



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Informe de servicio social:

Elaborado en el área de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología.

Título del proyecto específico:

Incidencia de reacciones adversas producidas por Ciclofosfamida en el Instituto Nacional de Cancerología

Proyecto genérico correspondiente:

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

ETAPA: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos.

Alumno: Zaid Uriel López Barrios.

Aseso interno: Dra. Karina Sánchez Herrera

Asesora externa: Dra. Mireya López Gamboa

Carrera: Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica.

Fecha de inicio: 29 de enero del 2018.

Fecha de término: 30 de julio del 2018.



Contenido

Introducción	3
Justificación	4
Antecedentes	4
Cáncer	4
Ciclofosfamida	5
Farmacovigilancia	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Metodología	7
Actividades realizadas	7
Objetivos y metas alcanzadas	8
Resultados y discusión	9
Recomendaciones y agradecimientos	13
Conclusión	14
Bibliografía	15

Introducción

El cáncer es una enfermedad en donde las células se multiplican sin control en alguna parte del cuerpo. Las células sanas se transforman en células cancerosas debido al daño del DNA, impidiendo controlar su crecimiento y división. Esto puede formar masas o tumores en los órganos donde se originan dichas células, tumores primarios. Las células cancerosas pueden invadir órganos vecinos y diseminarse por la sangre o la linfa y crecer en ellas, generando tumores secundarios, metástasis.^{1, 2}

Esta enfermedad es la segunda causa de muerte en el mundo según datos de la OMS, en 2015 ocasionó 8.8 millones de defunciones. Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes.³

- Pulmonar (1,69 millones de defunciones)
- Hepático (788 000 defunciones)
- Colon rectal (774 000 defunciones)
- Gástrico (754 000 defunciones)
- Mamario (571 000 defunciones)

La capacidad de la quimioterapia para destruir las células cancerosas depende de su capacidad para detener la división celular. Usualmente, los fármacos actúan dañando el ARN o ADN que indica a la célula cómo realizar una copia de sí misma en la división. Si las células no pueden dividirse, mueren. Cuanto más rápido se dividan las células, habrá más probabilidades de que la quimioterapia destruya las células y el tumor reduzca su tamaño. Además, estos fármacos inducen al suicidio celular (muerte celular programada o apoptosis).⁴

Desafortunadamente, la quimioterapia no reconoce la diferencia entre las células cancerosas y las células normales. La quimioterapia destruirá todas las células que se dividen rápidamente. Las células "normales" volverán a crecer y a ser saludables, pero, mientras tanto, se presentan efectos secundarios. Las células "normales" afectadas con mayor frecuencia por la quimioterapia son las células sanguíneas, las que se encuentran en la boca, el estómago y el intestino, así como los folículos pilosos; esto provoca recuentos sanguíneos bajos, afecciones bucales, náuseas, diarrea y/o pérdida del cabello. Diferentes fármacos pueden afectar distintas partes del cuerpo.⁴

La Ciclofosfamida se usa sola o en combinación con otros medicamentos para tratar el linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin; linfoma cutáneo de células T, mieloma múltiple, determinados tipos de leucemia (cáncer de los glóbulos blancos), que incluyen leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. También se utiliza para tratar el retinoblastoma (cáncer en los ojos), el neuroblastoma (cáncer que empieza en las células nerviosas que afecta principalmente a los niños), cáncer de ovario y cáncer de seno.⁵

Ciclofosfamida (Cytosan) pertenece a una clase de medicamentos conocidos como agentes alquilantes, que se han utilizado para tratar algunos tipos de cáncer. También se la considera un potente inmunodepresor: un medicamento que puede reducir la respuesta inmunitaria.⁶

La Ciclofosfamida bloquea la producción del ácido desoxirribonucleico (DNA) en las células. Ello evita que las células se dividan, lo cual causa la muerte de las células. Este medicamento afecta también a las células inmunitarias. Estas cumplen una función clave en enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, el lupus, la esclerodermia o la vasculitis.⁶

