Farmacovigilancia.
Reacciones adversas más frecuentes del medicamento paclitaxel en quimioterapia ambulatoria.

Proyecto genérico: Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB
Etapa: Estudios de campo, detección de problemas de dispensación

Alumna: Paola Jazmín Franco Juárez

Matrícula: 2133077202

Carrera: Química Farmacéutica Biológica

Lugar de realización:
-INCan (Instituto Nacional de Cancerología)
-Laboratorio 109-UIDIS, UAM-Xochimilco
Asesor interno: M en C Francisco López Naranjo
Asesor externo: Dra. Mireya López Gamboa. Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia

Fecha de inicio: 20 de Marzo 2018
Fecha de término: 20 de Septiembre 2018

CDMX Octubre 2019

Índice

Introducción 3
Reacción Adversa 3
Farmacovigilancia 4
Sistemas de farmacovigilancia 4
Notificación de Reacciones Adversas 4
Criterios para determinar el grado de información 5
Criterios para determinar la gravedad de un caso 6
Criterios para determinar la severidad del caso 6
Clasificación causal mediante el algoritmo de Naranjo 6
Cáncer 6
Paclitaxel 7
Mecanismo de acción 7
Reacciones adversas 8
Justificación 11
Objetivos 11
General 11
Particulares 11
Metodología 11
Calendario de actividades realizadas 12
Resultados y discusión 13
Conclusión 15
Bibliografía 16

Introducción

Reacción Adversa

La definición de reacción adversa medicamentosa (RAM) según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es "cualquier efecto perjudicial, no deseado, no intencional, de un medicamento que aparece con las dosis habitualmente utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos y terapéuticos. Esta definición excluye los fallos terapéuticos, la intoxicación intencional o accidental y el abuso de drogas.

Generalmente las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se definen como:

- Cualquier experiencia adversa asociada al uso de un fármaco, tanto si está o no relacionada con él.
- Cualquier efecto colateral, daño, toxicidad, reacción de hipersensibilidad o falla significativa de la acción farmacológica esperada.
- Toda respuesta a un medicamento que pueda causar daño.

La importancia de la detección de las reacciones adversas está en función, por una parte, de la frecuencia con que un fármaco o una familia de fármacos las producen y por otra parte, de la gravedad con la que afectan al paciente. (Pedro, 2004).

Cabe mencionar que existen RAMs que son esperadas, RAMs que no son esperadas y RAMs que son prevenibles.
Las RAMs esperadas son aquellas que están descritas en la documentación presentada para su registro sanitario
Las RAMs inesperadas son aquellas cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para prescribir del producto, ni en la documentación presentada para su registro sanitario. (NOM-220-2016).
Las RAMs prevenibles se deben al uso irracional de los medicamentos o a errores humanos, por consiguiente, son evitables. Entre las principales causas figura: diagnóstico erróneo, prescripción del medicamento equivocado o de una dosis errada del medicamento correcto. (Gross, 2016)

Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia (FV) se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos y vacunas; por lo tanto tiene aspectos multiprofesionales. Los integrantes del Sistema Nacional de Salud, son los profesionales de la salud, las instituciones o los establecimientos que realicen investigación en seres humanos, los titulares del registro sanitario o sus representantes legales, los distribuidores y los comercializadores de los medicamentos. (NOM-220-2016).

La farmacovigilancia es una tarea absolutamente necesaria e indispensable, ya que los ensayos clínicos en las Fases II y III no permiten detectar una serie de reacciones adversas que pueden producirse una vez que el medicamento está comercializado de manera general en población abierta y bajo circunstancias reales de uso. (Angélica, 2003)

Sistemas de farmacovigilancia

El principal objetivo de los Sistemas de farmacovigilancia es detectar las reacciones adversas a los medicamentos, para prevenir y corregir situaciones de riesgo en los pacientes.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una Reacción Adversa al medicamento, se encuentran: edad, desnutrición, malos hábitos, insuficiencia renal, estados fisiopatológicos, factores genéticos, antecedentes de reacciones adversas a los medicamentos. (Angélica, 2003)

Notificación de Reacciones Adversas

- Formato

Es una página impresa que recoge los datos mínimos necesarios para evaluar una sospecha de reacción adversa a un medicamento (RAMs). Este formato es emitido y distribuido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Los datos que se refieren al paciente son cuatro:
1.- Nombre
2.- Edad
3.- Género
4.- Peso

Los datos del medicamento son cinco:
1.- Dosis diaria
2.- Vía de administración
3.- Tiempo de exposición del paciente a un medicamento
4.- Nombre genérico y comercial
5.- Motivo de prescripción.

