



**Universidad Autónoma Metropolitana  
Unidad Xochimilco**



**División**

Ciencias Biológicas de la Salud

**Licenciatura**

Química Farmacéutica Biológica

**Nombre del proyecto específico**

Sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos ocasionadas por tratamiento de quimioterapia.

**Proyecto genérico y la etapa en que se participara**

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

**Etapa**

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos.

**Alumna**

Carla Daniela Becerril Hinojosa

**Matricula**

2143063452

**Asesor interno**

M en C Francisco López Naranjo

**Asesor externo**

Dra. Mireya López Gamboa

**Fecha de inicio** 01/Octubre/2018

**Fecha de término** 01/Abril/2019

**CDMX Octubre 2019**

## Índice

<b>1. Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Justificación .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Objetivo general .....</b>	<b>16</b>
<b>4. Objetivos específicos .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Metodología .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Cronograma .....</b>	<b>17</b>
<b>7. Resultados y discusión .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Conclusión .....</b>	<b>24</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>25</b>

### 1. Introducción

## 1.1 Farmacovigilancia (FV)

La Farmacovigilancia 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,<sup>1</sup> derivados de la consulta médica y el diagnóstico.

Su objetivo es hacer el mejor uso de los medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades. Una FV aplicada correctamente identificará los riesgos y los factores de riesgo en el menor tiempo posible para que se pueda evitar o minimizar el daño. Cuando se comunica de manera efectiva, esta información permite el uso inteligente y, basado en la evidencia de los medicamentos tiene el potencial de prevenir muchas reacciones adversas. En última instancia, esto ayudará a cada paciente a recibir una terapia óptima y mejorar la calidad de vida, y sobre una base poblacional ayudará a asegurar la aceptación y efectividad de los programas de salud pública<sup>2</sup>, promoviendo el uso racional de los medicamentos.

También puede proporcionar evidencia de otros tipos de problemas relacionados con los medicamentos, como el fracaso del tratamiento, los medicamentos falsificados, los medicamentos de mala calidad, las interacciones entre los medicamentos y los alimentos, y el uso incorrecto de los mismos.

Una fortaleza de la FV es su carácter internacional. Bajo el estímulo y la coordinación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y su Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Drogas (el Centro de Monitoreo de Uppsala), actualmente hay 79 centros de redes nacionales en un programa internacional sólido. Estos centros nacionales colaboran en el Programa de Monitoreo Internacional de Medicamentos de la OMS, para recopilar informes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAM) y, luego de una revisión, enviarlos al Centro de Monitoreo de Uppsala para ingresar a la base de datos de la OMS. Esta es la base de datos de informes de SRAM más grande del mundo (más de 3.5 millones de informes de casos).<sup>2</sup>

La recopilación de informes internacionales de SRAM en una base de datos central cumpliría la importante función de contribuir al trabajo de las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica, mejorando el perfil de seguridad de los medicamentos y ayudando a evitar desastres farmacoterapéuticos<sup>3</sup>.

Los objetivos específicos de la farmacovigilancia son:<sup>3</sup>

- mejorar la atención y seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos e intervenciones médicas;
- mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el uso de medicamentos;
- detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los resultados de manera oportuna;
- contribuir a la evaluación del beneficio, daño, efectividad y riesgo de los medicamentos, fomentado su uso seguro, racional y más efectivo; y
- promover la comprensión, la educación, y la formación clínica en FV y su comunicación efectiva al público.

## 1.2 Cáncer<sup>4</sup>

En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del derredor.

Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.

Los tumores cancerosos son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original<sup>4</sup>, diseminándose así la enfermedad.

### 1.2.1 Cáncer de cuello uterino

El cáncer cervicouterino, también conocido como cáncer de cuello de la matriz, es un tumor maligno que inicia en el cuello de la matriz y es más frecuente en mujeres mayores de 30 años.<sup>5</sup>

Varias cepas del virus del papiloma humano (VPH), una infección de transmisión sexual, tienen un rol importante en la aparición de la mayoría de los tipos de cáncer de cuello uterino. Al ser expuesta al VPH, el sistema inmunitario de la mujer normalmente impide que el virus produzca algún daño. Sin embargo, en un pequeño grupo de mujeres, el virus sobrevive durante años, lo que contribuye al proceso que provoca que algunas células de la superficie del cuello uterino se transformen en células cancerígenas.<sup>6</sup>

El cáncer cervicouterino es el padecimiento más frecuente en mujeres mexicanas, el realizarse pruebas de detección y aplicarse la vacuna que protege contra la infección de VPH reduce el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.

### 1.2.2 Cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. La incidencia de cáncer de mama está aumentando en el mundo en desarrollo debido a la mayor esperanza de vida, el aumento de la urbanización y la adopción de modos de vida occidentales.

Aunque reducen en cierta medida el riesgo, las estrategias de prevención no pueden eliminar la mayoría de los casos de cáncer de mama que se dan en los países de ingresos bajos y medios, donde el diagnóstico del problema se hace en fases muy avanzadas.<sup>7</sup>

Los médicos calculan que del 5 al 10 por ciento aproximadamente de los tipos de cáncer de mama están relacionados con mutaciones genéticas que se transmiten a través de las

generaciones de una familia. Se ha identificado una cantidad de genes mutados heredados que pueden aumentar la probabilidad de tener cáncer de mama. Los más conocidos son el gen del cáncer de mama 1 (BRCA1) y el gen del cáncer de mama 2 (BRCA2), los cuales aumentan, de manera considerable, el riesgo de padecer tanto cáncer de mama como cáncer de ovario.<sup>8</sup>

La sensibilización del público en general sobre el problema del cáncer de mama y los mecanismos de control, así como la promoción de políticas y programas adecuados, son estrategias fundamentales para el control poblacional del cáncer de mama.<sup>7</sup>

### 1.2.3 Cáncer de ovario

El carcinoma de ovario es una enfermedad que afecta de manera predominante a las mujeres posmenopáusicas<sup>9</sup>, siendo la séptima causa de muerte por cáncer de la mujer; es una enfermedad asintomática, por lo que se confunde con enfermedades gastrointestinales.<sup>10</sup>

Los factores de riesgo son, los antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, y las mutaciones genética hereditarias en *BRCA 1*, *BRCA 2*; obesidad, endometriosis y terapia de reemplazo hormonal con estrógeno.<sup>9,11</sup>

El cáncer de ovario suele avanzar sin ser detectado hasta haberse diseminado por la pelvis y el abdomen. En este estadio avanzado, el cáncer de ovario es más difícil de tratar y, con frecuencia, resulta mortal. El cáncer de ovario en estadio temprano, donde la enfermedad se reduce al ovario, tiene una mayor probabilidad de que el tratamiento sea exitoso.<sup>11</sup> En la mayoría de los casos se detectan en una etapa avanzada, cuando el tumor se ha extendido.<sup>10</sup>

### 1.2.4 Cáncer de pulmón

El término cáncer de pulmón es utilizado para tumores que se desarrollan a partir del epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alvéolos).<sup>12</sup>

El cáncer pulmonar es uno de los más frecuentes y la evolución y pronóstico de la enfermedad es más grave cuando se torna metastásico, es por eso que la detección oportuna de esta entidad ha tomado tanta importancia.<sup>13</sup> Si se diferencia por sexo la mortalidad por este cáncer se encuentra en primer lugar para varones y en tercer lugar para mujeres (luego de mama y colon-recto).<sup>14</sup>

Los factores de riesgo son: humo de tabaco, contaminación del aire, exposición a sustancias nocivas, antecedentes familiares y antecedentes personales.<sup>14</sup>

## 1.3 Modalidades de tratamiento del cáncer

La estrategia terapéutica a plantear es distinta dependiendo del objetivo perseguido, que puede ser:

- Curación
- Control
- Paliación

El tipo de terapia más apropiada se determina en función de los objetivos planteados con el tratamiento, del tipo de tumor y su extensión, y de las condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante.<sup>15</sup>

Las principales modalidades terapéuticas utilizadas solas o en combinación en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia, terapia dirigida, terapia hormonal.

