



ARTÍCULO ORIGINAL

## Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa



Eduardo Téllez Bernal<sup>a,\*</sup>, Oscar Falcón Flores<sup>b</sup>, Rosa María Méndez Tamariz<sup>c</sup>, Rita Zalapa Velázquez<sup>a</sup>, José Manuel Aguilar Priego<sup>d</sup> y Alma Mendoza López<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Oncólogo Médico, Unidad Médica Oncológica, Bogotá, España

<sup>b</sup> Departamento de Investigación, Hospital ISSSTEP, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Clínica del dolor Hospital ISSSTEP, Zaragoza, España

<sup>d</sup> Oncólogo Quirúrgico, Unidad Médico Oncológica, Bogotá, España

<sup>e</sup> Departamento de Investigación de la Unidad Médica Oncológica, Bogotá, España

Recibido el 11 de diciembre de 2015; aceptado el 1 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 16 de junio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Dolor;  
Inhibidores de  
aromatasa;  
Cáncer de mama

### Resumen

**Introducción:** Los inhibidores de la aromatasa han sido incorporados dentro de la norma de atención para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos. La FDA ha aprobado 3 inhibidores de aromatasa: anastrozol (Aramidex<sup>®</sup>), exemestano (Aromasin<sup>®</sup>) y letrozol (Femara<sup>®</sup>). Estudios prospectivos han demostrado que los efectos adversos musculoesqueléticos de estos agentes han incrementado la morbilidad relacionada con el tratamiento, resultando en abandono del mismo.

Evaluar la presencia de poliartralgias y mialgias en pacientes en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.

**Método:** Se incluyen 86 pacientes del hospital ISSSTEP, con rango de edad de 34-87 años y con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama y confirmación inmunohistoquímica de receptores hormonales positivos en tratamiento con inhibidores de aromatasa.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Unidad Médica Oncológica de Puebla, Blvd Díaz Ordaz n.º 3906 Col. Anzures, C.P. 72530 Puebla, Puebla. Tel.: +01 222 237 98 80.

Correo electrónico: [eduardo.tellezb@gmail.com](mailto:eduardo.tellezb@gmail.com) (E. Téllez Bernal).

**KEYWORDS**

Pain;  
Aromatase inhibitors;  
Breast cancer

## Prevalence of arthralgia and myalgia in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors

**Abstract**

*Introduction:* Aromatase inhibitors have been incorporated within the standard of care for post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The FDA has approved three aromatase inhibitors: anastrozole (Arimidex®), exemestane (Aromasin®), and letrozole (Femara®). Prospective studies have shown that the skeletomuscular adverse effects of these agents have increased treatment-related morbidity, resulting in their discontinuation of use.

To evaluate the presence and/or exacerbation of polyarthralgia and myalgia in patients treated with aromatase inhibitors

*Method:* The study included 86 patients from the ISSSTEP hospital, with an age ranging from 34-87 years, with a histopathological diagnosis of breast cancer, immunohistochemistry confirmation of positive hormone receptors, and on treatment with an aromatase inhibitor.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Uno de los principales problemas de salud pública son las neoplasias; en nuestro país y a nivel mundial el cáncer de mama es la primera causa de muerte femenina.

La Norma Oficial Mexicana (NOM-041-SSA2-2011) reporta que las tasas de mortalidad por cáncer mamario entre 1990 y 1998 muestran un incremento significativo, ya que en 1990 fue de 13.16 por 100,000 mujeres de 25 años y más, y en 1998 aumentó a 15.12 por el mismo denominador; de esta manera al pasar los años se verá un incremento de la tasa de mortalidad por dicho cáncer aún más alarmante a nivel mundial y que seguirá incrementándose en el grupo de mujeres de 25 años y más<sup>2</sup>.

A pesar de los avances en el uso de diferentes terapias adyuvantes el 20% o más de las mujeres con etapas tempranas de cáncer de mama desarrollarán enfermedad metastásica. La introducción de inhibidores de la aromatasa (AI) para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos cambió el manejo de la enfermedad significativamente. Dado que las tasas de supervivencia a largo plazo son altas en los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana que reciben AI y que el tratamiento puede continuar durante muchos años, las complicaciones derivadas de la terapia en esta población de pacientes pueden tener efectos adversos a largo plazo y afectar la calidad de vida del paciente<sup>1</sup>.

Actualmente existen AI de tercera generación en el uso clínico rutinario como son anastrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®) y exemestano (Aromasin®); los 3 causan efectos secundarios similares. Los efectos adversos principales incluyen síntomas de menopausia, sequedad vaginal, disminución de la libido, desmineralización ósea con riesgo de osteoporosis y fracturas, artralgias y mialgias, bochornos, astenia y aumento de peso.