Acompañado a la descripción de la reacción adversa, se hace constar:
1.- Fecha de inicio y fecha de término de la reacción adversa.
2.- Desenlace. (Angélica, 2003)

Criterios para determinar el grado de información

- Grado 0: 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.
d) Datos del notificador.

- 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.
c) Fecha de término del tratamiento (día, mes y año).

- 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
i) Nombre de laboratorio fabricante.

- Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.(NOM-220).

Criterios para determinar la gravedad de un caso

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 medicamente importantes.

No Graves: A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificado en los numerales previos.(NOM-220).

Criterios para determinar la severidad del caso

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
- Severas. Interfiere con las actividades habituales. Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante. (NOM-220).

Clasificación causal mediante el algoritmo de Naranjo

-Probada. Puntaje > 9
-Probable. Puntaje 5-8.
-Posible. Puntaje 1-4.
-Dudosa. Puntaje <0

Cáncer

El cáncer parece ser una enfermedad tan antigua como lo es la vida de los organismos multicelulares en nuestro planeta. (Cortinas, 2013)
En el industrializado mundo moderno, donde el hambre y la peste son cosas ya del pasado, el cáncer se ha convertido en la más temida de todas las enfermedades. El cáncer tiene fama de ser frecuentemente un suceso progresivo y fatal, para el cual no ha sido descubierta aún ninguna solución. Cada tipo de

cáncer se origina como una alteración en una de nuestras células que le induce a multiplicarse, dando lugar a una población de células hijas que se reproducen de un modo desenfrenado. (Cairns, 1981)

Paclitaxel

El paclitaxel es un agente antitumoral que se emplea para el tratamiento de algunos tipos de cáncer debido a su capacidad de inhibir la multiplicación de las células tumorales. Identificado y extraído inicialmente a partir de la corteza del tejo (*Taxus brevifolia),* actualmente su uso está recomendado en el tratamiento del cáncer de mama y en combinación con otros compuestos (cisplatino), constituyen la quimioterapia de primera línea para el tratamiento del cáncer de ovario. (Jose J. Centelles, 2010)

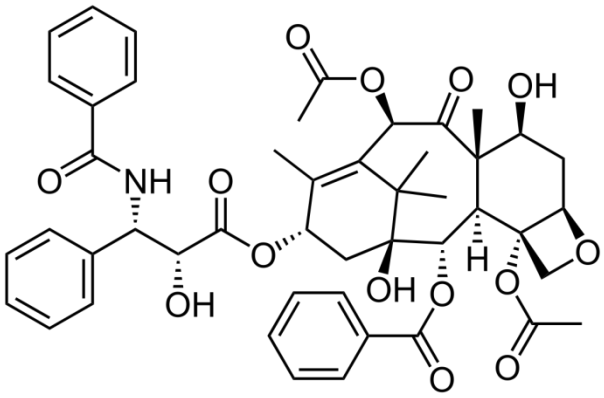


Figura 1 Estructura química del paclitaxel

Mecanismo de acción

El paclitaxel, debido a su actividad biológica, se clasifica dentro del grupo de los fármacos antimitóticos. (Jose J. Centelles, 2010)

Paclitaxel es un agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad provoca la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, paclitaxel induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis. (pharma, 2018).

Reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	Muy frecuente: infección (principalmente infecciones en el tracto urinario y en el tracto superior de las vías respiratorias incluyendo herpes simple, candidiasis oral, faringitis, rinitis), con casos reportados de desenlace mortal. Frecuente: síndrome gripal Poco frecuente: shock septicémico. Rara: Sepsis, neumonía, peritonitis.
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy frecuente: mielosupresión, neutropenia grave, anemia, trombocitopenia, leucopenia grave, hemorragia. Frecuente: neutropenia febril Poco frecuente: anemia grave Rara: neutropenia febril Muy rara: leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente: reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y rash). Poco frecuente: (retraso) hipersensibilidad, reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos, dolor de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión). Rara: reacciones anafilácticas. Muy rara: shock anafiláctico (incluida hipersensibilidad mortal).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Muy frecuente: anorexia. Poco frecuente: aumento de peso, pérdida de peso. Frecuencia no conocida: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente: neuropatía (principalmente: periférica), parestesia, somnolencia. Frecuente: depresión, neuropatía grave (principalmente periférica), nerviosismo, insomnio, pensamientos anormales, hipocinesia, marcha anormal, hipoestesia, alteración del gusto. Rara: neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal menor). Muy rara*: neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos de tipo grand mal, convulsiones, encefalopatías aguda, mareos, ataxia, dolor de cabeza
Trastornos oculares	Poco frecuente: sequedad de los ojos, ambliopia, defectos del campo visual. 11 de 20 Muy rara: alteraciones visuales y/o trastornos del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. Frecuencia no conocida: edema macular, fotopsia, flotadores vítreos.
Trastornos cardíacos	Frecuente: bradicardia, taquicardia, palpitaciones, sincope. Poco frecuente: insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular y síncope, cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo. Rara: insuficiencia cardiaca. Muy rara: fibrilación atrial, taquicardia supraventricular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy frecuente: diarrea,vómitos, náuseas, inflamación de las mucosas, estomatitis, dolor abdominal. Frecuente: sequedad de la boca, ulceración de la boca, melena,

	dispepsia. Rara: obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis aguda. Muy rara: trombosis mesentérica, colitis pseudomembranosa, colitis neutropénica, enterocolitis necrotizante, ascitis, esofagitis, estreñimiento.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente: alopecia. Frecuente: cambios de piel y uñas leves y transitorios, sequedad de la piel, acné. Poco frecuentes: cambios en la pigmentación de la uñas o decoloración de 1a matriz de la uña Rara: prurito, erupción, eritema. Muy rara*: síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes en tratamiento deben protegerse las manos y los pies del sol), foliculitis. Frecuencia no conocida: esclerodermía.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos	Muy frecuente: artralgia, mialgia. Frecuente: dolor de huesos, calambres en las piernas, miastenia, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: lupus sistémico eritematoso
Trastornos urinarios y renales	Frecuentes: disuria
Trastornos generales y del lugar de adminitrasción	Muy frecuentes: astenia, dolor, incluido edema periférico y en cara. Frecuente: reacciones leves en el lugar de la inyección (incluyendo edema localizado, dolor, eritema, induración, sensibilidad, decoloración de la piel o hinchazón, en ocasiones extravasación que puede causar celulitis, fibrosis de piel y necrosis de piel), dolor de pecho, escalofríos. Rara: pirexia, deshidratación, astenia, edema, malestar.

Tabla 1 En la tabla se puede observar las reacciones adversas que se derivan en diferentes partes del cuerpo. Tabla obtenida de (pharma, 2018)

Justificación

Las reacciones adversas debidas al uso de medicamentos pueden constituir un verdadero problema social, sanitario y económico, cabe mencionar que todos los medicamentos pueden generar RAMs, muchas ellas son conocidas y esperadas.
Por esta razón, las administraciones sanitarias disponen de mecanismos y sistemas administrativos para detectar, analizar y encontrar formas para prevenir o limitar estas mismas.
La Farmacovigilancia es la ciencia y el conjunto de actividades que tratan de la detección, valoración de los efectos adversos que puedan aparecer a lo largo de su utilización terapéutica habitual.(Márius, 2008)

Objetivos

General

•Identificar y notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento paclitaxel empleado en el área de Quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología.

