



Departamento de Sistemas Biológicos y de la Salud
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

**Análisis incidental de sRAM por 5-FU en pacientes con Cáncer de la clínica
de Gastroenterología del INCan.**

Pertenece al proyecto genérico

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

Etapas

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos.

Alumno: Edgar Rigel Aguilar González

Matricula: 2122029227

Asesor Interno:

M en C Francisco López Naranjo

Asesor externo

Dra. Mireya López Gamboa

Lugar de realización

Instituto Nacional de Cancerología

Fecha de inicio: 20 de Marzo del 2018

Fecha de término: 20 de Septiembre del 2018

CDMX Enero 2020





Agradecimientos

Un especial agradecimiento a la Dra. Mireya López Gamboa y al M. en C. Francisco López Naranjo por su valioso tiempo, asesoría, aprobación, aportes y comentarios para desarrollar el proyecto y el de permitirme la oportunidad de implementarlo, diseñarlo y abrirme las puertas al Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del INCan. La Licenciada Janet y Julissa del CIFV quienes facilitaron y apoyaron en todo momento para llevar a cabo las distintas actividades planificadas, disponibilidad, comunicación, coordinación, arreglos para llevar a cabo las actividades, asesoría del proyecto y profesionalismo.



Índice

Agradecimientos

Introducción	2
Cáncer	2
Adenomas y Carcinomas	3
Factores de riesgo.....	4
Cáncer gástrico.....	4
Cáncer de esófago.....	4
Cáncer colorrectal	4
Cáncer de páncreas.....	5
Farmacovigilancia (FV).....	5
Razones para efectuar farmacovigilancia en México.	7
Reacciones adversas a medicamento (RAM).....	8
Principales factores predisponentes a los efectos adversos.....	8
Efectos adversos causados por medicinas tradicionales.....	9
El efecto de los alimentos sobre la absorción de los fármacos	9
Influencia de la marca comercial y lotes de fabricación del medicamento.	10
Clasificación de la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)	10
Gravedad	10
Calidad de la información.....	10
Severidad.....	11
Causalidad.....	11
Algoritmo de Naranjo	12
5-Fluorouracilo	13
Interacciones	13
Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.....	13
Ventana terapéutica de fluorouracilo.....	14
Planteamiento del problema.....	15
Objetivos	15
General.....	15
Específicos	15



Metodología.....	15
Beneficios esperados.....	16
Actividades realizadas	16
Objetivos y metas alcanzados.....	17
Resultados y conclusiones	17
Calendario de actividades.....	23
Bibliografía General.....	24



Introducción

El cáncer es una de las causas de mayor muerte en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 fue la segunda causa de mortalidad que ocasiono 8.8 millones de muertes, en México el cáncer es la tercer causa de mortalidad ⁽¹⁾ y se estipula que las incidencias en este padecimiento vayan en aumento en los próximos años ⁽²⁾ ⁽³⁾. Afortunadamente y gracias a las investigaciones y esfuerzos por parte de los profesionales de la salud se cuentan con numerosos tratamientos farmacológicos en busca de extender las probabilidades de supervivencia que aspira tener el paciente con cáncer ⁽⁴⁾, pero frecuentemente éstos tratamientos conllevan a que pase por numerosas reacciones adversas por las quimioterapias y demás medicamentos administrados. El 5-fluorouracilo (5-FU) es un agente quimioterapéutico esencial en el tratamiento del carcinoma colorectal; de los dos millones de pacientes tratados anualmente con 5-FU aproximadamente un 10-40 % desarrollan toxicidades severas, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente. Los principales efectos tóxicos (depende de la dosis, esquema y vía de administración) que se pueden presentar después de su administración son estomatitis, mielosupresión, neuropatías, náuseas, vómitos, diarrea, síndrome mano-pie, toxicidad hematológica como neutropenia, leucopenia y eritrocitopenia ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾. La farmacovigilancia (FV) es una de las actividades destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de medicamentos y vacunas en seres humanos ⁽⁷⁾ y por medio de ella es posible llevar un control que mejore la atención de salud al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos. Uno de los medios por los que se pueden detectar y registrar este tipo de reacciones adversas a medicamentos es a través de los Centros Institucionales de Farmacovigilancia, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) cuenta con Unidad de Farmacovigilancia desde el 2012, a causa de la necesidad que tiene el hospital por estar monitoreando los efectos secundarios de los fármacos administrados, para permanecer alerta si existe algún problema con éstos.

Cáncer

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo los tejidos cercanos a ellas e incluso tejidos a distancia ⁽⁸⁾. El crecimiento celular de un organismo sano funcionan de una manera coordinada y ordenada, al igual que lo haría un reloj, sin embargo algunas veces este proceso se sale de control debido a daños o alteraciones en el material genético contenido en el ADN de cada célula, provocando cambios (mutaciones) irreversibles que afectan el crecimiento y la división normal de las células. Cuando esto ocurre las células no mueren cuando en su código genético lo indicaba programado que lo harían y células nuevas se forman de forma innecesaria. Estas células “hijas” pueden o no heredar los genes defectuosos de sus predecesores. Las células que heredaron dichos genes generarán una aglomeración de tejido, el cual se refiere a éste como tumor, desembocando en la destrucción de tejidos u órganos.

La transformación de células sanas a células cancerosas es de manera progresiva y es el resultado de la acumulación de una serie de cambios en el código genético de la célula



que no son propios del funcionamiento normal de ésta. Los genes que pueden mutar en las células para provocar el cáncer se agrupan en tres tipos:

- a) **Oncogenes.** Los proto-oncogenes son genes que codifican proteínas que estimulan la división celular; las formas mutadas se llaman oncogenes (se han descrito más de 100) y pueden causar que las proteínas estimulantes del crecimiento celular sean hiperactivas, con el resultado de que las células proliferen excesivamente, transformándose en células malignas que desarrollarán un determinado tipo de cáncer. ⁽⁹⁾

- b) **Genes supresores de tumores:** Cuando una célula normal crece en exceso, las células circundantes a ella emiten una señal de frenado para que deje de crecer, un ejemplo de la señal es la sustancia llamada factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) que puede detener el crecimiento de varios tipos de células normales. Sin embargo, una célula cancerosa puede evadir o ignorar dicha señal emitida (en cáncer de colon algunas células se vuelven ajenas al TGF- β , ya que esta inactivado un gen supresor de tumor que codifica el receptor de superficie para ésta sustancia). Otro gen supresor de tumor importante es el NF-1; expresa una molécula que embosca a una proteína capaz de promocionar el crecimiento celular. Las células que carecen de NF-1 deja libre a la proteína para que la célula prolifere sin control.

- c) **Genes de reparación del ADN:** Todo el tiempo ocurren errores de replicación y daños al ADN en las células de nuestro cuerpo, en la mayoría de los casos no causan cáncer, suelen detectarse y repararse del ADN por mecanismos de corrección y reparación. Cuando el sistema de reparación es defectuoso comienzan a acumularse mutaciones en genes relacionados con la división celular y a medida que se elevan dichos errores aumentan las probabilidades de que se reproduzca sin control las células y herede dichos genes mutados responsables de la replicación descontrolada, desarrollándose el cáncer.

Adenomas y Carcinomas

Los tumores pueden ser malignos (carcinomas) o benignos (adenomas). Éstos últimos son de crecimiento lento; no se propagan a otros tejidos y rara vez se reproducen o vuelven a crecer después de ser extirpados quirúrgicamente. Las células sanas al entrar en contacto con adenomas, inhiben su multiplicación. Sucede todo lo contrario con los carcinomas, éstas crecen rápidamente, no inhiben su crecimiento por contacto, invaden localmente y a distancia otros órganos y tejidos (metástasis) viajando a través del sistema linfático (diseminación linfática) o del sistema circulatorio (diseminación hemática) y tiende a llevar a la muerte si no se controla. Actualmente se conocen 200 tipos diferentes de cáncer. Los más frecuentes son de piel, pulmón, mama, colon y recto.



Factores de riesgo

Si bien ninguna persona ésta exenta de padecer cáncer, existen factores que aumentan la probabilidad de contraerlo debido al daño que causan al cuerpo humano y a la reparación de los errores genéticos. A continuación se presentan los principales factores para adquirir cáncer que pueden modificarse o evitar y que podrían evitar más del 30% de los fallecimientos oncológicos:

- Consumo de tabaco.
- Sobrepeso.
- Consumo de bebidas alcohólicas
- Infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH), Virus del Herpes Simple (VHN) y otras como *Helicobacter pylori*.
- Contaminación del aire de ciudad.
- Humo generado en la vivienda por quema de combustibles sólidos (carbón, leña, papel, etc.)
- Sobreexposición a radiación solar o cualquier tipo de fuentes de radiación dañina.

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico o de estómago se origina por tumores en el estómago, es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo y en México constituye la primera neoplasia maligna del tracto digestivo y es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Durante el periodo de 2005 al 2015 se registró un total de 21,761 defunciones secundarias por éste mal, cabe mencionar que a nivel mundial la tasa de mortalidad global del cáncer gástrico ha presentado un descenso. ⁽¹⁰⁾

Algunos de los factores de riesgo para padecerlo son:

- Antecedentes heredofamiliares patológicamente relacionados
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Tabaquismo
- Antecedentes de anemia perniciosa
- Antecedentes de gastritis atrófica crónica

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es uno de los tumores digestivos más agresivos en el mundo occidental. La prevalencia no es muy alta en el mundo (es la octava neoplasia maligna más frecuente); en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) su frecuencia es de 1.5% de todos los tumores malignos y el 7% de los carcinomas gastrointestinales. Tiene una supervivencia a cinco años ($\leq 20\%$). ⁽¹¹⁾

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal, está en tercer lugar como el cáncer más común y la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en EUA, en México representa el 2.68% de todos los tumores malignos. El riesgo de padecerlo según la dieta, estilo de vida y factores hereditarios. ⁽¹²⁾

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas representa cerca de 38.4% a nivel mundial. La mayoría de los casos corresponden adenocarcinomas de células ductales, seguidos de otro tipo de tumores del tejido exocrino, mientras la minoría son células endocrinas. En México ocupa el 59.2% en hombres y el 61.1% en mujeres.⁽¹³⁾ El mayor impacto de cáncer de páncreas lo constituye el hecho de que fallecen casi el mismo número de casos que se diagnostican.⁽¹⁴⁾ La supervivencia a 5 años se ha reportado menor de 5% debido a que suele diagnosticarse en estadios avanzado.⁽¹⁵⁾

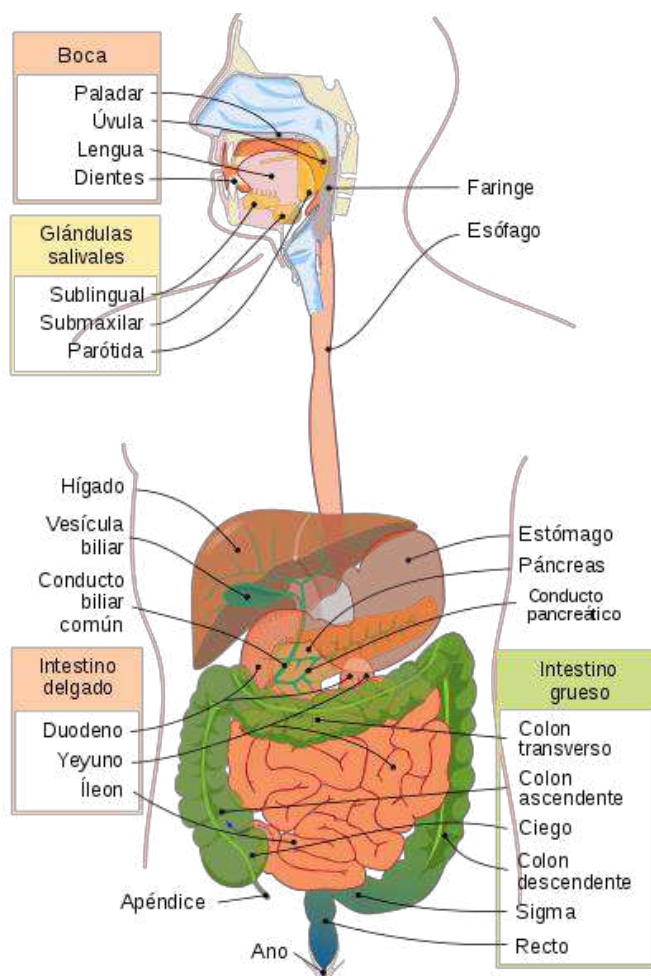
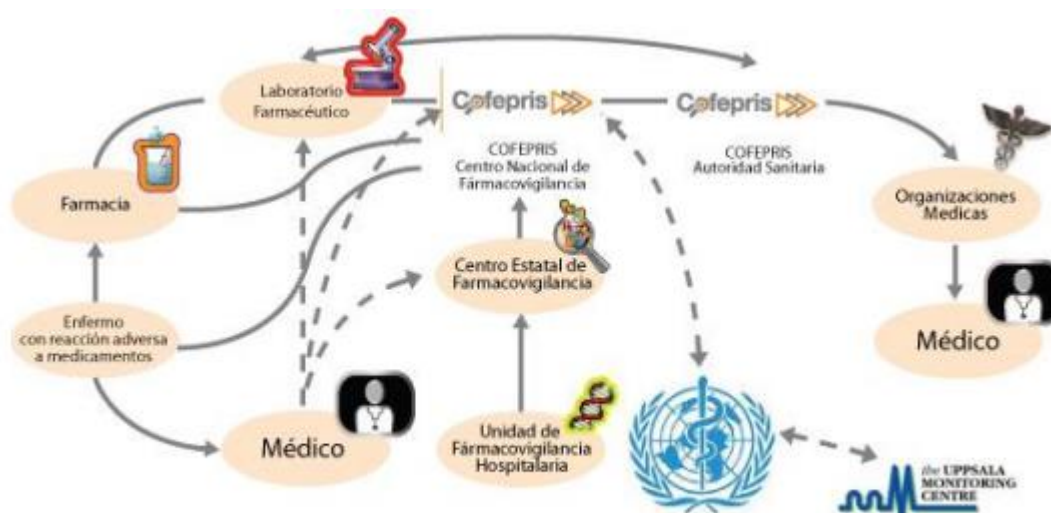


Ilustración 1. Esquema del Sistema Digestivo, también llamado Gastrointestinal.

Farmacovigilancia (FV)

En 1995 se inicia oficialmente la FV en México, la Secretaría de Salud como parte de las Reformas del sector Salud 1955-200, implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos el Programa Permanente de Farmacovigilancia y para dar

cumplimiento a las actividades propias de FV se da a la tarea de la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) (que forma parte de la COFEPRIS desde el año 2001) como unidad coordinadora y es el responsable de recibir los informes sobre la detección de SRAM, vacunas y dispositivos médicos por parte de profesionales de la salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información. ⁽¹⁶⁾. Mucha de la información acerca de los efectos adversos se genera por los médicos, debido a que voluntariamente informan a los Centros estatales o Institucionales de Farmacovigilancia. La Industria Químico Farmacéutica (IQF) y quienes practican investigación clínica farmacéutica está obligada reportar reacciones adversas y realizar informes de FV.



Tomada de: COFEPRIS, Secretaría de Salud.

Ilustración 2. Flujo de Información en el proceso de Farmacovigilancia.

La Tabla ilustra las diferentes fases de los ensayos clínicos y su finalidad, los medicamentos son evaluados en cuatro fases durante los ensayos clínicos de precomercialización (antes de que salgan a la venta).

# Fase	Descripción del ensayo clínico	Finalidad del ensayo clínico
I	Administración del fármaco a humanos (por lo general voluntarios sanos).	a) Identificar las acciones farmacológicas y reacciones adversas relacionadas con las dosis. b) Proporcionar una primera idea del perfil farmacocinético/dinámico.
II	Administración del fármaco en poblaciones seleccionadas de pacientes.	a) Evaluar y obtener datos de eficacia y seguridad específicos para una indicación o enfermedad. b) Establecer la frecuencia y dosis a emplear en la siguiente fase.
III	Control Exhaustivo de la eficacia y seguridad farmacológica del medicamento antes de su aprobación para ser comercializado.	a) Dar seguimiento detallado de todos los efectos adversos, en especial los de gravedad, duración, etc.
IV	Estudios clínicos realizados después de la comercialización del medicamento.	a) Identificar nuevas señales de seguridad del fármaco. b) Probar hipótesis.

Tabla 1. Fases de los ensayos clínicos de investigación. Tomada de COFEPRIS. Secretaria de Salud.



La FV recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información a reacciones adversas por medicamentos, cuando el medicamento es usado en la etapa de postcomercialización (Fase IV; cuando el medicamento ya está a la venta) por un gran número de población en condiciones naturales. Es muy importante el reporte de cualquier RAM de los medicamentos con poco tiempo en el mercado, ya que la incidencia real de las RAM no se conoce hasta que el consumo del medicamento sea masificado.

Los profesionales de la salud se dedican a ejercer labores de FV, aplican sus conocimientos y métodos epidemiológicos al estudio de reacciones adversas a los medicamentos en la población humana.

Existen dos aproximaciones diferentes para las descripciones de reacciones adversas. Uno de ellos es el desarrollado por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés); el cual cuenta con el diccionario médico de reacciones adversas MedDRA. Por otro lado está la terminología de reacciones adversas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), WHOART. De esta forma se garantiza la uniformidad del análisis del reporte.

Razones para efectuar farmacovigilancia en México.

Si bien hay información abundante de farmacovigilancia, la mayoría provienen de otros países, así que es necesario robustecer y contar con información que brinde seguridad fármaco-terapéutica a los pacientes que son prescritos y así acompañarlos en la evolución de su enfermedad y convencerlos de la importancia de la adherencia terapéutica.

Cabe aclarar que los estudios realizados en la Población Mexicana aún siguen siendo pocos comparados con los de otros países, además es necesario generar datos para futuras referencias sobre la influencia que tienen los medicamentos en la Población Mexicana, pues factores como los siguientes nos diferencian de la población extranjera y pueden ser crucialmente determinantes sobre la influencia de los medicamentos exclusivamente en población mexicana:

- La alimentación rica en chile (capsaicina) puede alterar la absorción de medicamentos.
- Influencia de los hábitos culturales en los tratamientos.
- Relación entre el nivel educativo y el apego al tratamiento
- Efectos colaterales de algunos medicamentos más frecuentes y más intensos en mexicanos que en caucásicos.
- Actividad reducida de citocromo CYP3A4 en población mestiza.
- Distinta farmacocinética de algunos medicamentos en diferentes poblaciones.
- Disminución de la depuración plasmática de ciertos medicamentos en mexicanos.
- Las poblaciones de los estudios internacionales pueden no representar al mexicano.



Aún que se han establecidos programas de FV de notificación voluntaria en México, los profesionales de la salud aún no toman las medidas necesarias para reportar reacciones adversas todo el tiempo, ya sea por falta de familiaridad con los mecanismo de notificación, confidencialidad de los datos, no consideran a las RAM como un problema de salud importante o suponen que puede ser una carga más de trabajo.⁽¹⁷⁾ Es por eso que se está reforzando la notificación y captura de reacciones adversas, por medio de la farmacovigilancia intensiva, en donde el farmacéutico es quien recolecta la información directamente del paciente, de su historia clínica o dialogando con el médico responsable.⁽¹⁸⁾

Reacciones adversas a medicamento (RAM)

Una reacción adversa es la respuesta no deseada a un medicamento, por lo que razonablemente se considera al medicamento como responsable de malestares o síntomas no deseados causado.⁽⁷⁾ Ocurre durante el uso clínico de un medicamento o combinación de medicamentos. Las RAM aparecen como un efecto que se conocía y por tanto con cierta probabilidad de esperar su manifestación o presentarse por primera vez. Las reacciones adversas son una causa importante no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y en ocasiones, de muerte del paciente. En los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos no solo como consecuencia de la relación riesgo-beneficio desfavorable no identificada cuando se autorizó la comercialización.

La talidomida marcó el primer desastre de salud pública reconocido relacionado con la introducción de un nuevo fármaco.⁽¹⁹⁾ Actualmente, se admite que aunque los ensayos clínicos sean meticulosos y bien diseñados, no se puede asegurar que detecten todos los efectos adversos potenciales de un fármaco. Por consiguiente, se anima a los profesionales de salud que registren y notifiquen a su centro de farmacovigilancia cualquier efecto adverso inesperado de cualquier fármaco para conseguir la detección precoz de problemas graves asociados

Principales factores predisponentes a los efectos adversos

Además de las propiedades farmacéuticas del fármaco, algunas características del paciente predisponen a RAM.

- *Edad.* Las personas de edad muy avanzada y los muy jóvenes son más susceptibles a las RAM, debido a las variaciones farmacocinéticas. Los pacientes pediátricos tienen un mayor porcentaje de agua total corporal y muchos sistemas enzimáticos inmaduros, esto puede generar concentraciones tóxicas en plasma de muchos fármacos de metabolismo hepático. Contrariamente, los pacientes ancianos tienen un menor porcentaje de agua corporal total, lo que genera alteraciones en el volumen aparente de distribución de fármacos lipofílicos, además tienen muchos sistemas enzimáticos hepáticos y función renal disminuidos.

- *Género.* Se ha observado que las mujeres son ligeramente más susceptibles a padecer RAM que los hombres, aún no se ha dilucidado concretamente la causalidad de este hallazgo, sin embargo se cree que están implicadas las diferencias hormonales y las diferencias farmacocinéticas para explicar esta situación.
- *Enfermedades intercurrentes.* Si además de la enfermedad que se está tratando, el paciente sufre otra enfermedad, como una alteración renal, hepática o cardíaca, se pueden requerir precauciones especiales para prevenir las RAM. Es preciso recordar también que, así como los factores anteriores, la estructura genética de cada paciente puede predisponer a las RAM.
- *Variación genética:* algunas personas son más propensas a padecer los efectos tóxicos de ciertos fármacos, debido a la diversidad genética de cada individuo que compone a la población. El hecho de que las cantidades y tipos de enzimas, así como la forma y el tipo mecanismos que transportan a los fármacos sea diferente en una persona que en otra, influye en la probabilidad de poder presentar una RAM.
- *Interacciones farmacológicas:* Se pueden producir interacciones entre fármacos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico. También se pueden producir de manera indirecta cuando una enfermedad de causa farmacológica o un cambio en el equilibrio hidroelectrolítico altera la respuesta a otro fármaco. Las interacciones se pueden producir cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la cantidad que llega a la zona de acción y causar toxicidades inesperadas. Las interacciones fármaco-fármaco son algunas de las causas más frecuentes de efectos adversos. A medida que surgen fármacos más nuevos y más potentes, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas graves. Es preciso recordar que en las interacciones que modifican los efectos de un fármaco pueden estar implicados fármacos no prescritos, agentes químicos no farmacológicos, y drogas sociales como el alcohol, marihuana, tabaco y remedios tradicionales, así como algunos tipos de alimentos, como por ejemplo el jugo de toronja. ⁽²⁰⁾

Efectos adversos causados por medicinas tradicionales

Los pacientes que han estado o están tomando hierbas tradicionales pueden presentar RAM de tipo farmacocinético (influencia en la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco en el cuerpo) o farmacodinámico (influencia sobre los efectos fisiológicos o bioquímicos del fármaco sobre el organismo). ^{(21) (22)}

El efecto de los alimentos sobre la absorción de los fármacos

El alimento retrasa el vaciado gástrico y reduce la velocidad de absorción de muchos fármacos; la cantidad total de fármaco absorbido puede estar reducida o no. Sin embargo,



es preferible que algunos fármacos se tomen con la comida, para aumentar la absorción o reducir el efecto irritante sobre el estómago. ⁽²³⁾

Influencia de la marca comercial y lotes de fabricación del medicamento.

Las RA también pueden variar entre diferentes lotes del mismo medicamento o con el mismo medicamento pero de distinta marca comercial, debido a los tipos de excipientes y proporciones utilizadas en la formulación farmacéutica y los procesos de fabricación. De esta forma el proceso de fabricación y/o un excipiente (o varios) puede ser responsable de estar generando la RA o potenciar el efecto del fármaco activo.

Clasificación de la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Las reacciones adversas se deben evaluar conforme a cuatro criterios que determinaran la gravedad, calidad de la información, severidad y causalidad de la reacción adversa.

Gravedad

Las RAM pueden ser de dos tipos: ⁽⁷⁾

- *Graves*. (serias). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:
 - Causan la muerte del paciente.
 - Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
 - Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
 - Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
 - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
 - Son considerados medicamento importantes.
- *No graves*. Son todas las sRAM que no cumplan con lo antes especificado.

Calidad de la información.

- *Grado 0*. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador. ⁽⁷⁾
- *Grado 1*. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año). ⁽⁷⁾
- *Grado 2*. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante. ⁽⁷⁾
- *Grado 3*. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna. ⁽⁷⁾

Severidad

Para evaluar la intensidad de la manifestación clínica se tienen 3 criterios: ⁽⁷⁾

- *Leve*. Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento.
- *Moderada*. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
- *Severa*. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Causalidad

Hay 5 criterios para evaluar la relación causal de la RA con el medicamento sospechoso ⁽⁷⁾

- *Cierta*. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.
- *Probable*: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.
- *Posible*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- *Improbable*: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

- *Condicional/ No clasificada*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- *No evaluable/ inclasificable*: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Hay herramientas que nos pueden facilitar determinar qué tan probable es que la RAM haya sido provocada por un medicamento, estas herramientas son los denominados “scores” o *algoritmos de causalidad*. Se han descrito al menos 20 algoritmos de causalidad⁽²⁴⁾ pero todos tienen parámetros similares, en la práctica médica el “algoritmo de naranjo” y el algoritmo sugerido por la OMS⁽²⁵⁾ son los más utilizados por su facilidad y rapidez para determinar la causalidad de una RAM.

Algoritmo de Naranjo

El algoritmo de Naranjo es utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de la RAM, utiliza 10 preguntas que se responden con SI o NO, se desconoce / o no aplica, de las respuestas se asignan puntos que la suma de estos corresponde a un grado de causalidad que es la puntuación.

⁽²⁶⁾ Es una herramienta útil para determinar en poco tiempo la causalidad de la reacción adversa. Es la que habitualmente se usa en México por su alta practicidad en cuestión de tiempo.

Algoritmo de Naranjo	Si	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por si mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción mas severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, A method for estimating the probability of adverse drug reaction. Clin Pharmacol ther 1981;30:239-45

Puntuación: Definida: 9 ó más puntos. Probable 5 a 8 puntos. Posible 1 a 4 puntos, Dudosa: 0 ó inferior

5-Fluorouracilo

Es un medicamento citotóxico que hoy en día es un tratamiento para el cáncer gastrointestinal, pancreático, de mama, de piel, de cuello y cabeza pudiendo actuar sinérgicamente (aumento de efecto) con otros medicamentos citotóxicos. ⁽²⁷⁾ Fue introducido por primera vez en 1957 ⁽²⁸⁾. Puede usarse solo o en combinación como tratamiento de neoplasias malignas comunes y en particular en cáncer de colon y de mama. Al usarse con otros agentes citotóxicos, es preciso reducir la dosis normal y se recomienda en pacientes con insuficiencia renal o hepática, función reducida de la médula ósea e intervención quirúrgica importante en los 30 días anteriores disminuir la dosis. Normalmente produce leucocitopenia, alcanzándose el valor más bajo de leucocitos generalmente entre los días 7 y 14 del primer ciclo, aunque puede demorar hasta 20 días. Se recupera los valores normales de leucocitos alrededor del día 30. Puede producir fotosensibilidad al estar expuesto el paciente a la luz solar por un tiempo prolongado.

Interacciones

Los fármacos más comunes incluyen metotrexato, metronidazol, leucovorina, interferón alfa y alopurinol. No se debe administrar conjuntamente con clozapina ya que puede ocasionar agranulocitosis. El tratamiento de fluorouracilo con Cisplatino puede estar relacionado con infarto cerebral en pacientes con cáncer orofaríngeo. Con warfarina se ha informado elevación del tiempo de protrombina e IIN en un grupo reducido de pacientes. Los medicamentos (como análogos de nucleosidos brivudina, sorivudina y otros análogos relacionados químicamente) que afectan la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) tienen influencia en el metabolismo del fluorouracilo ya que ésta enzima desempeña un papel importante en el metabolismo del fluorouracilo. Hay informes de aumento de fluorouracilo en las concentraciones plasmáticas por cimetidina (posiblemente al reducir el metabolismo hepático). El fluorouracilo mejora la acción de otros fármacos citostáticos y de la radioterapia. Se deben evitar las vacunas en pacientes inmunodeprimidos. ⁽²⁷⁾

Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

El 5-fluorouracilo es un medicamento con baja biodisponibilidad oral (menos del 75% de la dosis alcanza la circulación sistémica), por lo que la vía más común para su administración es la intravenosa, ya sea en bolo o bolus (administración a una velocidad rápida, pero controlada, generalmente dura unos pocos minutos) o infusión (administración más lenta que puede durar varios minutos, horas, e incluso días). Después de la administración intravenosa, el fluorouracilo se distribuye a través del agua corporal y desaparece de la sangre en 3 horas. Es captado preferentemente por tejidos y neoplasias que se dividen activamente después de la conversión a su nucleótido. El fluorouracilo entra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y el tejido cerebral.

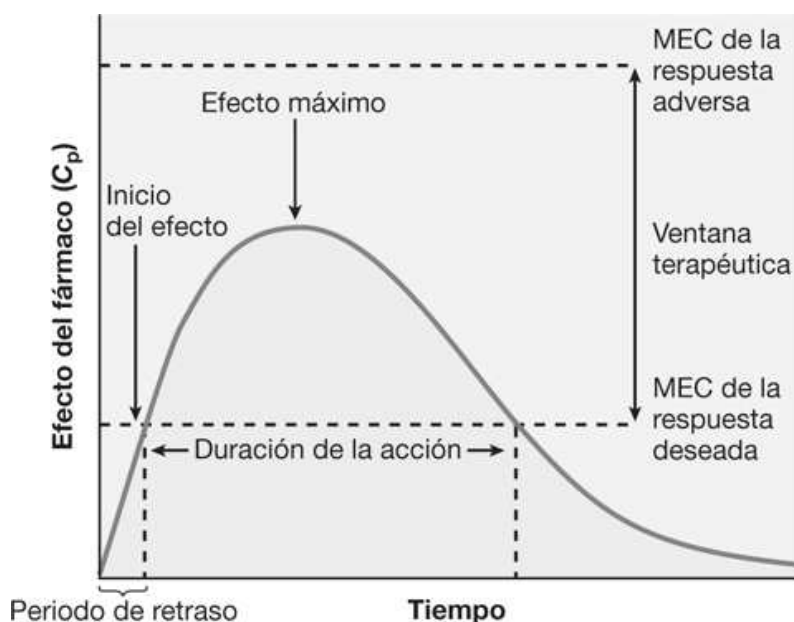
El metabolismo de fluorouracilo es por medio de dos rutas, una de ellas es el metabolismo catabólico (principalmente en hígado, donde se inactiva y el medicamento es eliminado del organismo) y a la ruta anabólica, que compite con la ruta anterior por el sustrato y cuyo resultado es la formación de los compuestos activos citotóxicos. El 80-85% de 5-FU es catabolizado a metabolitos inactivos por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa

(DPD), enzima que se encuentra en muchos tejidos corporales. El porcentaje restante (1-3 %) es procesado por más de diez enzimas anabólicas, que producen, entre otros compuestos, dos metabolitos con actividad citotóxica: el 5-monofosfato de fluorodeoxiuridina (5FdUMP) y el 5-monofosfato de fluorouridina trifosfato (5-FUTP). El 5-FdUMP forma compuestos ternarios con la enzima sintetizadora de DNA timidilato sintetasa (TS), auxiliado por el cofactor folato. Al inhibir a la TS, el 5-FdUMO previene la formación de timidilato, que es el precursor del nucleótido timidina trifosfato y es necesario para la síntesis y la reparación del ADN. Esta deficiencia conlleva a una carencia de timina, daño del ADN y muerte celular. El segundo metabolito anabólico importante (el 5-FUTP), se produce de la actividad de tres enzimas y se incorpora al RNA en lugar de la uridina trifosfato (UTP), lo cual causa errores durante la transcripción del RNA, con lo que interfiere con la maduración del RNA y su función.⁽²⁹⁾

Ventana terapéutica de fluorouracilo

La ventana terapéutica es el rango en el cual se puede utilizar un fármaco sin provocar efectos tóxicos o letales en el organismo vivo. Se establece margen superior, en el cual se corre el riesgo que durante el uso de un fármaco, éste cause un efecto tóxico; y un rango mínimo bajo el cual, el uso del fármaco tendrá un efecto ineficaz en el individuo.

Debido a su acción citotóxica, el 5-FU tiene una ventana terapéutica estrecha. Sin embargo, se ha determinado que el rango terapéutico para que el 5-FU sea efectivo y seguro está en un área bajo la curva (ABC), que va de 20 a 30 mg/h/L, fuera de estos parámetros un paciente corre el riesgo de falta de eficacia o toxicidad por estar recibiendo dosis terapéuticas tóxicas⁽²⁹⁾



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica*, 2e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Planteamiento del problema.

Se estima que la incidencia del cáncer vaya en aumento en los próximos años. En México, los pacientes con cáncer gastrointestinal han logrado mayores tasas de sobrevida, sin embargo, las reacciones adversas por quimioterapia continúan siendo un problema clínico de ámbito hospitalario que constantemente debe estar bajo vigilancia debido a la estrecha relación que tiene con la morbilidad y mortalidad en el paciente y el incremento de costos por atención médica para atender dichas reacciones adversas.⁽¹⁷⁾ El 5-Fluorouracilo es uno de los tratamientos para combatir neoplasias malignas comunes y en particular el cáncer de colon. Por lo antes expuesto, se observa la necesidad de vigilar este tipo de medicamentos mediante métodos de notificación de FV, con el fin de delimitar la seguridad del uso de éste medicamento con datos en tiempo real de pacientes pertenecientes a población Mexicana en los cuales se les ha administrado 5-FU.

Objetivos

General

Determinar la incidencia de reacciones adversas ocasionadas por 5-Fluorouracilo en pacientes de gastroenterología del INCan.

Específicos

- Identificar las reacciones adversas ocasionadas por 5-Fluorouracilo.
- Comparar las SRAM y frecuencia obtenidas en este estudio con la información de la ficha técnica de la AEMPS y la IPP del 5-fluorouracilo.
- Analizar los datos obtenidos de acuerdo al género, calidad de la información, gravedad, causalidad, incidencia en órganos y sistemas de reacciones adversas.

Metodología

Para llevar a cabo dicha investigación se llevaron a cabo las siguientes actividades:

Captura de notificaciones espontaneas de SRAM en pacientes de gastroenterología del INCan con tratamiento de 5-fluorouracilo. Las notificaciones recibidas en el CIFV se ingresan en formatos físicos donde se llena con información del paciente, las fechas de inicio y término de reacciones adversas que presentó y medicamentos administrados (con fecha de inicio y término de administración). Posteriormente se evalúa la gravedad con el algoritmo de Naranjo y al finalizar se archiva.

Realizar barrido en los formatos archivados correspondiente al periodo de 20- Marzo de 2018 al 20- septiembre de 2018.

Analizar los datos obtenidos evaluando la calidad de la información, incidencia de reacciones adversas, género (masculino y femenino), órganos y sistemas afectados (cardiovascular, gastrointestinal, músculo esquelético, sistema nervioso central y periférico, piel y apéndices y psiquiátricos).

Beneficios esperados

Generar indicadores para el monitoreo de las SRAM y dar pauta para continuar con este tipo de estudios. Justificar la inclusión del farmacéutico en el ámbito hospitalario, integrándolo al equipo de salud, para apoyar en la detección temprana de las RAM, en la optimización de tratamientos farmacológicos, en el uso racional de medicamentos y elevar la calidad de la atención a los pacientes.

Actividades realizadas

Durante la realización de este proyecto, se llevó a cabo otro proyecto de difusión de la Farmacovigilancia en el INCa en el que participe para la planeación e implementación del módulo ambulante de farmacovigilancia para reporte de reacciones adversas, así como la planeación y aporte de ideas para la orientación de atención a la salud al paciente respecto a farmacovigilancia durante la estancia en dicho modulo ambulante de captura de reacciones adversas.

Participo en el desarrollo y diseño del material de difusión (presentación en Power Point y rotafolio) como apoyo, así como impartir la difusión de información de FV en las principales salas de espera, para hacer del conocimiento a pacientes, familiares y personal del INCa la existencia del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCa (CIFV) y temas relevantes a la Farmacovigilancia



Figura 1. Módulo ambulante para reporte de SRAM con rotafolio de difusión sobre la mesa.

Los objetivos esperados eran generar indicadores que mostraran eficiencia u obstáculos en los cuales se pudiera trabajar para optimizar el proyecto. También colabore para generar 3 publicaciones para la página de Facebook "Farmacovigilancia en el INCa".

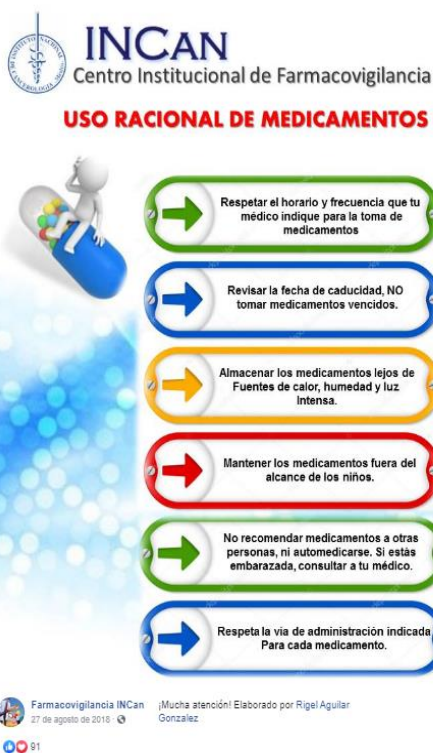


Figura 2. Material de Apoyo para Farmacovigilancia INCAN de Facebook

Se llevó a cabo el reporte de distintas SRAM por diferentes medicamentos en la Clínica de Gastroenterología y Quimioterapia Ambulatoria, así como seguimiento y cierre de casos que ya habían sido reportados.

Se llevó a cabo la capacitación de nuevos integrantes al CIFV para la recolección de SRAM, llenado de formatos de reporte de SRAM, manejo de Pproviigi (plataforma electrónica para capturar SRAM), uso y manejo del expediente clínico electrónico INCaNet, solicitud y manejo de expediente físico de pacientes.

Objetivos y metas alcanzados.

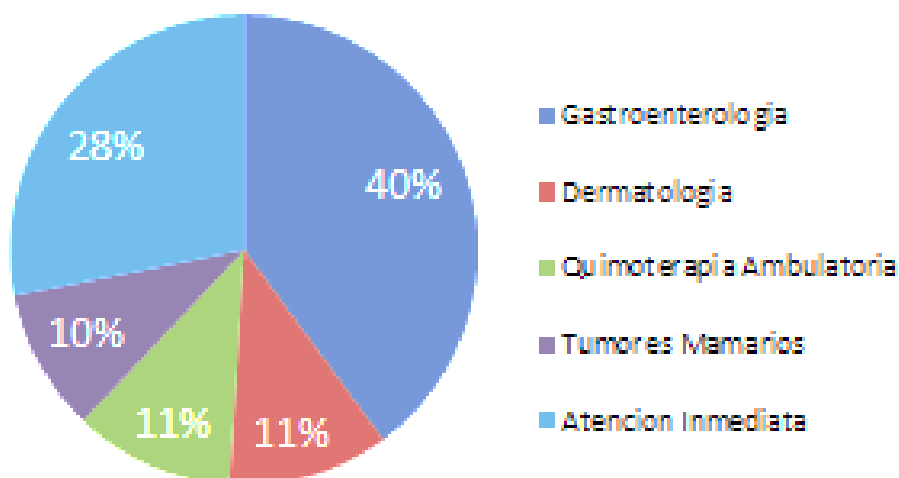
Se logró identificar, determinar la incidencia y realizar el análisis de las reacciones adversas ocasionadas por 5-FU, así como comparar la información de las fichas técnicas y la IPP con los resultados obtenidos.

Involucrar a estudiantes de Q.F.B. en las labores de Farmacovigilancia Hospitalaria para recabar, reportar información e interactuar con los pacientes para la búsqueda de SRAM.

Resultados y conclusiones

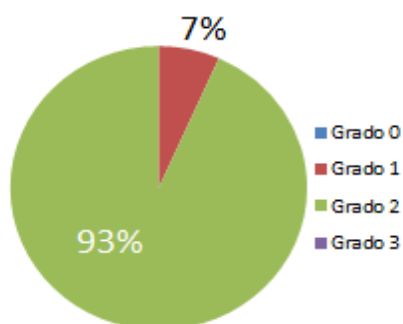
Durante la captura de SRAM por 5-FU en el periodo de 20 marzo al 20 septiembre de 2018, se recabaron un total de 153 reportes, de las cuales 60 fueron recabadas en la clínica de Gastroenterología, correspondiendo al 40% del total de reportes por

clínica.(Grafica 1) No es de sorprender que el número de incidencias de SRAM en esta clínica sean predominantes, puesto que 5-FU está indicado como tratamiento para cáncer colorrectal, gástrico, pancreático y de esófago⁽²²⁾ desembocando en la alta incidencia de reportes que esta especialidad presentó como consecuencia del constante uso de 5-FU.

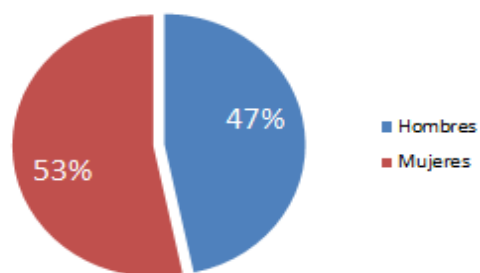


Gráfica 1. Reportes obtenidos en las distintas clínicas del INCan.

GRADO DE INFO. En su mayoría se obtuvieron reportes con Grado de información 2 (Grafica 2) cumpliendo con los requisitos de denominación genérica del medicamento, posología, vía de administración, motivo de prescripción, datos importantes de la historia clínica y todos los requisitos de los grados de información precedentes, por lo que la calidad de la información de los reportes es bastante buena, máxime si van a ser reportados ante COFEPRIS ya que el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan primero recolecta la información de las SRAM en formatos físicos, después se condensa la información en una plataforma virtual (Provigi) para ser evaluada, verificada por revisores y cumplir con la calidad de información para reportarse a COFEPRIS.



Gráfica 2. Representación en Gráfica de Pastel del Género del Grado de Información de los reportes de SRAM.

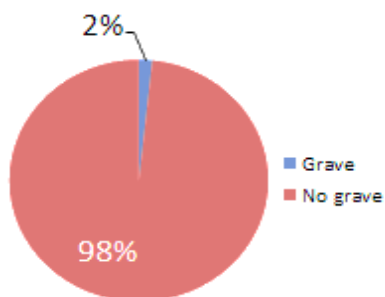


Gráfica 3. Representación en Gráfica de Pastel del Género Masculino y Femenino que presentaron SRAM.

GENERO. El generó represento un 53% para población femenina frente al 47% de población masculina (Grafica 3). Aunque la literaturas ha reportado que los hombres tienen mayor probabilidad de desarrollar tumores malignos en los órganos

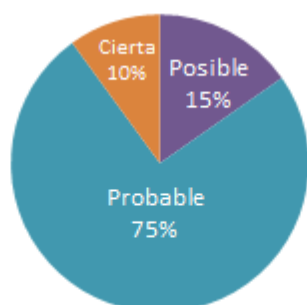
gastrointestinales, en un estudio del INEGI del año 2011 al 2018 se demuestra que la diferencia entre el género como factor para desarrollar cáncer de órganos digestivos es estrecha y varía año con año, por lo que este resultado puede esperarse por no definir al género como un factor determinante para desarrollar cáncer gastrointestinal ⁽¹³⁾.

GRAVEDAD. En las reacciones adversas predominaron las No Graves, encontrándose solo una reacción con la denominación de Grave, la cual correspondía a Nefrotoxicidad representando el 2% del total de las 60 SRAM reportadas por Gastroenterología (Gráfica 4), por lo que la mayoría de las reacciones fueron menores en cuanto a su peligrosidad.

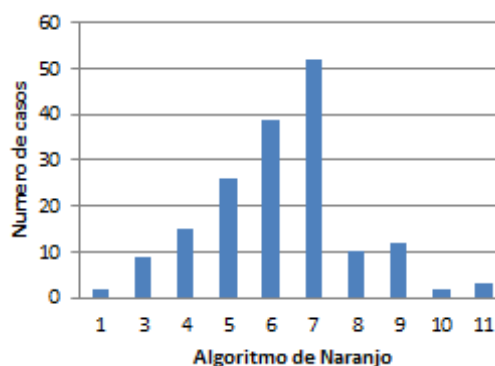


Gráfica 4. Representación en Gráfico de Pastel de la Gravedad que presentaron las SRAM.

CAUSALIDAD. La causalidad nos indica que tan atribuible es la reacción adversa al medicamento, ésta fue evaluada por el Algoritmo de Naranjo; un 15% de las reacciones fueron catalogadas como Posibles (reportes con puntajes de 1 a 4) , esto es, que la sospecha de la reacción puede ser provocada por una enfermedad, sustancia o medicamento, a diferencia de las reacciones clasificadas como Probables (reportes con puntaje de 5 a 8) que es la de mayor predominio siendo estas el 75% del total, ésta posee información suficiente para sospechar que las SRAM son adjudicables al medicamento descartando a la enfermedad, sin embargo, aún carece de información para afirmarlo por completo. Para finalizar se obtuvo un 10% de reacciones calificadas como Ciertas (reportes con puntaje de 9 o más), estas son reacciones de las cuales se tiene certeza que fueron provocadas por el medicamento conforme al algoritmo de Naranjo. No se obtuvieron reacciones con la clasificación No Evaluable, Condicional e Improbable, por lo que no se consideraron (Gráficas 5 y 6).



Gráfica 5. Representación en Gráfico de Pastel de la Causalidad de las SRAM.



Gráfica 6. Representación en Gráfico de Barras de la Causalidad de las SRAM.

Trastornos	SRAM	Trastornos	SRAM
Sistema Gastrointestinal	Mucositis	Piel y del tejido subcutáneo	Rásh
	Diarrea		Pigmentación en uñas
	Vomito		Xerosis
	Nauseas		Síndrome mano/pie
	Anorexia	Psiquiátricos	Delirium
	Quelitis	Sangre y sistema linfático	Anemia
	Disfagia		Neutropenia
	Sialorrea		Trombocitopenia
	Dolor abdominal		Hipercalcemia
	Estreñimiento		Hiperfosfatemia
			Hiponatremia
Sistema Nervioso central y periférico	Neuropatía	Desordenes Generales	Fatiga
	Parestesia	Musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Dolor de huesos
	Cefalea		Mialgia
	Somnolencia	Oculares	Lagrimo
	Mareo	Cardiovasculares	Disnea
	Sofoco		
	Ruborización		
Metabolismo y la Nutrición	Hiporexia		
Hepatobiliares	Ascitis		

Tabla.2. Clasificación de SRAM por Trastornos del organismo.

En la Tabla 2 se puede observar las SRAM que lograron detectarse. Para un adecuado orden y manejo en la clasificación de SRAM, las reacciones adversas se agruparon en el sistema trastornado correspondiente, tal y como en la IPP y la ficha técnica los agrupa.

En la Gráfica 7 se puede apreciar que el sistema más afectado por las SRAM provocadas por 5-FU es el gastrointestinal, cabe la posibilidad que el cáncer afecte principalmente a estos órganos, sin embargo, hay que considerar que el 85% de reacciones de las cuales se sospecha exclusivamente del medicamento (75% de reacciones Probables más 10% Ciertas, Gráfica 5), la IPP y Ficha Técnica de 5-FU proporcionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios clasifica a la Anorexia, Diarrea, Náuseas y Vómitos como Trastornos Gastrointestinales Muy Frecuentes⁽²⁷⁾, siendo estas las reacciones reportadas con más frecuencia acorde con los resultados obtenidos (Gráfica 8).

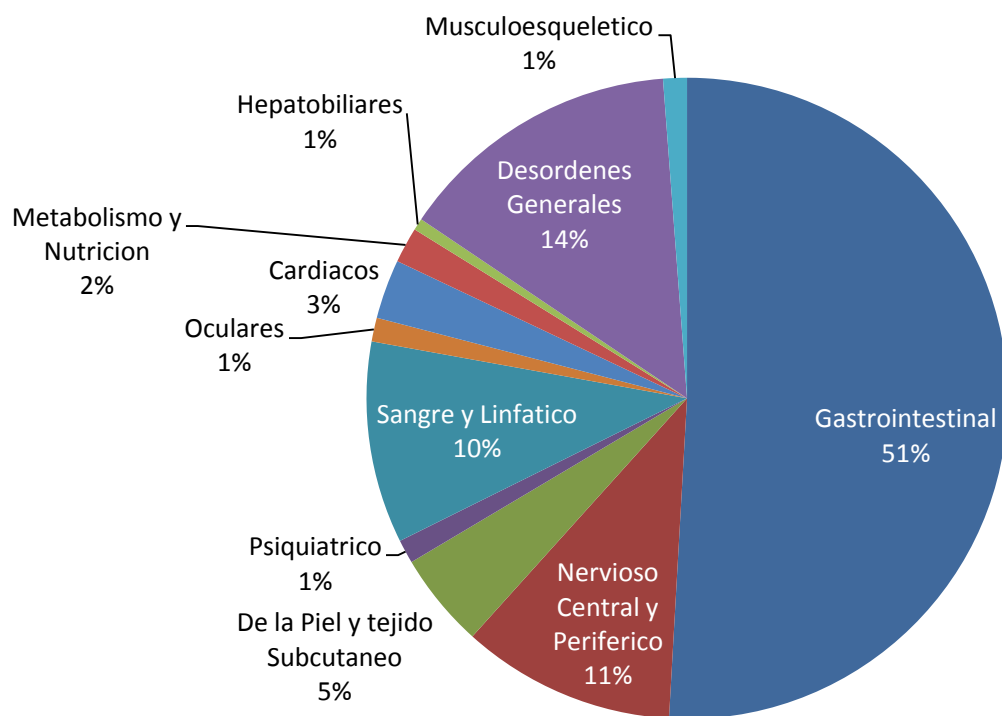
La Gráfica 8 nos muestra las incidencias de SRAM que se detectaron, siguiendo una relación con lo reportado en la literatura, en cuanto a la frecuencia y aparición de éstas

como reacciones adversas provocadas por 5-Fluorouracilo administrado solo o conjuntamente con algún otro medicamento para el cáncer.

La Fatiga es la siguiente reacción más frecuente que se presenta (14%), siendo ésta una reacción adversa Muy Frecuente de Desordenes Generales reportados en la IPP y la Ficha Técnica de 5-FU.

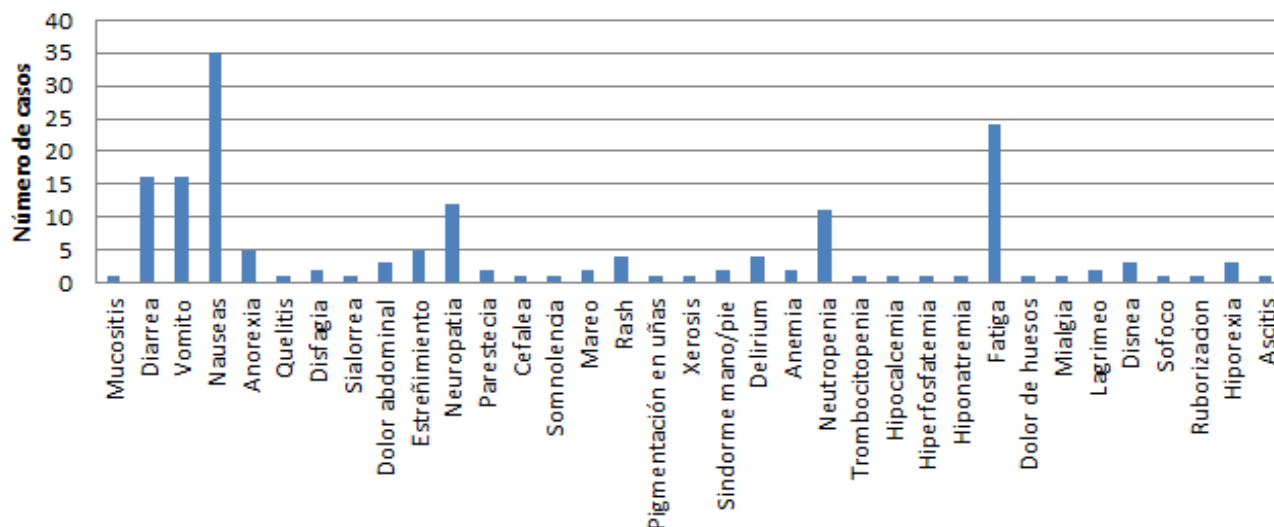
En tercer lugar está el Sistema Nervioso Central y Periférico como sistema más afectado, constituyendo a la Neuropatía como la principal SRAM de mayor incidencia.

En cuarto lugar la Sangre y sistema linfático es el sistema más afectado (10%), compuesto principalmente por neutropenia, que en la ficha técnica y la IPP se encuentra como una reacción Muy Frecuente, seguido de trombocitopenia, anemia e hipocalcemia. La hiponatremia e Hiperfosfatemia no se encontró reportado en la ficha técnica ni en la IPP a pesar de que hay evidencia científica que respalda su aparición después de la administración de 5-Fluorouracilo ^{(30) (31) (32)}.



Gráfica 7. Representación en Grafico de Pastel de los Trastornos del Organismo.

Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM)



Gráfica 8. Representación en Grafico de Barras de la incidencia individual de SRAM.

En conclusión, la relación entre la dosis efectiva de 5-FU y la dosis tóxica es pequeña y es improbable que se llegue a una respuesta terapéutica sin que los pacientes pasen por ciertas sospechas de reacciones adversas atribuibles a la toxicidad del medicamento, por lo que es imperante continuar con los estudios de Farmacovigilancia y actualizar los datos que se tienen sobre las incidencias de reacciones adversas, para contar con información de consulta actualizada y lista para su utilización en cuanto se requiera. Con este trabajo también se proporcionaron datos sobre la influencia del 5-FU como antecedentes y referencias para estudios futuros.



Calendario de actividades

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Búsqueda bibliográfica	√						
Capacitación en el INCAN	√	√					
Captura de SRAM		√	√	√	√	√	√
Análisis e interpretación de resultados						√	√
Entrega del reporte final							√

Bibliografía General

1. *Mortalidad por cáncer en México: actualización*. **Fernando Aldaco-Sarvide, Perla Pérez-Pérez, Guadalupe Cervantes-Sánchez, Laura Torrecillas-Torres, Aura Argentina Erazo-Valle-Solís, Paula Cabrera-Galeana, Daniel Motola-Kuba, Pablo Anaya, Samuel Rivera-Rivera, Eduardo Cárdenas-Cárdenas**. 1, México : Gaceta Mexicana de Oncología, 2018, Vol. 17.
2. Organización Mundial de la Salud. [En línea] [Citado el: 30 de 05 de 2018.] <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
3. *Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context*. **Freddie Bray, Marion Piñeros**. 2, México : Salud Publica de México, 2016, Vol. 58.
4. *Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: An individual-patientt data meta-analysis*. 5, s.l. : Journal of the American Medical Association, 2010, Vol. 49.
5. *Toxicidad en el intestino delgado inducida por 5-fluorouracilo en un paciente con carcinoma colorrectal*. **Cristina Llorca Ferrándiz, Gaspar Esquerdo Galiana, José Manuel Cervera Grau, Hugo Claudio Briceño**. 8, España : Clin Transl Oncol, 2005, Vol. 7.
6. *Familial Pyrimidinemia and Pyrimidinuria Associated with Severe Fluorouracil Toxicity*. **Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL**. s.l. : New England Journal Med., 1985, Vol. 313.
7. NOM-220-SSA1-2016. *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*.
8. **Salazar, Jaime G. de la Garza**. *El Cáncer*. Monterrey : Universidad Autonoma de Nuevo León, 2014. 978-607-27-0215-8.
9. *How cáncer arises*. **Weinberg, Robert A**. s.l. : Scientific American, 1996.
10. *Mortalidad de Cáncer Gástrico en México 2005-2015: Perfil Epidemiológico*. **Jessie N Zurita-Cruz, Leticia Manuel-Apolinar, María Luisa Arellano-Flores, Rosa Angélica Carranza, Gutierrez-Gonzalez A, Victor Hugo Borja Aburto, and Nelly Cisneros-González**. 4, México : iMedPub Journals, 2017, Vol. 13. 1698-9465.
11. *Cáncer de esófago*. **Cossío, Sergio Sobrino**. 1, México : Revista de Gastroenterología de México, 2010, Vol. 75.
12. *Registro de cáncer colorrectal hereditario: Una experiencia de Cleveland Clinic Foundation*. **CHURCH J MBCHB (1), O'MALLEY M BS(1), LAGUARDIA L BSN (1), CROWE D BSN (1), XHAJA X MD (1), HASSON H (1), ARROYO L (1),DASILVA G MD (1), JIMINEZ B MD (1), HURLEY K PHD (1), LEACH B CGC(1), MARQUARD J CGC(1), BURKE C MD(1), KALADY M MD(1)**. 4, s.l. : Rev. med clin, 2017, Vol. 28. 561-568.
13. *"Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero)"*. **INEGI**. México, Aguascalientes, Ags. : s.n., 2017.

14. *Cáncer de páncreas: Epidemiología y factores de riesgo*. **Robles Díaz Guillermo, Fastag Daniela**. México : Revista Gastroenterol Mex, 2007, Vol. 72.
15. *Cáncer de páncreas y vías biliares*. **Figuroa-Méndez, C. Chan y R. 1**, México : Revista de Gastroenterología de México, 2017, Vol. 82.
16. http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/antecedentes_farmaco/_rid/1879?page=1. [En línea]
17. *Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C*. **Salas Rojas, Silvia Guadalupe, Perez Morales, Maria Eugenia y Melendez Lopez, Samuel Guillermo**. 4, Distrito Federal, México : Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2012, Vol. 43. 1870-0195.
18. *Reacciones adversas a medicamentos: detección, evaluación, notificación y prevención; Técnicas Básicas para el ejercicio de la Farmacia Clínica*. **Hospital, Sociedad Americana de Farmacéuticos de hospital**. España : s.n., 1991.
19. *La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización*. **S., Pintado**. 2009.
20. Portal de Información- medicamentos esenciales y productos de salud. [En línea] Organización Mundial de la Salud (OMS), 2004. [Citado el: 12 de 06 de 2018.] <apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>.
21. *Adverse reactions to herbal drugs and other forms of natural and traditional medicine in Cuba from 2001 to 2004*. **Ávila Pérez, Jiménez López, Gonzalez Delgado, Moron Rodriguez, Fernandez Argüelles**. 1, Ciudad de la Habana, Cuba : Revista Cubana de Plantas Medicinas, 2008, Vol. 13.
22. *Interacción con Plantas Medicinales*. **Solórzano, Lili Wences**. [ed.] Karen Paola Corona Menez. 96, México : Universidad Nacional Autónoma de México, 17 de Enero de 2018, Gaceta Facultad de Medicina, Vol. VI, pág. 11. 0186-2987.
23. *Medicamentos y alimentos. Interacciones*. **Purificación Gómez, Álvarez Salinas**. 7, s.l. : Elsevier Farmacia Profesional, 2001, Vol. 15.
24. *Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions*. **Taofikat B. Agbabiaka, Jelena Savović, Edzard Ernst**. 1, s.l. : Drug-Safety, 2008, Vol. 31.
25. *A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions*. **Mahesh N. Belhekar, Santosh R. Taur, and Renuka P. Munshi**. 1, India : Indian J Pharmacol, 2014, Vol. 46.
26. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. **Naranjo CA, Busto U, Sellars EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al**. s.l. : Clin Pharmacol Ther., 1981.

27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS*. [En línea] [Citado el: 30 de Octubre de 2018.] https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71868/71868_ft.pdf.
28. *Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds*. . **Heidelberger C, Chaudhuri N, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al.** s.l. : Nature, 1957, Vol. 179. 10.1038/179663a0.
29. *Revision del monitoreo farmacocinetico del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad*. **Juan Antonio Matus-Santos, a José Luis Aguilar-Ponce,b Fernando Ulises Lara-Medina,a Ángel Herrera-Gómez,c Abelardo Meneces-García,d Mireya López-Gamboa.** 3, México : Revista Medica Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016, Vol. 54.
30. *Retrospective study of hyponatremia in gastric cancer patients treated with a combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin: a possible warning sign of severe hematological toxicities?* **Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Muto M, Shinkai T, Yoshida S.** Japón : Jpn J Clin Oncol, 2001, Vol. 31.
31. *Hiponatremia en oncología*. **N. Perez Romano, E. Poch López de Briñas.** España : Nefrología Sup Ext, 2011.
32. *Tumoral lysis syndrome: review article*. **Rovelo Lima José Eduardo, García Rodriguez Francisco Mario, Alvarado Silva <crisrina, Jimenez VCillanueva Xicotencatl, Aboharp Hassan Ziad, Sosa Duran Erik Efrain.** México : Gaceta Mexicana de Oncología, 2010, Vol. 9.

Vo. Bo. Asesor Interno

M. en C. Francisco López Naranjo

Vo. Bo. Asesor Externo

Dra. Mireya López Gamboa



Departamento de Sistemas Biológicos y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**Análisis incidental de sRAM por 5-FU en pacientes con Cáncer de la clínica
de Gastroenterología del INCan.**

Pertenece al proyecto genérico

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

Etapas

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos.

Alumno: Edgar Rigel Aguilar González

Matricula: 2122029227

Asesor Interno: M en C Francisco López Naranjo

Asesor externo: Dra. Mireya López Gamboa

Lugar de realización

Instituto Nacional de Cancerología

Fecha de inicio: 20 de Marzo del 2018

Fecha de término: 20 de Septiembre del 2018

Correo: qfb.rigelaguilar@gmail.com

Teléfono fijo: 53 38 60 30

Teléfono Celular: 55 59 43 39 88

Dirección: Nezahualpilli Mz. 31 L.47 Col. Ajusco, C.P.:04300

CDMX Enero 2020

RESUMEN

El cáncer es una de las causas de mayor muerte en el mundo, tan solo en México ocupa el tercer lugar de mortalidad ⁽¹⁾ y se estipula que vaya en aumento al paso de los años ⁽²⁾ ⁽³⁾, frecuentemente los tratamientos de quimioterapia conllevan a que pasen por numerosas reacciones adversas los pacientes debido a la estrecha ventana terapéutica que presentan los medicamentos y el 5-FU no es la excepción (ventana terapéutica de 20 a 30 mg/h/L) ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾, dicho esto, fácilmente se corre el riesgo de administrar dosis tóxicas o insuficientes. Por estas razones es que surge la necesidad por mantener un constante monitoreo del paciente con su sintomatología y la relación de su farmacoterapia con la esperanza de disminuir y/o prevenir en la medida de lo posible efectos adversos que aporten información valiosa respecto a su influencia sobre la población mexicana cuando ya han sido consumidos en nuestro país una vez que han salido a la venta y en condiciones no controladas. La Farmacovigilancia se crea con el objetivo de supervisar los medicamentos contribuyendo a su uso seguro y racional mediante la evaluación permanente de sus riesgos y a la detección y evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados ⁽⁷⁾.

El presente trabajo se centró en identificar, determinar, realizar el análisis de SRAM provocadas por 5-FU en pacientes de gastroenterología del INCan y comparar los resultados con la información de las fichas técnicas y la información para prescribir (IPP).

Cáncer

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma, invadiendo los tejidos cercanos a ellas e incluso tejidos a distancia. El crecimiento celular de un organismo sano funcionan de una manera coordinada y ordenada, al igual que lo haría un reloj, sin embargo algunas veces este proceso se sale de control debido a daños o alteraciones en el material genético contenido en el ADN de cada célula, provocando cambios (mutaciones) irreversibles que afectan el crecimiento y la división normal de las células. Cuando esto ocurre las células no mueren cuando en su código genético lo indicaba programado que lo harían y células nuevas se forman de forma innecesaria. Estas células “hijas” pueden o no heredar los genes defectuosos de sus predecesores. Las células que heredaron dichos genes generarán una aglomeración de tejido, el cual se refiere a éste como tumor desembocando en la destrucción de tejidos u órganos. ⁽⁸⁾

5-Fluorouracilo

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un agente quimioterapéutico para varios tipos de cáncer y esencialmente en el tratamiento del carcinoma colorectal ⁽⁴⁾ ⁽⁹⁾, al administrarse por vía intravenosa es captado preferentemente por tejidos de naturaleza tumoral que se dividen activamente. El 80-85% de 5-FU es catabolizado a metabolitos inactivos por el hígado; el porcentaje restante (1-3 %) genera dos metabolitos con actividad citotóxica. De los dos



millones de pacientes tratados anualmente con 5-FU aproximadamente un 10-40 % desarrollan toxicidades severas, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente. ⁽⁵⁾

Farmacovigilancia

La farmacovigilancia (FV) es una de las actividades destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de medicamentos y vacunas en seres humanos ⁽⁷⁾ y por medio de ella es posible llevar un control que mejore la atención de salud al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos. Uno de los medios por los que se pueden detectar y registrar este tipo de reacciones adversas a medicamentos es a través de los Centros Institucionales de Farmacovigilancia, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) cuenta con Unidad de Farmacovigilancia desde el 2012, a causa de la necesidad que tiene el hospital por estar monitoreando los efectos secundarios de los fármacos administrados, para permanecer alerta si existe algún problema con éstos.

Planteamiento del problema

Se estima que la incidencia del cáncer vaya en aumento en los próximos años. En México, los pacientes con cáncer gastrointestinal han logrado mayores tasas de sobrevida, sin embargo, las reacciones adversas por quimioterapia continúan siendo un problema clínico de ámbito hospitalario que constantemente debe estar bajo vigilancia debido a la estrecha relación que tiene con la morbilidad y mortalidad en el paciente y el incremento de costos por atención médica para atender dichas reacciones adversas. ⁽¹⁰⁾ El 5-Fluorouracilo es uno de los tratamientos para combatir neoplasias malignas comunes y en particular el cáncer de colon. Por lo antes expuesto, se observa la necesidad de vigilar este tipo de medicamentos mediante métodos de notificación de FV, con el fin de delimitar la seguridad del uso de éste medicamento con datos en tiempo real de pacientes pertenecientes a población Mexicana en los cuales se les ha administrado 5-FU.

Objetivos

General

- Determinar la incidencia de reacciones adversas ocasionadas por 5-Fluorouracilo en pacientes de gastroenterología del INCan.

Específicos

- Identificar las reacciones adversas ocasionadas por 5-Fluorouracilo.
- Comparar las SRAM y frecuencia obtenidas en este estudio con la información de la ficha técnica de la AEMPS y la IPP del 5-fluorouracilo.
- Analizar los datos obtenidos de acuerdo al género, calidad de la información, gravedad, causalidad, incidencia en órganos y sistemas de reacciones adversas.

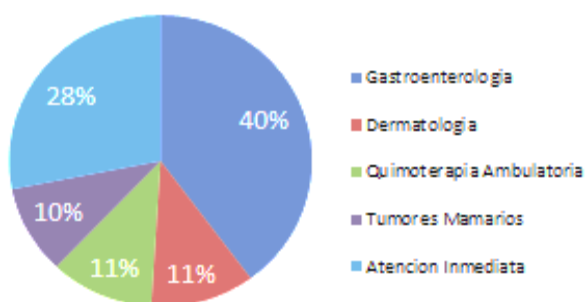
Metodología

Para llevar a cabo dicha investigación se llevaron a cabo las siguientes actividades: Captura de notificaciones espontaneas de SRAM en pacientes de gastroenterología del INCan con tratamiento de 5-fluorouracilo. Las notificaciones recibidas en el CIFV se ingresan en formatos físicos donde se llena con información del paciente, las fechas de inicio y término de reacciones adversas que presentó y medicamentos administrados (con fecha de inicio y término de administración). Posteriormente se evalúa la gravedad con el algoritmo de Naranjo y al finalizar se archiva. Realizar barrido en los formatos archivados correspondiente al periodo de 20- Marzo de 2018 al 20- septiembre de 2018. Analizar los datos obtenidos evaluando la calidad de la información, incidencia de reacciones adversas, género (masculino y femenino), órganos y sistemas afectados (cardiovascular, gastrointestinal, músculo esquelético, sistema nervioso central y periférico, piel y apéndices y psiquiátricos).

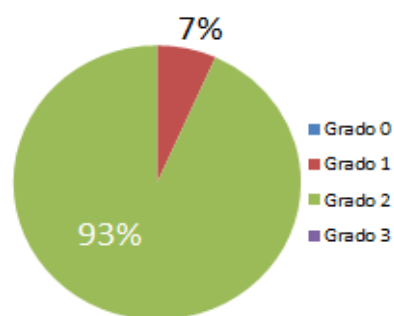
Resultados y conclusiones

Se obtuvieron 153 reportes de SRAM provocadas por 5-FU de los cuales 40% correspondieron a clínica de Gastroenterología ya que 5-FU es un tratamiento común y principal para cánceres tratados por ésta clínica (Grafica 1). Se recibieron más reportes de SRAM de mujeres (53%) que de hombres (47%). El Grado de Información 2 de los reportes de SRAM fue el de mayor predominio (Grafica 2), así como las reacciones no graves fueron las que predominaron sobre las graves (Grafica 3). La causalidad evaluada con el Algoritmo de Naranjo ⁽¹¹⁾ fue del 15% como *posibles*, 75% como *probables* y 10% como *ciertas* (Grafica 4). El sistema gastrointestinal fue el más afectado con 51% de SRAM totales (diarrea, vómito y náuseas principalmente (Gráfico 5). Se encontró que la hiponatremia e hiperfosfatemia no estaba reportada en las fichas técnicas consultadas ni en la IPP a pesar de haber evidencia que respalda su aparición después de administrar 5-FU. ^{(12) (13) (14)}

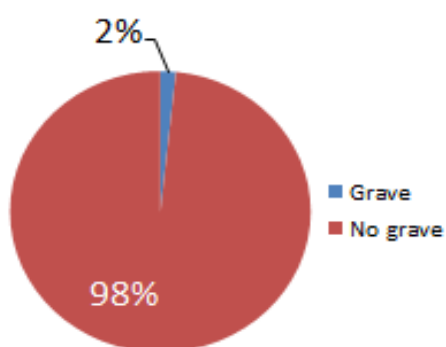
Se concluye continuar imperantemente con los estudios de farmacovigilancia debido al estrecho margen terapéutico y toxico que presenta éste medicamento pues hay una alta posibilidad de presentar SRAM por parte de los pacientes, respecto a éste y demás tratamientos de quimioterapia para estar al tanto de la influencia sobre los pacientes. Con el presente trabajo se logró proporcionar datos sobre la influencia del 5-FU como antecedentes y referencias para estudios futuros.



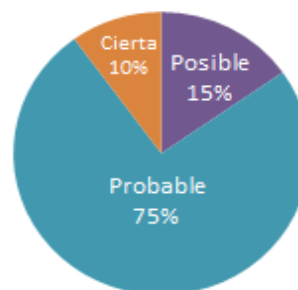
Gráfica.1 Reportes obtenidos en las distintas clínicas del INCan.



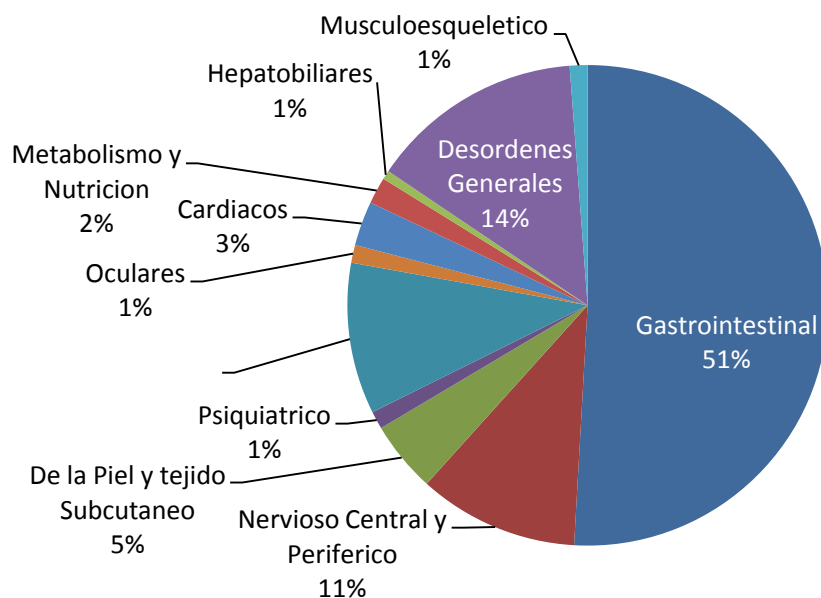
Gráfica 2. Representación en Grafico de Pastel del Grado de Información que presentaron las SRAM.



Gráfica 3. Representación en Grafico de Pastel de la Gravedad que presentaron las SRAM.



Gráfica 4. Representación en Grafico de Pastel de la Causalidad de las SRAM.



Gráfica 5. Representación en Grafico de Pastel de los Trastornos del Organismo.

Bibliografía citada en resumen

1. *Mortalidad por cáncer en México: actualización*. **Fernando Aldaco-Sarvide, Perla Pérez-Pérez, Guadalupe Cervantes-Sánchez, Laura Torrecillas-Torres, Aura Argentina Erazo-Valle-Solís, Paula Cabrera-Galeana, Daniel Motola-Kuba, Pablo Anaya, Samuel Rivera-Rivera, Eduardo Cárdenas-Cárdenas**. 1, México : Gaceta Mexicana de Oncología, 2018, Vol. 17.
2. Organización Mundial de la Salud. [En línea] [Citado el: 30 de 05 de 2018.] <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
3. *Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context*. **Freddie Bray, Marion Piñeros**. 2, México : Salud Publica de México, 2016, Vol. 58.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS*. [En línea] [Citado el: 30 de Octubre de 2018.] https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71868/71868_ft.pdf.
5. *Revision del monitoreo farmacocinetico del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad*. **Juan Antonio Matus-Santos, a José Luis Aguilar-Ponce, b Fernando Ulises Lara-Medina, a Ángel Herrera-Gómez, c Abelardo Meneces-García, d Mireya López-Gamboa**. 3, México : Revista Medica Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016, Vol. 54.
6. *Familial Pyrimidinemia and Pyrimidinuria Associated with Severe Fluorouracil Toxicity*. **Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL**. s.l. : New England Journal Med., 1985, Vol. 313.
7. NOM-220-SSA1-2016. *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*.
8. **Salazar, Jaime G. de la Garza**. *El Cáncer*. Monterrey : Universidad Autonoma de Nuevo León, 2014. 978-607-27-0215-8.
9. *Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds*. . **Heidelberger C, Chaudhuri N, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al**. s.l. : Nature, 1957, Vol. 179. 10.1038/179663a0.
10. *Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C*. **Salas Rojas, Silvia Guadalupe, Perez Morales, Maria Eugenia y Melendez Lopez, Samuel Guillermo**. 4, Distrito Federal, México : Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 2012, Vol. 43. 1870-0195.
11. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*. **Naranjo CA, Busto U, Sellars EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al**. s.l. : Clin Pharmacol Ther., 1981.
12. *Retrospective study of hyponatremia in gastric cancer patients treated with a combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin: a possible warning sign of severe hematological*



toxicities? **Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Muto M, Shinkai T, Yoshida S.** Japón : Jpn J Clin Oncol, 2001, Vol. 31.

13. *Hiponatremia en oncología.* **N. Perez Romano, E. Poch López de Briñas.** España : Nefrología Sup Ext, 2011.

14. *Tumoral lysis syndrome: review article.* **Rovelo Lima José Eduardo, García Rodríguez Francisco Mario, Alvarado Silva <crisina, Jimenez VCillanueva Xicotencatl, Aboharp Hassan Ziad, Sosa Duran Erik Efrain.** México : Gaceta Mexicana de Oncología, 2010, Vol. 9.



Vo. Bo. Asesor Interno

M. en C. Francisco López Naranjo

Vo. Bo. Asesor Externo

Dra. Mireya López Gamboa