Los AI se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Estos medicamentos tienen menos riesgo de toxicidad, y menos probabilidad de causar enfermedades tromboembólicas y cáncer de endometrio<sup>3</sup>.

Los síntomas musculoesqueléticos reportados pueden afectar sustancialmente la calidad de vida y ocasionalmente causar interrupción precoz de la terapia de AI en los pacientes que desarrollan síntomas graves<sup>3</sup>.

## Mecanismos de dolor en las articulaciones

El dolor puede emanar de una variedad de estructuras articulares inervadas con fibras nociceptivas, incluyendo la cápsula articular, membrana sinovial, periostio, ligamentos e incluso estructuras periarticulares. Además, cuando la articulación está inflamada los mediadores inflamatorios, incluyendo las prostaglandinas y bradisininas, activarán receptores nociceptivos periféricos, realzando su sensibilidad al dolor con ese estímulo mecánico que podría no ser doloroso y que empieza así a serlo. Además, con la inflamación en la articulación el campo de receptor de una neurona nociceptiva se agranda, por tanto el dolor puede ser inducido por un estímulo a distancia de la articulación que no podría de otra forma causar dolor<sup>5</sup>.

Esta expansión de los campos del receptor, que se produce en la médula espinal, proporciona evidencia de que el procesamiento neuronal es colaborador crítico de dolor en las articulaciones. La mayoría de las neuronas de la médula espinal que comunican información sensorial de las estructuras articulares son inhibidas por fibras neuronales descendentes, y la alteración de esta inhibición podría producir transmisión creciente de insumos nociceptivos de la médula espinal hacia arriba a través de las vías espinotalámicas donde finalmente se interpreta por el cerebro como dolor<sup>5</sup>.

## Etiología de las artralgias inducidas por inhibidores de la aromatasa

El estatus posmenopáusico y la deficiencia de estrógenos son asociados con el desarrollo de dolor y síntomas articulares los cuales mejoran con tratamiento hormonal.

El estrógeno está asociado con efectos condroprotectores al reducir la degradación del colágeno. La enzima

aromatasa es expresada en las células sinoviales y condrocitos del cartilago articular con evidencia de conversión local de androstenediona a estrona y estradiol, por lo tanto la deficiencia estrogénica inducida por AI tanto sistémico y local puede afectar el mantenimiento del cartilago<sup>4</sup>.

Los estrógenos han sido además asociados con efectos antinociceptivos y ha sido postulado que la deficiencia de estrógeno provoca incremento en la sensación de dolor<sup>5</sup>. Esta hipótesis se establece principalmente de la observación de los umbrales del dolor que son afectados por varios estados hormonales (incremento del umbral del dolor durante el embarazo); este efecto dependiente de estrógeno es mediado a través de la médula espinal<sup>6</sup>.

Los síntomas musculoesqueléticos como mialgias y artralgias han surgido como importantes efectos adversos de la administración de AI. En los ensayos clínicos fase III que comparan los AI con el tamoxifeno, la incidencia de los síntomas musculoesqueléticos osciló entre el 5 y 36%. Sin embargo, series de casos han reportado una incidencia mayor de aparición de nuevos síntomas articulares y/o empeoramiento en hasta un 61% de las mujeres tratadas con AI<sup>1</sup>.

Referente a la intensidad del dolor debida al medicamento y a su asociación al abandono del mismo se puede mencionar que mientras las artralgias inducidas por AI reportadas como leves a moderadas en severidad no resultaron en la discontinuación significativa de la medicación, sin embargo, el 20% de las pacientes que presentaron artralgias severas inducidas por AI interrumpieron su tratamiento.

Por lo tanto, las artralgias asociadas a AI pueden dar lugar a la reducción de la medicación, llevando a la disminución de la eficacia y el aumento de las tasas de recurrencia.

Dentro de los efectos adversos de mayor frecuencia relacionado con los AI, los síntomas más comúnmente reportados por las pacientes incluyen rigidez matutina, dolor de las manos, rodillas, caderas, espalda, hombros y dificultad para realizar actividades de la vida diaria<sup>1</sup>.

En una evaluación prospectiva, realizada por los investigadores Stéphanie Gaillard y Vered Stearns en el año 2011, de 92 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama de etapa temprana, en tratamiento adyuvante con AI, el 32% reportaron nuevos sitios dolorosos articulares o empeoramiento del dolor; los sitios más afectados fueron las rodillas (70%), las muñecas (70%) y las pequeñas articulaciones de las manos (63%), la mayoría de los pacientes reportaron de leve a moderada intensidad de los síntomas, que fueron fácilmente manejados con analgésicos y muy pocos pacientes abandonaron el tratamiento debido a la aparición de síntomas emergentes<sup>1</sup>.

## Pacientes y método

Se iniciaron entrevistas a las pacientes con cáncer de mama del Hospital ISSSTEP, a partir de mayo de 2013 a enero del 2014. Con los siguientes criterios de inclusión: mujeres, mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, receptores hormonales positivos y en tratamiento con AI.

Se trata de un estudio prospectivo, transversal, descriptivo cuyo objetivo es evaluar la prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con AI.

A cada una de las pacientes se les explicaron los fines de dicho estudio, y posterior a la firma del consentimiento informado, se inició la aplicación de una encuesta en la cual se evaluó el historial médico de cada paciente, y las características de la presencia de dolor articular o muscular, relacionado o no con la toma de AI. Las encuestas realizadas incluyeron datos referentes a la descripción y características del dolor, su intensidad (medida por la escala de dolor EVA), la localización del mismo y su relación con la toma del medicamento.

## Resultados

Nuestro universo de estudio incluyó a pacientes en el rango de 34-87 años de edad; fueron encuestadas 86 pacientes quienes fueron evaluadas con los siguientes resultados.

En el momento de la encuesta 34 de nuestras pacientes habían tomado el medicamento por más de 24 meses, solo 8 de las pacientes lo tomaron durante menos de 3 meses (fig. 1).

Características pacientes (N = 86)	
Características	
A) Duración de la terapia (meses)	
< 3 meses	
3-6 meses	
7-12 meses	
12-24 meses	
24 meses o mas	
B) Edad (rango)	
30 a 50 años	
51 a 60 años	
61 a 70 años	
71 a 80 años	
81 a 87 años	
C) Medicamento	
Exemestano	
Anastrozol	

Figura 1 Características de las pacientes.

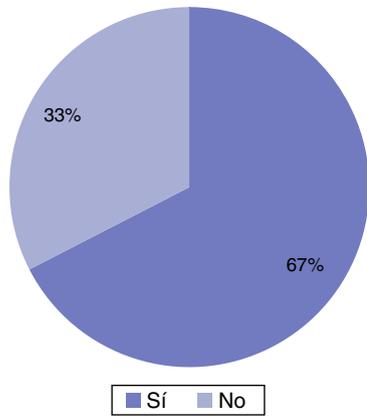


Figura 2 Dolor atribuido a inhibidores de aromatasa.

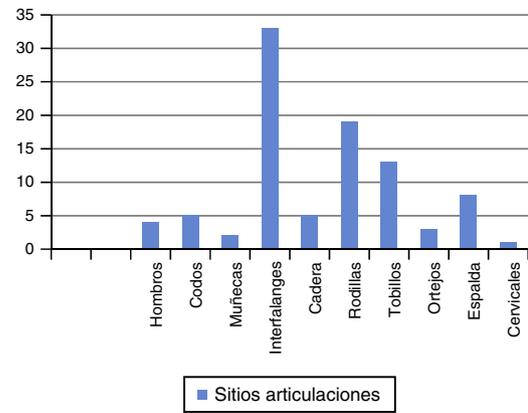


Figura 4 Sitios articulares de dolor.

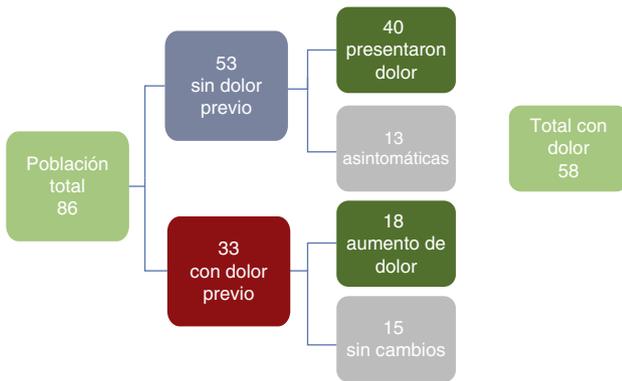


Figura 3 Población total reclutada.

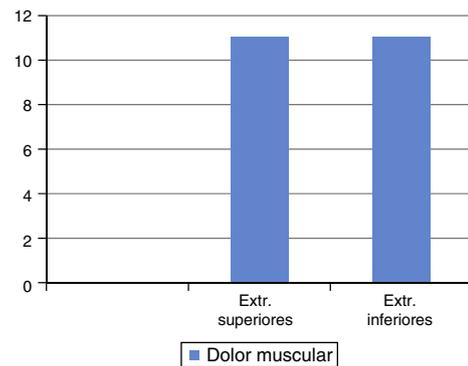


Figura 5 Sitios musculares de dolor.

Tuvimos 3 pacientes con anastrozol. Una de ellas no presentó dolor ni antes ni después de la toma del medicamento, las otras 2 presentaron artralgias y mialgias tras la toma de anastrozol.

