGI, 2021).

2.1.5.2. Mortalidad

El cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en 2012 en todo el mundo, con un registro de 324 000 muertes en 2012, y fue la causa más común de muerte en los países menos desarrollados. Asimismo, con 197 000 muertes que representan el 15.4% de todas las muertes, el cáncer de mama fue la segunda causa de muerte en los países desarrollados después del cáncer de pulmón (Momenimovahed & Salehiniya, 2019; Vogel, 2018).

En México, según las cifras preliminares de 2020 se registraron 1 086.094 defunciones, de las cuales 638 892 fueron hombres y 446 446 fueron mujeres. Por tumores malignos fallecieron 97 323 personas, de éstas 7 880 fueron por tumores malignos de mama, lo que equivale a 8% de este total. Por sexo, fallecieron más mujeres por cáncer de mama (7,821) que hombres (58 casos). Por edad (Figura 2) al fallecimiento son pocas las mujeres jóvenes de 20 a 29 años que mueren por cáncer de mama (0.64 defunciones por cada 100 mil mujeres de este grupo de edad), seguidas de las de 30 a 44 con una tasa de 7.09 defunciones por cada 100 mil (INEGI, 2021).



Tomado de (INEGI, 2021)

Figura 2. Tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más por grupo de edad 2020

2.1.6. Técnicas de diagnóstico

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en una triple prueba que comprende el examen clínico, el diagnóstico por imagen (generalmente mamografía y/o ultrasonografía) y la biopsia con aguja (Harbeck et al., 2019). Pero existen otros tipos de diagnósticos que tienen gran utilidad tanto en la prevención, diagnóstico y monitoreo del cáncer de mama como lo son: autoexamen, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET/CT), marcadores biológicos y resonancia magnética (Akran et al., 2017).

2.1.7. Tratamientos

El tratamiento para el cáncer de mama depende tanto del tipo de cáncer como del grado de evolución. Dentro del tratamiento para el cáncer de mama podemos encontrar los que a continuación se describen:

2.1.7.1. Cirugía

Existen dos tipos principales de procedimientos quirúrgicos: la cirugía conservadora de la mama (CCM) y la mastectomía (Lukasiewicz et al., 2021; Waks& Winer 2019).

2.1.7.2. Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento sistémico del cáncer de mama y puede ser neoadyuvante o adyuvante. Actualmente, el tratamiento incluye la aplicación simultánea de los esquemas de los siguientes fármacos: carboplatino, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/capecitabina, taxanos (paclitaxel, docetaxel) y antraciclinas (doxorrubicina, epirubicina) (Lukasiewicz et al., 2021; Waks& Winer 2019).

Aunque se considera que la quimioterapia es eficaz, su uso conlleva muy a menudo varios eventos adversos, como la caída del cabello, náuseas/vómitos, diarrea, llagas en la boca, fatiga, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, entre otros (Lukasiewicz et al., 2021; Waks& Winer 2019).

2.1.7.3. Radioterapia

Es un tratamiento local del cáncer de mama, que suele administrarse después de la cirugía y/o la quimioterapia. Se realiza para garantizar que todas las células cancerosas queden destruidas (Lukasiewicz et al., 2021) (Waks& Winer 2019).

2.1.7.4. Terapia endocrina (hormonal)

Tiene como objetivo reducir los niveles de estrógenos o evitar que las células del cáncer de mama sean estimuladas por los estrógenos. Entre los fármacos que bloquean los ER se encuentran los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tamoxifeno, toremifeno) y los degradadores selectivos de los receptores de estrógenos (SERD) (fulvestrant), mientras que los tratamientos destinados a reducir los niveles de estrógenos incluyen los inhibidores de la aromatasa (IA) (letrozol, anastrozol, exemestano). La terapia endocrina combinada con la quimioterapia se asocia a la reducción de las tasas de mortalidad entre las pacientes con cáncer de mama (Lukasiewicz et al., 2021) (Waks& Winer 2019).

2.1.7.5. Terapia biológica

La terapia biológica puede administrarse en todas las fases de la terapia mamaria: antes de la cirugía como terapia neoadyuvante o después de la cirugía como terapia adyuvante. La terapia biológica es bastante común en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo;

los principales fármacos son trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab deruxtecan, lapatinib y neratinib (Łukasiewicz et al., 2021; Waks & Winer 2019).

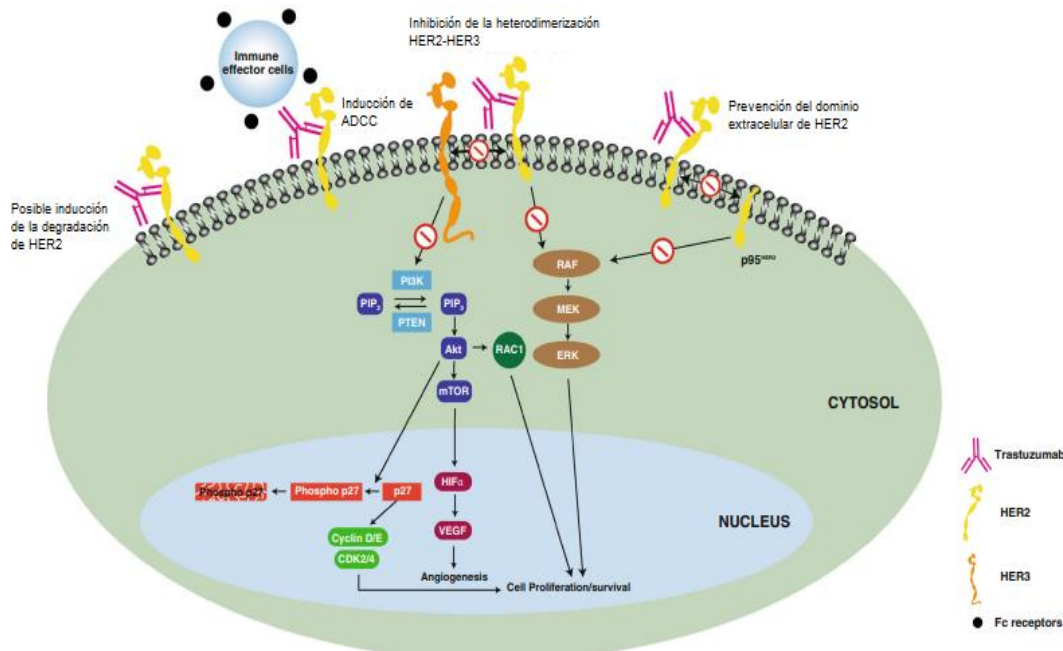
2.2. Trastuzumab

Se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diversas neoplasias, entre ellas se encuentra el trastuzumab (Herceptin®) que fue aprobado por la FDA en 1998. Es un mAb humanizado IgG1 que tiene como blanco al antígeno CD30 y con enfoque terapéutico para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo (Castelli et al., 2019) (Maadi et al., 2021; Greenblatt & Khaddour, 2021).

2.2.1. Mecanismo de acción

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se une a un dominio extracelular de este receptor e inhibe la homodimerización del HER2, impidiendo así la señalización mediada por el mismo. Asimismo, impide la escisión proteolítica del dominio extracelular de HER2 y la formación del fragmento activo de p95HER2 activo (Greenblatt & Khaddour, 2021; Maximiliano et al., 2016).

También se cree que induce la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) hacia los tumores HER2-positivos mediante al enganchar con los receptores Fc de las células efectoras inmunitarias (Maximiliano et al., 2016).



Tomado de (Maximiliano et al., 2016).

Figura 3. Mecanismo de acción del trastuzumab

2.2.2. Farmacocinética

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas del trastuzumab (Maximiliano et al., 2016).

