



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Ana Itzel Cordova Martínez	
Matrícula : 2143023323	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Calle Galeana No.51, Cocotitlán Estado de México	
Teléfono : 5559820204	Celular : 5531309303
Correo Electrónico : itzel.cordova26@hotmail.com	CURP : COMA960226MMCRRN04

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :	Reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con Oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal del Instituto Nacional de Cancerología.						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Centro Institucional de Farmacovigilancia						
Dependencia :	Sistemas Biológicos						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	CDMX			Localidad :	Tlalpan		
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	5	2	2019		5	8	2019

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector:	3.- Público	Tipo:	1.- Externo
Orientación:	9.- Seguridad y Bienestar Social		

FIRMAS

Francisco Palacios E.
Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa 36434

Mireya López Gamboa
Dra. Mireya López Gamboa 7243226

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Ana Itzel Cordova Martínez
Alumno
Nombre, firma

Angélica Gutiérrez Nava
Dra. Angélica Gutiérrez Nava
Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México, a 23 de septiembre del 2020
INCan/SEM/0542/2020

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora en Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
Plantel Xochimilco

Por medio de la presente, se hace entrega Carta de Terminación de Servicio Social, a la **C. Ana Itzel Córdova Martínez** de la Licenciatura **Química Farmacéutica Biológica**, con **Matrícula: 2143023323**, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Xochimilco.

La alumna **Córdova Martínez**, realizó los trámites de Servicio Social en una Dependencia del Instituto Nacional de Cancerología, distinta a la Dirección de Docencia, Subdirección de Educación Médica y Departamento de Posgrado y Educación Médica Continua. Razón por la cual no contábamos con los antecedentes académicos de la interesada. Posterior al traspaso de dicha documentación por parte del Departamento de Capacitación, dependiente de la Subdirección de Recursos Humanos y contando con el respaldo al mismo, se entrega la presente Carta de Término del Servicio Social a los quince días del mes de septiembre del año 2020.

Sin otro particular de momento, quedo de usted.

Atentamente



Dr. Rafael Vázquez Romo
Subdirector de Educación Médica.

C.c.p

Dr. Eduardo E. Cervera Ceballos- Director de Docencia- *Instituto Nacional de Cancerología.*
Dr. Jorge Óscar García Méndez-Jefe del Departamento de Educación Médica Continua. -*Instituto nacional de Cancerología.*
C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz -Coordinadora Divisional de Servicio Social- *Universidad Autónoma Metropolitana.*





Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

CDMX, a 7 de noviembre de 2020

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias
Biológicas y de la Salud

PRESENTE

Se extiende la presente para informar que la C. Ana Itzel Córdova Martínez, con número de matrícula 2143023323, alumna de la Carrera de Químico Farmacéutico Biológica; realizó su Servicio Social bajo la dirección de la Dra. Mireya López Gamboa (asesora externa) y el Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa (asesor interno), del 5 de febrero al 5 de agosto de 2019, cumpliendo con 480 horas.

Sin más por el momento, quedamos a sus órdenes.

ATENTAMENTE

Dra. Mireya López Gamboa
7243226

Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa
Número económico 36434



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

NOMBRE DEL PROYECTO ESPECÍFICO:

“Reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con Oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal del Instituto Nacional de Cancerología.”

NOMBRE DEL PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:

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

Alumno: Ana Itzel Córdova Martínez

Matrícula: 2143023323

Asesor Interno: Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa

Asesor Externo: Dra. Mireya López Gamboa

LUGAR DE REALIZACIÓN: Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología.

Fecha de inicio: 5 de febrero 2019

Fecha de término: 5 de agosto 2019

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 Patogénesis.....	5
2.2 Epidemiología.....	5
2.3 Tratamiento.....	6
2.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	6
2.3.1.1 Farmacocinética.....	6
2.3.1.2 Farmacodinamia.....	7
2.3.2 Uso de oxaliplatino en poblaciones especiales.....	8
2.3.3 Contraindicaciones.....	8
2.3.4 Reacciones adversas.....	8
2.4 Farmacovigilancia.....	10
2.4.1 Calidad de información para notificar un caso.....	11
2.4.2 Criterios para determinar la gravedad de un caso.....	11
2.4.3 Criterios para determinar la severidad de un caso.....	12
2.4.4 Criterios para valorar la causalidad.....	12
3. JUSTIFICACIÓN.....	13
4. OBJETIVOS.....	13
4.1 General.....	13
4.2 Particulares.....	14
5. METODOLOGÍA.....	14
5.1 Recolección de información.....	14
5.2 Evaluación de la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones adversas.....	14
5.3 Elaboración de gráficos.....	15
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
6.1 Evaluación de la severidad.....	16
6.2 Evaluación de la gravedad.....	17
6.3 Evaluación de la causalidad.....	17
7. CONCLUSIONES.....	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el cuarto lugar a nivel mundial de incidencia con un 19.7% y una mortalidad del 8.9%; el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama (incidencia 46.3%, mortalidad 13.0%), en segundo lugar el cáncer de próstata (incidencia 29.3%, mortalidad 7.6%) y el tercer lugar el cáncer de pulmón (incidencia 22.5%, mortalidad 18.6%).¹ El tratamiento de elección para el CCR es el oxaliplatino, el cual ha demostrado toxicidad en líneas celulares resistentes al cisplatino; se ha observado que carece de nefrotoxicidad (característico de cisplatino), así como la producción de mielosupresión en un grado inferior al producido por el carboplatino.² Sin embargo, el principal efecto limitante para su administración en pacientes es la neurotoxicidad periférica. De acuerdo a un estudio realizado en un total de 64 pacientes con CCR y en tratamiento con oxaliplatino, se observó que el grupo de pacientes que recibió una dosis acumulada media de 830 ± 244.5 mg/m² (n=42), 65.6% presentaron neurotoxicidad, el otro grupo de pacientes recibió una dosis menor (524.4 ± 291.5 mg/m²) y no presentó dicha reacción. De acuerdo con este estudio, se determinó que los pacientes que recibieron una dosis mayor a 400 mg/m² presentaron neurotoxicidad.³ El conjunto de oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) [FOLFOX], ha demostrado una tasa de respuesta del 30% a 50%,⁴ siendo un tratamiento de primera línea para este tipo de cáncer. En otro estudio realizado con 26 pacientes, se determinó que el 51% de ellos presentaron neuropatía y toxicidad hematológica grado 1, el 27% presentó el grado 2 de toxicidad neurológica y reacciones de hipersensibilidad y el otro 14% presentó toxicidad neurológica y hematológica grado 3.⁵ Otro tratamiento que es utilizado para el CCR es la capecitabina, que una vez en el cuerpo se metaboliza a 5-FU. Se comparó en un estudio clínico con el esquema FOLFOX en donde se concluyó que es un tratamiento equivalente, ya que se obtuvo un valor de supervivencia general (SG) para capecitabina de 468 días contra 478 días para FOLFOX.⁶ La quimioterapia con irinotecán ha demostrado una tasa de respuesta del 17-25%, es equiparable a las obtenidas para el 5-FU; es utilizado en primera y segunda línea de tratamiento para el CCR.⁷

El uso de estas quimioterapias puede provocar diversas reacciones que incluyen, vómito, diarrea, caída del pelo, hematotoxicidad, neuropatía, mucositis, fatiga, entre otras. La intensidad de las reacciones se verá reflejada en la severidad, gravedad y causalidad que estas provoquen en el paciente. De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 la cual menciona que el uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo⁸, por lo tanto, dependiendo de la reacción que se presente el médico puede tomar la decisión de suspender la administración del medicamento temporalmente o definitivamente.

La seguridad de los medicamentos no era un tema que les preocupara a los profesionales de la salud, ya que solamente evaluaban su actividad terapéutica ignorando las reacciones que causaba en los pacientes las cuales podían llegar a dejar secuelas y hasta provocar su muerte. Un hecho histórico que marcó a todo el mundo fue el uso de la talidomida, la cual es conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, y utilizada como antiemético durante el primer trimestre del embarazo, la cual a finales de los 50 y principios de los 60 fue causa del nacimiento de más de 12 000 niños con focomelia en Europa⁹, cuatro años después fue retirada del mercado. Este suceso fue motivo para que todo el mundo empezara a crear una línea de vigilancia la cual evaluara

la seguridad del medicamento y, por supuesto, la del paciente más allá del beneficio para el cual era creado. El 1964, Reino Unido lanzó un programa de sistema de monitorización de seguridad del medicamento, el cual recibió el nombre de "Sistema de la tarjeta amarilla". En 1968, la OMS lanzó programas internacionales con el mismo objetivo, reportar la seguridad respecto a las reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos, esto con la idea de proteger primero al paciente y no poner en riesgo su vida, evaluando el beneficio/riesgo.¹⁰ Ese mismo año, la OMS propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia internacional (centro de monitoreo de Uppsala o UMC).¹¹

Desde 1989, México empezó a fomentar y aplicar la farmacovigilancia, la cual inicio con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (SRAM), en la cual participaron grandes laboratorios y la Secretaria de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud la que actualmente se conoce como Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Con el paso de los años y con la creación de nuevos medicamentos, se fueron realizando campañas de divulgación para reforzar y mejorar los reportes realizados por los profesionales de la salud y por los mismos pacientes, así como dar a conocer esta actividad de reportar las reacciones que se presentaran durante o después de la administración de algún medicamento. En 2001 COFEPRIS se dio a la tarea de crear el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) el cual es el encargado de monitorear la seguridad de todos los medicamentos a través de los reportes.¹²

Uno de los objetivos más importantes de la farmacovigilancia es la identificación de reacciones adversas relacionadas con el uso de medicamentos.¹¹ La NOM-220-SSA1-2016 define a la farmacovigilancia como una actividad relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas.⁸ Por otro lado, la OMS define a la farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.¹³

La farmacovigilancia es una herramienta útil para detectar, evaluar y evitar daños en pacientes quienes reciben quimioterapias o algún otro tratamiento, ya que la gran mayoría ellas, si no es que todas, provocan reacciones adversas a los pacientes, las cuales pueden ser esperadas, pero algunas de ellas (las más graves) no deseadas, por ello la importancia de aplicar esta actividad en las unidades de salud.

En este trabajo, se reporta la incidencia de las reacciones adversas presentadas en pacientes diagnosticados con CCR, los cuales están en tratamiento con oxaliplatino, todo esto con ayuda de la plataforma PPROVIGI y con apego a los criterios de la NOM-220-SSA1-2016.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Patogénesis del CCR

El término cáncer se les da a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos. Las células de cáncer también se pueden diseminar hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático.¹⁴

Una célula cancerosa es aquella que crece de manera incontrolable y que logra una "inmortalidad", estas células generalmente se forman después de una serie de mutaciones, dichas mutaciones pueden ser heredadas o bien por carcinógenos (sustancias que causan cáncer) en nuestro entorno.¹⁵

La clasificación de adenocarcinoma define a un tumor maligno (cáncer) que se desarrolla en las células de la mucosa glandular (estómago, colon, bronquios, etc.) o una glándula (próstata, ovario, mama, etc).¹⁶ El carcinoma es un cáncer que empieza en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos. El sarcoma es un cáncer que empieza en el hueso, el cartílago, la grasa, el músculo, los vasos sanguíneos u otro tejido conjuntivo o de sostén. La leucemia es un cáncer que comienza en un tejido donde se forman las células sanguíneas, como la médula ósea, y hace que se produzca un gran número de células sanguíneas anormales y que estas entren en la sangre. El linfoma y el mieloma múltiple son cánceres que empiezan en las células del sistema inmunitario. Los cánceres del sistema nervioso central empiezan en los tejidos del cerebro y la médula espinal. También se llama neoplasia maligna.¹⁴

El CCR se desarrolla a partir de un pólipo adenomatoso o adenoma que con el tiempo se convierten en un adenocarcinoma. Un pólipo es una tumoración o protuberancia circunscrita visible macroscópicamente que se desarrolla en la superficie de la mucosa del colon.¹⁷ El CCR aparece por una serie de mutaciones acumuladas en genes específicos: genes supresores tumorales, oncogenes y genes reparadores del ADN.¹⁸

Los genes supresores tumorales son aquellos que normalmente suprimen y regulan el crecimiento celular.¹⁸ Habitualmente están implicados en el control del desarrollo de varias clases de tumores.

Los oncogenes estimulan el crecimiento celular. Cuando mutan, la célula crece fuera de control, lo que puede desarrollarse a un cáncer. La mutación de una sola copia de oncogén es suficiente para que ocurra este cambio.¹⁸

La función de los *genes reparadores del ADN* es arreglar las mutaciones que ocurren durante la división celular o bien de una consecuencia de eventos que dañan el ADN. Cuando los genes reparadores del ADN actúan de manera inadecuada persisten mutaciones que conducen a la progresión del cáncer.¹⁸

2.2 Epidemiología del CCR

De acuerdo a la OMS y la IARC, el CCR ocupa el cuarto lugar en el mundo de incidencia del cáncer con un 19.7% y una mortalidad del 8.9%; el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama (incidencia 46.3%, mortalidad 13.0%), en segundo, el cáncer de próstata (incidencia 29.3%, mortalidad 7.6%) y el tercero lo ocupa el cáncer de pulmón (incidencia 22.5%, mortalidad 18.6%).¹

Los países que presentan una tasa de mayor incidencia de CCR son: Canadá, Uruguay, y Barbados, mientras que los países de América Central presentan una tasa menor de incidencia.¹⁹ De acuerdo con el Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS), en México

cada año se detectan cerca de 15 mil casos de CCR, de los cuales 9 de cada 10 pacientes que llegan a tratarse de manera oportuna logran curarse y se estima que 6,500 personas mueren en México por esta enfermedad.²⁰

La población donde se presentan con mayor incidencia este tipo de cáncer es en adultos mayores, entre los 65 y 75 años de edad.²⁰ Sólo el 3% del CCR ocurre en personas menores de 40 años.¹⁸

2.3 Tratamiento

De acuerdo con la literatura, uno de los tratamientos más eficaces y utilizados para el CCR es el uso de oxaliplatino, el cual es empleado como primera y segunda línea en pacientes con esta enfermedad.

La quimioterapia con oxaliplatino ha demostrado actividad tóxica en líneas celulares de cáncer resistentes al cisplatino; la principal reacción adversa y limitante que se presenta tras la administración de esta quimioterapia es la neurotoxicidad periférica, la cual es dependiente de la dosis que se administre. Se ha demostrado que esta reacción aparece en aquellos pacientes que reciben una dosis acumulada media de 830 ± 244.5 mg/m² la cual es casi siempre reversible.³ El oxaliplatino no es nefrotóxico, es poco ototóxico y mielotóxico.

La quimioterapia FOLFOX (combinación de oxaliplatino con 5-FU y AF), ha demostrado una mejor respuesta frente al tratamiento de 5-FU/AF. En un estudio realizado a 2,246 pacientes con CCR en estadio II y III en el cual un grupo recibió 12 sesiones de quimioterapia con FOLFOX y el otro grupo 5-FU/AF, se demostró una mejor respuesta en el tratamiento con oxaliplatino que sin este, ya que la tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) a cinco años fue de 73.3% para los pacientes que recibieron FOLFOX y el 67.4% para los que recibieron solo 5FU/AF. La tasa correspondiente a la supervivencia global (SO) para pacientes con CCR en estadio III fueron del 72.9% para FOLFOX y del 68.7% para 5FU/AF. El beneficio clínico de FOLFOX tuvo una importancia estadísticamente importante sobre 5FU/AF en términos de SO y DFS, demostrando que el uso de oxaliplatino tiene una mejor respuesta en el tratamiento para el CCR.²¹

2.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

2.3.1.1 Farmacocinética

Absorción y distribución

La farmacocinética del platino, que representa una mezcla de todos los compuestos, libres, activos e inactivos; después de una infusión de 2 horas de oxaliplatino a dosis de 130 mg/m² cada 3 semanas por 1-5 ciclos, y oxaliplatino a dosis de 85 mg/m² cada 2 semanas por 1-3 ciclos,²² es la que se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del platino tras la administración de dosis múltiples de oxaliplatino de 85 mg/m² cada dos semanas o de 130 mg/m² cada tres semanas.¹⁶

Dosis	C _{máx} µg/ml	AUC ₀₋₄₈ µg·h/ml	ABC µg·h/ml	t _{1/2αh}	t _{1/2βh}	t _{1/2γh}	V _{st} l	Cl l/h
85 mg/m ²								
Media	0,814	4,19	4,68	0,43	16,8	391	440	17,4
DT	0,193	0,647	1,40	0,35	5,74	406	199	6,35
130 mg/m ²								
Media	1,21	8,20	11,9	0,28	16,3	273	582	10,1
DT	0,10	2,40	4,60	0,06	2,90	19,0	261	3,07

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% de oxaliplatino administrado está presente en la circulación sistémica, y el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina a través de la orina.²³

Biotransformación

El oxaliplatino sufre una biotransformación extensa en los pacientes, y no se ha detectado fármaco intacto en el ultrafiltrado plasmático al final de una infusión de 2 horas. Varios productos de biotransformación citotóxica, incluyendo los compuestos monocloro, dicloro y dihidro-1,2-diaminociclohexano (DACH), se han identificado en la circulación sistémica, junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.²²

Eliminación

El oxaliplatino se elimina principalmente a través de la orina, dentro de las primeras 48 horas tras la administración. Al día cinco, aproximadamente el 54% de la dosis total se recuperó en la orina, y menos del 3 % en las heces.

2.3.1.2 Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El oxaliplatino es un principio activo antineoplásico que pertenece a una clase nueva de compuestos de platino, en los que el átomo forma un complejo con 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato. Es un enantiómero único, (SP-4-2)-[(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanodioato(2-)-kO¹, kO²] platino.²³

El oxaliplatino muestra un amplio espectro de actividad citotóxica *in vitro* y de actividad antitumoral *in vivo* en una diversidad de sistemas de modelos tumorales, como los modelos de CCR en humanos. También muestra actividad *in vitro* e *in vivo* en distintos modelos resistentes al cisplatino. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-FU *in vitro* e *in vivo*.²³

Los estudios realizados sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino, aunque todavía no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados que resultan de la biotransformación del oxaliplatino interactúan con el ADN y forman puentes intra e intercatenarios que provocan la interrupción de la síntesis de ADN y, como consecuencia de ello, la actividad citotóxica y antitumoral.²³

2.3.2 Uso de oxaliplatino en poblaciones especiales

- ✚ **Insuficiencia renal:** El oxaliplatino no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave.
- ✚ **Pacientes pediátricos:** El oxaliplatino no está indicado de forma específica en niños. No se ha establecido la eficacia del tratamiento como monoterapia sobre poblaciones pediátricas.²³
- ✚ **Población de edad avanzada:** No se ha observado ningún incremento en la toxicidad grave cuando oxaliplatino es utilizado como monoterapia o en combinación con 5-FU/AF en pacientes mayores de 65 años.²³
- ✚ **Insuficiencia hepática:** Se incluyó que ha pacientes que padecían distintos grados de insuficiencia hepática, la frecuencia y la gravedad de las alteraciones hepatobiliares observadas parecieron estar relacionadas con la progresión de la enfermedad y no con el tratamiento de oxaliplatino.²³

2.3.3 Contraindicaciones

- No se debe administrar a pacientes que tengan antecedentes de hipersensibilidad conocida al oxaliplatino.
- A mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- A pacientes con mielosupresión previa al inicio del primer ciclo (cuenta de neutrófilos $< 2 \times 10^9/L$ y/o cuenta plaquetaria $< 100 \times 10^9/L$).
- A pacientes con neuropatía sensitiva y con disminución funcional previa al primer ciclo.
- A pacientes con función renal severamente disminuida (depuración de creatinina menor de 30 ml/min).

2.3.4 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, son aquellas respuestas no deseadas a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.⁸

Las reacciones más frecuentes que suelen presentarse tras la administración de oxaliplatino son de carácter digestivo como vómito, diarrea, náuseas y mucositis, hematológicos como neutropenia, trombocitopenia, y neurológicos como neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumulada.

De acuerdo a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), clasifica las frecuencias de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos realizados en el tratamiento de CCR que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección	Rinitis Infección de las vías respiratorias altas Sepsis Neutropenia+	Sepsis+		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	-Neutropenia febril		Trombocitopenia autoinmunitaria Anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunológico	Alergia/reacción alérgica++				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia Hipopotasemia Hipernatremia	Deshidratación Hipocalcemia	Acidosis metabólica		
Trastornos psiquiátricos		Depresión Insomnio	Nerviosismo		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica Alteración sensorial Disgeusia Cefalea	Mareo Neuritis motora Meningismo	Disartria Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible		
Trastornos oculares		Conjuntivitis Alteraciones visuales	Agudeza visual temporalmente reducida Alteraciones del campo visual Neuritis óptica Pérdida de visión pasajera, reversible tras la interrupción del tratamiento.		
Trastornos del oído y del laberinto			Ototoxicidad	Sordera	
Trastornos vasculares		Hemorragia Rubefacción Trombosis venosa profunda Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Epistaxis	Hipo Embolia pulmonar		Enfermedad pulmonar intersticial, en algunos casos mortal, Fibrosis pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Vómitos Estomatitis/mucositis Dolor abdominal Estreñimiento	Dispepsia Reflujo gastroesofágico Hemorragia gastrointestinal Rectorragia	Íleo Obstrucción intestinal	Colitis incluyendo diarrea producida por <i>Clostridium difficile</i> Pancreatitis	Esofagitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastornos cutáneos Alopecia	Exfoliación cutánea (p. ej. síndrome mano-pie) Erupción eritematosa Erupción Hiperhidrosis Alteraciones de las uñas			

Tabla 2. Continuación

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Artralgia Dolor óseo			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Frecuencia anormal de micción			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Fiebre+++ Astenia Dolor Reacción en la zona de inyección++++				
Exploraciones complementarias	Aumento de la concentración de las enzimas hepáticas Aumento de la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina Aumento de la concentración sanguínea de bilirrubina Aumento de la concentración sanguínea de la lactatodeshidrogenasa Aumento de peso (tratamiento en adyuvancia)	Aumento de la concentración sanguínea de creatinina Disminución de peso (tratamiento de metástasis)			

Donde:

+ Incluso desenlaces mortales.

++ Alergias y reacciones alérgicas muy frecuentes que se produjeron principalmente durante la perfusión, algunas de ellas mortales. Las reacciones alérgicas frecuentes incluyen erupción cutánea, en particular, urticaria, conjuntivitis y rinitis. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides frecuentes incluyen broncoespasmo, angioedema, hipotensión, sensación de dolor en el pecho y shock anafiláctico. También se han notificado casos de hipersensibilidad retardada al oxaliplatino después de haber transcurrido horas e incluso días después de la perfusión.¹⁷

+++ Fiebre muy frecuente, escalofríos (temblores), ya sea por una infección (acompañada o no de una neutropenia febril) o posiblemente debido a un mecanismo inmunológico.¹⁷

++++ Se han notificado reacciones en el lugar de inyección, lo que incluye dolor local, enrojecimiento, hinchazón y trombosis. La extravasación también puede provocar dolor e inflamación local que pueden ser graves y ocasionar complicaciones que incluyen necrosis, sobre todo cuando se perfunde oxaliplatino en una vena periférica.¹⁷

2.4 Farmacovigilancia

Para el estudio de este tipo de reacciones, se ocupa a la farmacovigilancia. Esta se define como a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.⁸

De acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Farmacovigilancia es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con la medicina.²⁴

La OMS define a la farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.²⁵

De acuerdo con la Guía de Orientación para las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia de la Industria y la Evaluación Farmacoepidemiológica de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la farmacovigilancia son todas las actividades científicas y de recopilación de datos relacionadas con la detección, evaluación y comprensión de eventos adversos.²⁶

Por lo tanto, la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos que realicen investigación en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos.⁸

Para poder notificar un caso a las autoridades competentes, en este caso a la entidad regulatoria que es COFEPRIS, se requiere de información del paciente, así como de la reacción del medicamento sospechoso, la cual de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 la clasifica de la siguiente manera:

2.4.1 Calidad de información para notificar un caso

Se define a la calidad de la información como la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación. Para su uso, se clasifican en distintos grados que implican:

- ✚ **Grado 0:** un paciente/consumidor identificable; al menos una reacción adversa o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; medicamento o vacuna sospechoso y datos del notificador.⁸
- ✚ **Grado 1:** Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: fechas de inicio de la reacción; fecha de inicio del tratamiento y fecha de término del tratamiento (día, mes y año).⁸
- ✚ **Grado 2:** Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: 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 y nombre de laboratorio fabricante.⁸
- ✚ **Grado 3.** Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.⁸

Una vez que se tiene la información necesaria para poder realizar un reporte de un posible caso de reacción adversa, se tiene que determinar la gravedad del caso, ya que no todas las reacciones se consideran como graves, a continuación, se presentan los criterios para poder identificar si un caso es grave o no es grave.

2.4.2 Criterios para determinar la gravedad de un caso

- ✚ **Graves (serias).** Es 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 por el profesional de la salud.

✚ **No Graves.** A las reacciones o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de *gravedad*, antes mencionados.⁸

Cuando un caso es clasificado como grave, debe informarse inmediatamente a la entidad regulatoria y si no se cuenta con la información requerida en el momento, se le debe dar seguimiento al caso hasta completar la calidad de información necesaria.

Al igual que se determina la gravedad de un caso, se debe de determinar la severidad de la reacción o reacciones, las cuales se clasifican con la intensidad en la que se presenta la manifestación clínica y son las que se describen a continuación:

2.4.3 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.⁸
- ✚ **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales del paciente sin amenazar directamente su vida. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.⁸
- ✚ **Severas.** Interfiere con las actividades habituales del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.⁸

Las reacciones adversas suelen presentarse durante o después de la administración de un medicamento o vacuna. Para poder identificar si la reacción es causada por el medicamento o vacuna, o se debe a otro factor como a la enfermedad misma, es necesario valorar la causalidad de acuerdo a los siguientes criterios:

2.4.4 Criterios para valorar de la causalidad

- ✚ **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.⁸
- ✚ **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 re-exposición para asignar esta definición.⁸

- ✚ 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.⁸
- ✚ 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.⁸
- ✚ 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.⁸
- ✚ 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.⁸

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a la reciente implementación de farmacovigilancia activa en los sectores de salud, los pacientes suelen tomar las reacciones que les causa los medicamentos como manifestaciones comunes y no como algo ajeno a las funciones normales del organismo, por lo tanto, no se lo notifican a su médico o al mismo laboratorio farmacéutico y no le dan la importancia necesaria que requiere. Este proyecto busca evaluar la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones que se presentan en la quimioterapia con oxaliplatino en pacientes con CCR, con el fin de notificar a la entidad regulatoria las manifestaciones que se presenten en este tratamiento durante un periodo de 6 meses. Esto mejoraría la información que ya tiene la entidad regulatoria de las reacciones adversas que causa esta quimioterapia y ayudaría a mantener un control sobre todas estas manifestaciones que lleguen a presentar los pacientes, de igual manera ayudaría a fomentar que los pacientes reporten todas las reacciones que lleguen a presentar durante su quimioterapia con oxaliplatino y que no las vean como algo común en su tratamiento si no como algo inusual en su organismo.

4. OBJETIVOS

4.1 General:

Evaluar la intensidad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal del INCan.

4.2 Particulares:

- Evaluar la severidad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino.
- Evaluar la gravedad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino.
- Evaluar la causalidad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino.

5. METODOLOGÍA

5.1 Recolección de información

Se realizaron entrevistas a 47 pacientes entre hombres y mujeres que acudieron a sus respectivas consultas en los servicios de gastroenterología, quimioterapia ambulatoria, atención inmediata (urgencias) y dermatología.

Los servicios a los cuales se acudió para recabar la información fueron seleccionados por la cantidad de pacientes con CCR que acudían a las consultas.

Para poder realizar las entrevistas y recabar la cantidad de información necesaria proporcionada por los pacientes, se utilizó el formato emitido por el Departamento de Farmacovigilancia del INCan. Este documento recaba la siguiente información: edad, género, tipo de cáncer, las reacciones que presentaron en su última quimioterapia, nombre comercial y genérico del medicamento sospechoso, así como el lote, fecha de caducidad, entre otras.

Para poder tener la calidad de información que se solicita en el formato de entrevista, se utilizó la base de datos INCANet, la cual fue proporcionada por el instituto como apoyo al trabajo de farmacovigilancia activa que se realizó del 05 de febrero al 05 de agosto del 2019.

5.2 Evaluación de la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones adversas

Cuando se terminó de llenar el formato de entrevista con la calidad y cantidad de información necesaria se procedió a determinar la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones con ayuda de la plataforma PPROVIGI y el algoritmo de Naranjo ²⁷ que se muestra en la tabla 3, el cual sirvió para evaluar la causa-efecto de las reacciones, entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento.

Tabla 3. Algoritmo de naranjo.

Pregunta	Si	No	No se sabe
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. ¿Mejóro 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. ¿Existe causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más 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			

De acuerdo con la Guía de Farmacovigilancia para el Desarrollo de Actividades de los Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV), de los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia (CICFV) y de las Unidades de Farmacovigilancia (UFV) del Sistema Nacional de Salud²⁷ el algoritmo de Naranjo clasifica cuatro categorías:

- 1) Definida: 9 o más puntos.
- 2) Probable: de 5 a 8 puntos.
- 3) Posible: de 1 a 4 puntos.
- 4) Dudosa: cero o menos puntos.

5.3 Elaboración de gráficos

Una vez determinada y valorada la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones que los pacientes con CCR en tratamiento con oxaliplatino presentaron, se procedió a construir gráficos con dichos resultados en el software Excel con apego a la NOM-220-SSA1-2016.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La recolección de los datos acerca de las reacciones adversas que presentaron los pacientes con CCR en tratamiento con oxaliplatino, fueron valoradas con el algoritmo de Naranjo y con la plataforma PPROVIGI para determinar la intensidad de las manifestaciones y con ello la evaluación y valoración de la severidad, gravedad y causalidad de estas.

6.1 Evaluación de la severidad

En un estudio realizado en pacientes con CCR que eran resistentes al tratamiento previo con fluoropirimidinas, se les administró oxaliplatino y se pudo observar que el 98% de los pacientes mostraron neuropatía periférica sensorial, de los cuales 28% fue grado 1, 39% grado 2, 23% grado 3 y 8% grado 4,²⁸. Lo anterior demuestra que la severidad evaluada se valoró como leve, ya que más del 50% de los pacientes que presentaron neuropatía periférica sensorial fue de grado 1 y 2, y de acuerdo a la escala National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 3 (NCI-CTC),²⁹ los primeros dos grados no interfieren con las actividades diarias y son fácilmente tolerados, mientras que los grados 3 y 4 interfieren con las actividades cotidianas y es necesario la suspensión del tratamiento. En el presente estudio, un total de 47 pacientes con CCR, y de acuerdo con los resultados arrojados por la plataforma PPROVIGI (tabla 4), las reacciones de 36 pacientes se valoraron como "leve" ya que presentaron signos y síntomas fácilmente tolerados y no necesitaron de tratamiento ni la suspensión de la quimioterapia; las reacciones de 10 personas fueron "moderadas" presentando interrupción en sus actividades cotidianas pero sin amenazar directamente su vida, requiriendo tratamiento farmacológico. La reacción de una persona fue "severa", ya que interfirió con sus actividades habituales, requirió tratamiento farmacológico y la suspensión de oxaliplatino. Como se ha mencionado el principal efecto limitante del oxaliplatino es la neurotoxicidad periférica la cual es dependiente de la dosis administrada.

Tabla 4. Evaluación de la severidad en las reacciones adversas que presentaron los pacientes en su tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.



6.2 Evaluación de la gravedad

Se ha demostrado en estudios previos, que la toxicidad del oxaliplatino se encuentra limitada por la dosis acumulada. Por lo tanto, el número de pacientes que presentan una reacción grave es mínima en comparación con las no graves. Sin embargo, los pacientes pueden llegar a presentar reacciones de hipersensibilidad, las cuales, de acuerdo con S. Cortijo, M. Jimenez y A. Herreros, son definidas como respuestas impredecibles y pueden ser causadas por el principio activo, por sus metabolitos o por el propio disolvente. Las reacciones se clasifican como: tipo 1- enrojecimiento transitorio, fiebre $<38^{\circ}\text{C}$; tipo 2- rash, urticaria, disnea, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$; Tipo 3- broncoespasmos sintomático, urticaria, edema, hipotensión; tipo 4- anafilaxis y la muerte.³⁰ De acuerdo con la valoración de gravedad que presentaron los 47 pacientes en sus reacciones adversas, se observó que cuatro pacientes presentaron reacciones valoradas como "graves", ya que pusieron en peligro su vida en el momento que se presentó la reacción y fue necesario su hospitalización. Por otro lado, las reacciones que presentaron 43 pacientes se evaluaron como "no graves", ya que los síntomas y signos fueron fácilmente tolerados y no presentaron ningún riesgo en su vida. En la tabla 5 se presenta los resultados de la evaluación y valoración de la gravedad.

Tabla 5. Evaluación de la gravedad en las reacciones adversas que presentaron los pacientes en su tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.

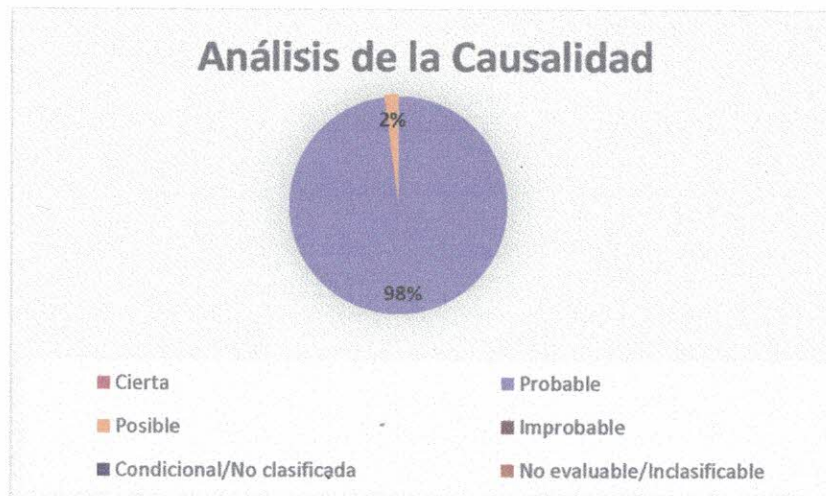


6.3 Evaluación de la Causalidad

De acuerdo con American Cancer Society, el CCR puede no causar síntomas enseguida, pero de ser así puede presentar los siguientes: diarrea, estreñimiento, sensación de ir al baño a evacuar aun después de haber tenido una, sangrado rectal o sangre roja brillante, sangre en las heces fecales, cólicos o dolor abdominal, debilidad, cansancio y pérdida de peso espontáneamente e inexplicablemente.³¹ Estas reacciones suelen aparecer antes de diagnosticar el cáncer y de empezar con un tratamiento. De acuerdo con la tabla 7, los pacientes presentaron estas reacciones durante su

quimioterapia y no antes de ella, sin embargo, las reacciones de un paciente fueron valoradas como “posible”, ya que los signos y síntomas tienen relación con la administración de la quimioterapia, pero también se le atribuye a la enfermedad misma. Por otro lado, las reacciones de 46 pacientes fueron evaluadas como “probables”, ya que la secuencia temporal de los síntomas y signos fueron razonables en relación con la administración de la quimioterapia con oxaliplatino y no con la enfermedad tal como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Evaluación de la causalidad en las reacciones adversas que presentaron los pacientes en su tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.



Las reacciones que los pacientes presentaron fueron evaluadas y valoradas, algunas de ellas eran ya esperadas como es el vómito, la caída del pelo, náuseas, diarrea, neuropatía, entre otras. Algunas reacciones se esperaba que no ocurrieran debido a la gravedad que podrían traer a la vida del paciente como es fiebre, anemia, neutropenia G4, prurito, entre otras. En la tabla 7 se muestran las reacciones y su incidencia que presentaron los 47 pacientes con CCR en tratamiento con oxaliplatino.

Tabla 7. Reacciones adversas que presentaron los 47 pacientes con CCR en tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.

Reacción adversa	Incidencia	Reacción adversa	Incidencia	Reacción adversa	Incidencia
Xerosis	1	Disestesia	5	Hiperpigmentación en la piel	3
Diarrea	10	Disgeusia	2	Dolor de Cabeza	2
Vómito	11	Náuseas	14	Singulto	1
Estreñimiento	4	Neutropenia G4	1	Dolor de espalda	5

Tabla 7. Continuación

Mucositis	3	Neutropenia G1	1	Hipersensibilidad tipo 2	4
Neuropatía	12	Fatiga	5	Fiebre <38°C	2
Hiporexia	3	Hiperpigmentación en las uñas	1	Pápulas foliculares	1
Dolor abdominal	1	Disuria	1	Anemia	1
Dermatosis	1	Síndrome pie-mano	1		

7. CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos obtenidos de la plataforma PPROVIGI y el algoritmo de Naranjo, se puede concluir que con los datos recolectados de las respectivas entrevistas se pudo evaluar la intensidad de las reacciones adversas, mostrando la severidad, gravedad y causalidad que estas representaban en la vida de los pacientes con CCR en tratamiento con oxaliplatino.

Se recomienda hacer hincapié de la importancia de reportar todas reacciones que los pacientes observen tras la administración de su quimioterapia, ya que para los profesionales de la salud tiene un gran significado saber dichas reacciones pues de esta manera podrán evaluarlas y reportarlas a la entidad regulatoria correspondiente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. *International Agency for Research on Cancer*. (2019). Consultado el 02 de agosto del 2019, página web de la WHO: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmhc=1&include_nmhc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=
2. Tordera, M., Ferriols, F. (2000). Eficacia y Tolerancia del oxaliplatino en el cáncer colorrectal avanzado. *Farmacia Hospitalaria*. 24(5):277-287. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-10018872>
3. Morey, P. et al. (2012) *Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial*. España. *Farm Hosp* 2012, 36(5):336-342. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-neurotoxicidad-asociada-oxaliplatino-practica-clinica-S1130634311002157>

4. Pérez, J. et al. (2012). *Management of Chemotherapy Extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines*. *Annals of Oncology* 2012, 23(7):167-173. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)47835-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)47835-6/pdf)
5. Garrido, M. et al. (2007). *Nuevas alternativas en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado. Treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus 5-fluorouracil/ leucovorin (FOLFOX-4 chemotherapy)*. Chile. *Rev Méd Chile*, 135(11): 1380-1387. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007001100003
6. PLM. *Xeloda Tabletas*. Consultado el 21 de febrero del 2020, página web del PLM: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/xeloda_tabletas/154/101/46906/210
7. Aranda, E. (2004). *Tratamiento de cáncer del colon estadios II, III y IV*. Córdoba. *Oncología*, 2004; 27(4):258-261. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/onco/v27n4/27onco01.pdf>
8. México. Norma Oficial Mexicana. (2019). *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*. México: DOF. Disponible en: dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
9. Sigala, C., Nelle, H., Halabe, J. (2001). *El resurgimiento de la Talidomida*. *Rev Fac Med UNAM*. Vol.44 No.5. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/revista/Un15-resur.htm>
10. Athié, J. (2015). *Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente*. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(2):71-74. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920115000139>
11. Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Buenas Practicas de Farmacovigilancia*. Washington, D. C: OPS 2011. Pag.78. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
12. Guardado, M. et al. (2017). *Farmacovigilancia en México*. *Revista Cubana de Farmacia*, 51(2). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204/134>
13. Organización Panamericana de la Salud. *Farmacovigilancia*. Consultado el 21 de Mayo del 2020, página web: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es
14. Instituto Nacional del Cáncer. *Diccionario de cáncer*. Consultado el 21 de febrero del 2020, página web: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?expand=C>
15. Fitness Life Style Health Club. *Tipos y características de las células cancerígenas*. Consultado el 15 de febrero del 2020, página Web: <https://fitnesslifestylehealthclub.com/salud/tipos-y-caracteristicas-de-las-celulas.html>
16. CCM. (2017). *Que es adenocarcinoma*. Consultado el 22 de febrero del 2020, página web: <https://salud.ccm.net/faq/7922-adenocarcinoma-sintomas>

17. *Cáncer colorrectal*. Consultado el 22 de febrero del 2020, página web: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/cancer_colorrectal.pdf
18. Galiano de Sánchez, M. T. (2005). *Cáncer colorrectal (CCR)*. *Rev. Colombiana de gastroenterología*, 20(1): 42-53. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a06.pdf>
19. PAHO. *Colorectal cáncer*. Consultado el 15 de febrero del 2020, página web: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es
20. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2019). *En México cada Año se Diagnostican Cerca de 15 mil Nuevos Casos de Personas con Cáncer de Colon*. Consultado el 6 de mayo, página web: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/070>
21. André, T. et al. (2009). *Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment In Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial*. *Journal Of Clinical Oncology*, 27(19): 3109-3116. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2008.20.6771>
22. PLM. (2019). *ZUNEXIL solución*. Consultado el 05 noviembre del 2019, página web del PLM: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zunexil_solucion/2679/101/54468/146
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018). *Ficha técnica oxaliplatino accord 5mg/ml concentrado para solución para perfusión efg*. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72386/FT_72386.html.
24. European Medicines Agency. (2020). *Pharmacovigilance: Overview*. Consultado el 15 de febrero del 2020, página web de la EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
25. World Health Organization. (2020). *Pharmacovigilance*. Consultado el 15 de febrero del 2020, página web de la WHO: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
26. Food and Drug Administration. (2020). *Guidance for Industry. Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment*. Consultado el 15 de febrero del 2020, página web: <https://www.fda.gov/media/71546/download>
27. Centro Nacional de Farmacovigilancia. (2017). *Guía de farmacovigilancia para el desarrollo de los centros institucionales de farmacovigilancia, de los centros institucionales coordinadores de farmacovigilancia y de las unidades de farmacovigilancia del sistema nacional de salud*. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Consultado el 21 de mayo del 2020, página web: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/285949/06_NOM-220_Gu_aClyCICVerFin_2017-11-27.pdf
28. Machover, D. et al. (1996). *Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines*. *Annals of Oncology*. 7(1):

95-98.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375341965458X>

29. Velasco, R., Bruna, J. (2010). *Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto*. Neurología. 25(2):116-131. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485310700360>
30. Cortijo, S., Jiménez, M., Herreros de Tejada, A. (2012). *Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos*. Farmacia Hospitalaria. 36(3):148-158. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-S1130634311001164>
31. American Cancer Society. (2018). *Colorectal Cancer Signs and Symptoms*. Consultado el 17 de mayo del 2020, página web: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>

Visto Bueno de los asesores:



Vo. Bo. Dr. Juan Francisco Palacios
Espinosa



Vo. Bo. Dra. Mireya López Gamboa



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

NOMBRE DEL PROYECTO ESPECÍFICO:

“Reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con Oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal del Instituto Nacional de Cancerología.”

NOMBRE DEL PROYECTO GENÉRICO CORRESPONDIENTE:

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

Alumno: Ana Itzel Córdova Martínez

Matrícula: 2143023323

Asesor Interno: Dr. Juan Francisco Palacios Espinosa

Asesor Externo: Dra. Mireya López Gamboa

LUGAR DE REALIZACIÓN: Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología.

Fecha de inicio: 5 de febrero 2019

Fecha de término: 5 de agosto 2019

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEORICO.....	2
2.1 Patogénesis.....	2
2.2 Epidemiología.....	2
2.3 Tratamiento.....	2
2.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia.....	2
2.3.1.1 Farmacocinética.....	2
2.3.1.2 Farmacodinamia.....	3
2.3.2 Reacciones adversas.....	3
2.3.3 Farmacovigilancia.....	3
2.3.3.1 Calidad de información para notificar un caso.....	3
2.3.3.2 Criterios para determinar la gravedad de un caso.....	4
2.3.3.3 Criterios para determinar la severidad de un caso.....	4
2.3.3.4 Criterios para determinar la causalidad de un caso.....	4
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. OBJETIVOS.....	5
4.1 General.....	5
4.2 Particulares.....	5
5. METODOLOGÍA.....	6
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
6.1 Evaluación de la severidad.....	6
6.2 Evaluación de la gravedad.....	7
6.3 Evaluación de la causalidad.....	8
7. CONCLUSIONES.....	9
8. BIBLIOGRAFÍA.....	9

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el cuarto lugar a nivel mundial con una incidencia del 19.7% y una mortalidad del 8.9%; el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama (incidencia 46.3%, mortalidad 13.0%), en segundo lugar el cáncer de próstata (incidencia 29.3%, mortalidad 7.6%) y el tercer lugar el cáncer de pulmón (incidencia 22.5%, mortalidad 18.6%).¹ El tratamiento de elección para el CCR es el oxaliplatino, el cual ha demostrado toxicidad en líneas celulares resistentes al cisplatino. Sin embargo, el principal efecto limitante para su administración en pacientes es la neurotoxicidad periférica. De acuerdo a un estudio realizado en un total de 64 pacientes con CCR y en tratamiento con oxaliplatino, se observó que el grupo de pacientes que recibió una dosis acumulada media de 830 ± 244.5 mg/m² (n=42), 65.6% presentaron neurotoxicidad, el otro grupo de pacientes recibió una dosis menor (524.4 ± 291.5 mg/m²) y no presentó dicha reacción. De acuerdo con este estudio, se determinó que los pacientes que recibieron una dosis mayor a 400 mg/m² presentaron neurotoxicidad.² Existen otras quimioterapias para tratar el CCR como lo es el conjunto de oxaliplatino con 5-fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) el llamado FOLFOX, por otro lado, está el uso de capecitabina e irinotecán como monoterapias.

El uso de estas quimioterapias puede provocar diversas reacciones que incluyen, vómito, diarrea, caída del pelo, hematotoxicidad, neuropatía, mucositis, fatiga, entre otras. La intensidad de las reacciones se verá reflejada en la severidad, gravedad y causalidad que estas provoquen en el paciente. De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 la cual menciona que el uso terapéutico de un medicamento o vacuna se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo³.

La seguridad de los medicamentos no era un tema que les preocupara a los profesionales de la salud, ya que solamente evaluaban su actividad terapéutica ignorando las reacciones que causaba en los pacientes las cuales podían llegar a dejar secuelas y hasta provocar su muerte. Un hecho histórico que marcó a todo el mundo fue el uso de la talidomida, la cual es conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, y utilizada como antiemético durante el primer trimestre del embarazo, la cual a finales de los 50 y principios de los 60 fue causa del nacimiento de más de 12 000 niños con focomelia en Europa⁴. Este suceso fue motivo para que todo el mundo empezara a crear una línea de vigilancia la cual evaluara la seguridad del medicamento y, por supuesto, la del paciente más allá del beneficio para el cual era creado. Desde 1989, México empezó a fomentar y aplicar la farmacovigilancia, la cual inicio con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (SRAM), en la cual participaron grandes laboratorios y la Secretaria de Salud a través de la Dirección General de Insumos para la Salud la que actualmente se conoce como Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en 2001 se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) el cual es el encargado de monitorear la seguridad de todos los medicamentos a través de los reportes.⁵

Uno de los objetivos más importantes de la farmacovigilancia es la identificación de reacciones adversas relacionadas con el uso de medicamentos.⁶ La NOM-220-SSA1-2016 define a la farmacovigilancia como una actividad relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos o vacunas.³

En este trabajo, se reporta la incidencia de las reacciones adversas presentadas en pacientes diagnosticados con CCR, los cuales están en tratamiento con oxaliplatino, todo esto con ayuda de la plataforma PPROVIGI y con apego a los criterios de la NOM-220-SSA1-2016.

2. MARCO TEORICO

2.1 Patogénesis

El término cáncer se les da a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos. Las células de cáncer también se pueden diseminar hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático.⁷

El CCR se desarrolla a partir de un pólipo adenomatoso o adenoma que con el tiempo se convierten en un adenocarcinoma. Un pólipo es una tumoración o protuberancia circunscrita visible macroscópicamente que se desarrolla en la superficie de la mucosa del colon.⁸ El CCR aparece por una serie de mutaciones acumuladas en genes específicos: genes supresores tumorales, oncogenes y genes reparadores del ADN.⁹

2.2 Epidemiología

De acuerdo a la OMS y la IARC, el CCR ocupa el cuarto lugar en el mundo de incidencia del cáncer con un 19.7% y una mortalidad del 8.9%; el primer lugar lo ocupa el cáncer de mama (incidencia 46.3%, mortalidad 13.0%), en segundo, el cáncer de próstata (incidencia 29.3%, mortalidad 7.6%) y el tercero lo ocupa el cáncer de pulmón (incidencia 22.5%, mortalidad 18.6%).¹

La población donde se presentan con mayor incidencia este tipo de cáncer es en adultos mayores, entre los 65 y 75 años de edad.¹⁰ Sólo el 3% del CCR ocurre en personas menores de 40 años.⁹

2.3 Tratamiento

De acuerdo con la literatura, uno de los tratamientos más eficaces y utilizados para el CCR es el uso de oxaliplatino, el cual es empleado como primera y segunda línea en pacientes con esta enfermedad.

La quimioterapia con oxaliplatino ha demostrado actividad tóxica en líneas celulares de cáncer resistentes al cisplatino; la principal reacción adversa y limitante que se presenta tras la administración de esta quimioterapia es la neurotoxicidad periférica, la cual es dependiente de la dosis que se administre. Se ha demostrado que esta reacción aparece en aquellos pacientes que reciben una dosis acumulada media de 830 ± 244.5 mg/m² la cual es casi siempre reversible.² El oxaliplatino no es nefrotóxico, es poco ototóxico y mielotóxico.

2.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

2.3.1.1 Farmacocinética

Absorción y distribución

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% de oxaliplatino administrado está presente en la circulación sistémica, y el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina a través de la orina.¹¹

Biotransformación

El oxaliplatino sufre una biotransformación extensa en los pacientes, y no se ha detectado fármaco intacto en el ultrafiltrado plasmático al final de una infusión de 2 horas. Varios productos de biotransformación citotóxica, se han identificado en la circulación sistémica, junto con un número de conjugados inactivos en momentos posteriores.¹²

Eliminación

El oxaliplatino se elimina principalmente a través de la orina, dentro de las primeras 48 horas tras la administración. Al día cinco, aproximadamente el 54% de la dosis total se recuperó en la orina, y menos del 3 % en las heces.

2.3.1.2 Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Los estudios realizados sobre el mecanismo de acción del oxaliplatino, aunque todavía no se ha elucidado del todo, muestran que los derivados hidratados que resultan de la biotransformación del oxaliplatino interaccionan con el ADN y forman puentes intra e intercatenarios que provocan la interrupción de la síntesis de ADN y, como consecuencia de ello, la actividad citotóxica y antitumoral.¹¹

2.3.2 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, son aquellas respuestas no deseadas a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.³

Las reacciones más frecuentes que suelen presentarse tras la administración de oxaliplatino son de carácter digestivo como vómito, diarrea, náuseas y mucositis, hematológicos como neutropenia, trombocitopenia, y neurológicos como neuropatía periférica sensorial aguda y por dosis acumulada.

2.3.3 Farmacovigilancia

Para el estudio de este tipo de reacciones, se ocupa a la farmacovigilancia. Esta se define como a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.³

Para poder notificar un caso a las autoridades competentes, en este caso a la entidad reguladora que es COFEPRIS, se requiere de información del paciente, así como de la reacción del medicamento sospechoso, la cual de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2016 la clasifica de la siguiente manera:

2.3.3.1 Calidad de información para notificar un caso

Se define a la calidad de la información como la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación. Para su uso, se clasifican en distintos grados que implican:

- ✚ **Grado 0:** un paciente/consumidor identificable; al menos una reacción adversa o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; medicamento o vacuna sospechoso y datos del notificador.³
- ✚ **Grado 1:** Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: fechas de inicio de la reacción; fecha de inicio del tratamiento y fecha de término del tratamiento (día, mes y año).³

- ✚ **Grado 2:** Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: 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 y nombre de laboratorio fabricante.³
- ✚ **Grado 3.** Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.³

2.3.3.2 Criterios para determinar la gravedad de un caso

- ✚ **Graves (serias).** Es 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 por el profesional de la salud.
- ✚ **No Graves.** A las reacciones o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de *gravedad*, antes mencionados.³

2.3.3.3 Criterios para determinar la severidad de un 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.³
- ✚ **Moderadas.** Interfiere con las actividades habituales del paciente sin amenazar directamente su vida. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.³
- ✚ **Severas.** Interfiere con las actividades habituales del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.³

2.3.3.4 Criterios para determinar la causalidad de un caso

- ✚ **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.³
- ✚ **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 re-exposición para asignar esta definición.³

- ✚ 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.³
- ✚ 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.³
- ✚ 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.³
- ✚ 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.³

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a la reciente implementación de farmacovigilancia activa en los sectores de salud, los pacientes suelen tomar las reacciones que les causa los medicamentos como manifestaciones comunes y no como algo ajeno a las funciones normales del organismo, por lo tanto, no se lo notifican a su médico o al mismo laboratorio farmacéutico y no le dan la importancia necesaria que requiere. Este proyecto busca evaluar la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones que se presentan en la quimioterapia con oxaliplatino en pacientes con CCR, con el fin de notificar a la entidad regulatoria las manifestaciones que se presenten en este tratamiento durante un periodo de 6 meses. Esto mejoraría la información que ya tiene la entidad regulatoria de las reacciones adversas que causa esta quimioterapia y ayudaría a mantener un control sobre todas estas manifestaciones que lleguen a presentar los pacientes, de igual manera ayudaría a fomentar que los pacientes reporten todas las reacciones que lleguen a presentar durante su quimioterapia con oxaliplatino y que no las vean como algo común en su tratamiento si no como algo inusual.

4. OBJETIVOS

4.1 General:

- Evaluar la intensidad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal del INCan.

4.2 Particulares:

- Evaluar la severidad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino.
- Evaluar la gravedad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino.

- Evaluar la causalidad de las reacciones adversas presentadas en la quimioterapia con oxaliplatino.

5. METODOLOGÍA

Se realizaron entrevistas a 47 pacientes entre hombres y mujeres que acudieron a sus respectivas consultas en los servicios de gastroenterología, quimioterapia ambulatoria, atención inmediata (urgencias) y dermatología.

Para poder realizar las entrevistas y recabar la cantidad de información necesaria proporcionada por los pacientes, se utilizó el formato emitido por el Departamento de Farmacovigilancia del INCan. Para poder tener la calidad de información que se solicita en el formato de entrevista, se utilizó la base de datos INCAnet.

Cuando se terminó de llenar el formato de entrevista con la calidad y cantidad de información necesaria se procedió a determinar la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones con ayuda de la plataforma PPROVIGI y el algoritmo de Naranjo.

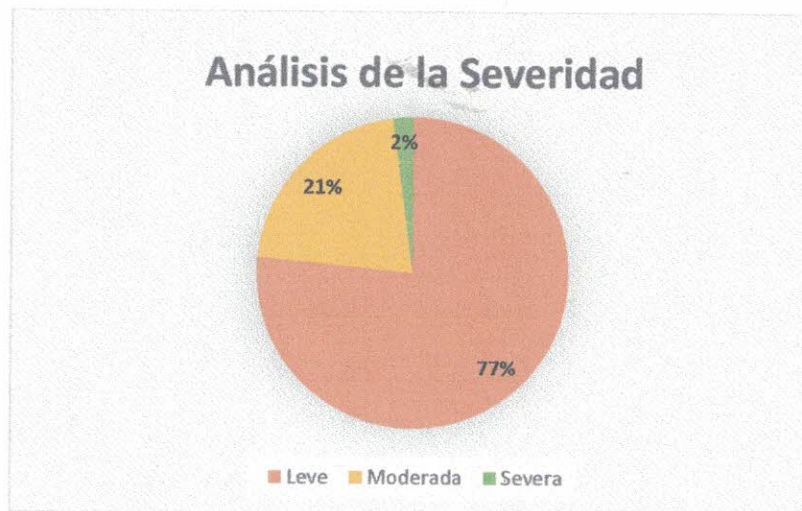
Una vez determinada y valorada la severidad, gravedad y causalidad de las reacciones que los pacientes con CCR en tratamiento con oxaliplatino presentaron, se procedió a construir gráficos con dichos resultados en el software Excel con apego a la NOM-220-SSA1-2016.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Evaluación de la severidad

En un estudio realizado en pacientes con CCR que eran resistentes al tratamiento previo con fluoropirimidinas, se les administró oxaliplatino y se pudo observar que el 98% de los pacientes mostraron neuropatía periférica sensorial, de los cuales 28% fue grado 1, 39% grado 2, 23% grado 3 y 8% grado 4,¹³. Lo anterior demuestra que la severidad evaluada se valoró como leve, ya que más del 50% de los pacientes que presentaron neuropatía periférica sensorial fue de grado 1 y 2, y de acuerdo a la escala National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Version 3 (NCI-CTC),¹⁴ los primeros dos grados no interfieren con las actividades diarias y son fácilmente tolerados, mientras que los grados 3 y 4 interfieren con las actividades cotidianas y es necesario la suspensión del tratamiento. En el presente estudio, un total de 47 pacientes con CCR, y de acuerdo con los resultados arrojados por la plataforma PPROVIGI (tabla 4), las reacciones de 36 pacientes se valoraron como "leve" ya que presentaron signos y síntomas fácilmente tolerados y no necesitaron de tratamiento ni la suspensión de la quimioterapia; las reacciones de 10 personas fueron "moderadas" presentando interrupción en sus actividades cotidianas pero sin amenazar directamente su vida, requiriendo tratamiento farmacológico. La reacción de una persona fue "severa", ya que interfirió con sus actividades habituales, requirió tratamiento farmacológico y la suspensión de oxaliplatino. Como se ha mencionado el principal efecto limitante del oxaliplatino es la neurotoxicidad periférica la cual es dependiente de la dosis administrada.

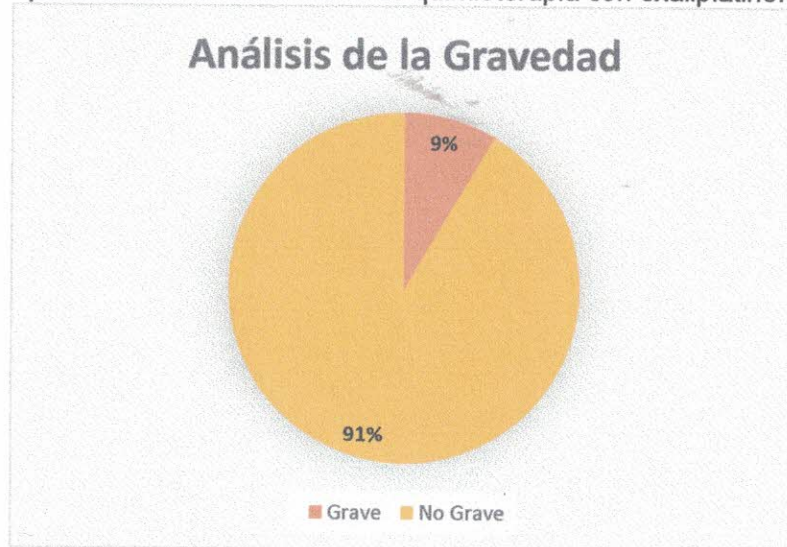
Tabla 1. Evaluación de la severidad en las reacciones adversas que presentaron los pacientes en su tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.



6.2 Evaluación de la gravedad

Se ha demostrado en estudios previos, que la toxicidad del oxaliplatino se encuentra limitada por la dosis acumulada. Por lo tanto, el número de pacientes que presentan una reacción grave es mínima en comparación con las no graves. Sin embargo, los pacientes pueden llegar a presentar reacciones de hipersensibilidad, las cuales, de acuerdo con S. Cortijo, M. Jimenez y A. Herreros, son definidas como respuestas impredecibles y pueden ser causadas por el principio activo, por sus metabolitos o por el propio disolvente. Las reacciones se clasifican como: tipo 1- enrojecimiento transitorio, fiebre $<38^{\circ}\text{C}$; tipo 2- rash, urticaria, disnea, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$; Tipo 3- broncoespasmos sintomático, urticaria, edema, hipotensión; tipo 4- anafilaxis y la muerte.¹⁵ De acuerdo con la valoración de gravedad que presentaron los 47 pacientes en sus reacciones adversas, se observó que cuatro pacientes presentaron reacciones valoradas como "graves", ya que pusieron en peligro su vida en el momento que se presentó la reacción y fue necesario su hospitalización. Por otro lado, las reacciones que presentaron 43 pacientes se evaluaron como "no graves", ya que los síntomas y signos fueron fácilmente tolerados y no presentaron ningún riesgo en su vida. En la tabla 2 se presenta los resultados de la evaluación y valoración de la gravedad.

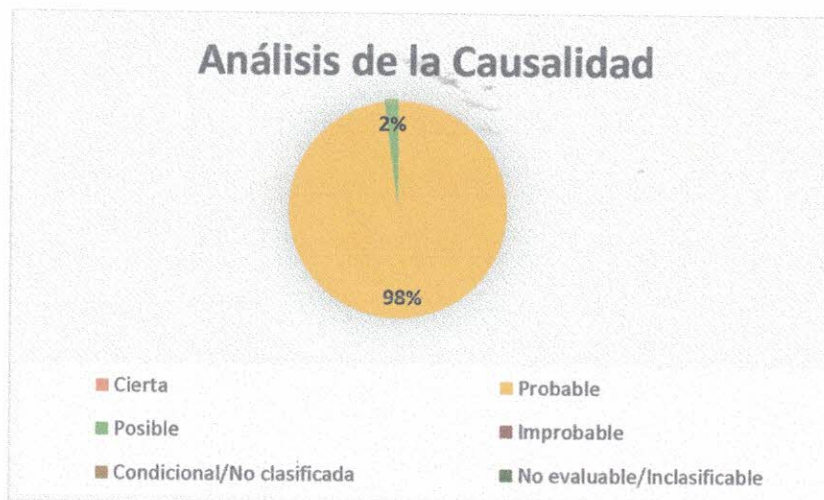
Tabla 2. Evaluación de la gravedad en las reacciones adversas que presentaron los pacientes en su tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.



6.3 Evaluación de la causalidad

De acuerdo con American Cancer Society, el CCR puede no causar síntomas enseguida, pero de ser así puede presentar los siguientes: diarrea, estreñimiento, sensación de ir al baño a evacuar aun después de haber tenido una, sangrado rectal o sangre roja brillante, sangre en las heces fecales, cólicos o dolor abdominal, debilidad, cansancio y pérdida de peso espontáneamente e inexplicablemente.¹⁶ Estas reacciones suelen aparecer antes de diagnosticar el cáncer y de empezar con un tratamiento. De acuerdo con la tabla 7, los pacientes presentaron estas reacciones durante su quimioterapia y no antes de ella, sin embargo, las reacciones de un paciente fueron valoradas como "posible", ya que los signos y síntomas tienen relación con la administración de la quimioterapia, pero también se le atribuye a la enfermedad misma. Por otro lado, las reacciones de 46 pacientes fueron evaluadas como "probables", ya que la secuencia temporal de los síntomas y signos fueron razonables en relación con la administración de la quimioterapia con oxaliplatino y no con la enfermedad tal como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Evaluación de la causalidad en las reacciones adversas que presentaron los pacientes en su tratamiento de quimioterapia con oxaliplatino.



7. CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos obtenidos de la plataforma PPROVIGI y el algoritmo de Naranjo, se puede concluir que con los datos recolectados de las respectivas entrevistas se pudo evaluar la intensidad de las reacciones adversas, mostrando la severidad, gravedad y causalidad que estas representaban en la vida de los pacientes con CCR en tratamiento con oxaliplatino.

Se recomienda hacer hincapié de la importancia de reportar todas reacciones que los pacientes observen tras la administración de su quimioterapia, ya que para los profesionales de la salud tiene un gran significado saber dichas reacciones pues de esta manera podrán evaluarlas y reportarlas a la entidad regulatoria correspondiente.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. *International Agency for Research on Cancer*. (2019). Consultado el 02 de agosto del 2019, página web de la WHO: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=
2. Morey, P. et al. (2012) *Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial*. España. *Farm Hosp* 2012, 36(5):336-342. Disponible en:

- <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-neurotoxicidad-asociada-oxaliplatino-practica-clinica-S1130634311002157>
3. México. Norma Oficial Mexicana. (2019). *NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*. México: DOF. Disponible en: dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
 4. Sigala, C., Nelle, H., Halabe, J. (2001). *El resurgimiento de la Talidomida*. Rev Fac Med UNAM. Vol.44 No.5. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/revista/Un15-resur.htm>
 5. Guardado, M. et al. (2017). *Farmacovigilancia en México*. Revista Cubana de Farmacia, 51(2). Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204/134>
 6. Organización Panamericana de la Salud. (2011). *Buenas Practicas de Farmacovigilancia*. Washington, D. C: OPS 2011. Pag.78. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-practicas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
 7. Instituto Nacional del Cáncer. *Diccionario de cáncer*. Consultado el 21 de febrero del 2020, página web: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?expand=C>
 8. *Cáncer colorrectal*. Consultado el 22 de febrero del 2020, página web: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/cancer_colorrectal.pdf
 9. Galiano de Sánchez, M. T. (2005). *Cáncer colorrectal (CCR)*. Rev. Colombiana de gastroenterología, 20(1): 42-53. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcgv/v20n1/v20n1a06.pdf>
 10. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2019). *En México cada Año se Diagnostican Cerca de 15 mil Nuevos Casos de Personas con Cáncer de Colon*. Consultado el 6 de mayo, página web: <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201903/070>
 11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018). *Ficha técnica oxaliplatino accord 5mg/ml concentrado para solución para perfusión efg*. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72386/FT_72386.html.
 12. PLM. (2019). *ZUNEXIL solución*. Consultado el 05 noviembre del 2019, página web del PLM: https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zunexil_solucion/2679/101/54468/146
 13. Machover, D. et al. (1996). *Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines*. *Annals of Oncology*. 7(1): 95-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375341965458X>
 14. Velasco, R., Bruna, J. (2010). *Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto*. *Neurología*. 25(2):116-131. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485310700360>
 15. Cortijo, S., Jiménez, M., Herreros de Tejada, A. (2012). *Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos*. *Farmacia Hospitalaria*.


36(3):148-158. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-S1130634311001164>

16. American Cancer Society. (2018). *Colorectal Cancer Signs and Symptoms*. Consultado el 17 de mayo del 2020, página web: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>

Visto Bueno de los Asesores



Vo. Bo. Dr. Juan Francisco Palacios
Espinosa



Vo. Bo. Dra. Mireya López Gamboa