#### 1.4 Quimioterapia

La quimioterapia es el uso de medicamentos para tratar cualquier enfermedad. Sin embargo, para la mayoría de la gente, el término “quimioterapia” se refiere a los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer.<sup>16</sup>

En la quimioterapia se utilizan los medicamentos citostáticos que se administran con distintos objetivos: eliminar la enfermedad micrometastásica para evitar recidivas futuras (tratamiento adyuvante), disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía (tratamiento neoadyuvante), control de los síntomas con la intención de mejorar la calidad de vida y la supervivencia en algunos casos (tratamiento quimioterápicos paliativo) o con intención curativa.<sup>21</sup>

La quimioterapia funciona al detener o hacer más lento el crecimiento de las células cancerosas, las cuales crecen y se dividen con rapidez.<sup>17</sup> Mientras que la cirugía y la radioterapia extraen, destruyen o dañan las células cancerosas en cierta parte del cuerpo únicamente, la quimioterapia surte su efecto a través de todo el cuerpo. Esto significa que la quimioterapia puede destruir las células cancerosas que se han propagado (han hecho metástasis) a otras partes del cuerpo alejadas del tumor original;<sup>16</sup> en algunas ocasiones se administra en regiones corporales concretas para tratar la enfermedad localizada o en los denominados santuarios.<sup>15</sup>

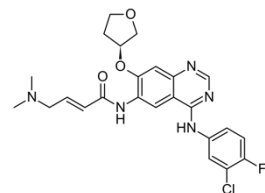
La quimioterapia no solo destruye las células cancerosas que crecen con rapidez, sino también destruye o hace lento el crecimiento de células sanas que crecen y se dividen con rapidez.<sup>17</sup>

##### 1.4.1 Afatinib<sup>18</sup>

###### Indicaciones terapéuticas

En monoterapia está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos naïve (sin tratamiento retroviral previo) a inhibidores de la tirosin quinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadores del EGFR;
- Pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progresa durante o tras quimioterapia basada en platino.



## Advertencias y precauciones especiales de empleo

### *Aparición de acontecimientos adversos cutáneos*

Se han notificado casos de exantema/acné en pacientes tratados con este medicamento. En general, el exantema se manifiesta como un exantema eritematoso y acneiforme leve o moderado que puede aparecer o empeorar en áreas expuestas al sol. Para pacientes que se expongan al sol, se recomienda llevar ropa para protegerse y el uso de protectores solares. La intervención precoz (por ejemplo con emolientes, antibióticos) de las reacciones dermatológicas puede facilitar la continuación del tratamiento. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, reducción de la dosis, intervenciones terapéuticas adicionales y la derivación a un dermatólogo experto en el tratamiento de estos efectos cutáneos.

Se han notificado alteraciones cutáneas ampollosas, vesiculares y exfoliativas, incluyendo casos raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento si el paciente desarrolla alteraciones dermatológicas ampollosas, vesiculares o exfoliativas graves.

### Reacciones adversas

Las RAMs más frecuentes fueron diarrea y acontecimientos adversos relacionados con la piel así como estomatitis y paroniquia. En general, la reducción de la dosis condujo a una frecuencia más baja de reacciones adversas frecuentes.

La siguiente tabla resume las frecuencias de RAMs procedentes de todos los estudios de CPNM en los que se administraron dosis diarias de 40 mg o 50 mg de GIOTRIF en monoterapia. Se utilizan los términos siguientes para clasificar las RAMs por su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas por orden decreciente de gravedad.

Grupo sistémico	Muy frecuentes (> 1/10)	Frecuentes (> 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (> 1/1.000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones	Paroniquia <sup>a</sup>	Cistitis	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis <sup>b</sup> Náuseas Vómitos	Dispepsia Queilitis	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema <sup>c</sup> Dermatitis Prurito <sup>e</sup> Piel seca <sup>f</sup>	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas por categoría de frecuencia

<sup>a</sup> Incluye paroniquia, infección ungueal, infección del lecho ungueal

<sup>b</sup> Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, mucositis, úlceras bucales, erosión de la mucosa oral, erosión mucosa, ulceración de la mucosa

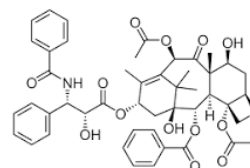
<sup>c</sup> Incluye un grupo de términos preferentes para exantema

<sup>e</sup> Incluye prurito, prurito generalizado

<sup>f</sup> Incluye piel seca, piel agrietada

#### 1.4.2 Paclitaxel<sup>20</sup>

##### Indicaciones terapéuticas



Está indicado para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas y sarcoma de Kaposi relacionado a SIDA.<sup>19</sup>

##### Reacciones adversas

La tabla 3 enumera las reacciones adversas asociadas con la administración de paclitaxel a pacientes de los ensayos clínicos en los que se administró paclitaxel en monoterapia a cualquier dosis y en cualquier indicación (N = 789).

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Infecciones e infestaciones	<p><i>Frecuentes:</i> Infección, infección del tracto urinario, foliculitis, infección de las vías respiratorias altas, candidiasis, sinusitis</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> Candidiasis oral, nasofaringitis, celulitis, herpes simple, infección viral, neumonía, infección relacionada con el catéter, infección fúngica, herpes zoster, infección del lugar de inyección.</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<p><i>Poco frecuentes<sup>a</sup>:</i> hipersensibilidad</p> <p><i>Raras:</i> hipersensibilidad grave</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><i>Muy frecuentes:</i> alopecia, erupción cutánea</p> <p><i>Frecuentes:</i> trastornos de las uñas, prurito, piel seca, eritema, pigmentación/decoloración de las uñas, hiperpigmentación de la piel, onicolisis, cambios en las uñas</p> <p><i>Poco frecuentes:</i> sensibilidad aumentada del lecho de la uña, urticaria, dolor en la piel, reacción de fotosensibilidad, trastornos de la pigmentación, erupción con prurito, trastornos de la piel, hiperhidrosis, onicomadesis, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis, sudoración nocturna, erupción maculopapular, vitíligo, hipotricosis, dolor en las uñas, prurito generalizado, erupción macular, erupción papular, lesiones de la piel, hinchazón de la cara</p> <p><i>Muy raras:</i> síndrome de Stevens-Johnson<sup>c</sup>, necrólisis epidérmica tóxica<sup>b</sup></p>

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con paclitaxel a cualquier dosis en estudios clínicos.

<sup>a</sup>La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad se ha calculado basándose en un caso definitivamente relacionado en una población de 789 pacientes

<sup>b</sup>Notificadas durante la experiencia postcomercialización de paclitaxel

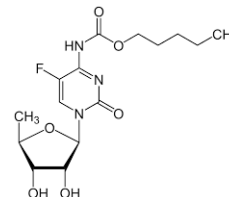
#### Experiencia postcomercialización<sup>20</sup>

Se han notificado casos de parálisis de los nervios craneales, paresia de las cuerdas vocales y casos raros de reacciones de hipersensibilidad grave durante el seguimiento postcomercialización de paclitaxel.

En algunos pacientes que habían estado expuestos previamente a capecitabina, se han notificado casos de eritrodisestesia palmar-plantar como parte de la farmacovigilancia continua de paclitaxel. Dado que estos casos proceden de notificación espontánea en la práctica clínica, no se pueden realizar estimaciones verídicas de su frecuencia ni se ha establecido la relación causal de los casos con el tratamiento con paclitaxel.

### 1.4.3 Capecitabina<sup>22</sup>

#### Indicaciones terapéuticas



Está indicado para el tratamiento de:

- Para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) (ver sección 5.1).
- Cáncer colorrectal metastásico (ver sección 5.1).
- Tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino (ver sección 5.1).
- En combinación con docetaxel (ver sección 5.1) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### *Efectos tóxicos que limitan la dosis*

Los efectos tóxicos que limitan la dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

##### *Síndrome mano-pie*

El síndrome mano-pie también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia. El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o los pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. El síndrome mano-pie persistente o grave (Grado 2 y por encima) puede conducir con el tiempo a la pérdida de las huellas dactilares, lo cual puede afectar a la identificación del paciente. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de capecitabina hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de capecitabina deben disminuirse.

### Reacciones cutáneas graves

Puede inducir reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debe interrumpirse el tratamiento en los pacientes que sufran una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

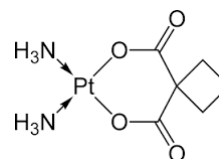
### Reacciones adversas

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (RAMs) más frecuentemente notificadas y/o clínicamente relevantes fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Frecuentes <i>Todos los grados</i>	Poco Frecuentes <i>Grave y/o potencialmente mortal (grado 3-4) o considerado de relevancia médica</i>	Raras/Muy raras (Experiencia post-comercialización)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección por herpes, Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis, Infección del tracto urinario, Celulitis, Amigdalitis, Faringitis, Candidiasis oral, Gripe, Gastroenteritis, Infección por hongos, Infección, Abscesos dentales	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	Rash, Alopecia, Eritema, Sequedad de la piel, Prurito, Hiperpigmentación de la piel, Rash macular, Descamación cutánea, Dermatitis, Alteración de la pigmentación, Alteración ungueal	Ampollas, Úlceras cutáneas, Rash, Urticaria, Reacción de fotosensibilidad, Eritema palmar, Hinchazón de la cara, Púrpura, Síndrome de hipersensibilización a la radiación.	Lupus eritematoso cutáneo (rara), reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Tabla 4: Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con capecitabina.

#### 1.4.4 Carboplatino<sup>23</sup>



##### Indicaciones terapéuticas

Carboplatino está indicado para el tratamiento de:

1. Carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial como:
  - (a) tratamiento de primera línea
  - (b) tratamiento de segunda línea, después del fracaso de otros tratamientos.
2. Carcinoma microcítico de pulmón.

##### Reacciones adversas

La frecuencia de reacciones adversas notificadas se basa en una base de datos acumulada de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente único y en la experiencia post-comercialización.

La lista se presenta según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito

Tabla 5: Resumen de las RAMs notificadas en pacientes tratados con carboplatino.

#### 1.4.5 Evaluación de sospechas de RAM<sup>26</sup>

Para el reporte de casos es necesario comprobar que la información sea suficiente para realizar el análisis; si no es así, se debe contactar al reportante, para tratar de completar la información faltante; pero de no es así, la falta de información no es causal para la exclusión de los reportes, pero esto, redundara en que el reporte sea inclasificable.

##### Gravedad

El análisis de las SRAM debe iniciar por el análisis de la gravedad del caso, pues, existir priorización para los casos graves.

La gravedad del evento reportado puede clasificarse según las siguientes categorías:

- *Grave*, toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- a. Causen la muerte del paciente.
  - b. Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
  - c. Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
  - d. Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
  - e. Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
  - f. Son considerados medicamente importantes.
- *No grave*, cuando no cumplen con los criterios de gravedad descritos anteriormente.

### Severidad

La severidad alude a la intensidad en la cual se presenta la reacción; para determinar la severidad del caso: SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:

Leve	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.
Moderada	Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
Severa	Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

### Causalidad

El análisis de causalidad que debe realizarse en cada uno de los reportes puede seguir diferentes algoritmos, como, por ejemplo, el algoritmo de Naranjo, con el fin de establecer la causalidad dentro de las siguientes categorías; definida, probable, posible y dudosa. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de una SRAM.

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

Fuente: Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, A method for estimating the probability of adverse drug reaction. Clin Pharmacol ther 1981;30:239-45  
Puntuación: Definida: 9 ó más puntos. Probable 5 a 8 puntos. Posible 1 a 4 puntos, Dudosa: 0 ó inferior

Los puntajes van desde -1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad; Definida: 9 ó más puntos. Probables: 5 a 8 puntos. Posible: 1 a 4 puntos. Dudosa: 0 ó inferior.

## 2. Justificación

Cuando un medicamento es aprobado para ser comercializado implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre-comercialización fueron aceptables, aunque esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento.

La información obtenida antes de la comercialización de un medicamento, no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectar en las etapas de postcomercialización, y de igual manera obtener información sobre el nivel eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, como lo es en pacientes oncológicos.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en el paciente, y mejorar así la salud pública, es fundamental que se sigan las actividades de farmacovigilancia para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos.

### **3. Objetivo general**

Identificar y reportar la frecuencia de sospecha de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos por el tratamiento de medicamentos antineoplásicos, aplicados en el Instituto Nacional de Cancerología.

### **4. Objetivos específicos**

1. Identificar las sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos, causadas por el tratamiento de medicamentos antineoplásicos.
2. Reportar las sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos, por el tratamiento de medicamentos antineoplásicos.

### **5. Metodología**

Estudio observacional en el que en un lapso de seis meses, de octubre 2018 a abril 2019, se obtuvieron reportes espontáneos de sospechas de reacciones adversas, producidas en piel y partes blandas de 76 pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los siguientes medicamentos antineoplásicos:

- Afatinib
- Capecitabina
- Paclitaxel
- Carboplatino

Provenientes del consultorio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología informadas a su Centro Institucional de Farmacovigilancia.

Con la información recibida y con el expediente electrónico del paciente, se llenó el formato interno de SRAM, en el que se incluía la sospecha de reacción adversa, información relevante del paciente y del medicamento. Posteriormente los datos se capturaron en la plataforma PPROVigi, procurando siempre alcanzar un grado 2 de información, posteriormente los casos fueron revisados y verificados para finalmente ser enviados a COFEPRIS.

Con base en la NOM-220, la plataforma PPROVigi determinó la causalidad, severidad y gravedad de cada caso.

Para el análisis de datos se utilizó la estadística descriptiva. Los resultados se procesaron por el paquete estadístico Excel de Microsoft Office y se presentaron en tablas para una mejor comprensión.

## 6. Cronograma

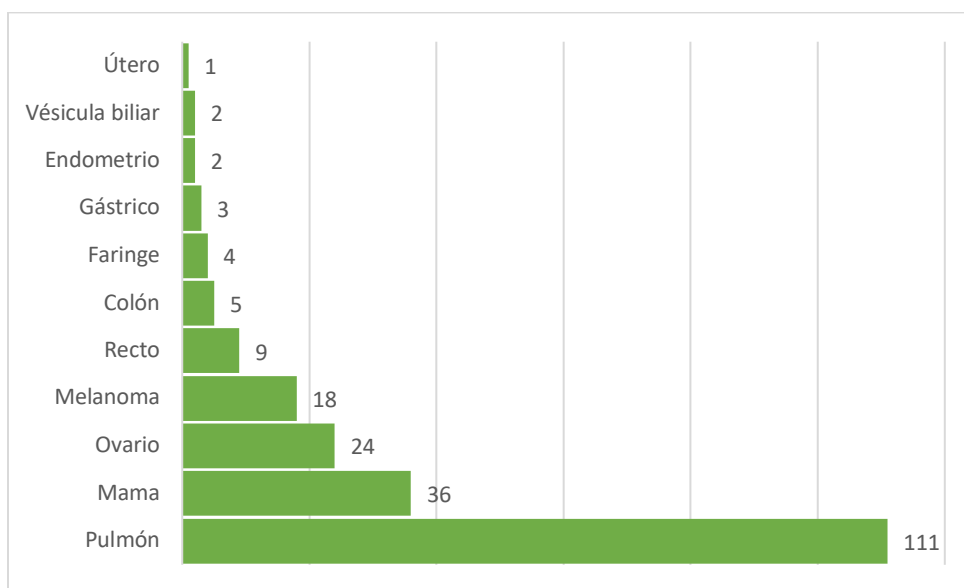
2018		
Octubre	Noviembre	Diciembre
Capacitación en los servicios del INCan.	Acudir al servicio de dermatología a recolectar SRAM. Reportar las SRAM.	Acudir al servicio de dermatología a recolectar SRAM. Reportar las SRAM.
2019		
Enero	Febrero	Marzo
Acudir al servicio de dermatología a recolectar SRAM. Reportar las SRAM.	Reunir las sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los medicamentos antineoplásicos ya antes mencionados.	Cuantificar la frecuencia de sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los medicamentos antineoplásicos ya antes mencionados.

## 7. Discusión de resultados

Durante el periodo de octubre 2018 a abril 2019, en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del InCan, se colectaron 215 notificaciones espontaneas de sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de 76 pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los siguientes medicamentos antineoplásicos:

- a. Afatinib
- b. Capecitabina
- c. Paclitaxel
- d. Carboplatino



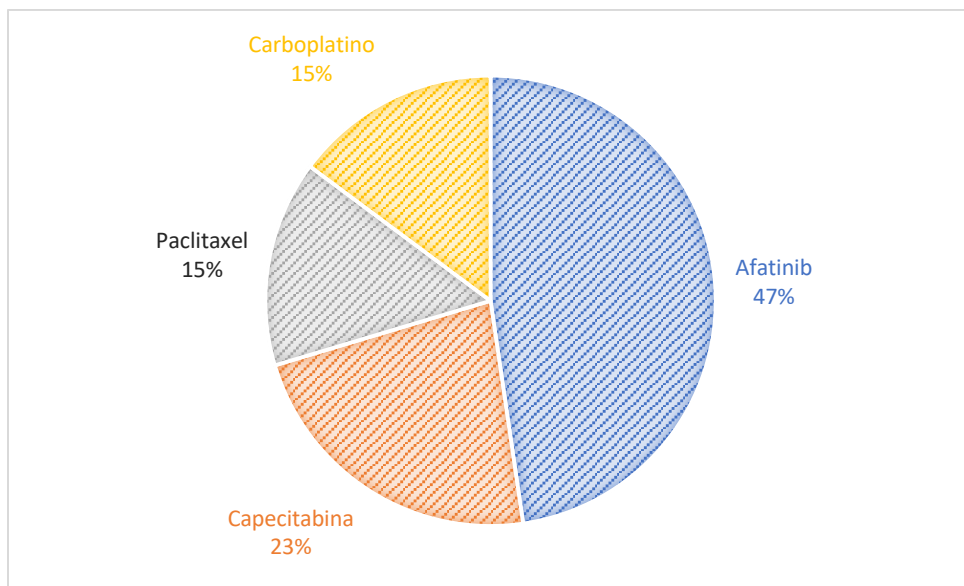


**Gráfica 1.** Muestra la distribución de notificaciones de reacciones adversas producidas por tratamiento de quimioterapia según el diagnóstico de cáncer del paciente.

Las notificaciones de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón (gráfica 1), constituyeron más de la mitad (51.62%) de los reportes colectados, mientras que el cáncer de mama y de ovario, que siguen en orden de descendencia representan menos del 20%.