Parámetro farmacocinético	Valor
Volumen de distribución	3.02 y 2.68 L (compartimento central y periférico)
Estado estable	6-7 semanas
Vida media	28-38 días
Aclaramiento	0.241 L/día
Periodo de lavado	>27 semanas

Se administra por vía intravenosa semanalmente o cada 3 semanas, en dosis ajustadas al peso corporal (Maximiliano et al., 2016).

2.2.3. Uso terapéutico

El trastuzumab tiene uso para el tratamiento de lo siguiente (Greenblatt & Khaddour, 2021):

- Cáncer de mama HER2-positivo: terapia adyuvante - Aprobado para su uso combinado con quimioterapia basada en antraciclinas o taxanos. La duración máxima recomendada del tratamiento adyuvante es de un año.
- Cáncer de mama metastásico HER2-positivo - Aprobado en monoterapia o en combinación con paclitaxel.
- Cáncer gástrico HER2-positivo - Se utiliza en combinación con quimioterapia basada en cisplatino.

Para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, también se ha utilizado en combinación con lapatinib, anastrozol, ciclofosfamida, pertuzumab y varios otros fármacos (Greenblatt & Khaddour, 2021).

2.2.4. Reacciones adversas

El trastuzumab es un fármaco relativamente seguro y generalmente bien tolerado, sin embargo, puede causar reacciones adversas a su administración. Las reacciones adversas más frecuentes del trastuzumab son los síntomas relacionados con la infusión, como la fiebre, los escalofríos, angioedema, anafilaxia, neumonitis intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Se calcula que alrededor del 40% de los pacientes tratados

con trastuzumab experimentan algún tipo de reacción relacionada con la infusión, aunque la mayoría son de leves a moderadas y suelen producirse con las primeras se producen en las 24 horas siguientes a la infusión inicial (Maximiliano et al., 2016) (Greenblatt & Khaddour, 2021).

Otros efectos adversos comúnmente notificados con la monoterapia con trastuzumab incluyen los siguientes (Greenblatt & Khaddour, 2021; Maximiliano et al., 2016):

- Dolor de cabeza
- Síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos; dolor abdominal, diarrea, estreñimiento)
- Tos
- Dolor de espalda
- Síntomas respiratorios superiores (rinitis, faringitis)
- Debilidad y fatiga (astenia)
- La hematotoxicidad (en particular la neutropenia)
- Las infecciones
- Erupción cutánea
- Eritema
- Artralgia y mialgia

Por último, se sabe que la cardiotoxicidad se considera uno de los efectos adversos más importantes del trastuzumab, el cuál suele manifestarse como una disminución de la fracción de eyección ventricular (FEV). Se desconoce la patogénesis exacta de este evento, pero puede implicar una disminución de la eliminación de las especies reactivas del oxígeno en los miocitos cardíacos. El principal factor de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad es el tratamiento simultáneo con antraciclinas (Greenblatt & Khaddour, 2021).

Para más detalles de las reacciones adversas del trastuzumab, en el EMA (2021) se encuentra una tabla de las RAM.

2.2.5. Uso con otros medicamentos

El trastuzumab es usado para las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2-positivo, ya sea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos. Es bien conocido que se recomienda su uso en combinación con la quimioterapia o después de ellas para los estadios I a III (Wuerstlein, 2017).

Fue la primera diana aprobada específicamente en fase inicial en combinación con agentes citotóxicos, como los taxanos (paclitaxel y docetaxel), tras la finalización del tratamiento con doxorubicina. Se demostró el beneficio de añadir trastuzumab a la quimioterapia (antraciclina y ciclofosfamida o paclitaxel) en el entorno metastásico de primera línea (Wang & Xu., 2019).

En septiembre de 2013, la FDA aprobó la combinación de pertuzumab y trastuzumab con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2-positivo y en el

estudio Clinical Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA) se demostró el beneficio añadido del pertuzumab al trastuzumab y al docetaxel en el entorno metastásico de primera línea. El beneficio de añadir trastuzumab a la quimioterapia también se observó en el ámbito adyuvante. Otros ensayos han demostrado que el tratamiento con trastuzumab adyuvante durante un año con quimioterapia es superior comparación con la quimioterapia adyuvante sola. Por último, también se ha hecho uso del trastuzumab en combinación quimioterapia adyuvante de docetaxel y carboplatino (Jagosky & Tan., 2021; Greenblatt & Khaddour, 2021).

De manera general, las combinaciones de trastuzumab con otros agentes se han asociado con muchos beneficios al paciente como una mayor progresión libre de enfermedad, una mayor duración de la supervivencia, una menor tasa de mortalidad a un año y una mayor duración de la respuesta (Wang & Xu., 2019)

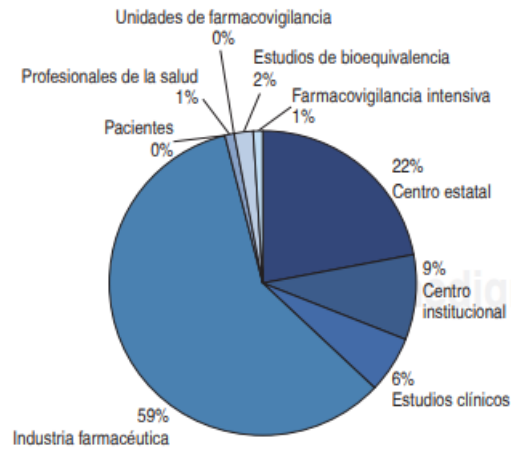
2.3. Farmacovigilancia

La OMS define la FV como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, la evaluación, la comprensión y la prevención de los efectos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos (Beninger, 2018).

El campo de la farmacovigilancia (FV) tiene sus orígenes en los años 60 por tragedia de la talidomida y el informe de malformaciones en recién nacidos. A partir de este suceso, se hizo importante la necesidad de establecer un sistema permanente de información sobre los riesgos de los medicamentos y en 1968 se creó el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por lo que la farmacovigilancia permite la detección temprana de nuevas señales de riesgo para los pacientes que toman medicamento y solo puede alcanzar su objetivo si sus métodos se aplican de forma cuidadosa y continua, es decir, la participación de los profesionales de salud y de los pacientes (Baldo et al., 2018; Montané & Santesmases, 2020; Moore et al., 2019).

Recientemente en México, se reconoce que existe, gracias a la cultura de la calidad en salud, una preocupación por parte del personal sanitario respecto a la seguridad de los medicamentos. En México, en 2014 hubo un total de 40,499 reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), y en 2015, un total de 54,795. Se cree que, al igual que en el resto de Latinoamérica, la marcada infranotificación está relacionada con la baja participación de la mayoría de los profesionales con la misma FV (Maza et al., 2018).

Según las estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), los porcentajes de reporte de sospecha de reacciones adversas son en su inmensa mayoría producidos por la industria farmacéutica, y después, por centros estatales, centros institucionales y estudios clínicos, siendo prácticamente nulo el reporte del personal de salud, unidades de FV hospitalaria, estudios de bioequivalencia y pacientes (Figura 4) (Maza et al., 2018).



Tomado de (Maza et al., 2018)

Figura 4. Origen de las notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de la COFEPRIS.

En un estudio piloto prospectivo y observacional realizado en un instituto de cáncer de Italia se encontró que las RAM son el principal problema de la farmacovigilancia, especialmente en el ámbito de la oncología, ya que la toxicidad de los medicamentos contra el cáncer se considera común y una consecuencia normal de estas terapias (Fornasier et al., 2018).

Una parte importante es estandarizar las terminaciones, para ello a nivel mundial se realizó un sistema de codificación estandarizado llamado Directorio Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) (Beninger, 2018). Y en los registros de farmacovigilancia es importante disponer de un léxico común para evitar duplicidades o la notificación de reacciones adversas que no se corresponden con acontecimientos reales, la cual se realiza de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos (CTCAE) (Baldo et al., 2018).

Dentro del área de farmacovigilancia es importante conocer ciertas definiciones como se muestran a continuación (NOM-220-SSA1-2016, 2016):

- **Evento adverso (EA):** a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.
- **Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM):** a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.
- **Reacción adversa a un medicamento (RAM):** a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

De acuerdo con la NOM 220-SSA1-2016, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al valor de la causalidad, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 7. Clasificación de las reacciones adversas

Cierta.	Evento que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos.
Probable.	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
Posible.	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
Dudosa.	Evento que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
Condicional-Inclasificable.	Evento que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados
No evaluable-Inclasificable.	El reporte no puede ser completado o verificado.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en NOM 220-SSA1-2016:

Tabla 8. Severidad de la manifestación clínica

Leves	Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento EA, SRAM O RAM.
Moderadas	Interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante de EA, SRAM O RAM.
Severas.	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del EA, SRAM O RAM.

Con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en NOM 220-SSA1-2016:

Tabla 9. Gravedad del caso

Graves (serias)	Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que causan la muerte de paciente, ponen en peligro la vida de paciente, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia, son causa de invalidez o de incapacidad o son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
No Graves	A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad

2.3.1. En oncología

En el uso de medicamentos oncológicos, la quimioterapia sistémica puede provocar una amplia gama de efectos secundarios. Aunque dichas reacciones adversas se consideran inevitables es importante considerar la contribución de la farmacovigilancia para estructurar la notificación espontánea de los acontecimientos adversos, con el fin de generar nuevas señales de riesgo relacionadas con el uso de los medicamentos (Baldo et al., 2018)

La terapia moderna del cáncer se basa en tratamientos complejos que incluyen combinaciones de agentes quimioterapéuticos, agentes biológicos, agentes endocrinos, factores de crecimiento y terapias dirigidas. Además, los pacientes tienen medicamentos concomitantes o para gestionar algunas reacciones adversas. Esto aumenta el número de interacciones medicamentosas, siendo peligrosas para los pacientes y pueden reducir los beneficios de la terapia (Baldo et al., 2018).

Se han considerado novedosos los medicamentos biotecnológicos, sin embargo, tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia. Por lo tanto, han sido requeridas precauciones adicionales en lo que se refiere a la monitorización de la seguridad (Fornasier et al., 2018; Rubio & Bernal, 2015).

2.4. Marco jurídico en México

Específicamente en México las actividades de farmacovigilancia comenzaron en 1989 y tras la creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) se estableció lo que ahora se conoce como Centro Nacional de Farmacovigilancia. (COFEPRIS, 2017).

México cuenta la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016 la cual establece los lineamientos para la instalación y operación de Farmacovigilancia. Dicha norma lo que busca es tener un control sobre la información que se obtiene de los reportes de SRAM, pero también de las RAM, EA y ESAVI, utilizando ciertos procedimientos, criterios, entre otras, que los integrantes de Farmacovigilancia deben realizar. Esto con el fin de evaluar y tomar medidas precautorias en beneficio de la salud de la población. Es obligatoria en el

territorio nacional para las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y local, así como para las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que formen parte del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos donde se realiza investigación para la salud (NOM-220-SSA1-2016, 2016).

2.5. Algoritmo de naranja

El Algoritmo Naranja, también llamado Escala de Probabilidad de Reacciones Adversas a los Medicamentos, desarrollada en 1991, es un método para evaluar si existe una relación causal entre un evento adverso identificado y un medicamento, utilizando un sencillo cuestionario para asignar puntuaciones de probabilidad (LiberTox, 2012).

Consta de 10 preguntas a las que se responde con un "Sí", un "No" o un "No sé". y a cada respuesta se le asignan diferentes valores de puntos (-1, 0, +1 o +2) (LiberTox, 2012).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En la oncología, es indispensable monitorear las reacciones adversas que puedan presentar los pacientes durante su quimioterapia o a lo largo del tratamiento, ya que pueden comprometer gravemente la calidad de vida e incluso llegar a suspender o solicitar un cambio de tratamiento.

Aunque la mayoría de las RAM se consideran inevitables, conocerlas han permitido a los médicos manejarlas de manera efectiva, reduciendo el sufrimiento de los pacientes. En este sentido, la farmacovigilancia ha sido y sigue siendo de suma importancia para reconocer los riesgos asociados a los tratamientos y poder intervenir con prontitud (Baldo et al., 2018).

Por tanto, la oncología clínica se convierte en un área en la que la complejidad de los individuos se suma a tratamientos terapéuticos y farmacológicos, todos potencialmente responsables de la toxicidad y los riesgos de reacciones adversas. Ni siquiera en la mayoría de las nuevas terapias biológicas como el trastuzumab, están libres de efectos secundarios que a menudo son relevantes, y estos pueden ser masivamente subestimados por los profesionales de la salud (Nishimura et al., 2008; Crestan et al., 2020).

Los criterios normativos han permitido que la farmacovigilancia proporcione al mercado medicamentos más seguros. Y que, a pesar de que la farmacovigilancia se aplique en medicina general, el campo de la oncología merece una especial consideración, específicamente en el de cáncer de mama, por ser una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) en el tratamiento con trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos, en los pacientes diagnosticados con Cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

4.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Recolectar casos en el Instituto Nacional de Cancerología de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) en pacientes con el esquema de trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos, con diagnóstico de Cáncer de mama.
- Conocer la incidencia de reacciones adversas (RAM) que presentan pacientes en el esquema de trastuzumab como monoterapia y a su combinación con otros medicamentos.
- Analizar los resultados obtenidos de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas (SRAMs).

5. METODOLOGÍA

Se realizaron varias etapas durante la estadía del servicio social en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan.

5.1. Proceso de recolección y análisis de casos SRAM

- a) Mediante las consultas médicas, expediente médico o por preguntas directas hacia los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se obtuvieron datos de las sospechas de reacciones adversas al esquema terapéutico Trastuzumab durante el periodo mayo-octubre del 2022.
- b) Se registraron los casos en el formato Interno para Recolección de información de SRAM y en la bitácora interna del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del INCan haciendo uso del expediente electrónico y los datos obtenidos de las consultas o por preguntas directas al paciente.
- c) Los datos recopilados de las sospechas de reacciones adversas medicamentosas se utilizaron mediante el uso de la línea de tiempo.
- d) Se determinó la causalidad de la SRAM a trastuzumab mediante el algoritmo de Naranjo.

5.2. Registro casos en Pprovigi y VigiFlow

- a) En la plataforma digital de Pprovigi se subieron los casos recolectados para ser revisados y aceptados por el revisor y verificador internos del CIFV del INCan.
- b) Para finalizar, en la plataforma de VigiFlow de COFEPRIS se capturaron los casos de manera individual para su posterior envío a COFEPRIS.

Tabla 10. Cronograma de actividades

Objetivo	Actividades a realizar	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
Recolectar y conocer de las RAM	Recolección y análisis de casos SRAM	X	X	X	X		
Recolectar y conocer de las RAM	Registro casos en Pprovigi y envío a COFEPRIS		X	X	X	X	X
Determinar las SRAM del trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos	Análisis de resultados finales						X

6. RESULTADOS

6.1. Servicio del INCan que reportó

De manera general, se recopilaron 45 casos de SRAM con trastuzumab durante mayo-octubre del 2022. De todos los servicios que atienden a pacientes con cáncer de mama, los que reportaron las SRAM en el periodo mencionado fueron 5 (Figura 6). De estos servicios el que mayor caso reportó fue el servicio de mama, recolectando un total de 33 (73%), después le sigue quimioterapia ambulatoria (6 casos) y atención inmediata (4 casos). Tanto dermatología como medicina interna reportaron 1 caso.

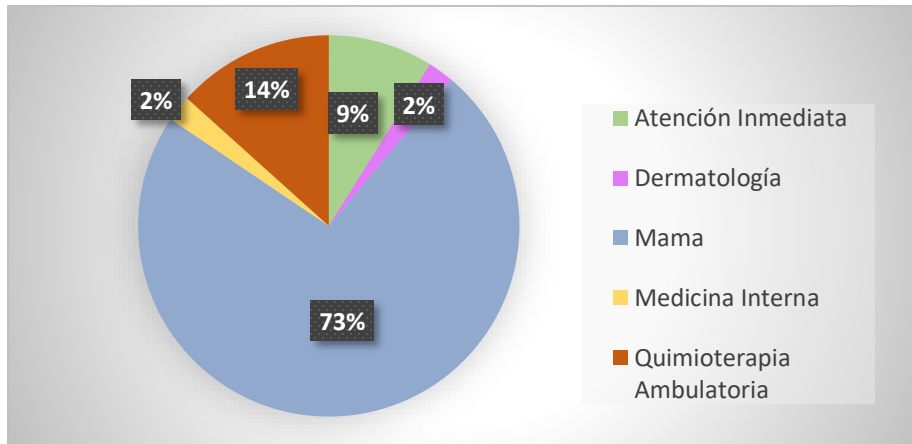


Figura 6. Servicios del Instituto Nacional de Cancerología que reportaron casos en el periodo mayo-octubre 2022.

6.2. Rango de edades

Como se observa en la figura 7. Las mujeres entre 36-52 años (52%) son las que predominaron en la tasa de incidencia de cáncer de mama, después le sigue las mujeres de 53-70 años (43%). Por último, entre los 70-90 años (4.3%) fue el rango con la tasa más baja.

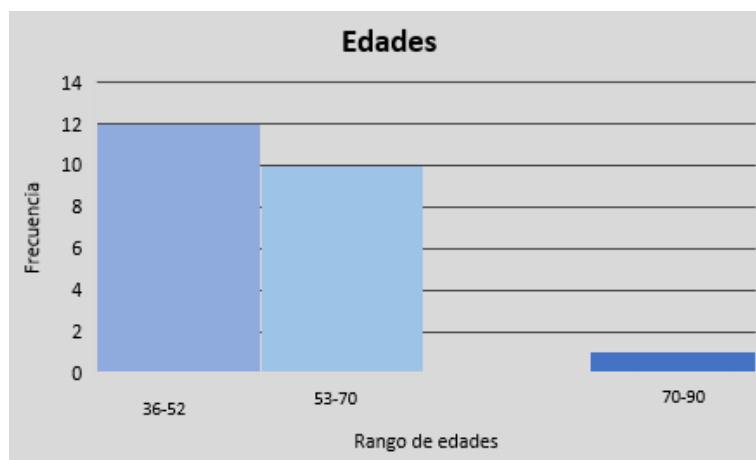


Figura 7. Rango de edades de los pacientes con cáncer de mama usando tratamiento con trastuzumab.

6.3. Estadios de cáncer de mama de las pacientes

En cuanto a los estadios del cáncer de mama en las pacientes del INCan, se encontró con mayor proporción el estadio II, predominantemente el C, seguido del estadio IIA. Y un 52% de pacientes que no tenían la clasificación de su cáncer de mama en el expediente.

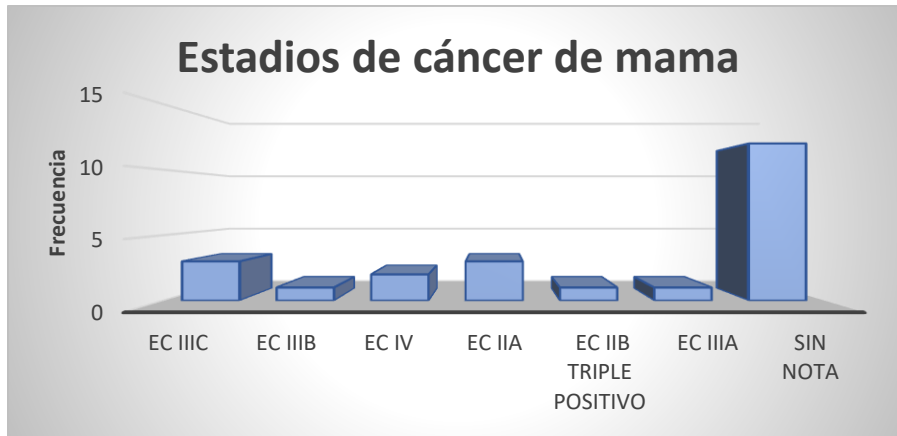


Figura 8. Estadios del cáncer en las pacientes.

6.4. Causalidad

Cabe mencionar que los 45 casos recolectados SRAM fueron probables de acuerdo al cálculo con el algoritmo de naranjo.

6.5. Concomitantes con el trastuzumab

Los concomitantes que más se usaron y se hallaron en este proyecto (figura 9 y tabla 11), fue la combinación del carboplatino y docetaxel (22%), seguido de la monoterapia del trastuzumab (20%) y los taxoles (17%). Los medicamentos que menos se vieron que hubo concomitancia fue con la combinación de carboplatino, docetaxel y pertuzumab (2.2%) seguido de los de terapia hormonal (tamoxifeno y anastrozol) (66-70%) así como de la capecitabina.

Cabe mencionar que dentro de los taxoles (n=8) el más usado fue el docetaxel (n=7) a comparación del paclitaxel (n=1).

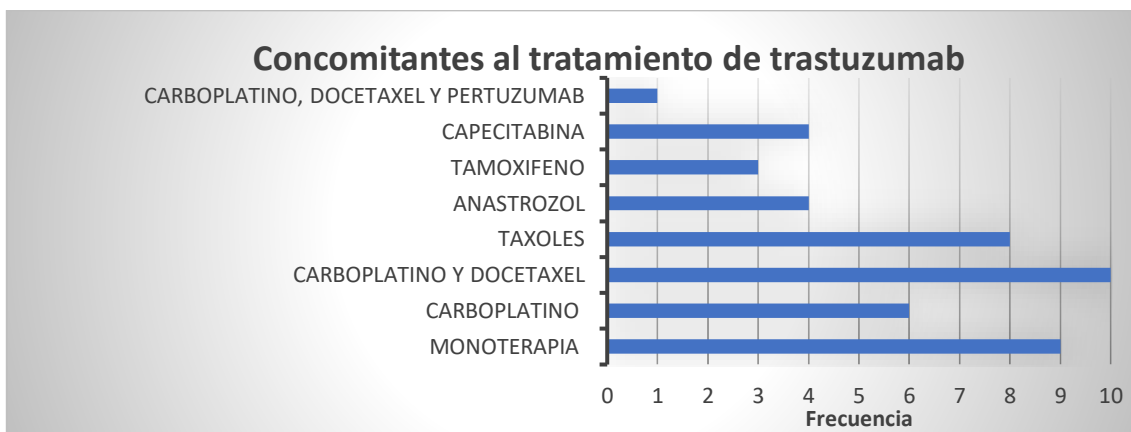


Figura 9. Concomitantes usados en el tratamiento con trastuzumab.

6.6. SRAM con trastuzumab como monoterapia y/o en combinación

De los 45 casos reportados SRAM como se observa en la figura 10, la de mayor prevalencia fue la fatiga grado 1 (G1) seguida de las náuseas grado 1 (G1) y grado 2 (G2), diarrea G1 y G2 y alopecia G2. Adicionalmente dentro de las SRAM se reportaron 2 casos de la disminución de la fracción de eyección cardíaca. Los de menor frecuencia fueron los vómitos, mialgias, artralgias, estreñimientos (estos mencionados tanto en grado 1 y 2), mareo G1, entre los reportados en quimioterapia ambulatoria como la desaturación, escalofríos, entre otros.

Ya de manera separada como monoterapia del trastuzumab (figura 11), de los 9 casos, la fatiga fue la de mayor prevalencia (12%) a comparación de los otros SRAM, sin embargo, esto no es estadísticamente significativa por los otros SRAM son de 11%.

Para los concomitantes usados con el trastuzumab, en el de trastuzumab-carboplatino (Figura 12) al igual que el de monoterapia no hubo uno de mayor frecuencia.

De manera general las náuseas fueron reportadas en casi todos los tratamientos en combinación (Tabla 11).



Figura 10. SRAM más comunes en el tratamiento con trastuzumab como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos.

Tabla 11. Resumen de monoterapia y/o en combinación de trastuzumab, así como sus reacciones adversas

Terapia combinada o sola	Reacciones adversas/ N. de casos			% de SRAM total
Monoterapia trastuzumab con		Fatiga	1	20%
		Sueño	1	
		Baja saturación crónica	1	
		Prurito	1	
		Rash	1	
		Escalofríos	1	
		Síncope	1	
		Artralgias G1	1	
Trastuzumab + Carboplatino y docetaxel	Diarrea G2		2	13.33%
	Dolor Abdominal		1	
	Náusea G2		2	
	Vomito G2		1	
	Alopecia G2		1	
	Estreñimiento		1	
	Vómito G1		1	
	Fatiga G1		1	
Trastuzumab + Carboplatino	Diarrea G1		1	22.22%
	Náusea G2		1	
	Fatiga		1	
	Náusea G1		1	
	Desaturación		1	
	Prurito		1	
Trastuzumab + Taxoles	Dolor abdominal		1	17.77%
	Alopecia G1		1	
	Diarrea G1		1	
	Fatiga G1		1	
	Náuseas G1		1	
	Alopecia G2		1	
	Diarrea G2		1	
	Fatiga G2		1	

Trastuzumab + Anastrozol	Diarrea G1	1	8.88%
	Dolor tipo cólico G1	1	
	Disminución de la fracción de eyección	2	
Trastuzumab + Tamoxifeno	Náuseas	1	6.66%
	Artralgias G2	1	
	Mialgias G2	1	
Trastuzumab + Capecitabina	Distensión abdominal	1	8.88%
	Reflujo	1	
	Síndrome mano-pie G1	1	
	Mareo G1	1	
Trastuzumab + Carboplatino, docetaxel y pertuzumab	Alopecia G2		2.22%

G1: Grado, G2: Grado 2

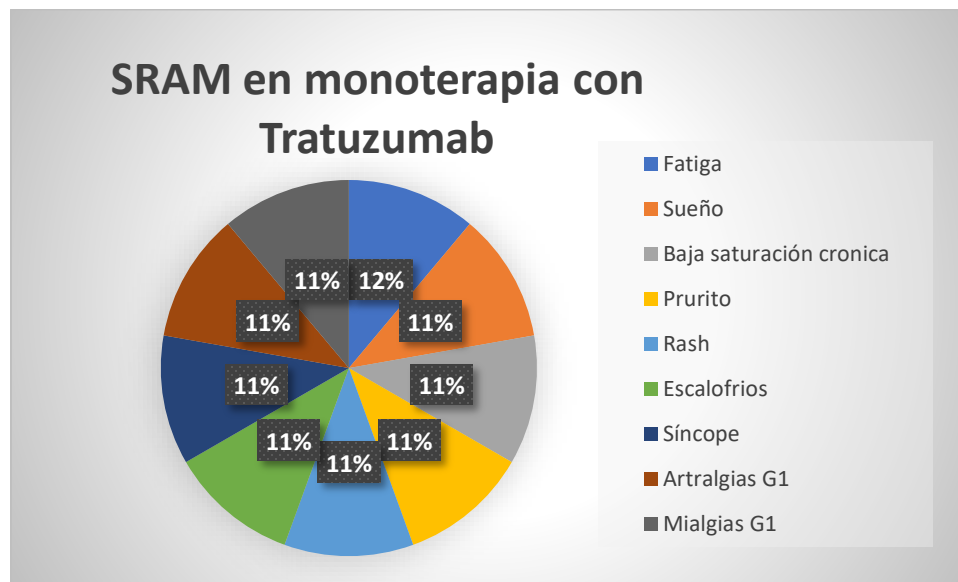


Figura 11. SRAM en monoterapia con Trastuzumab.

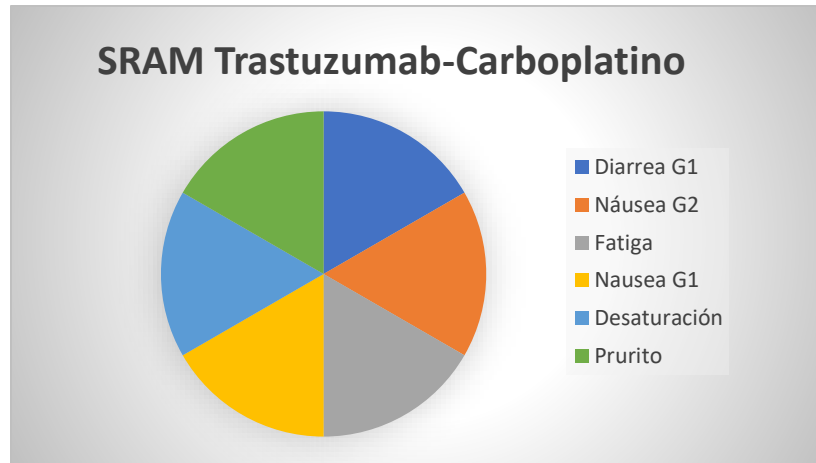


Figura 12. SRAM con Trastuzumab- Carboplatino.

En el caso de la combinación con carboplatino y docetaxel (Figura 13) la náusea grado 2 (G2) y diarrea grado 2 (G2) fueron las SRAM más frecuentes con este tratamiento. Se presentó la SRAM de alopecia grado 2 (G2) dentro de los casos reportados.

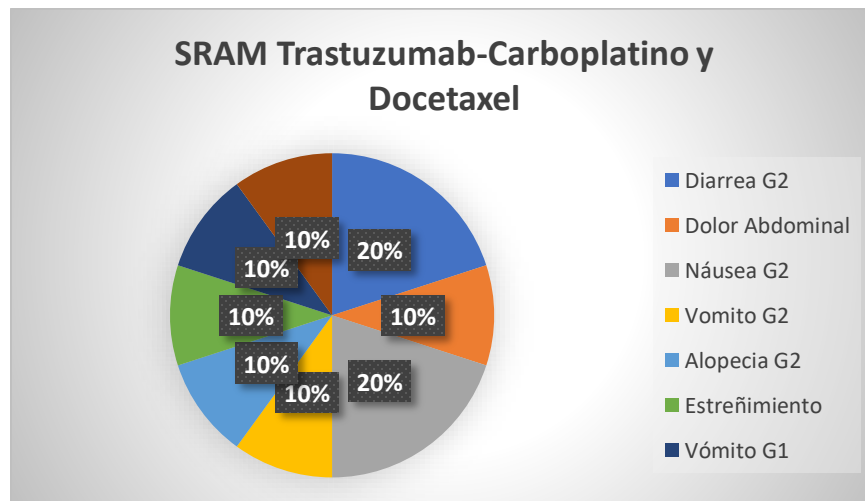


Figura 13. SRAM con Trastuzumab- Carboplatino y Docetaxel.

En el caso de la combinación con Tamoxifeno (Figura 14) fue donde se encontraron los casos de mialgias y artralgias.

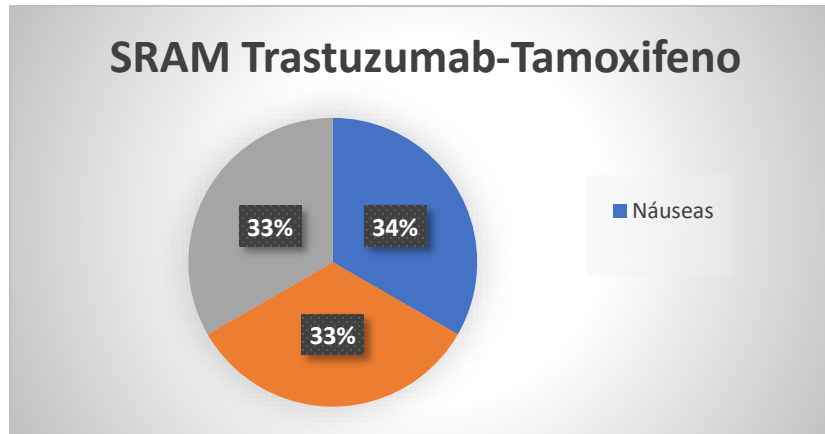


Figura 14. SRAM con Trastuzumab-Tamoxifeno.

En la combinación de los taxanos con el trastuzumab (Figura 15) hubo diferentes SRAM en la misma frecuencia, tanto la alopecia, diarrea y fatiga en G1 y G2.

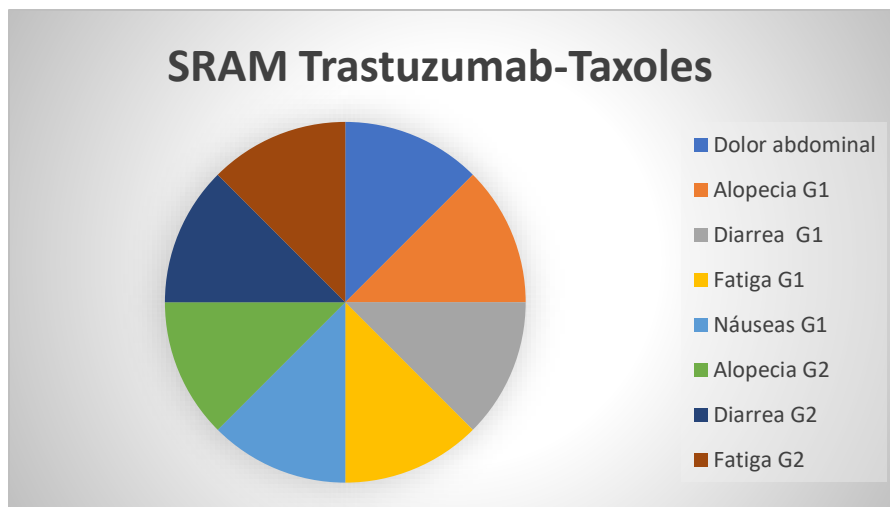


Figura 15. SRAM con Trastuzumab- Taxoles.

En el caso de la combinación con Anastrozol (Figura 16) fue donde se presentaron los 2 casos de disminución de la fracción de eyección cardiovascular, y por último para la combinación con capecitabina y trastuzumab (Figura 17) se presentó el síndrome mano-pie, reflujo, mareo y distensión abdominal en la misma proporción.

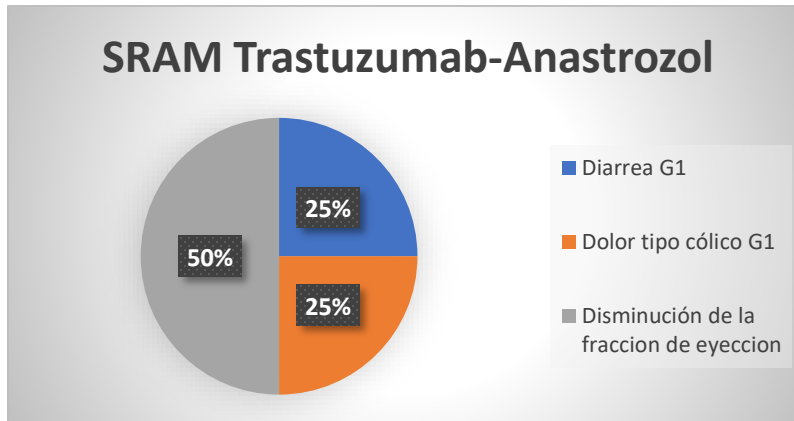


Figura 16. SRAM con Trastuzumab- Anastrozol.

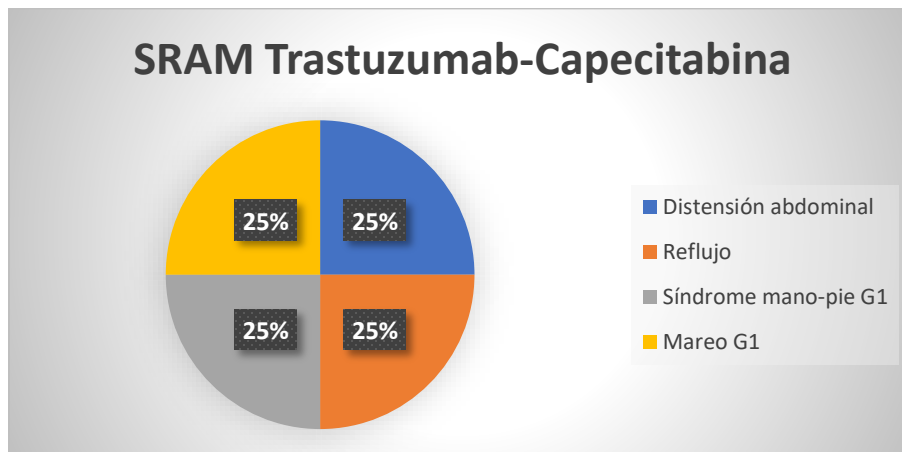


Figura 17. SRAM con Trastuzumab-Capecitabina.

7. DISCUSIÓN

Rango de edades y estadios

En cuanto al resultado de la edad en este trabajo (Figura 7), el rango de 36-52 años fue la que predominó en las mujeres con cáncer de mama (52%) seguido del rango 53-70 con 43%. De acuerdo con estudios del INEGI (2021) en México la edad más frecuente de cáncer de mama es de 40-75, es decir que va aumentando con la edad. Asimismo, en un estudio epidemiológico realizado en Guerrero por Pisa, et al (2022), en el que se revisaron las historias clínicas de pacientes con cáncer de mama se encontró que el 60% tenían entre 50 y 69 años. También en el estudio de Herrera et al., (2021) la mediana de la edad en este estudio transversal fue de 55 años. Por lo que, de las características epidemiológicas del presente trabajo, coincide con estudios realizados en Latinoamérica, en el que el grupo etario más frecuente es aproximadamente de 39-69 en la población mexicana siendo un factor de riesgo inherente a considerar.

De los estadios del presente estudio (Figura 8), se halló que el más notificado fue el III en tratamiento con el trastuzumab. En el estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de Dorado-Roncancio et al., (2020) el estadio que más se repitió fue la IIIA (37%), IIA en 38 pacientes (22%) y del estadio IIIC fue de 15 pacientes (8.7%). Hay que tomar en cuenta que en México estos estadios son los que más se reflejan debido a un diagnóstico tardío en la población de mujeres con cáncer de mama.

SRAM como monoterapia y o en combinación

Los SRAM que se obtuvieron con la monoterapia de trastuzumab fueron, mialgias, artralgias, fatiga, dermatosis, escalofríos y baja saturación crónica (Tabla 11). Esto puede compararse con el estudio abierto, aleatorizado y controlado de Sawaki et al., (2020), donde se investigó el valor relativo de la monoterapia con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama; en el que se encontró Fatiga G1 entre los eventos adversos más frecuentes.

También en un caso reportado de Trontzas et al., (2021), la paciente de 54 años de edad tras 6 meses de tratamiento con trastuzumab presentó empeoramiento progresivo de la fatiga, artralgias de pequeñas articulaciones de manos y rodillas, así como mialgias de miembros inferiores. Las reacciones adversas del agente, como debilidad muscular, artralgias y mialgias, son frecuentes. También en el tratamiento de trastuzumab-Tamoxifeno las mialgias y artralgias se deben al trastuzumab ya que el tamoxifeno no genera ese tipo de eventos adversos de acuerdo con su ficha técnica. Por ende, los SRAM encontrados en el presente trabajo se atribuyen al trastuzumab, aparte de lo encontrado en la literatura y al usar el algoritmo de naranjo al recabar la información.

En el caso de los escalofríos y baja saturación crónica como fue durante la administración de trastuzumab en quimioterapia ambulatoria, no se encuentran como eventos que se presentan después de la administración.

Cardiotoxicidad

Uno de los eventos adversos más importantes del trastuzumab es la cardiotoxicidad y en este trabajo de investigación se encontraron 2 casos de la fracción de eyección ventricular (FEV). Este EA se atribuye al trastuzumab y al igual que en el estudio de Moilanen et al., (2018), en donde se hizo una recopilación retrospectiva de datos de pacientes con cáncer de mama HER2+ (n=246) que habían recibido trastuzumab en 2006-2014, se manifestó la cardiotoxicidad con mayor frecuencia como una disminución de la función ventricular izquierda, con o sin signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se ha visto que la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab es reversible en la mayoría de los pacientes.

En cuanto al mecanismo de los eventos cardíacos inducidos por trastuzumab aún no se conocen del todo, y numerosos estudios in vitro e in vivo sugieren que puede implicar múltiples mecanismos celulares y moleculares. La inhibición de NRG-1/HER y de las vías de señalización descendentes siempre ha planteado una explicación plausible, pero los

mecanismos moleculares siguen sin estar bien definidos. (Lin et al., 2022; Moilanen et al., 2018)

En cuanto a los resultados del tratamiento con trastuzumab-Anastrozol (Figura 16), se obtuvo diarrea G1 y dolor tipo cólico, el dolor tipo cólico puede estar relacionado al trastuzumab solamente, pero la diarrea a ambos. Esto mismo se observa en el estudio estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, internacional, de fase III realizado por Kaufman et al., (2009) donde reportaron que los EA con más frecuencia fueron fatiga (21.3%), vómitos (21.3%) y diarrea (20.4%) en el grupo de trastuzumab más anastrozol.

Para el tratamiento con trastuzumab-Taxanos (Figura 15), en la misma proporción se presentaron las náuseas, alopecia G1 y G2, diarrea G1 y G2, fatiga G1 y G2; y dolor abdominal. La alopecia se asocia a los taxoles (docetaxel o paclitaxel) debido a que las células madre de las que son de la base del son más vulnerables a los taxanos. Esto puede ser fundamentado con los estudios de Sawaki et al., (2020), en donde comparan la monoterapia del trastuzumab y la combinación con un taxano y los resultados fueron que la alopecia fue mayor (80%) al usar el taxano y el trastuzumab que, en monoterapia, así mismo la diarrea, fatiga y náuseas se presentaron en una mayor proporción en los grados 1 y 2 en combinación. También en los estudios de Leyland et al., (2003), los SRAM antes mencionados se presentaron como los más comunes, la fatiga en 50%, las náuseas y diarrea 40-44% aproximadamente y la alopecia en un 72%, siendo el de mayor frecuencia. En el estudio de Joensuu y colaboradores (2018) donde evaluaron la eficacia y la seguridad del trastuzumab adyuvante continuado después de la quimioterapia en mujeres que tenían HER2 y estaban tratadas con un taxano inicialmente (n=2174), como era de esperar, los efectos adversos relacionados con la quimioterapia fueron similares en ambos grupos, que fue alopecia, neutropenia, fatiga y náuseas. Y, por último, en el estudio de Waller et al., (2021) donde realizan el perfil de seguridad del trastuzumab intravenosa y SC en fase 2 y 3 en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, los EA más frecuentes por vía intravenosa fueron en ambos grupos fueron alopecia, náuseas, neutropenia, diarrea, astenia y fatiga. Por lo tanto, los SRAM hallados en este trabajo son similares en los estudios antes mencionados

Se observaron 4 SRAM del tratamiento de trastuzumab-Capecitabina, entre ellos el síndrome mano-pie G1, el cual se asocia a la capecitabina, y es el evento adverso más frecuente para este tipo de quimioterapia. No se conoce el mecanismo exacto mediante el cual se produce este síndrome. Se ha sugerido que las altas concentraciones de la enzima timidina fosforilasa (enzima que metaboliza el fármaco) se encuentran incrementados en los queratinocitos de palmas y plantas, lo que lleva a acumulación de los metabolitos de la capecitabina (Kwakman et al., 2020). Los otros eventos adversos (mareo G1 y distensión abdominal) se deben en sí al trastuzumab y puede observarse con la tabla de reacciones adversas del EMA (2021). En cuanto al reflujo se debió a la administración en el momento del trastuzumab.

Del tratamiento con trastuzumab- Docetaxel y carboplatino (Figura 13) se puede comparar con el estudio de Bayo et al., (2018), donde se realizó un estudio descriptivo transversal a

pacientes con cáncer de mama que recibían terapia neoadyuvante o adyuvante con TCH, y como resultados de toxicidad los eventos adversos más comunes fueron la fatiga (21%), la diarrea (10.5%), náusea (9.5%) vómito (8.4%) y alopecia. La mayoría de las formas de toxicidad que fueron más frecuentes fueron la neuropatía y la neutropenia. Esto se puede observar también en este presente trabajo del INCan predominando la diarrea G2 y las náuseas G2. Sin embargo, no se presentaron casos SRAM de neutropenia y neuropatía.

Por último, cabe mencionar que, de todos los casos, hubo una minoría de casos graves (13%), entre ellos los que sucedían en la quimioterapia ambulatoria. Asimismo, de manera general, los tratamientos más usados en el INCan de acuerdo con los resultados obtenidos fueron en monoterapia y en combinación con taxanos (Tabla 11), este último se justifica al aumentar las esperanzas de vida, y mejor respuesta de los pacientes con cáncer de mama Her2-positivo.

8. CONCLUSIÓN

La farmacovigilancia, debe ser proactiva para poner de manifiesto de forma eficaz las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), y el papel fundamental del farmacéutico para garantizar la seguridad del paciente. Si bien, varios de los nuevos medicamentos fueron aprobados de manera acelerada por las autoridades de registro sanitario para beneficio de varios grupos de pacientes con cáncer, también debemos ayudar a dichas autoridades a conocer mejor el perfil tanto de seguridad como de eficacia de los fármacos a través del reporte de los eventos adversos, a fin de reducir el tiempo de identificación de eventos adversos relevantes asociados a dichos medicamentos utilizados en el cáncer de mama.

También de las reacciones adversas más importantes del trastuzumab es la cardiotoxicidad. En el presente trabajo se encontraron 2 casos fracción de eyección ventricular. En consecuencia, es necesario estrictas evaluaciones frecuentes de la función cardíaca mediante ecocardiografía o MUGA, durante el tratamiento con trastuzumab.

Adicionalmente, el trastuzumab fue bien tolerado en el grupo de pacientes estudiadas, no se reportó ninguna. Por lo tanto, se puede decir que el trastuzumab es una terapia biológica con un perfil de seguridad buena.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Torres, C. R., Cisneros-Castolo, M., Stener-Lechuga, T., Pérez-Molinar, K. F., Parra-Acosta, H., Sáenz-Cabrales, I. P., & Ornelas-Flores, C. (2021). Panorama actual del tamizaje para detección del cáncer de mama en el estado de Chihuahua, México. *Ginecología y obstetricia de México*, 89(2), 91-99. <https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v89n2/0300-9041-gom-89-02-91.pdf>
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*, 50(1), 1-23. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Baldo, P., Fornasier, G., Ciolfi, L., Sartor, I., & Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International journal of clinical pharmacy*, 40(4), 832-841. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-018-0706-9>
- Bayo, J., Aviñó, V., Toscano, F., & Jiménez, F. (2018). Toxicity of docetaxel, carboplatin, and trastuzumab combination as adjuvant or neo-adjuvant treatment for Her2 positive breast cancer patients and impact of colony-stimulating factor prophylaxis. *The Breast Journal*, 24(4), 462-467. DOI: 10.1111/tbj.12927
- Beninger, P. (2018). Pharmacovigilance: an overview. *Clinical therapeutics*, 40(12), 1991-2004.
- Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), e00535. DOI: 10.1002/prp2.535
- COFEPRIS (31 de diciembre de 2017). Farmacovigilancia en México. Acciones y Programas. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
- Crestan, D., Trojniak, M. P., Francescon, S., Fornasier, G., & Baldo, P. (2020). Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(7), 849-860.
- Dorado-Roncancio, E. F., Vázquez-Nares, J. J., Hernandez-Garibay, C. A., & García González, I. J. (2020). Supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama: experiencia en una institución de Jalisco, México. *Ginecología y obstetricia de México*, 88(5), 312-320.
- EMA-European Medicines Agency. (2021). Herceptin-EPAR-Product Information. [Internet]. Obtenido de: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin#product-information-section>
- Fornasier, G., Taborelli, M., Francescon, S. et al. Targeted therapies and adverse drug reactions in oncology: the role of clinical pharmacist in pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* 40, 795–802 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0653-5>
- Greenblatt, K., & Khaddour, K. (2021). Trastuzumab. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532246/>

- Harbeck, N; Penault-Llorca, F; Cortes, J; Gnant, M; Houssami, N; Poortmans, P; Ruddy, K; Tsang, J & Cardoso, F (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 66–. doi:10.1038/s41572-019-0111-2
- Herrera Pastrana, I. L., Albavera Hernández, C., Morales Jaimes, R., & Ávila Jiménez, L. (2021). Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de mama en un hospital general de zona de Cuernavaca, México. *Atención Familiar*, 28(2), 101-105. <https://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2021/af212e.pdf>
- INEGI. (2021) Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer. Informe. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía.comunicado de prensa núm. 571/21. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/EAP_LUCHACANCER2021.pdf
- Jagosky, M., & Tan, A. R. (2021). Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of HER2-positive early breast cancer: a review of the emerging clinical data. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 13, 393.
- Joensuu, H., Fraser, J., Wildiers, H., Huovinen, R., Auvinen, P., Utriainen, M., ... & Lindman, H. (2018). Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 4(9), 1199-1206. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1380
- Kaufman, B., Mackey, J. R., Clemens, M. R., Bapsy, P. P., Vaid, A., Wardley, A., ... & Jones, A. (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2–positive, hormone receptor–positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(33), 5529-5537. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6847
- Kwakman, J. J., Elshot, Y. S., Punt, C. J., & Koopman, M. (2020). Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncology reviews*, 14(1). doi: 10.4081/oncol.2020.442
- Leyland-Jones, B., Gelmon, K., Ayoub, J. P., Arnold, A., Verma, S., Dias, R., & Ghahramani, P. (2003). Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *Journal of Clinical Oncology*, 21(21), 3965-3971. DOI: 10.1200/JCO.2003.12.109
- Lin, M., Xiong, W., Wang, S., Li, Y., Hou, C., Li, C., & Li, G. (2022). The research progress of trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER-2-positive breast cancer treatment. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 2075.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2012). Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>
- Loibl, S., & Gianni, L. (2017). HER2-positive breast cancer. *The Lancet*, 389(10087), 2415-2429.

- Łukasiewicz, S., Czeczelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287. doi: [10.3390/cancers13174287](https://doi.org/10.3390/cancers13174287)
- Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma. *Cancers*, 13(14), 3540.
- Maximiano, S., Magalhaes, P., Guerreiro, M. P., & Morgado, M. (2016). Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *BioDrugs*, 30(2), 75-86.
- Maza Larrea, J. A., Aguilar Anguiano, L. M., & Mendoza Betancourt, J. A. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53.
- Mazzotta, M., Krasniqi, E., Barchiesi, G., Pizzuti, L., Tomao, F., Barba, M., & Vici, P. (2019). Long-term safety and real-world effectiveness of trastuzumab in breast cancer. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 254. <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/2/254>
- Medina-Franco, H., & Gaona-Luviano, P. (2017). Disparidad en características del cáncer de mama en México. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 16(2), 95-99.
- Moilanen, T., Jokimäki, A., Tenhunen, O., & Koivunen, J. P. (2018). Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 144, 1613-1621. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2682-9>
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6462164/pdf/bctt-11-151.pdf>
- Montané, E., & Santesmases, J. (2020). Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina clinica*, 154(5), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
- Moore, N., Berdaï, D., Blin, P., & Droz, C. (2019). Pharmacovigilance—The next chapter. *Therapies*, 74(6), 557-567. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.09.004>
- NOM-220-SSA1-2016 (2016). Instalación y operación de la farmacovigilancia.
- Nishimura, R., Okumura, Y., & Arima, N. (2008). Trastuzumab monotherapy versus combination therapy for treating recurrent breast cancer: time to progression and survival. *Breast cancer*, 15(1), 57-64. <https://doi.org/10.1007/s12282-007-0014-z>
- Palmero Picazo, J., Lassard Rosenthal, J., Juárez Aguilar, L. A., & Medina Núñez, C. A. (2021). Cáncer de mama: una visión general. *Acta médica Grupo Ángeles*, 19(3), 354-360. <http://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v19n3/1870-7203-amga-19-03-354.pdf>
- Piza, R. I. S., Morales, B. J., Cruz, R. C., López, L. S., Jiménez, M. D. L. Á. S., & Echeverría, G. R. (2022). Epidemiological, Radiological and Histological Characteristics of Breast Cancer in Patients of a Regional General Hospital in Guerrero, Mexico. *Atención Familiar*, 29(1), 20-24.

- Rubio, J. A. A., & Bernal, E. T. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *GAMO*, 14(2). https://www.gamo-smeo.com/temp/GAMO_V14_No2-2015.pdf
- Sawaki, M., Taira, N., Uemura, Y., Saito, T., Baba, S., Kobayashi, K., ... & RESPECT study group. (2020). Randomized controlled trial of trastuzumab with or without chemotherapy for HER2-positive early breast cancer in older patients. *Journal of Clinical Oncology*, 38(32), 3743-3752. doi: 10.1200/JCO.20.00184. Epub 2020 Sep 16.
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, 13(11), 1387. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>
- Trontzas, I. P., Syrigos, N. K., & Kotteas, E. A. (2021). A case of trastuzumab-induced dermatomyositis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(4), 1112-1114. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_209_19
- Vogel, V. G. (2018). Epidemiology of breast cancer. In *The breast* (pp. 207-218). Elsevier. Doi:10.1016/S1470-2045(00)00254-0
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288-300.
- Waller, C. F., Möbius, J., & Fuentes-Alburo, A. (2021). Intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab, and trastuzumab biosimilars: implications for clinical practice. *British Journal of Cancer*, 124(8), 1346-1352. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01255-z>
- Watkins, E. J. (2019). Overview of breast cancer. *Journal of the American Academy of PAs*, 32(10), 13-17
- Wang, J., & Xu, B. (2019). Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal transduction and targeted therapy*, 4(1), 1-22.
- Wuerstlein, R., & Harbeck, N. (2017). Neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Reviews on recent clinical trials*, 12(2), 81-92.
- Yustos, M. A., Angulo, M. M., & Soto, M. Á. M. (2017). Cáncer de mama. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(34), 2011-2023. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.05.001>

V.° B.° de asesores



Dra. Karina Sánchez Herrera

Asesor interno

Cargo: Profesor investigador de
la UAM-X

No. Económico: 29037



Dra. Mireya López Gamboa

Asesor externo

Cargo: Responsable del Centro
Institucional de Farmacovigilancia

No. de cédula profesional: 7243226