Particulares

- Aplicar el protocolo de identificación de SRAM.
- Analizar las RAM más frecuentes del medicamento paclitaxel.

Metodología

Para la elaboración de este protocolo en el Instituto Nacional de Cancerología se inició con el correcto seguimiento de los PNO'S del Instituto de Farmacovigilancia para el llenado del "formato interno para recolección de información de sospecha de reacción adversa a medicamento".
La información recopilada es directamente proporcionada de los pacientes, familiares y médicos, una vez obtenida la información se acude a la base de datos del INCan la cual proporciona datos clínicos del paciente, los cuales finalmente ayudará a detectar si se trata de una reacción adversa.

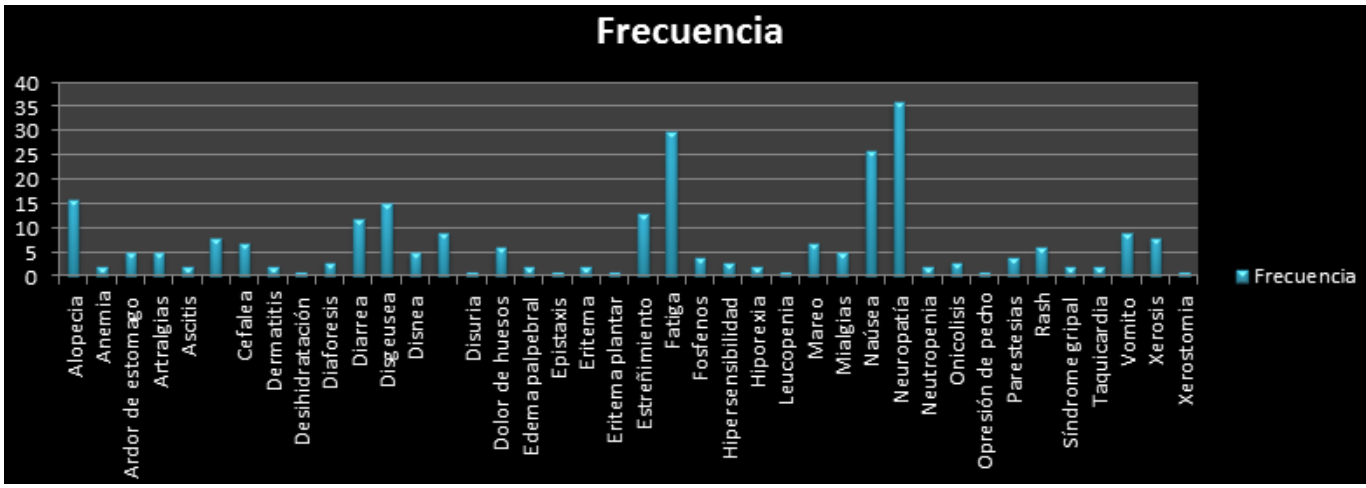
Calendario de actividades realizadas

Meses 2018	Actividades
Abril	• Detección de reacciones adversas en Quimioterapia Ambulatoria. • Llenado de formato SRAMS. • Captura de casos en PPROVigi. • Exposición con la Doctora.
Mayo	• Detección de reacciones adversas en Quimioterapia Ambulatoria. • Llenado de formato SRAMS. • Captura de casos en PPROVigi. • Exposición con la Doctora.
Junio	• Detección de reacciones adversas en Quimioterapia Ambulatoria. • Llenado de formato SRAMS. • Captura de casos en PPROVigi. • Exposición con la Doctora
Julio	• Detección de reacciones adversas en Quimioterapia Ambulatoria. • Llenado de formato SRAMS. • Captura de casos en PPROVigi.
Agosto	• Detección de reacciones adversas en Quimioterapia Ambulatoria. • Llenado de formato SRAMS. • Captura de casos en PPROVigi. • Exposición con la Doctora.
Septiembre	• Detección de reacciones adversas en Quimioterapia Ambulatoria. • Llenado de formato SRAMS. • Captura de casos en PPROVigi. • Exposición con la Doctora.