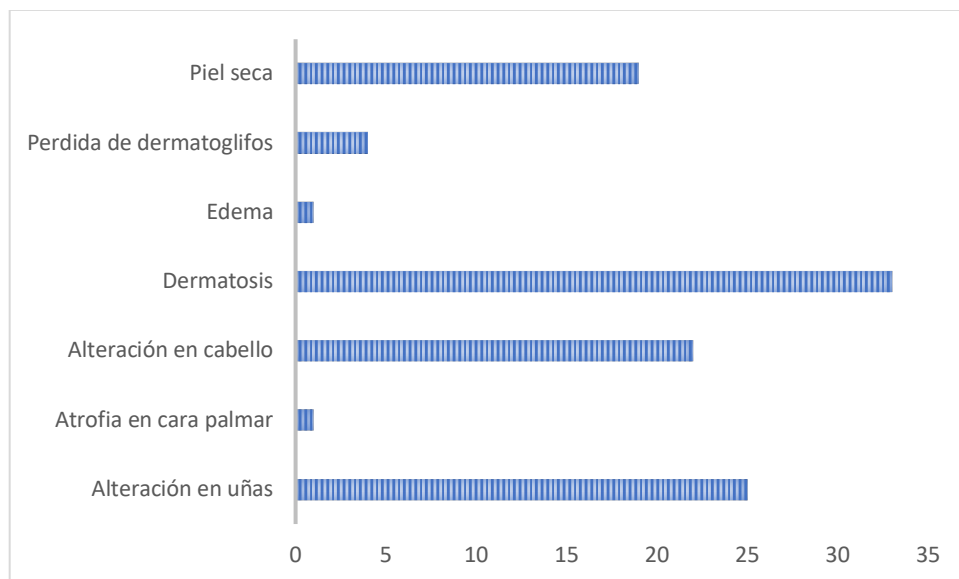
Es de esperarse que el que las notificaciones de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón constituyan poco más de la mitad (51.62%) de los reportes colectados ya que este tipo de cáncer es el que se cobra más vidas por año que todos los cánceres de colon, próstata, ovario y mama juntos.

En la segundo gráfico se muestra la distribución de sospechas de reacciones adversas, según el medicamento sospechoso, siendo el afatinib el más relacionado con sospechas de efectos adversos (103 notificaciones, 47.90%).



**Gráfico 2.** Distribución de las sospechas de reacciones adversas según el medicamento antineoplásico.

El afatinib es el medicamento antineoplásico utilizado para el tratamiento de cáncer de pulmón, y, como se observó en el gráfico 1, este cáncer es el que obtuvo el mayor número de notificaciones.



**Gráfico 3.** Sospechas de reacción adversas reportadas por afatinib.

Como se observa en el gráfico la sospecha de reacción con mayor número de notificaciones fue la dermatitis (31.42%); que engloba manifestaciones en piel como eritema, pápulas y pústulas. La IPP del medicamento, reporta la dermatitis como una reacción adversa muy frecuente (1/10).

La severidad de la dermatosis puede presentarse desde leve a severa, ya que algunos pacientes la describen como un signo tolerable, mientras que a otros el dolor que les causa es tal que en ocasiones requieren tratamiento farmacológico.

En segundo lugar tenemos la alteración en uñas (23.80%); en la tabla 2 se reporta la paroniquia, infección ungueal e infección del lecho ungueal como una reacción muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) procedente de los estudios donde pacientes se administraron dosis diarias de 40 o 50 mg<sup>18</sup>.

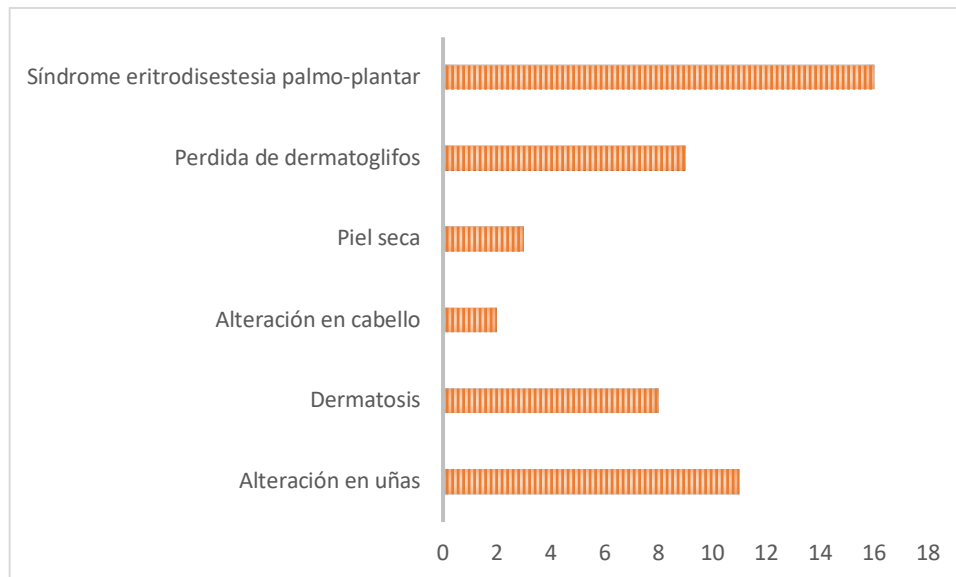
La paroniquia es un trastorno caracterizado por un proceso infeccioso que involucra los tejidos blandos alrededor de la uña<sup>25</sup>; el área afectada suele inflamarse, enrojecerse, causar dolor y formar ampollas con pus<sup>26</sup>. No representan una limitante para el paciente, pero al presentarse un grado 2, la severidad cambiaría de leve a moderada, difícilmente esta reacción podría convertirse en severa ya que pueden ser contraladas con medicamentos, evitando que el paciente deje de ser tratado con afatinib.

La alteración en cabello, es la sospecha que sigue en orden de descendencia; es importante destacar que en la ficha técnica del afatinib no se menciona ninguna reacción relacionada con el cabello, ni si quiera la alopecia, que es uno de los más comunes en pacientes que se encuentran en tratamiento de quimioterapia.

La alopecia, disminución en la densidad de cabello, cambio de textura y/o color, hipertrichosis, y tricomegalia; son las SRAM que se engloban en alteración en cabello; no requieren tratamiento, pero si pueden llegar a modificar las actividades diarias del paciente, como rasurar, depilarse con mayor frecuencia.

La piel seca, también conocida como xerosis<sup>24</sup> (18.44%), de igual manera es una de las reacciones más frecuentes ( $\geq 1/10$ ) en la IPP. La severidad de esta manifestación normalmente es leve, debido a que no requiere tratamiento farmacológico.

Otra sospecha de reacción que fue recolectada y no es mencionada en la ficha técnica, es la pérdida de dermatoglifos (3.80%), los pacientes se percataron de la ausencia de sus huellas digitales al tener problemas al ingresar a establecimientos donde el acceso es con dermatoglifos, desbloqueo de teléfono y complicaciones con cierto tipo de trámites (INE); este signo es tolerable, pero se encuentra modificando sus actividades.



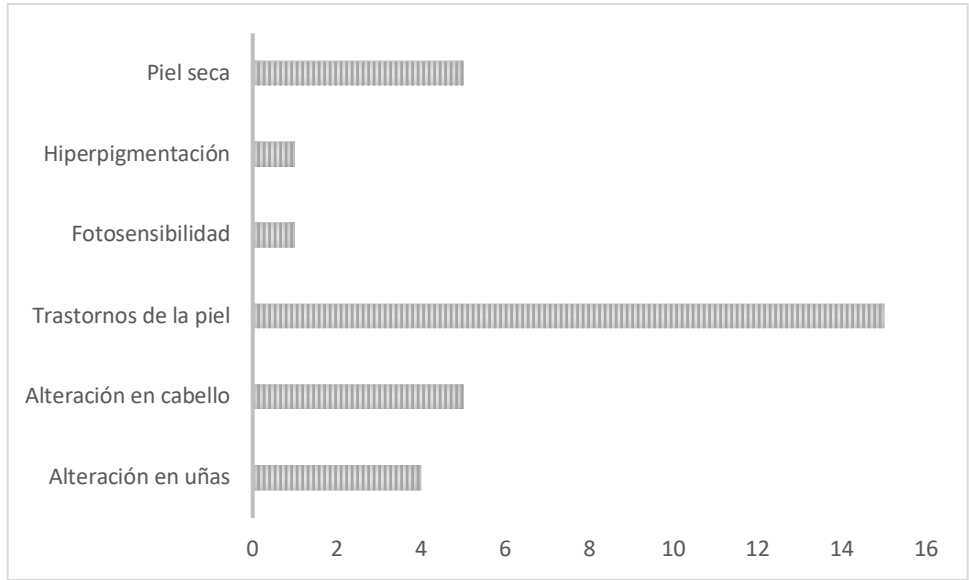
**Gráfico 4.** Enlista las sospechas de reacciones adversas reportadas por capecitabina.

Síndrome de eritrodiseestesia palmo-plantar o, síndrome mano-pie (32.65%), es caracterizado por el enrojecimiento, hinchazón, dolor y en ocasiones la aparición de ampollas en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. Es importante tener cuidados desde la aparición, para que no llegue a limitar la marcha de paciente y evitar que la reacción se vuelva grado 3, ya que es requeriría la suspensión del medicamento hasta que el síndrome sea igual o menor a un grado 2<sup>22</sup>.