En cuanto al dolor atribuido a AI, se reportan 58 pacientes de las 86 encuestadas, que equivale al 67% (fig. 2).

De nuestra población total, 53 pacientes no tenían dolor previo y posteriormente 40 de estas presentaron artralgias y mialgias, las 13 restantes no tuvieron sintomatología. Treinta y tres pacientes presentaban dolor previo y 18 desarrollaron artralgias y mialgias con los AI, por lo que en total 58 pacientes presentaron dolor (fig. 3).

En cuanto a los sitios de mayor frecuencia de dolor articular (artralgias) atribuible a la toma de AI, en primer lugar se reporta interfalanges con un 38.37%, en segundo lugar las rodillas con un 22%, en tercer lugar tobillos con un 15%, en cuarto lugar columna lumbar con un 9.3% y en quinto lugar codos y cadera ambos con un 5.8%. Al hacer una comparación la literatura, esta reporta que los sitios más comúnmente afectados son manos/muñecas con un 60.4%, rodillas con un 59.7%, columna con un 54%, tobillos en un 51.8% y cadera en un 42.5%. En nuestro análisis, ninguna de nuestras pacientes abandonó el tratamiento (fig. 4).

La prevalencia del dolor muscular (mialgias) atribuido a la toma de exemestano fue la misma en extremidades inferiores y superiores, cada una en 11 pacientes que representan el 12.8%. En la literatura se ha reportado que los AI pueden provocar bochornos (66.8%), artralgias (63.9%), astenia (61%) y dolor muscular (58.5%)(fig. 5).

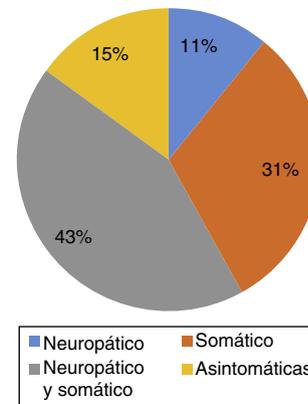


Figura 6 Características del dolor.

Las características del dolor fueron evaluadas dependiendo de la sensación descrita por las pacientes y se clasificaron en 3 grupos, donde el 11% fue de tipo neuropático, el 31% somático y el 43% de las pacientes presentaron ambos tipos de dolor (neuropático/somático); el 15% permanecieron asintomáticas (fig. 6).

El 46.51% de las pacientes presentaron un dolor continuo, en el 38.37% fue intermitente y el 15% fueron asintomáticas (fig. 7).

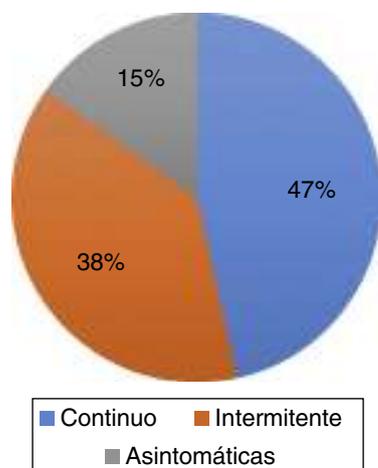


Figura 7 Frecuencia del dolor.

## Conclusión

A partir de este análisis se puede comprobar que existe relación entre la administración de AI con la presencia y/o exacerbación del dolor articular en pacientes con cáncer de mama, la cual es la hipótesis de nuestro protocolo de investigación.

En comparación con la literatura reportada, nuestras pacientes no abandonaron su tratamiento a pesar de la intensidad del dolor. Concordamos en los sitios reportados más frecuentes con artralgias y mialgias sin cambios significativos con lo ya descrito. Los síntomas musculoesqueléticos en mujeres tratadas con AI representan un problema de salud, cuya etiología aún se desconoce, lo que conduce a la necesidad de identificar los mecanismos que causan su

toxicidad y a enfocarnos en determinar factores predictivos y evaluaciones prospectivas que nos lleven a mejorar y prevenir la aparición de dichos síntomas. El manejo efectivo de estos síntomas es prioritario para mejorar la adherencia al tratamiento, lo que mejorará los resultados, y por tanto disminuirán las recurrencias del cáncer de mama.

## Financiación

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Referencias

1. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: New evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res.* 2011;13:205.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. 2011.
3. Breast Cancer Res Treat. Author manuscript; disponible en: PMC 2011 Abril 25.
4. Le Bail J, Liagre B, Vergne P, Bertin P, Beneytout J, Habrioux G. Aromatase in synovial cells from postmenopausal women. *Steroids.* 2001;66:749-57.
5. Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2594-8.
6. Gintzler AR. Endorphin-mediated increases in pain threshold during pregnancy. *Science.* 1980;210:193-5.