Resultados y discusión

Los resultados que a continuación se presentan fueron capturados de las entrevistas realizadas durante la estancia en el Instituto Nacional de Cancerología, durante este periodo se encontró en el área de quimioterapia ambulatoria a 95 pacientes en tratamiento con el medicamento paclitaxel, estos pacientes mediante las entrevistas dieron a conocer cuáles eran sus reacciones adversas después de la aplicación de su quimioterapia.

La información que se obtuvo cabe mencionar que fue de grado 3, ya que, se proporcionaba la denominación genérica, denominación distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento, datos importantes de la historia clínica para el caso, número de lote, nombre de laboratorio fabricante y el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

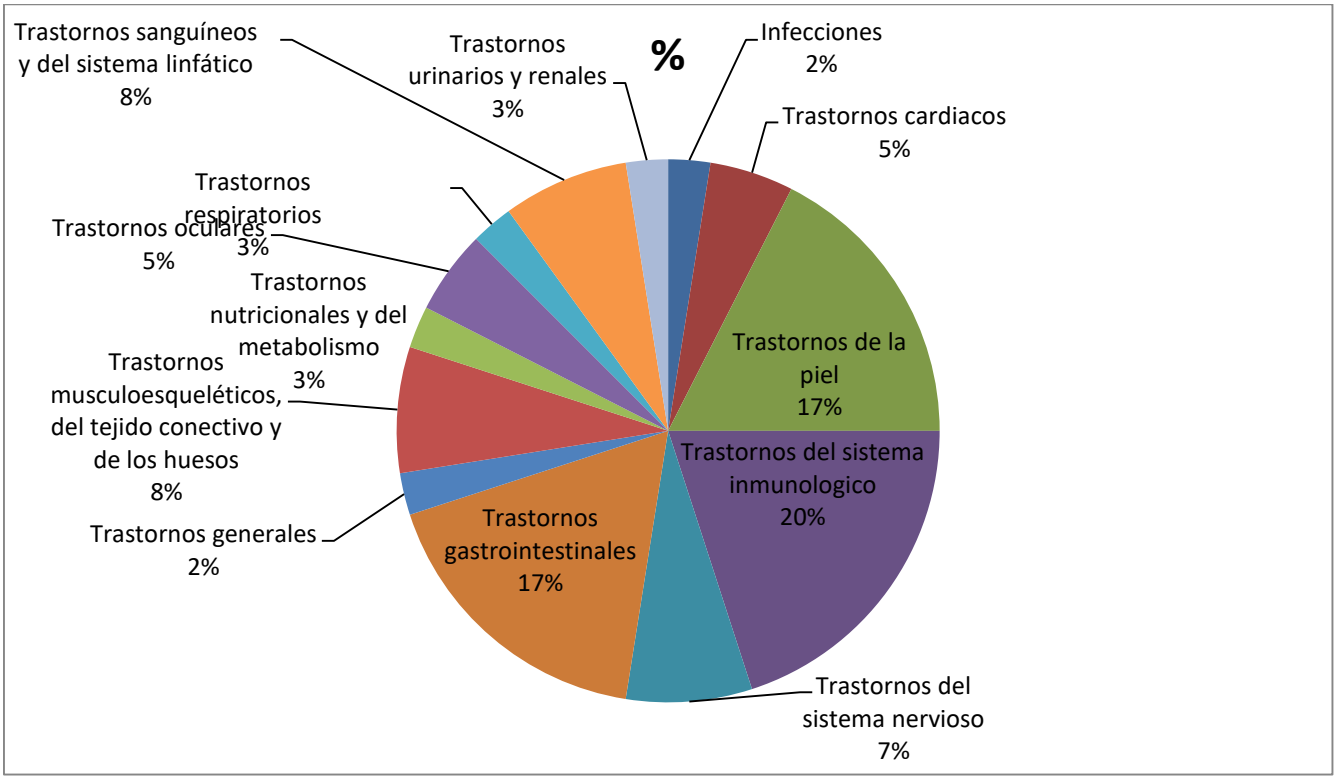


Gráfica 1. Representa la frecuencia de reacciones encontradas en el periodo de estudio

En la gráfica 1 se puede observar que fueron diversas reacciones las que presentan los pacientes en tratamiento con paclitaxel, se observa que son reacciones que ya se encuentran notificadas en la literatura, sin embargo, esto nos ayuda a verificar que las reacciones presentadas de una u otra manera son esperadas, cabe mencionar, que cada paciente cuenta con un sistema diferente, por lo tanto, no todos presentan las reacciones que se mencionan anteriormente.