La alteración en la uñas, también es una de las sospechas de reacciones más frecuentes (22.44%) durante el tratamiento de capecitabina.

De igual manera que con el afatinib, las alteraciones en el cabello y la pérdida de dermatoglifos no son mencionadas en la IPP del medicamento; representando un 4.08% y 18.36% del porcentaje total de los reportes.

En la tabla 3, se describen los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, ya sea frecuentes o poco frecuentes, que en este estudio fueron notificadas como dermatitis.

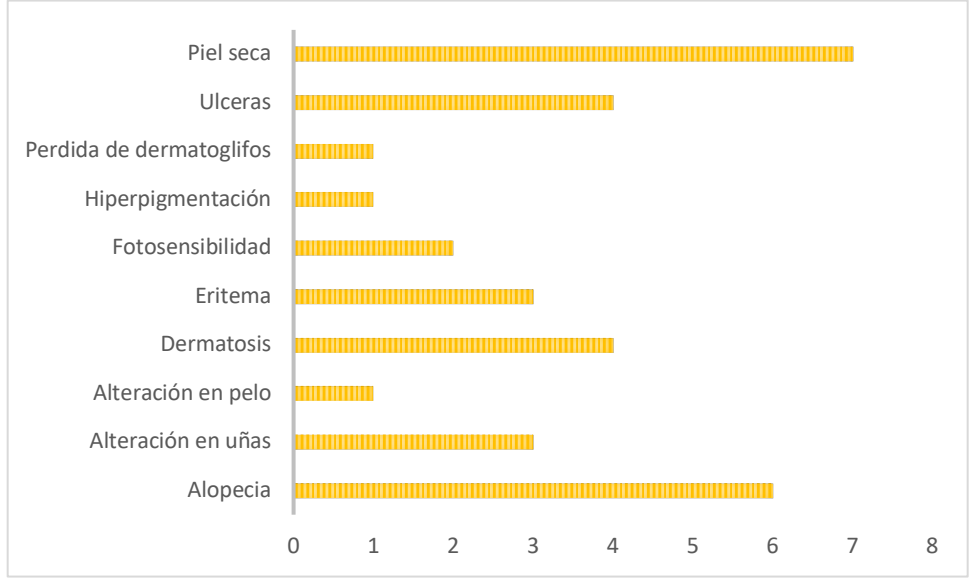


**Gráfico 5.** Sospechas de reacciones adversas reportadas por paclitaxel.

En pacientes con tratamiento de paclitaxel, las sospechas de reacción más reportada fue la dermatosis (48.38%), que engloba reacciones como eritema, erupciones, prurito, lesiones e hinchazón.

De igual manera que los medicamentos anteriores, la piel seca y la alteración en cabello (16.12%) se presentarán con frecuencia, seguidas de la alteración en uñas (12.90%).

Reacciones como hiperpigmentación (3.22%) y fotosensibilidad (3.22%), ya habían sido reportadas con anterioridad en estudios clínicos, como frecuente y poco frecuente, respectivamente.



**Gráfico 6.** Sospecha de reacciones adversas reportadas por carboplatino.

Las reacciones adversas producidas en piel y partes blandas reportadas por caboplatino durante los estudios, son muy pocas, o no son muy específicas.

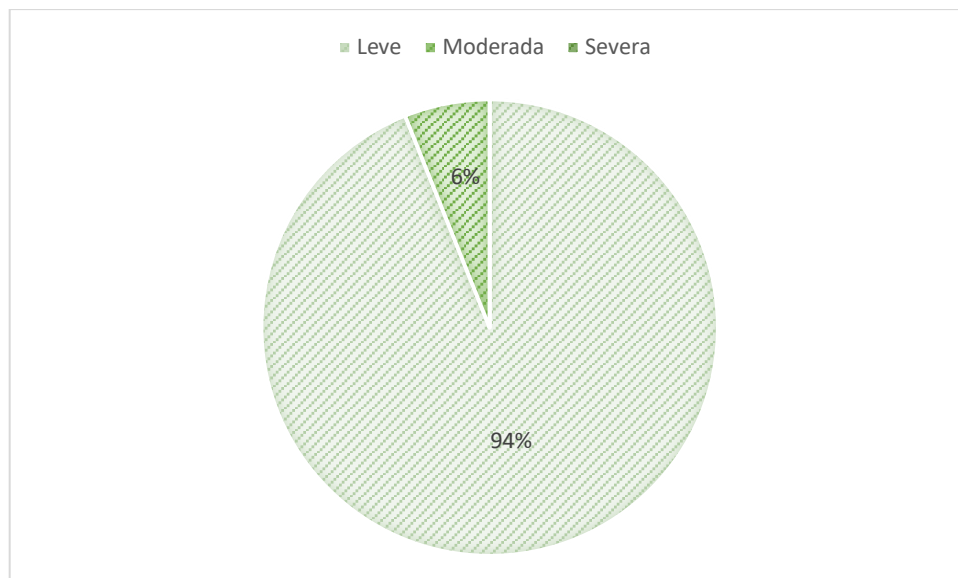
Piel seca, que es la más frecuente, no se encuentra como tal en la ficha técnica del medicamento, así como úlceras, pérdida de dermatoglifos, alteración en cabello y uñas, etc.

El que aún no se tenga mucha información sobre estas reacciones ya después de su comercialización, se puede deber a que la mayoría de los pacientes no le toma importancia, ya que en la mayoría de los casos resultan tolerables o debido al conocimiento que tienen respecto a quimioterapias creen que es normal; cuando en realidad es que son esperadas, el paciente debe de tener la cultura que cualquier molestia o sintoma que presente durante o después de la administración de un medicamento debe de informarse a su médico o algún otro profesional de la salud.

Gravedad	Notificaciones
No grave	215
Grave	0

**Tabla 6 .** Clasificación de las SRAM según su gravedad.

Ninguna sospecha de reacción fue reportada con gravedad ya que en ningún caso alguna de estas represento un peligro para la vida del paciente, prolongo u ocasiono la estancia hospitalaria, causo incapacidades, malformaciones en el feto, ni fueron de relevancia médica.



**Gráfico 7.** Muestra la distribución de SRAM reportadas según su severidad.

El criterio que se utilizo para la clasificación de las sospechas, fue el que indica la norma; la mayoría de las notificaciones fueron reportadas como leves, ya que para la mayoría de

los pacientes los signos y síntomas manifestados resultaron tolerables y no limitaron sus actividades diarias.

Las notificaciones reportadas como moderadas no solo modificaron sus actividades, sino también necesitaron tratamiento farmacológico.

Ningún caso fue severo ya que no ninguna reacción ocasiono la suspensión del medicamento.

Causalidad	Notificaciones
Posible	2
Probable	211
Definida	2

**Tabla 7.** Clasificación de las SRAM según su causalidad.

La causalidad de gran parte de las reacciones reportadas fue probable, ya que, según el algoritmo de Naranjo, para que una sospecha de reacción se considere definida debe obtener un puntaje  $\geq 9$ , probable 5 a 8, y posible 1 a 4, y dudosa  $\leq 0$ .

Gran parte de las notificaciones fueron reportadas como probables, ya que los casos no obtuvieron un puntaje igual o mayor a 9, debido a que las reacciones de los pacientes no se volvieron severas al aumentar la dosis, ni hubo necesidad de que la misma se disminuyera.

## 8. Conclusión

En un periodo de 6 meses, de octubre 2018 a abril 2019, en el instituto de cancerología, se identificaron y reportaron, un total de 215 sospechas de reacciones adversas a medicamentos antineoplásicos, producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos.

Los efectos indeseados que presentaron los pacientes fueron aceptables, debido a que se encontraron dentro del balance beneficio/riesgo, ya que ningún medicamento represento un riesgo para la vida del paciente.

Se reportaron reacciones que en los estudios clínicos de los respectivos medicamentos no se habían identificado; como la alopecia en el caso del afatinib, y la pérdida de dermatoglyphos con la capecitabina, el que se hayan identificado en la etapa de postcomercialización de los medicamentos se puede deber a que estas reacciones son de lento desarrollo, o que aparecen cuando el medicamento es administrado de manera crónica. Ambas reacciones, no representan un problema de seguridad para el medicamento, por qué las reacciones no son severas, ni graves.

Aunque las reacciones colectadas no simbolizan un problema de seguridad para los medicamentos antineoplásicos mencionados, es importante concientizar a los consumidores y profesionales de la salud sobre la importancia de la farmacovigilancia; en el caso de tratamientos de quimioterapia no solo significa monitorear el balance beneficio riesgo, sino también es vital evaluar la eficacia del tratamiento ya que estos tienen elevados costos en el mercado.

## 9. Bibliografía

1. Norma oficial mexicana nom-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia, México 2016.
2. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Switzerland, 2006.
3. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. United Kingdom, 2002.
4. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? Recuperado el 24 de Enero de 2019, de cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
5. Instituto Mexicano del Seguro Social. Cáncer Cervicouterino. Recuperado el 24 de Enero de 2019, de imss.gob.mx: <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/cancer-cervico-uterino>
6. Mayo Clinic. Cáncer de cuello uterino. Recuperado el 24 de Enero de 2019, de mayoclinic.org: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cervical-cancer/symptoms-causes/syc-20352501>
7. World Health Organization. Cáncer de mama: prevención y control. Recuperado el 24 de Enero de 2019, de who.int: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index4.html>
8. Mayo Clinic. Cáncer de mama Recuperado el 24 de Enero de 2019, de mayoclinic.org: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>
9. Instituto Nacional del Cáncer. Prevención del cáncer de ovario, de trompas de Falopio y primario de peritone (PDQ®)-Versión para profesionales de la salud. Recuperado el 24 de Enero de 2019, de cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario/pro/prevencion-ovario-pdq>
10. Fundación UNAM, Facultad de Medicina de la UNAM. Cáncer de ovario, una enfermedad silenciosa, México, 2018. Recuperado el 24 de Enero de 2019, de fundacionunam.org.mx: <http://www.fundacionunam.org.mx/unam-al-dia/cancer-de-ovario-una-enfermedad-silenciosa/>
11. Mayo Clinic. Cáncer de ovario. Recuperado el 24 de Enero de 2019, de mayoclinic.org: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/ovarian-cancer/symptoms-causes/syc-20375941>
12. Sáncenz Enríquez, Franco Topete, Flores Alvarado, Zepeda Moreno. Cáncer pulmonar. Guadalajara, 2004.
13. Moctezuma Velasco, Patiño Zarco. Cáncer de pulmón. México 2009.
14. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de pulmón. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de msal.gov.ar: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/cancer-de-pulmon/>
15. Cajaraville, Carreras, Massó, Tamés. Farmacia Hospitalaria, Oncología. 2001.
16. American Cancer Society. Cómo la quimioterapia es usada para tratar el cáncer. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de cancer.org: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
17. Instituto Nacional del Cáncer. Quimioterapia para tratar el cáncer. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>



18. Agencia Europea de Medicamentos. Giotrif, INN-afatinib. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de [ema.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_es.pdf)
19. PLM Líder en información sobre ciencias de la salud. Zurcih Pharma, Zuricxel. . Recuperado el 25 de Enero de 2019, de [medicamentosplm.com: http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zuricxel\\_solucion/2679/101/54473/146](http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zuricxel_solucion/2679/101/54473/146)
20. Agencia Europea de Medicamentos. Abraxane, paclitaxel. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de [ec.europa.eu: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120627123623/anx\\_123623\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120627123623/anx_123623_es.pdf)
21. Victoria González, Alfonso Orta, Jimenez Lopez, Varona Ramirez. Consecuencias para la salud de las reacciones adversas a los citostásicos. Cuba, 2016.
22. Agencia Europea de Medicamentos. Accord, capecitabine. Recuperado el 28 de Marzo de 2019, de [ec.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_es.pdf)
23. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Recuperado el 01 de Abril de 2019, de [cima.aemps.es: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65108/65108\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65108/65108_ft.pdf)
24. Mayo Clinic. Piel seca. Recuperado el 01 de Abril de 2019, de [mayoclinic.org: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dry-skin/symptoms-causes/syc-20353885](https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/dry-skin/symptoms-causes/syc-20353885)
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Recuperado el 01 de Junio de 2019, de [cetep.cancer.gov: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)
26. Fundamentos de farmacovigilancia. Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia, Bogotá, Agosto 2013.

**Vo. Bo. Del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos**

---

M en C Francisco López Naranjo  
Asesor Interno

---

Dra. Mireya López Gamboa  
Asesor Externo

**División**

Ciencias Biológicas de la Salud

**Licenciatura**

Química Farmacéutica Biológica

**Nombre del proyecto específico**

Sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos ocasionadas por tratamiento de quimioterapia.

**Proyecto genérico y la etapa en que se participara**

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

**Etapa**

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos.

**Alumna**

Carla Daniela Becerril Hinojosa

**Matricula**

2143063452

**Dirección:** Canahutli #76, Pedregal de Santo Domingo, Coyoacán

**Célular:** 55 55 07 75 28

**Email:** danielabecerril@gmail.com

**Asesor interno**

M en C Francisco López Naranjo

**Asesor externo**

Dra. Mireya López Gamboa

**Fecha de inicio** 01/Octubre/2018

**Fecha de término** 01/Abril/2019

**CDMX Octubre 2019**

## Introducción

### Farmacovigilancia (FV)

La Farmacovigilancia 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,<sup>1</sup> derivados de la consulta médica y el diagnóstico.

Su objetivo es hacer el mejor uso de los medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades. Una FV aplicada correctamente identificará los riesgos y los factores de riesgo en el menor tiempo posible para que se pueda evitar o minimizar el daño. Cuando se comunica de manera efectiva, esta información permite el uso inteligente y, basado en la evidencia de los medicamentos tiene el potencial de prevenir muchas reacciones adversas. En última instancia, esto ayudará a cada paciente a recibir una terapia óptima y mejorar la calidad de vida, y sobre una base poblacional ayudará a asegurar la aceptación y efectividad de los programas de salud pública<sup>2</sup>, promoviendo el uso racional de los medicamentos.

Los objetivos específicos de la farmacovigilancia son:<sup>3</sup>

- mejorar la atención y seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos e intervenciones médicas;
- mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el uso de medicamentos;
- detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los resultados de manera oportuna;
- contribuir a la evaluación del beneficio, daño, efectividad y riesgo de los medicamentos, fomentado su uso seguro, racional y más efectivo; y
- promover la comprensión, la educación, y la formación clínica en FV y su comunicación efectiva al público.

### 9.2 Cáncer<sup>4</sup>

En todos los tipos de cáncer, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del alrededor.

Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las reemplazan. Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado se descontrola. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.

Los tumores cancerosos son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio del sistema linfático y formar nuevos tumores lejos del tumor original<sup>4</sup>, diseminándose así la enfermedad.

## Modalidades de tratamiento del cáncer

La estrategia terapéutica a plantear es distinta dependiendo del objetivo perseguido, que puede ser:

- Curación
- Control
- Paliación

El tipo de terapia más apropiada se determina en función de los objetivos planteados con el tratamiento, del tipo de tumor y su extensión, y de las condiciones del paciente como su estado funcional, edad y patología concomitante<sup>5</sup>.

Las principales modalidades terapéuticas utilizadas solas o en combinación en el tratamiento del cáncer son la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia, terapia dirigida, terapia hormonal.

## Quimioterapia

La quimioterapia es el uso de medicamentos para tratar cualquier enfermedad. Sin embargo, para la mayoría de la gente, el término “quimioterapia” se refiere a los medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer<sup>6</sup>.

En la quimioterapia se utilizan los medicamentos citostáticos que se administran con distintos objetivos: eliminar la enfermedad micrometastásica para evitar recidivas futuras (tratamiento adyuvante), disminuir el tamaño del tumor previo a la cirugía (tratamiento neoadyuvante), control de los síntomas con la intención de mejorar la calidad de vida y la supervivencia en algunos casos (tratamiento quimioterápicos paliativo) o con intención curativa<sup>8</sup>.

## **Justificación**

Cuando un medicamento es aprobado para ser comercializado implica que su eficacia ha sido demostrada y que los efectos indeseados detectados en los estudios pre-comercialización fueron aceptables, aunque esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva. La experiencia demuestra que gran número de efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos y factores de riesgo no salen a la luz hasta los años posteriores a la comercialización de un medicamento.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos en el paciente, y mejorar así la salud pública, es fundamental que se sigan las actividades de farmacovigilancia para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos.

## **Objetivo general**

Identificar y reportar la frecuencia de sospecha de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos por el tratamiento de medicamentos antineoplásicos, aplicados en el Instituto Nacional de Cancerología.

## Metodología

Estudio observacional en el qué en un lapso de seis meses, de octubre 2018 a abril 2019, se obtuvieron reportes espontáneos de sospechas de reacciones adversas, producidas en piel y partes blandas de 76 pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los siguientes medicamentos antineoplásicos:

- Afatinib
- Capecitabina
- Paclitaxel
- Carboplatino

Provenientes del consultorio de dermatología del Instituto Nacional de Cancerología informadas a su Centro Institucional de Farmacovigilancia. Con base en la NOM-220, la plataforma PPROVigi determinó la causalidad, severidad y gravedad de cada caso.

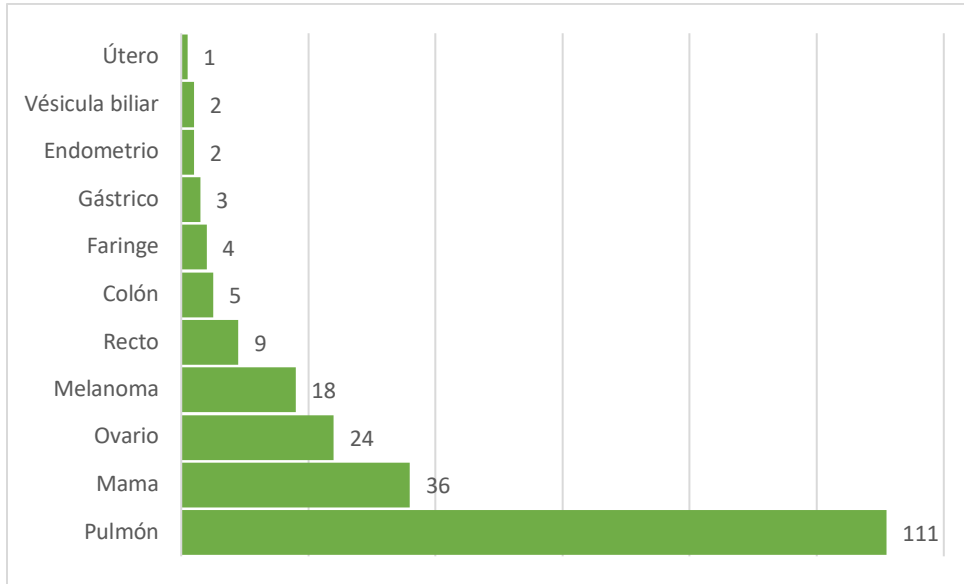
## Cronograma

2018		
Octubre	Noviembre	Diciembre
Capacitación en los servicios del INCan.	Acudir al servicio de dermatología a recolectar SRAM. Reportar las SRAM.	Acudir al servicio de dermatología a recolectar SRAM. Reportar las SRAM.
2019		
Enero	Febrero	Marzo
Acudir al servicio de dermatología a recolectar SRAM. Reportar las SRAM.	Reunir las sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los medicamentos antineoplásicos ya antes mencionados.	Cuantificar la frecuencia de sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los medicamentos antineoplásicos ya antes mencionados.

## Discusión de resultados

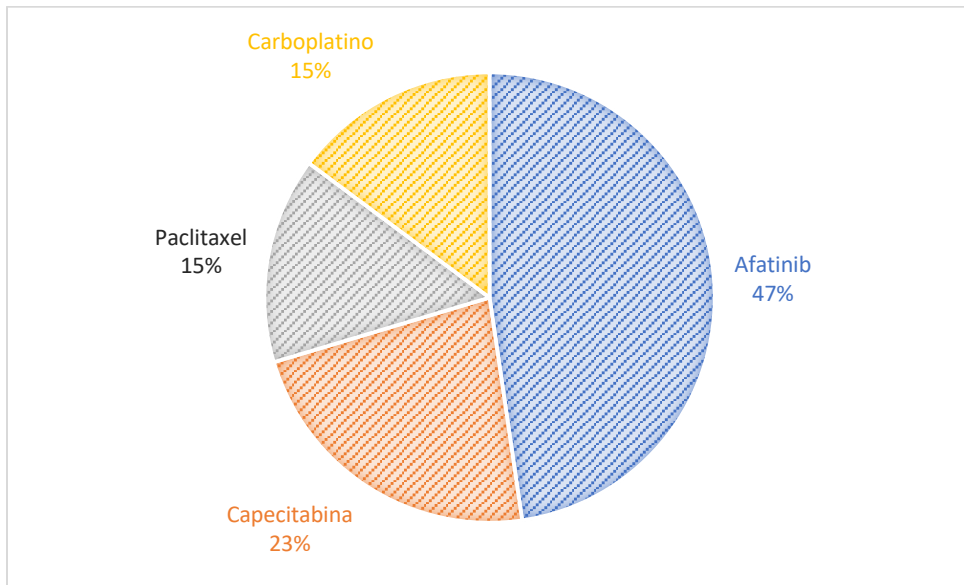
Durante el periodo de octubre 2018 a abril 2019, en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del InCan, se colectaron 215 notificaciones espontaneas de sospechas de reacciones adversas producidas en piel y partes blandas de 76 pacientes oncológicos, asociadas al tratamiento de alguno de los siguientes medicamentos antineoplásicos:

1. Afatinib
2. Capecitabina
3. Paclitaxel
4. Carboplatino



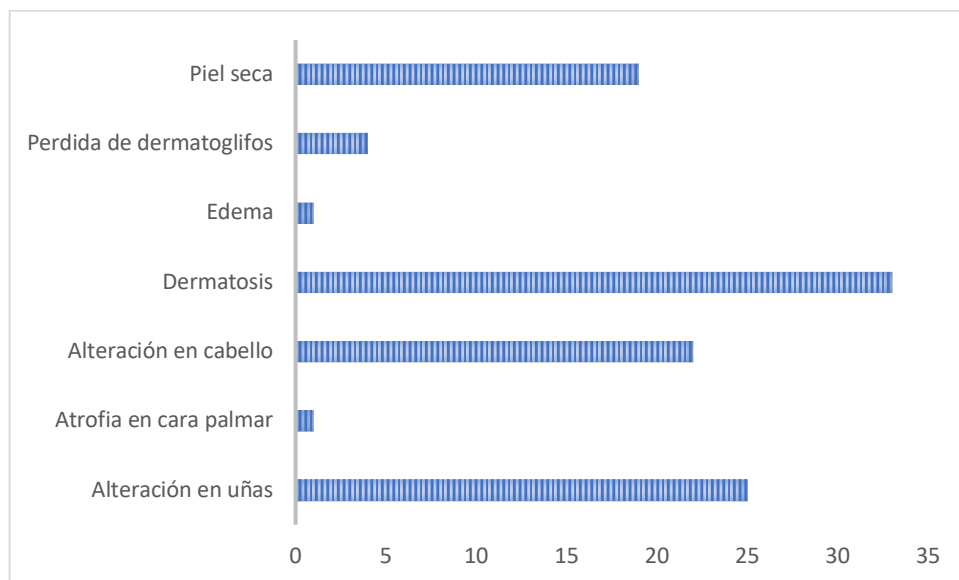
**Gráfica 1.** Muestra la distribución de notificaciones de reacciones adversas producidas por tratamiento de quimioterapia según el diagnóstico de cáncer del paciente.

Las notificaciones de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón (gráfica 1), constituyeron más de la mitad (51.62%) de los reportes colectados, mientras que el cáncer de mama y de ovario, que siguen en orden de descendencia representan menos del 20%.



**Gráfico 2.** Distribución de las sospechas de reacciones adversas según el medicamento antineoplásico.

El afatinib es el medicamento antineoplásico utilizado para el tratamiento de cáncer de pulmón, y, como se observó en el gráfico 1, este cáncer es el que obtuvo el mayor número de notificaciones.



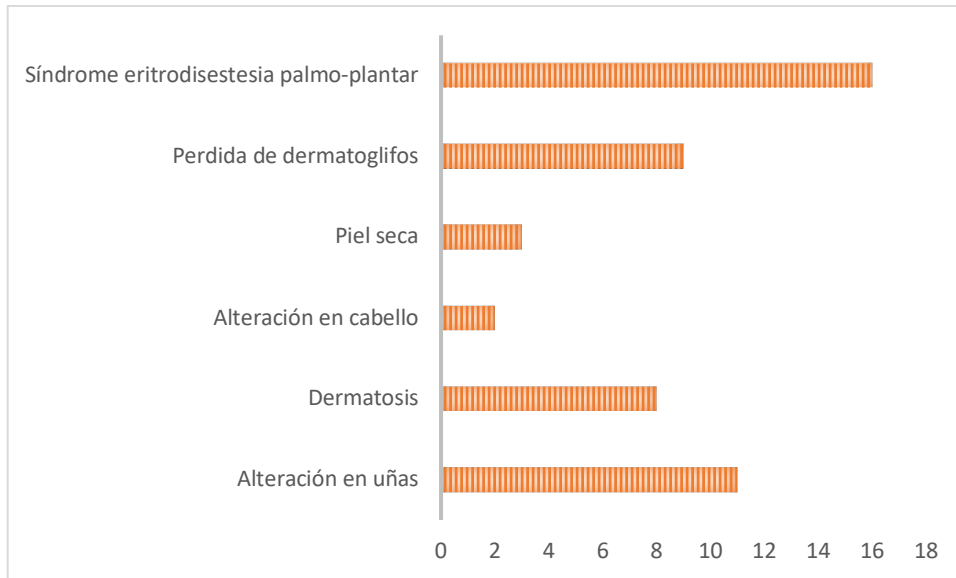
**Gráfico 3.** Sospechas de reacción adversas reportadas por afatinib.

Como se observa en el gráfico la sospecha de reacción con mayor número de notificaciones fue la dermatosis (31.42%); que engloba manifestaciones en piel como eritema, pápulas y pústulas. La IPP del medicamento, reporta la dermatitis como una reacción adversa muy frecuente (1/10).

En segundo lugar tenemos la alteración en uñas (23.80%); en la tabla 2 se reporta la paroniquia, infección ungueal e infección del lecho ungueal como una reacción muy frecuente ( $\geq 1/10$ ) procedente de los estudios donde pacientes se administraron dosis diarias de 40 o 50 mg<sup>7</sup>.