Este medicamento presenta diversas reacciones adversas, entre las más frecuentes se encuentran náuseas, vómitos, puede haber pérdida de cabello, pero este suele volver a crecer cuando se interrumpe el medicamento. Otro efecto secundario común son las erupciones cutáneas. La Ciclofosfamida aumenta el riesgo de que se presenten algunos tipos de infecciones, en especial el herpes zóster, denominado comúnmente culebrilla. El uso de Ciclofosfamida puede provocar infecciones poco frecuentes.⁶

La farmacovigilancia es un concepto amplio que abarca la observación de todos los efectos benéficos y nocivos que produce un medicamento, es un instrumento para el conocimiento de la prescripción segura y racional de los fármacos, luego que estos son recetados a la población que los consume en condiciones reales.¹³

Justificación

La Ciclofosfamida es un medicamento ampliamente utilizado debido a la efectividad para tratar diferentes tipos de cáncer como el linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, mama, ovárico metastásico, carcinoma microcítico de pulmón. El tratamiento con ciclofosfamida puede causar mielosupresión y la supresión significativa de la respuesta inmune, esta mielosupresión inducida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociado con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos), y anemia.⁷

La importancia del uso de Ciclofosfamida se debe a que es uno de los medicamentos más utilizados para el cáncer de mama y linfomas, pero han demostrado una incidencia de toxicidades clínica y hematológica severas como mielosupresión y la supresión significativa de la respuesta inmune.⁷

Antecedentes

Cáncer

El término “cáncer” es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. El cáncer: es un crecimiento tisular

producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos.⁸

El cáncer, que puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad única, sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y de la célula de origen.⁸

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud calcula que en 2005 murieron de cáncer 7,6 millones de personas y que en los próximos 10 años morirán 84 millones más si no se emprenden acciones. Más del 70% de todas las muertes por cáncer se produce en países con ingresos económicos bajos y medios, países donde los recursos disponibles para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer son limitados o inexistentes.⁹

Los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes.¹⁰

- Pulmonar (1,69 millones de defunciones)
- Hepático (788 000 defunciones)
- Colorrectal (774 000 defunciones)
- Gástrico (754 000 defunciones)
- Mamario (571 000 defunciones)

Ciclofosfamida

Medicamento que se usa para tratar muchos tipos de cáncer. También está en estudio para tratar un tipo de enfermedad renal en los niños y para tratar el cáncer. La Ciclofosfamida daña el DNA de las células y es posible que destruya células cancerosas. Por otra parte, disminuye la respuesta inmunitaria del cuerpo.¹¹

La Ciclofosfamida es un agente antineoplásico de tipo fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de DNA provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del DNA.¹²

La Ciclofosfamida está indicada en el tratamiento para:¹²

- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma maligno.
- Mieloma múltiple.
- Leucemia.
- Micosis fungoide.
- Neuroblastoma.
- Cáncer de ovario.

- Cáncer de mama.
- Retinoblastoma.
- Inmunosupresor en trasplante de órganos y médula ósea y en enfermedades autoinmunes: síndrome nefrótico, artritis reumatoide, lupus.

Entre las reacciones adversas clasificadas como muy frecuentes producidas por Ciclofosfamida se incluyen: mielosupresión dosis-dependiente, cistitis hemorrágica, náuseas y vómitos, alopecia reversible, hiponatremia, fibrosis renal, esterilidad, aspermia o azoospermia y amenorrea.¹²

Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es un concepto amplio que abarca la observación de todos los efectos benéficos y nocivos que produce un medicamento, es un instrumento para el conocimiento de la prescripción segura y racional de los fármacos, luego que estos son recetados a la población que los consume en condiciones reales.¹³

Su objetivo primordial es mejorar el cuidado y la seguridad de los pacientes en relación con el consumo de medicamentos y de todas las intervenciones médicas o paramédicas.¹³

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia.¹⁴

La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las reacciones adversas a los medicamentos) es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.¹⁴

Objetivo general

Conocer la incidencia de reacciones adversas que se pueden presentar en pacientes en tratamiento con Ciclofosfamida aplicado en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos específicos

Conocer y clasificar las reacciones adversas más comunes ocasionadas por el tratamiento con Ciclofosfamida en el Instituto Nacional de Cancerología.

Determinar la frecuencia en que se presentan las reacciones adversas relacionados por el tratamiento con Ciclofosfamida.

Determinar en qué servicios del Instituto Nacional de Cancerología se presentaron más reacciones adversas ocasionados por el tratamiento con Ciclofosfamida.

Metodología

- La principal etapa es la capacitación, en la que se leyó y entendieron los PNO del centro institucional de farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología; se aprendió a llenar el formato interno para recolección de información de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y a usar el software PPROVigi que permite hacer fácil y eficiente la captura, revisión, verificación, administración, análisis y notificación a COFEPRIS y otras Autoridades Regulatorias de las SRAM.
- Teniendo los conocimientos anteriores, se asistió a la consulta de los servicios de atención inmediata, se recolectaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos de los distintos servicios del INCAN donde se recolectaron sospechas de reacciones adversas a medicamentos, con información obtenida directamente del paciente, del familiar del paciente y del doctor.
- Posteriormente se llenó el formato interno para recolección de información de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y se llevara a cabo el análisis si era una reacción adversa al medicamento o medicamentos sospechosos, para capturarla en PPROVigi.
- Se acudió a recolectar información de SRAM al servicio de atención inmediata y cuando algún servicio lo solicitaba, como el de hematología y hospitalización oncológica.
- Para determinar la estadística (frecuencia) se utilizará Excel 2016.

El presente informe se enfoca en las reacciones adversas a Ciclofosfamida que presentaron los pacientes que acuden a los distintos servicios de Instituto Nacional de Cancerología. Así como su frecuencia y el servicio con mayor incidencia de reacciones adversas.

Actividades realizadas

Se acudió a uno de los principales servicios del hospital llamado Atención Inmediata, donde aplicaron encuestas en la sala de espera sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos a los pacientes, también se recolectaron casos en el cuarto de triage del mismo servicio, así mismo se colaboró con la etapa de difusión de la labor del equipo de Farmacovigilancia a los pacientes, familiares y público en general, así como su importancia de reportar sus reacciones a los profesionales de la salud.

Se llevó a cabo la capacitación del nuevo personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia a quienes se les instruyó sobre el manejo de sistema Pproviigi, llenado del formato físico de recolección de reacciones adversas, manejo de

software de INCaNet, para poder recolectar información que le ayude a la resolución de casos en base a las notas medicas de los distintos servicios, captura de formato en el sistema (Pprovigi), como cerrar casos, dar seguimiento y su posterior registro en bitácora.

Se instruyó al personal nuevo como dirigirse hacia el personal y pacientes, específicamente del servicio de atención inmediata de este instituto.

Se realizó la captura de casos nuevos en Pprovigi y fueron registrados en la bitácora.

Se colaboró con la etapa de difusión de Farmacovigilancia en el INCa, se acudió a las principales salas de espera, para hacer del conocimiento de los pacientes, familiares y público en general la labor del equipo de Farmacovigilancia en el INCa.

Además, también se realizó la revisión de los casos capturados por otros integrantes del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología de los diferentes medicamentos y servicios del Instituto Nacional de Cancerología, que han reportado casos, así como la aprobación y completado de casos con el sistema Pprovigi a través de codificación MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Reguladoras).

Objetivos y metas alcanzadas

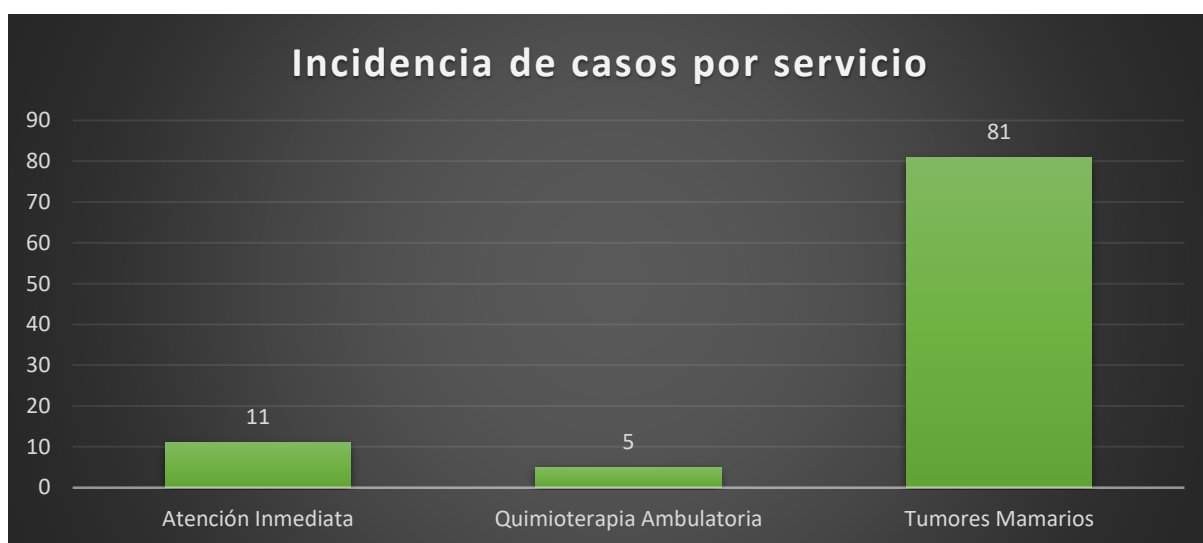
Durante mi estancia en el centro institucional de farmacovigilancia del INCa reporte sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM), obteniendo un total de 102 casos recolectados en el servicio de Atención Inmediata del INCa que fueron registrados en PPROVigi, de los cuales se identificó a Ciclofosfamida como medicamento sospechoso en 11 casos de SRAM.

Se aprendió a llenar de forma correcta el formato interno de Sospechas de reacciones adversas a medicamentos y usar de forma correcta la plataforma PPROVigi, la cual requiere de capacitación para aprender a usarla correctamente.

Se logró la revisión de 219 casos de sospechas de reacción adversas a medicamentos de otros miembros del equipo del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFv), de los 219 casos revisados se corrigió un total de 91 casos.

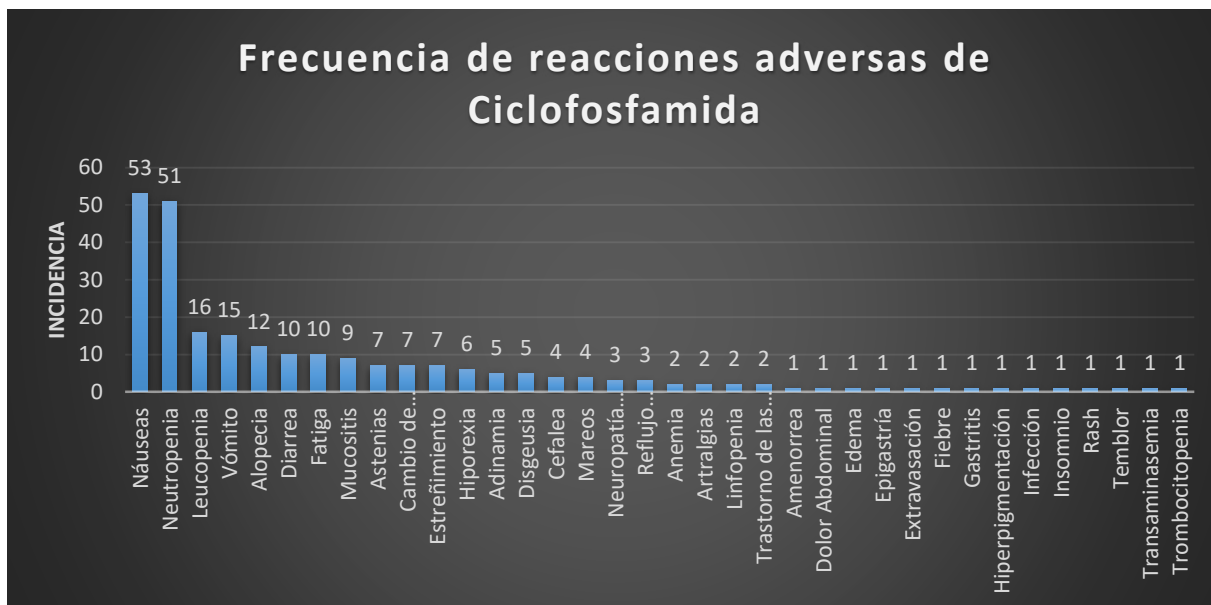
Asistir a la sala de espera y a consulta en el servicio de Atención Inmediata me enseñó la forma correcta de dirigirme a los pacientes, generando siempre un ambiente de confianza y respeto hacia el paciente, para que se sienta cómodo y tenga la confianza de contarnos sobre su salud, por lo cual lo considero un logro conseguido.

Resultados y discusión



Gráfica 1. Incidencia de casos reportados por servicio

En el periodo comprendido entre el 29 de enero del 2018 y el 30 de julio el 2018 se obtuvieron un total 97 casos de sospechas de reacciones adversas donde el medicamento sospechoso fue Ciclofosfamida, el servicio que presento mayor incidencia de casos fue el de Tumores Mamarios con un total de 81 casos, seguido del servicio de Atención Inmediata con 11 casos y por ultimo Quimioterapia Ambulatoria con solo 5 casos, como se puede apreciar en la gráfica 1.



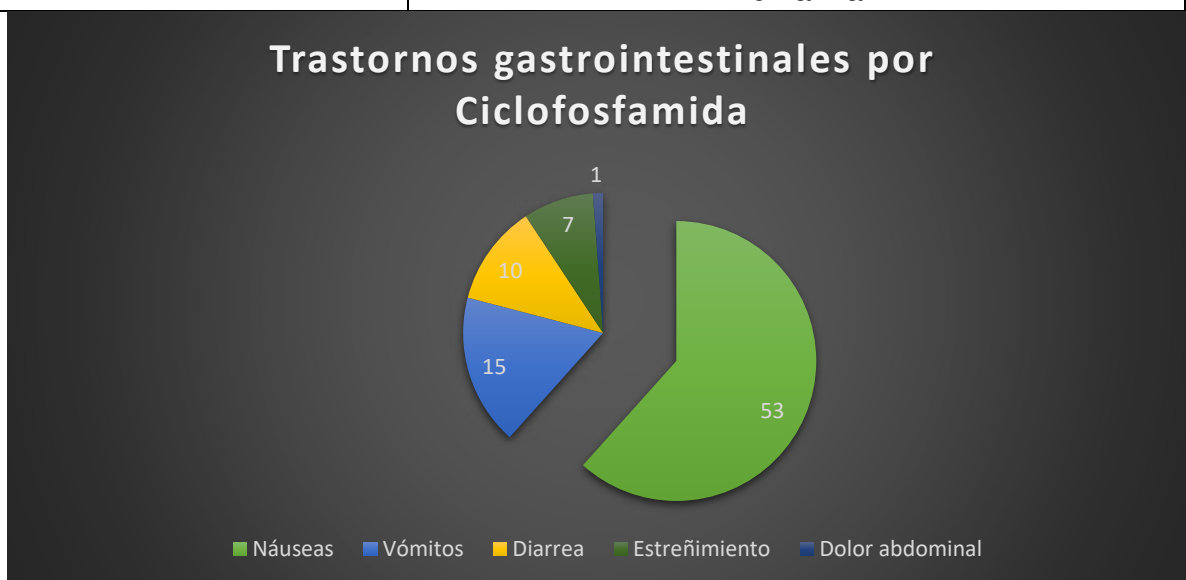
Gráfica 2. Frecuencia de reacciones adversas de Ciclofosfamida

Se obtuvieron un total de 249 reacciones adversas provocadas por Ciclofosfamida, las reacciones que se reportaron con más incidencia en pacientes bajo tratamiento con Ciclofosfamida fueron trastornos del tipo gastrointestinal (grafica 3), náuseas con un total de 53 reacciones, seguida de Trastornos de la sangre y del sistema linfático como fueron neutropenia y leucopenia con 51 y 16 reacciones reportadas respectivamente, como se puede ver en la gráfica 3. En menor frecuencia encontramos vómito, alopecia, diarrea y fatiga.

Tabla 1. Clasificación de reacciones de Ciclofosfamida por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción
Infecciones e infestaciones	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia
	Leucopenia
	Trombocitopenia
	Linfopenia
	Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica
	Mareo
	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
	Vómitos
	Diarrea
	Estreñimiento

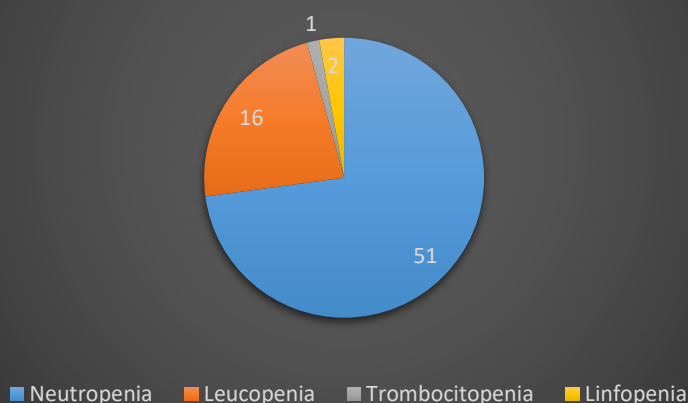
	Dolor abdominal
	Inflamación mucosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia
	Cambio de coloración de las uñas
	Trastorno de las uñas
	Hiperpigmentación
	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre
	Astenia
	Cefalea
	Fatiga
	Adinamia



Gráfica 3 Trastornos gastrointestinales causados por Ciclofosfamida

De las 249 reacciones que fueron reportadas, que se muestran en la gráfica 2, la que se presentó con mayor frecuencia fue náuseas con 53 reacciones, de acuerdo con la literatura es de las reacciones que se presentan con mayor frecuencia.¹³ este se encuentra en la clasificación de Trastornos gastrointestinales que además incluye vómito, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal (ver grafica 3).

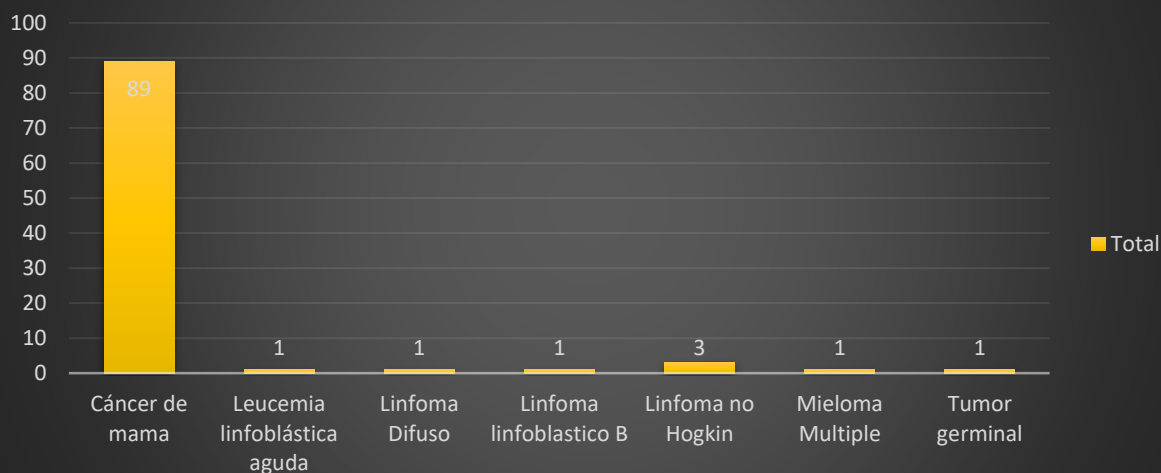
Trastornos de la sangre y el sistema linfático ocasionados por Ciclofosfamida



Gráfica 4. Trastornos de la sangre y el sistema linfático ocasionados por Ciclofosfamida

Los trastornos de la sangre y el sistema linfático continúan en la lista de más frecuentes con reacciones como neutropenia, leucopenia, la literatura nos indica que ambas son muy frecuentes en pacientes con tratamiento con Ciclofosfamida.¹⁵ Esto se debe a que desafortunadamente, la quimioterapia no reconoce la diferencia entre las células cancerosas y las células normales, destruirá a cada célula que se divida.⁴

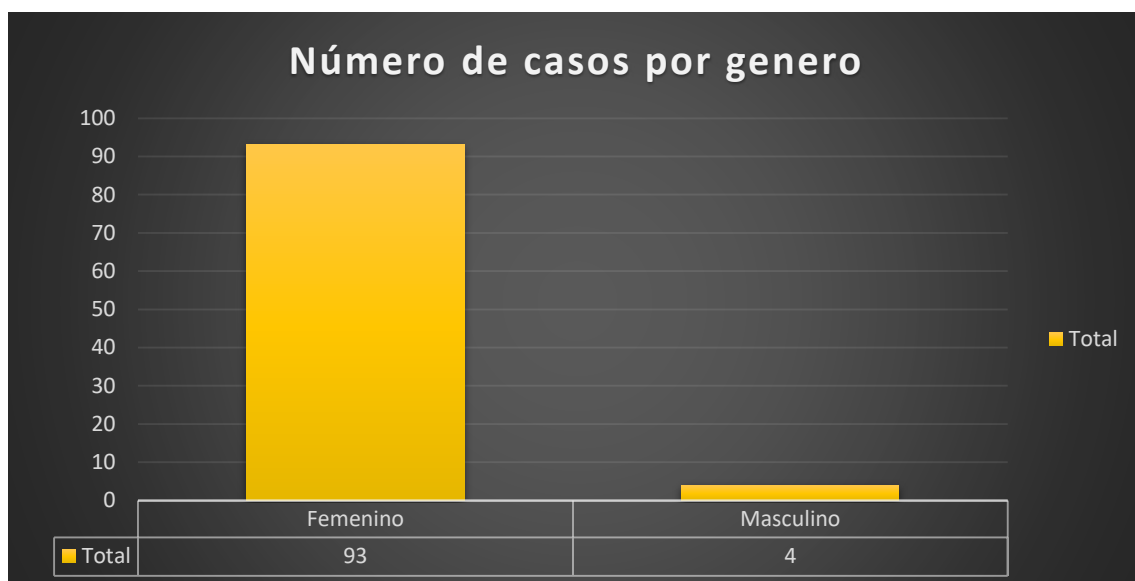
Frecuencia de casos por diagnóstico



Gráfica 5. Frecuencia de casos por diagnóstico del paciente

De los 97 casos reportados por Ciclofosfamida 89 fueron de pacientes con diagnóstico de cáncer de mamá (ver grafica 5), esto debido a que Ciclofosfamida

es de los medicamentos más comunes usados para la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante para el tratamiento de cáncer de mama.¹⁶



Gráfica 6. Número de casos reportados por genero

El género femenino es el que más casos presenta por reacciones adversas a medicamentos con 93 casos en total (96% del total de casos), mientras que el género masculino solo tiene 4 casos en total reportados (4% del total de casos), ver grafica 6.

Recomendaciones y agradecimientos

En mi opinión personal, el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAn tiene una buena metodología, tiene procedimientos normalizados de operación para todas las actividades, además, también diagramas de flujo que nos guían de forma eficiente a la realización del trabajo, mi recomendación es que se pueda agilizar la verificación del caso por parte del analista de PPROVigi, quien a veces tarda más de una semana en revisar los casos.

Quiero agradecer al Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAn por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de farmacovigilancia, en un ambiente sano y de respeto, brindándome muchas herramientas que me servirán para la vida laboral.

Conclusión

Las reacciones adversas medicamentosas ocasionadas por Ciclofosfamida no pusieron en peligro la vida del paciente, pero si influyeron sobre sus actividades cotidianas, por lo tanto, es importante llevar mayor control sobre estas reacciones adversas para que no afecten de manera negativa las actividades cotidianas el paciente, así como su calidad de vida.

La toxicidad principal encontrada en pacientes bajo tratamiento con Ciclofosfamida fueron trastornos gastrointestinales (náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal), seguido de trastornos de la sangre y sistema linfático (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y linfopenia). En menor frecuencia encontramos trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema nervioso, trastornos del aparato reproductor y de la mama, trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Vo. Bo. de los asesores

Dra. Karina Sánchez Herrera
Número económico: 29037
Asesora interna

Dra. Mireya López Gamboa
Cédula profesional 7243226
Asesora externa

Bibliografía

1. DE LA GARZA, S., Jaime., JUÁREZ, S., Paula (2014). El cáncer. 1° ed. Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León. pp 17-18. Disponible en: http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf
2. Fundación para la Excelencia y Calidad de la Oncología, ECO (2014). Generalidades de oncología. Madrid, España. pp3. Disponible en [<https://www.fundacioneco.es/wpcontent/uploads/2014/04/1.Generalidades.pdf>]
3. Organización Mundial de la Salud, OMS (2017). Cáncer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
4. Chemocare.com. (2018). Cyclophosphamide - Chemocare. [en línea] Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cyclophosphamide.aspx>.
5. Medlineplus.gov. (2018). Ciclofosfamida: MedlinePlus medicinas. [en línea] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682080-es.html>
6. Ciclofosfamida (Cytosan). (2018). Disponible en: <https://www.rheumatology.org/l-Am-A/Patient-Caregiver/Tratamientos/Ciclofosfamida-Cytosan>
7. Ciclofosfamida: MedlinePlus medicinas. (2017). Recuperado de <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682080-es.html>
8. Aibar, S.; Celano, C.; Chambi, M.; Estrada, S.; Gandur N.; Gange, P.; Gonzalez, C.; Gonzalez, O.; Grance, G.; Junin, M.; Kohen, N.; Molina, J.; Nuñez, M.; Sáenz, M.; Troncoso, M & Vallejos, A. Manual de Enfermería oncológica, Instituto Nacional del Cáncer. Argentina: Instituto Nacional del Cáncer.
9. OMS | Control del cáncer - aplicación de los conocimientos - planificación. (2018). Recuperado de http://www.who.int/cancer/publications/cancer_control_planning/es/
10. Cáncer. (2018). Recuperado de <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
11. Diccionario de cáncer. (2017). Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/ciclofosfamida>
12. Ciclofosfamida. (2016). [PDF]. Recuperado de <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ciclofosfamida.pdf>
13. Estrada, L., Morales, M., Ríos, M., Estrada, M., & Rivera, D. (2018). La farmacovigilancia en México. Una necesidad imperante. Recuperado de <https://biblat.unam.mx/ca/revista/medicina-interna-de-mexico/articulo/la-farmacovigilancia-en-mexico-una-necesidad-imperante>
14. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de

2004. (2018). Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/>
15. Cima.aemps.es. (2018). FICHA TÉCNICA - Genoxal. [en línea] disponible en: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411_ft.pdf
16. Cancer.org. (2018). Quimioterapia para el cáncer de seno. [en línea] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/quimioterapia-para-el-cancer-de-seno.html>