Durante la revisión de estas reacciones no se encontró con alguna que no esté descrita en la literatura, lo cual quiere decir, que la farmacovigilancia que se está aplicando en estos medicamentos ha servido para que las fichas de seguridad, articulo u otro documento este actualizado, una aplicación de farmacovigilancia fue al observar que existen pacientes los cuales presentaron un cuadro de reacciones las cuales impedían realizar algunas de sus actividades, debido a esto se les cambiaba el medicamento y se observó que se tenía una mejora de estas reacciones.

De la infinidad de reacciones encontradas de acuerdo a la ficha de seguridad de paclitaxel en la gráfica 1 se puede confirmar que realmente la neuropatía es una de las reacciones más esperadas junto con nausea y fatiga.(pharma, 2018)



Gráfica 2 Se dividieron las reacciones adversas presentadas de acuerdo a las diferentes funciones del cuerpo.

En la gráfica 2, las reacciones fueron expuestas de acuerdo al daño que ocasiona el medicamento en cada parte del cuerpo humano. Dicha gráfica expresa que el sistema inmunológico, los trastornos gastrointestinales y trastornos de la piel, son las partes donde se localiza la mayor cifra de estas reacciones adversas. De acuerdo a la tabla 1 antes mencionada, se observa que existe una relación de los datos obtenidos a los ya descritos.

Conclusión

La Farmacovigilancia es una ciencia que no solo se desconoce por parte de los pacientes, sino, también los profesionales de la salud tienen carencia de la importancia y relevancia para los pacientes de esta ciencia. Esta escasez de información influye de una manera importante en que las reacciones adversas no se notifiquen de manera oportuna, ya que, los médicos y enfermeras piensan que los síntomas que presentan los pacientes son normales.

Para este trabajo fue muy importante que el QFB con orientación en farmacia social y hospitalaria tuviera la oportunidad de estar físicamente con el paciente, ya que, es el más indicado para describirnos su sintomatología y de esa información saber si se trata de una posible reacción adversa, otra ventaja de estar directamente con el paciente es que se le puede explicar la definición de farmacovigilancia y de esa manera nos proporcione la información requerida.

Bibliografía

Angélica, D. M. (2003). *Introducción a la Farmacovigilancia.* Ciudad de México .

Cairns, J. (1981). *Cancer: ciencia y sociedad .* Barcelona: Reverté .

Cortinas, C. (2013). *Cáncer: herencia y ambiente .* Ciudad de México : Fondo de cultura económica .

Gross, S. C. (2016). Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clinicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres". *Scielo*.

Jose J. Centelles, S. I. (2010). Paclitaxel: Descubrimiento, propiedades y uso clínico. *Ámbito farmacéutico* , 68-75.

Márius, D. H. (2008). *Farmacologia para fisioterapeutas .* Buenos Aires, Madrid: Panamericana .

Pedro, C. Z. (2004). *Atención Farmacéutica.* Perú: Fondo Editorial de la UNMSM.

Pelta Fernádez Romero, V. R. (1992). *Reacciones Adversas medicamento. Valoración clinica .* España : Diaz de Santos .

pharma, T. (Junio de 2018). *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios .* Recuperado el 04 de Diciembre de 2018, de Agencia española de medicamentos y productos sanitarios : https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66997/66997_ft.pdf

Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2015, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Vo. Bo. de los asesores

M en C Francisco López Naranjo
Asesor interno

Dra. Mireya López Gamboa
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia