

2014/2015

Autor: Silvia Fernández Peña

Tutor: Alfonso Carvajal García-Pando

TRABAJO FIN DE MASTER

MÁSTER DE INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD.

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



**[TÚNEL CARPIANO ASOCIADO AL USO
DE INHIBIDORES DE LA AROMATASA:
ESTUDIO CASO-NO CASO]**

Riesgo de desarrollar síndrome del túnel carpiano asociado al uso de fármacos inhibidores de la aromatasa: estudio caso-no caso a partir de los datos de Vigibase™.

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción	3
Metodología.....	7
Bases de datos.....	7
Estrategias de búsqueda en las bases de datos	8
Análisis estadístico	8
Limitaciones del estudio.....	9
Resultados.....	9
Discusión	11
Incidencia de STC asociada al uso de INAR	11
Etiología del STC inducido por los INAR	12
Factores de riesgo	15
Implicaciones terapéuticas.....	16
Conclusiones	16
Referencias bibliográficas	17
Anexo 1.....	20

Palabras clave

Síndrome del túnel carpiano, inhibidores de la aromatasa, reacción adversa, farmacovigilancia.

Resumen

El síndrome del túnel carpiano es una neuropatía frecuente sin una etiología clara que en los últimos años se ha relacionado con el consumo de determinados fármacos. Se elabora un estudio caso-no caso para evaluar la fuerza de la asociación entre el uso de los inhibidores de la aromatasa y el síndrome del túnel carpiano como reacción adversa. El objetivo principal del estudio es conocer la fuerza de la asociación entre la administración de inhibidores de la aromatasa y la aparición del síndrome del túnel carpiano, a partir de la información contenida en la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, VigibaseTM. El segundo objetivo es proponer una explicación causal coherente con los conocimientos biológicos y médicos existentes.

Se han obtenido unos valores elevados de *odds ratio* de notificación para los tres inhibidores de la aromatasa de tercera generación que indican una posible relación causal entre estos fármacos y el síndrome del túnel carpiano. El mayor número de notificaciones se da en mujeres, en la franja de edad de 45-64 años. La supresión estrogénica causada por estos fármacos es señalada como factor clave en el desarrollo del síndrome del túnel carpiano. Además se relaciona con otros factores anatómicos, hormonales y genéticos.

Introducción

En los últimos años el síndrome del túnel carpiano (STC), junto al dolor articular, han aparecido como reacciones adversas inesperadas asociados al uso de inhibidores de la aromatasa (INAR) de tercera generación utilizados como terapia hormonal adyuvante

en mujeres con cáncer de mama. En la práctica clínica cerca de la mitad de las pacientes tratadas con INAR atribuyen su sintomatología articular a estos medicamentos. Dado que son tratamientos largos, estos efectos adversos pueden contribuir a que la adherencia al tratamiento sea sub-óptima afectando a la efectividad de estos fármacos.¹

Sobre la seguridad de los fármacos en la población general las bases de datos de farmacovigilancia son una importante fuente de información. Éstas recogen notificaciones espontáneas de efectos adversos asociadas al uso de fármacos. Se han propuesto diferentes análisis estadísticos de la información de estas bases de datos que son métodos cuantitativos para buscar en las bases de datos desproporcionalidades estadísticas e identificar posibles “señales” de reacción adversa a un medicamento (ADR).² Se define “señal”, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, cuando previamente esta relación era desconocida o estaba documentada de forma incompleta. Como resultado, estos procedimientos ofrecen unos estimadores de desproporcionalidad que tienen como función indicar la probabilidad de que una asociación fármaco-ADR sea una señal y permiten priorizar aquellas asociaciones que merezcan una evaluación cuidadosa y en profundidad. Pero no implican necesariamente una relación causal.³ Cuantifican para una concreta combinación ADR-fármaco cuanto mayor es el número de casos observados en las notificaciones de la combinación, frente al número de casos esperados. Los “casos esperados” son el conjunto de todos los datos acumulados en una base de datos de farmacovigilancia.⁴

Éste es un estudio caso-no caso, cuyo objetivo es, a partir de los datos de la base de farmacovigilancia VigibaseTM, calcular el *Odds Ratio* de notificación (*Reporting Odds Ratio* (ROR) como estimador de desproporcionalidad entre los INAR y el STC, y analizar como varía este estimador en función de las variables edad y sexo.

Tras una primera búsqueda en VigibaseTM en la que se identificaron todos los fármacos que tenían notificaciones de seguridad individuales con el término “carpal tunnel

syndrome", se decidió centrar el estudio en los INAR ya que se detectó el elevado número de notificaciones para todos los INAR. Además se observó que otros fármacos con elevado número de notificaciones, como las insulinas, levotiroxina, infliximab, etc, podrían estar afectados por factores de confusión, ya que las patologías para las que se utilizan son factores de riesgo del STC. La razón por la que se elige el ROR como estimador es porque es más sencillo de interpretar que otros estimadores dada su similitud con el *odds ratio* de los estudios retrospectivos.

El segundo objetivo del trabajo es describir la plausibilidad biológica entre los INAR y el STC a partir de artículos publicados en Pubmed.

Inhibidores de la aromatasa de tercera generación

El grupo de INAR de tercera generación lo forman: anastrozol y letrozol (fármacos reversibles de estructura no esteroidea), y exemestano (fármaco irreversible de estructura esteroidea).⁵

Son fármacos con indicación en el cáncer de mama hormonodependiente avanzado en mujeres postmenopáusicas. Reducen los niveles plasmáticos de estradiol y estrona por inactivación del enzima aromatasa, responsable de la conversión periférica de los andrógenos a estrógenos (Figura 1).

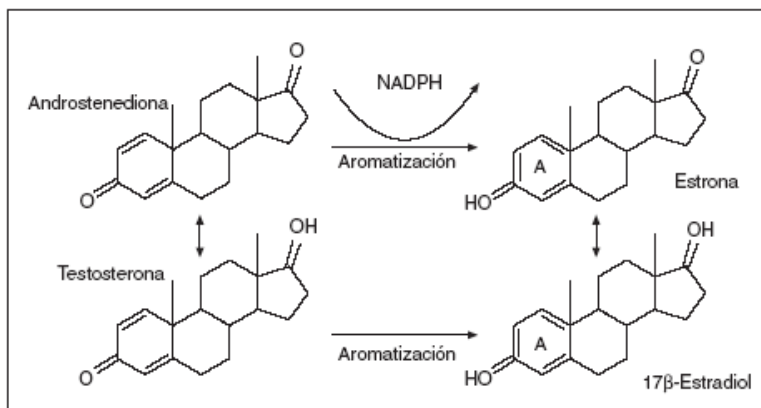


Figura 1. Reacción catalizada por la enzima aromatasa. (www.elsevier.es)

Antes de la menopausia, los estrógenos son sintetizados en el ovario. Después de la menopausia, la producción estrogénica ocurre en células periféricas (músculo, piel, tejido adiposo, etc) a través de la conversión de los andrógenos. Dado que los

estrógenos están implicados en la iniciación, promoción y progresión del cáncer de mama, una de las principales estrategias terapéuticas en este proceso es modular la biosíntesis de estrógenos.⁵

Los principales efectos adversos relacionados con el uso de los INAR son: síndromes musculoesqueléticos, y reducción de la densidad mineral ósea.⁶ Estos síndromes musculoesqueléticos además de dolor articular incluyen dolor musculoesquelético, síndrome del túnel carpiano, rigidez articular y parestesias. Las articulaciones comúnmente afectadas son manos y muñeca, rodilla, cuello, hombro, pies y espalda.⁷

En las ficha técnicas de estos fármacos el STC aparece como un trastorno nervioso de incidencia entre frecuente y poco frecuente.

Síndrome del túnel carpiano

El túnel carpiano (Figura 2) es una estructura anatómica de la muñeca, está compuesto por los ocho huesos pequeños del carpo que forman tres de los lados del túnel. El lado restante del túnel, el techo, está principalmente formado por el ligamento carpiano transversal. A través del túnel carpiano pasan el nervio mediano y nueve tendones flexores de los dedos.

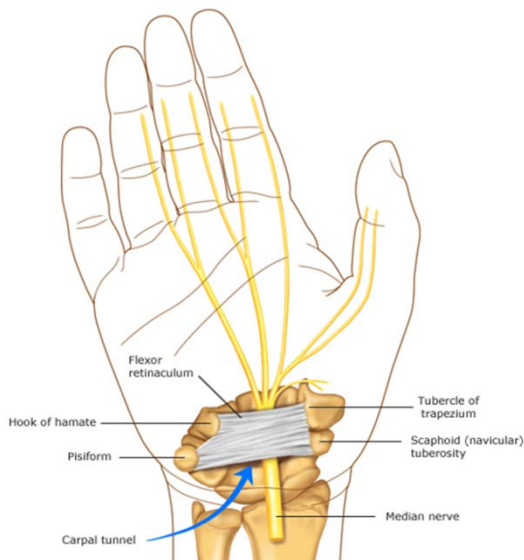


Figura 2. Estructura del túnel carpiano. (www.uptodate.com/contents/etiology-of-carpal-tunnel-syndrome).

EL STC es una neuropatía periférica común, producida por la compresión y fricción del nervio mediano a nivel del túnel carpiano, como éste proporciona función muscular y sensación en la mano, al dañar el nervio se originan síntomas que van desde el entumecimiento leve ocasional a la debilidad en la mano, la pérdida de sensación y la pérdida de la función de la mano.⁸ El STC es a menudo consecuencia de una combinación de factores que aumentan la presión en el nervio mediano, más que a un problema del nervio en sí mismo.⁹

Los mecanismos fisiopatológicos con los que se ha relacionado el STC han sido: aumento de la presión en el túnel, daño de la microcirculación del nervio, compresión del tejido conectivo que rodea al nervio e hipertrofia del tejido sinovial de los tendones flexores. Es una patología multifactorial sin una etiología clara, con una incidencia anual de 125-542 casos/ 100.000 habitantes. Su prevalencia es mayor en mujeres (9,2%) que en hombres (6%) y en edades entre los 45-60 años.¹⁰ Se han identificado como factores de riesgo: obesidad, embarazo, diabetes, hipotiroidismo, artritis reumatoide, predisposición genética, algunos trabajos y deportes, fracturas de muñeca previas, y el consumo de determinados fármacos.⁸

Metodología

Bases de datos

La base de datos de farmacovigilancia empleada fue VigiBaseTM, la cual pertenece a la OMS. Esta base de datos recoge desde 1968 notificaciones de seguridad de casos individuales (notificaciones anónimas de individuos que experimentan una o más ADR que pueden estar relacionadas con el uso de uno o más fármacos) de los centros de farmacovigilancia nacionales de más de 120 países, es mantenida por el Uppsala Monitoring Centre (UMC).

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de PubMed, el motor de búsqueda de la base de datos MEDLINE.

Estrategias de búsqueda en las bases de datos

VigiBase: La primera búsqueda de datos se realizó a fecha del 1/1/2015 con el término de búsqueda “carpal tunnel syndrome”. En la segunda búsqueda, el 02/03/2015, se utilizó el mismo término de búsqueda, acotando la búsqueda para los fármacos: “anastrozole”, “letrozole” y “exemestane”, y estratificando los resultados por edad y sexo.

PubMed: se emplearon los términos de búsqueda: “aromatase inhibitors” and “carpal tunnel”.

Análisis estadístico

El cálculo de medidas de desproporcionalidad se basa fundamentalmente en el cálculo de una tabla de contingencia 2x2.

Tabla 1. Tabla de contingencia 2x2.

	Notificaciones con la ADR	Notificaciones SIN la ADR
Notificaciones que incluyen el Fármaco a estudio	a	b
Notificaciones SIN el Fármaco a estudio	c	d

En la tabla de contingencia se representan los siguientes valores: en la celda “a” se dispone el número de notificaciones en las que están asociadas la ADR y el fármaco (en este caso, las notificaciones de STC asociadas a un INAR), en la celda “b” las notificaciones de otras ADR asociadas al fármaco (al INAR), en la celda “c” las notificaciones de la ADR en estudio (STC) asociada a otros fármacos, y en la “d” las de otras ADR asociadas a otros fármacos distintos.³

Éste es un estudio caso-no caso, los casos fueron definidos como notificación de ADR de STC, los no-casos como ADR distintas a STC. La exposición se define como la presencia del fármaco concreto en la notificación de la ADR.

Se emplea el *odds ratio* de notificación (Reported Odds Ratio (ROR) como estimador, con su intervalo de confianza al 95% (IC95%) como medida de precisión. Se considera que nos encontramos ante una señal cuando el límite inferior del IC95% del ROR es superior a 1.

Sus fórmulas son: $ROR = (a/c) / (b/d) = ad/bc$, y el IC 95%: $e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$.¹¹

Limitaciones del estudio

- La base de datos utilizada no permite recuperar información individual de las notificaciones (ej: patologías, tratamientos concomitantes), por lo que no permite conocer si los pacientes presentan factores de riesgo identificables para el desarrollo de STC independientes del uso o no del fármaco.
- Las notificaciones espontáneas tienen los problemas de los estudios observacionales: escaso control de las influencias de los factores de confusión sobre los resultados del estudio debido a la falta de randomización.⁴
- Infranotificación de las ADR a los centros de farmacovigilancia.
- El término “carpal tunnel syndrome” es muy específico, puede haber casos de STC notificados con otra terminología más general, como artralgias o dolor articular.

Resultados

En la primera búsqueda (enero-2015) en VigiBaseTM la base de datos recogía 10.305.107 de notificaciones de ADR, de las cuales 4.360 respondían al término “carpal tunnel syndrome”. Estaban repartidas en 50 fármacos distintos. En el Anexo 1 se recogen estos fármacos con sus respectivos ROR e IC95%.

Los diez fármacos con mayor ROR son: ácido alendrónico, galsulfasa, tesamorelina, exemestano, anastrozol, colagenasa de *Clostridium hystoliticum*, vacuna de la enfermedad de Lyme, insulinas, rofecoxib y somatropina.

En la segunda búsqueda (marzo-2015) la base de datos recogía 4.516 notificaciones de STC de un total de 10.619.032, de las cuales 149 (3,30%) eran de anastrozol, 35 (0,77%) de letrozol y 56(1,24%) de exemestano. En total más del 5% de las notificaciones de STC estaban relacionadas con el uso de INAR.

Tabla 2. Muestra el número absoluto de notificaciones fármaco-STC , la proporción de STC-fármaco en función del número total de ADR notificadas del fármaco, el ROR y el IC95% calculados para cada fármaco a partir de los datos de VigiBase™ (n = 10.619.032) .

FÁRMACO	Número de casos con STC/proporción*	ROR	IC 95%
ANASTROZOL	149 (1,44%)	35,52	(30,13-41,87)
LETROZOL	35(0,44%)	10,56	(7,57-14,74)
EXEMESTANO	56 (1,62%)	39,24	(30,09-51,19)

*) Proporción del número de ADR notificadas del fármaco determinado relacionadas con STC/ número de ADR notificadas totales del fármaco.

Tabla 3. Datos de ROR e IC95% estratificados por sexo y edad de anastrozol.

FÁRMACO	CASOS	NO CASOS	ROR	IC 95%
Anastrozol	149	10186	35,52	(30,13-41,87)
Anastrozol mujeres	146	9817	28,35	(23,99-33,51)
Anastrozol hombres	1	155	24,48	(3,4-175,0)
Anastrozol sexo desconocido	2	214	34,40	(8,5-139,5)
Anastrozol 18-44 años	2	204	37,84	(9,4-152,7)
Anastrozol 45-64 años	77	3322	37,06	(29,4-46,7)
Anastrozol 65-74 años	24	2403	29,03	(19,2-43,9)
Anastrozol > 75 años	12	1776	28,47	(15,9-50,9)
Anastrozol edad desconocida	34	2479	23,85	(16,9-33,6)

Tabla 4. Datos de ROR e IC95% estratificados por sexo y edad de letrozol.

FÁRMACO	CASOS	NO CASOS	ROR	IC 95%
Letrozol	35	7842	10,56	(7,6-14,7)
Letrozol mujeres	34	7434	8,42	(6,0-11,8)
Letrozol hombres	0	92	-	-
Letrozol sexo desconocido	1	316	11,58	(1,6-82,9)
Letrozol 45-64 años	12	2649	6,96	(3,9-12,3)
Letrozol 65-74 años	5	1338	10,29	(4,2-24,9)
Letrozol edad desconocida	18	2818	10,99	(6,9-17,5)

Tabla 5. Datos de ROR e IC95% estratificados por sexo y edad de exemestano.

FÁRMACO	CASOS	NO CASOS	ROR	IC 95%
Exemestano	56	3395	39,24	(30,1-51,2)
Exemestano mujeres	53	3222	30,49	(23,2-40,1)
Exemestano hombres	0	29	-	-
Exemestano sexo desconocido	3	144	77,14	(24,3-244,3)
Exemestano 18-44 años	2	76	101,57	(24,9-414,5)
Exemestano 45-64 años	23	956	37,23	(24,5-56,5)
Exemestano 65-74 años	9	627	39,90	(20,5-77,6)
Exemestano > 75 años	4	418	39,00	(14,4-105,3)
Exemestano edad desconocida	18	1316	23,69	(14,8-37,8)

Los ROR de los tres fármacos son elevados, aunque el porcentaje de notificaciones de STC frente al resto de notificaciones de estos fármacos es bajo, por lo que dentro de las ADR notificadas de estos fármacos el STC no es la más frecuente. En los tres fármacos el mayor número de notificaciones se da en mujeres, y en el rango de edad 45-64 años. En el caso de exemestano y letrozol no es posible el cálculo del ROR en hombres por ser cero el número de casos, ya que si la celda b o c de la tabla de contingencia no contiene casos el *odds ratio* no puede ser calculado.

Discusión

Incidencia de STC asociada al uso de INAR

En los ensayos clínicos de estos fármacos la incidencia de STC es baja (2,6% en el ensayo ATAC de anastrozol; 2,8% en el IES de exemestano; y 0,1% en el BIG de letrozol), que los síntomas son de leve-moderada intensidad, corta duración y poco impacto en la relación riesgo-beneficio de estos fármacos.⁹ En la práctica clínica, la incidencia de STC observada es mayor, de intensidad elevada, y de mayor gravedad, ya que se ha visto que condiciona el cumplimiento terapéutico y con ello la efectividad de los tratamientos.¹²

Los elevados ROR obtenidos en este estudio son señales de desproporción, indican una posible relación causal entre el STC y los INAR. Los resultados concuerdan con los datos del estimador utilizado por el UMC de la OMS, se trata del componente de información (CI), el cual está basado en estimaciones bayesianas. El CI es el logaritmo (base 2) de la relación entre la frecuencia de notificación observada de una asociación fármaco-ADR y la frecuencia esperada en base al número de notificaciones de ese fármaco y de esa ADR, bajo la hipótesis nula de no asociación entre fármaco y reacción, en cuyo caso el CI es 0. Los datos del CI son: CI anastrozol: 4,93; CI letrozol: 3,21; CI exemestano: 4,84.

El mayor número de las notificaciones de VigibaseTM es en mujeres, y en el rango de edad 45-64 años, lo cual es coherente con la edad de mayor incidencia de STC en la población general, y con el hecho de que los INAR son fármacos destinados al uso en mujeres post-menopáusicas (edad media para la menopausia: 51 años).

Etiología del STC inducido por los INAR

Supresión estrogénica

Aunque la etiología del STC asociada al uso de los INAR no está clara y los estudios son escasos, la supresión estrogénica es considerada factor clave en el desarrollo de estos síntomas. En presencia de un INAR los niveles de estradiol son menores a 1pmol/L.⁵ Tanto los INAR esteroideos, como los no esteroideos, disminuyen las concentraciones plasmáticas y celulares de estrona (principal estrógeno en mujeres post-menopáusicas) en más del 93%.⁷ Además, en otras situaciones que cursan con supresión estrogénica: mujeres post-menopáusicas y pacientes tratados con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (ej: goserelina), también se han observado estos síntomas articulares. En nuestro estudio, la goserelina se relaciona también con STC [ver anexo 1 (ROR: 6,45 (3,5-12))].

Hay varios mecanismos por los que la supresión estrogénica puede relacionarse con el desarrollo del STC:

1. Los estrógenos tienen efecto anti-nociceptivo y modulador del dolor: se ha postulado que la deficiencia estrogénica resulta en un aumento de la sensación del dolor. Los estrógenos tienen efectos directos en las fibras opioides kappa del sistema nervioso central (SNC) aumentando la transcripción de encefalinas. La ausencia de estrógenos conlleva a una reducción del efecto analgésico.¹³ En el SNC se expresan receptores estrogénicos y el enzima aromatasa, así la producción local de estrógenos puede modular la percepción sensorial del dolor.¹⁴ También se han identificado receptores estrogénicos en condrocitos humanos. Dado que el dolor articular asociado al uso de INAR aparece antes que el dolor difuso, se ha postulado que la supresión estrogénica afecta antes a los tendones y articulaciones que al SNC.¹²
2. Los estrógenos tienen efecto anti-inflamatorio: parece haber una asociación entre la supresión estrogénica y el incremento de citoquinas pro-inflamatorias. Los estrógenos han demostrado propiedades antiinflamatorias por reprimir a través de receptores estrogénicos la transcripción de genes pro-inflamatorios.¹⁴ Por tanto, la disminución de los niveles de estrógenos puede promover la inflamación local en las articulaciones. De hecho hay datos de que en los primeros años de la menopausia las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α se elevan espontáneamente, al mismo tiempo que los dolores articulares asociados a la menopausia son mayores. Esto sugiere que en relación con la actividad de las citoquinas, el tiempo desde la menopausia puede ser un factor predictivo del dolor articular provocado por los INAR. De hecho, en un estudio transversal el único factor predictor de desarrollar dolor articular por el uso de INAR fue el tiempo desde el inicio de la menopausia. Se observó que el haber iniciado la menopausia hace menos de 5 años incrementa 3 veces el riesgo de desarrollar dolor articular en comparación con haberla iniciado hace más de 10 años.¹
3. Los estrógenos tiene actividad sobre la renovación y erosión del cartílago: se han identificado receptores estrogénicos en el cartílago, y se ha detectado expresión del enzima aromatasa en células sinoviales y condrocitos del cartílago articular con evidencia de una conversión local de andrógenos a

estrógenos. Se ha demostrado en ratas ovariectomizadas que la deficiencia estrogénica acelera la renovación del cartílago y aumenta su erosión superficial, mientras que la administración de estrógenos suprime significativamente su degradación. Por tanto, los estrógenos se han relacionado con efectos condroprotectores por reducir la degradación del colágeno.¹⁴

Cambios anatómicos en el túnel carpiano

Varios estudios han identificado alteraciones radiológicas en los pacientes con dolores articulares tras el uso de INAR. En un estudio llevado a cabo por Morales y col. se examinaron 12 mujeres que referían síntomas musculoesqueléticos severos tras el uso de INAR. El STC fue uno de los signos con los que se relacionaron los síntomas. Las pacientes se evaluaron radiológicamente con técnicas de ultrasonidos y/o resonancia magnética. Por la técnica de ultrasonidos se detectó fluido en la vaina que rodea al tendón digital flexor, y por resonancia magnética inflamación de la membrana sinovial del tendón, lo que conlleva a la compresión del nervio mediano.¹⁵ En otra serie de 6 pacientes tratadas con INAR y sintomatología de STC también se observó por resonancia magnética y ultrasonidos engrosamiento y presencia de fluido en la vaina del tendón flexor.¹⁶ Un estudio prospectivo posterior sugiere que la presencia de anomalías en la vaina del tendón de la muñeca antes de iniciar el tratamiento con INAR puede servir como predictor del desarrollo de síntomas musculoesqueléticos en la muñeca y en otras partes anatómicas.¹⁷

Otras posibles etiologías

Parece haber una asociación entre las concentraciones plasmáticas de vitamina D y la aparición de estos síntomas articulares asociados al uso de INAR. Dos estudios similares concluyen que las mujeres tratadas con letrozol, vitamina D y calcio, que logran niveles séricos de vitamina D > 40 ng/ml experimentan menos dolor articular que las mujeres con niveles menores.⁷

Lintermans y col. proponen que puede haber una interferencia de los INAR en el eje hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) relacionada con el desarrollo del STC. Los INAR inducen un incremento de IGF-1.

Argumentan las similitudes radiológicas en las articulaciones de un paciente diabético y un paciente con sintomatología tras el uso de los INAR, y que la administración de GH en adultos induce artralgias y STC.⁷ En nuestro estudio las insulinas, tesamorelina (análogo del factor de liberación de GH) y somatropina (GH) tienen ROR asociados a STC elevados. (Ver anexo 1)

Otro efecto adverso importante de los INAR es la pérdida de masa ósea, para contrarrestar este efecto y evitar fracturas osteoporóticas en ocasiones se pautan bifosfonatos.¹⁸ En nuestro estudio y en otras publicaciones los bifosfonatos también tienen ROR elevados con el STC, por lo que el uso concomitante de bifosfonatos e INAR podría incrementar el riesgo de desarrollar STC.

Factores genéticos

Se han relacionado polimorfismos en el gen que codifica el enzima aromatasa (CYP19A1) condicionan los niveles estrogénicos de las mujeres post-menopáusicas.⁶ Este gen tiene en el intron 4 un polimorfismo tetranucleótido repetido (TTTA)_{n= 7-13} asociado con los niveles de estrógenos. Las mujeres con polimorfismos en el enzima aromatasa relacionados con niveles más bajos de estrógenos, experimentarán una mayor depleción estrogénica con el uso de los INAR, lo que se traduce en un mayor riesgo de desarrollar síntomas articulares. Estos polimorfismos también pueden afectar a la efectividad de los INAR.¹

Otros estudios farmacogenéticos y genómicos han relacionado polimorfismos de nucleótido simple que afectan a la expresión del gen TCL1A del cromosoma 14 con una predisposición a síntomas musculoesqueléticos severos en pacientes tratados con INAR.¹⁹

Factores de riesgo

Varios estudios retrospectivos han evaluado factores de riesgo asociados con el STC y el dolor articular inducido por los INAR. Los factores de riesgo que se han identificado son: obesidad, historial médico de síntomas musculoesqueléticos²⁰, edad (algunos

estudios identifican como factor de riesgo una edad superior a 60 años⁹, y otros una edad menor a 60 años²⁰), uso previo de terapia de remplazo hormonal^{9,20}, quimioterapia previa, corto periodo de tiempo desde el inicio de la menopausia, ansiedad, trastornos de personalidad¹², etc.

Implicaciones terapéuticas

Sobre la población de estudio de los ensayos clínicos ATAC de anastrozol, BIG-1-98 de letrozol, y TEAM, se llevaron a cabo estudios posteriores en los que se observó que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia libre de recurrencia del cáncer de mama era mayor en el grupo de pacientes que habían experimentado artralgias, mialgias o STC que en aquellas que no lo habían experimentado.^{9,6} Éste hecho no se evidenció en el ensayo IES de exemestano. Al mismo tiempo el mayor número de abandonos del tratamiento, excluyendo los de recurrencia de la enfermedad, fue por síntomas de artralgias, mialgias y STC.⁶

Tras el cese del tratamiento, los síntomas se resuelven en 6 meses en el 50% de los casos, y en 18 meses en el 75% de los casos.²¹

Conclusiones

1. El riesgo de desarrollar STC con el uso de INAR es superior al observado en los ensayos clínicos.
2. Se necesitan estudios adicionales para establecer el mecanismo exacto, e identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar STC.
3. Estudios farmacogenéticos y genómicos pueden ayudar a dilucidar este mecanismo.
4. Para evitar abandonos tempranos de los tratamientos, los pacientes deben ser informados de la posibilidad de desarrollar esta sintomatología con el uso de los INAR y el posible mayor éxito de la terapia en el caso de que los desarrollen.

Referencias bibliográficas

1. Mao J.J, Su HI, Feng R, Donelson ML, Aplenc R, Rebbeck TR, et al. Association of functional polymorphisms in CYP19A1 with aromatase inhibitor associated arthralgia in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res.* 13, R8 (2011).
2. Ooba, N. & Kubota, K. Selected control events and reporting odds ratio in signal detection methodology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 19, 1159–1165 (2010).
3. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, De Abajo F. Los primeros 25 años del Sistema de farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. En: Ibañez C, Pedrós C, Maciá MA, Torelló J, Madurga M. Procedimientos de trabajo para la generación de señales en el sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Universidad de Oviedo. 2010.146-156
4. Bate, A. & Evans, S. J. W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 18, 427–436 (2009).
5. Din, O. S., Dodwell, D., Wakefield, R. J. & Coleman, R. E. Aromatase inhibitor-induced arthralgia in early breast cancer: what do we know and how can we find out more? *Breast Cancer Res. Treat.* 120, 525–538 (2010).
6. Huober, J. et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome in the BIG 1-98 study. *Breast Cancer Res. Treat.* 143, 159–169 (2014).
7. Lintermans, A. & Neven, P. Pharmacology of arthralgia with estrogen deprivation. *Steroids* 76, 781–785 (2011).
8. Geoghegan, J., Clark, D., Bainbridge, L., Smith, C. & Hubbard, R. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J. Hand Surg. Br. Eur. Vol.* 29, 315–320 (2004).
9. Sestak, I., Sapunar, F. & Cuzick, J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27, 4961–4965 (2009).

10. Moutasem S. Aboonq . Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences*.20(1): 4-9 (2015)
11. Van Puijenbroek, E. P. *et al.* A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 11, 3–10 (2002).
12. Laroche, F. *et al.* Classification of and Risk Factors for Estrogen Deprivation Pain Syndromes Related to Aromatase Inhibitor Treatments in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *J. Pain* 15, 293–303 (2014).
13. Felson, D. T. & Cummings, S. R. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum.* 52, 2594–2598 (2005).
14. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res.* 13:205 (2011)
15. Morales, L. *et al.* Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res. Treat.* 104, 87–91 (2007).
16. Nishihori, T. *et al.* Carpal tunnel syndrome associated with the use of aromatase inhibitors in breast cancer. *Clin. Breast Cancer* 8, 362–365 (2008).
17. Henry, N. L. *et al.* A prospective study of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms and abnormalities on serial high-resolution wrist ultrasonography. *Cancer* 116, 4360–4367 (2010).
18. Lønning, P. E. & Eikesdal, H. P. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocr. Relat. Cancer* 20, R183–201 (2013).
19. Liedke, P. E. R. & Goss, P. E. Aromatase inhibitors and musculoskeletal adverse events. *Lancet Oncol.* 13, 333–334 (2012).

20. Mieog, J. S. D. *et al.* Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2-3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Lancet Oncol.* 13, 420–432 (2012).
21. Moxley, G. Rheumatic disorders and functional disability with aromatase inhibitor therapy. *Clin. Breast Cancer* 10, 144–147 (2010).

Anexo 1

Tabla 1 del anexo: Muestra el número absoluto de notificaciones de STC de cada fármaco (NCOMB), el número absoluto de notificaciones de cada fármaco (NDRUG), el porcentaje de notificaciones de STC del fármaco sobre el total de notificaciones de STC ($\%NCOMB/NADR$), y los ROR calculados con sus respectivos IC95%. Los fármacos están ordenados de mayor a menor ROR.

FÁRMACO	NCOMB	NDRUG	% NCOMB/NADR	ROR	IC 95%
Colecalciferol/ Alendronato sódico	75	3150	1,72	58,62	46,5-73,9
Galsulfasa	4	195	0,09	49,53	18,4-133,4
Tesamorelina	15	837	0,34	43,26	25,9-72,2
Exemestano	55	3271	1,26	40,91	31,3-53,5
Anastrozol	149	10232	3,42	36,11	30,6-42,6
Colagenasa Clostridium histolyticum	4	370	0,09	25,84	9,6-69,3
Vacuna Enf de Lyme	24	2323	0,55	24,80	16,6-37,1
Ac. Alendrónico	362	39053	8,30	24,02	21,6-26,8
Insulina isofana bovina/ porcina	5	589	0,11	20,25	8,4-48,9
Rofecoxib	414	66020	9,50	16,37	14,8-18,1
Somatropina	71	11462	1,63	14,95	11,8-18,9
Ac. Pamidrónico	38	6109	0,87	14,91	10,8-20,5
Insulina Lispro (aspart)	64	13472	1,47	11,43	8,9-14,6
Letrozol	35	7781	0,80	10,75	7,7-15,0
Insulina Lispro/Insulina Lispro protamina	11	2627	0,25	9,96	5,5-18,0
Insulina porcina	5	1206	0,11	9,85	4,0-23,7
Esomeprazol	157	40928	3,60	9,40	8,0-11,0
Ac. Risedronico	34	8666	0,78	9,37	6,7-13,1
Insulina humana/ insulina isofánica	21	5397	0,48	9,27	6,0-14,2
Ac. Hialurónico	4	1156	0,09	8,21	3,0-21,9
Insulina Humana	55	18301	1,26	7,20	5,5-9,4
Ac. Ibandrónico	41	14723	0,94	6,65	4,9-9,1
Goserelina	10	3678	0,23	6,45	3,5-12,0
Naloxona/Buprenorfina	15	6042	0,34	5,90	3,6-9,8
Ac. Zoledrónico	80	34521	1,83	5,57	4,5-7,0
Vacuna Anthrax	19	8470	0,44	5,33	3,4-8,4
Tibolona	8	3973	0,18	4,77	2,4-9,6
Oxibato sódico	9	4663	0,21	4,58	2,4-8,8
Etinilestradiol/Etonogestrel	22	11640	0,50	4,49	3,0-6,8
Valdecoxib	25	13633	0,57	4,36	2,9-6,5
Levofloxacino	66	36615	1,51	4,32	3,4-5,5
Atorvastatina	112	64834	2,57	4,17	3,5-5,0
Interferon beta 1-a	158	99771	3,62	3,85	3,3-4,5
Etanercept	336	227401	7,71	3,70	3,3-4,1
Rosuvastatina	57	36908	1,31	3,69	2,8-4,8
Pregabalina	80	52899	1,83	3,63	2,9-4,5
Gabapentina	48	32276	1,10	3,55	2,7-4,7
Infliximab	108	73938	2,48	3,52	2,9-4,3
Insulina glargina	34	22986	0,78	3,52	2,5-4,9
Insulina	13	9257	0,30	3,33	1,9-5,7
Vacuna Hepatitis A/B	9	6721	0,21	3,17	1,7-6,1
Adalimumab	241	191758	5,53	3,09	2,7-3,5
Quetiapina	69	55300	1,58	2,98	2,4-3,8
Raloxifeno	12	9976	0,28	2,85	1,6-5,0
Levotiroxina	25	21977	0,57	2,70	1,8-4,0
Omeprazol	53	46999	1,22	2,69	2,0-3,5
Teriparatida	35	34857	0,80	2,39	1,7-3,3
Celecoxib	52	54774	1,19	2,26	1,7-3,0
Natalizumab	100	105852	2,29	2,26	1,9-2,8
Prednisona	27	28986	0,62	2,21	1,5-3,2