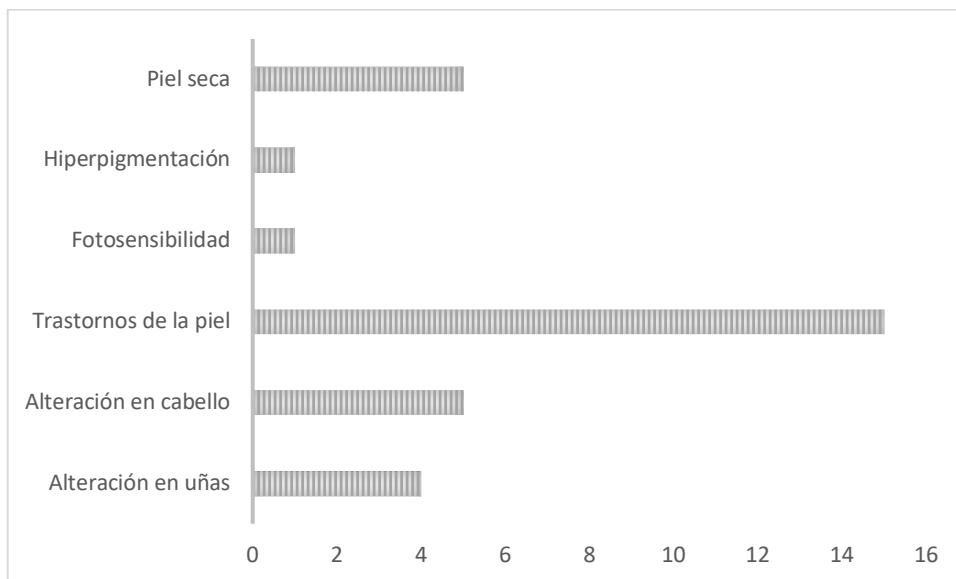
La alteración en cabello, es la sospecha que sigue en orden de descendencia; es importante destacar que en la ficha técnica del afatinib no se menciona ninguna reacción relacionada con el cabello, ni si quiera la alopecia, que es uno de los más comunes en pacientes que se encuentran en tratamiento de quimioterapia.

Otra sospecha de reacción que fue recolectada y no es mencionada en la ficha técnica, es la pérdida de dermatoglifos (3.80%), los pacientes se percataron de la ausencia de sus huellas digitales al tener problemas al ingresar a establecimientos donde el acceso es con dermatoglifos, desbloqueo de teléfono y complicaciones con cierto tipo de trámites (INE); este signo es tolerable, pero se encuentra modificando sus actividades.



**Gráfico 4.** Enlista las sospechas de reacciones adversas reportadas por capecitabina.

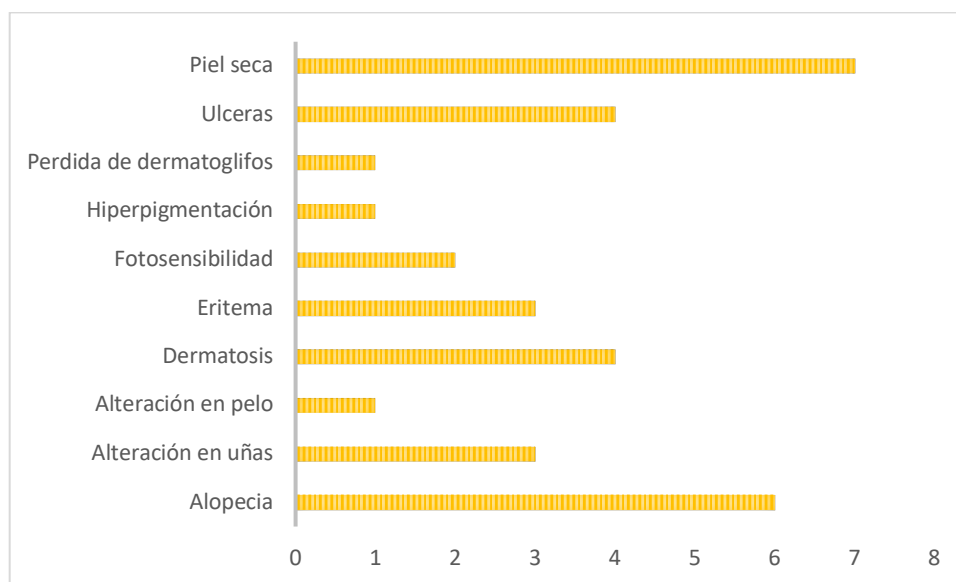
Síndrome de eritrodiseestesia palmo-plantar o, síndrome mano-pie (32.65%), es caracterizado por el enrojecimiento, hinchazón, dolor y en ocasiones la aparición de ampollas en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. Es importante tener cuidados desde la aparición, para que no llegue a limitar la marcha de paciente y evitar que la reacción se vuelva grado 3, ya que es requeriría la suspensión del medicamento hasta que el síndrome sea igual o menor a un grado 2<sup>9</sup>.



**Gráfico 5.** Sospechas de reacciones adversas reportadas por paclitaxel.

En pacientes con tratamiento de paclitaxel, las sospechas de reacción más reportada fue la dermatosis (48.38%), que engloba reacciones como eritema, erupciones, prurito, lesiones e hinchazón.





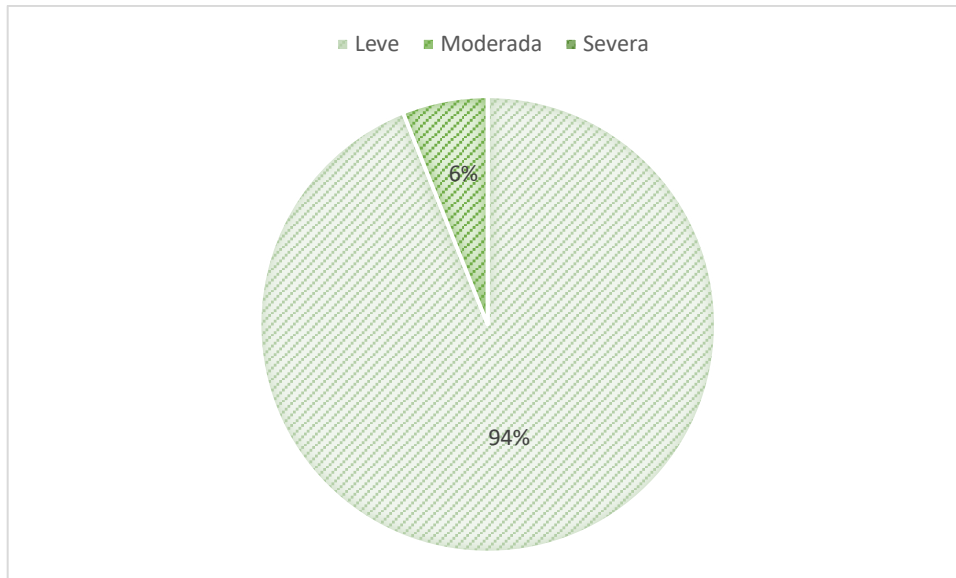
**Gráfico 6.** Sospecha de reacciones adversas reportadas por carboplatino.

Las reacciones adversas producidas en piel y partes blandas reportadas por caboplatino durante los estudios, son muy pocas, o no son muy específicas.

Gravedad	Notificaciones
<b>Grave</b>	0
<b>No grave</b>	215

**Tabla 6 .** Clasificación de las SRAM según su gravedad.

Ninguna sospecha de reacción fue reportada con gravedad ya que en ningún caso alguna de estas represento un peligro para la vida del paciente, prolongo u ocasiono la estancia hospitalaria, causo incapacidades, malformaciones en el feto, ni fueron de relevancia médica.



**Gráfico 7.** Muestra la distribución de SRAM reportadas según su severidad.

El criterio que se utilizó para la clasificación de las sospechas, fue el que indica la norma; la mayoría de las notificaciones fueron reportadas como leves, ya que para la mayoría de los pacientes los signos y síntomas manifestados resultaron tolerables y no limitaron sus actividades diarias.

Causalidad	Notificaciones
<b>Posible</b>	2
<b>Probable</b>	211
<b>Definida</b>	2

**Tabla 7.** Clasificación de las SRAM según su causalidad.

Gran parte de las notificaciones fueron reportadas como probables, ya que los casos no obtuvieron un puntaje igual o mayor a 9, debido a que las reacciones de los pacientes no se volvieron severas al aumentar la dosis, ni hubo necesidad de que la misma se disminuyera.

## Conclusión

En un periodo de 6 meses, de octubre 2018 a abril 2019, en el instituto de cancerología, se identificaron y reportaron, un total de 215 sospechas de reacciones adversas a medicamentos antineoplásicos, producidas en piel y partes blandas de pacientes oncológicos.

Se reportaron reacciones que en los estudios clínicos de los respectivos medicamentos no se habían identificado; como la alopecia en el caso del afatinib, y la pérdida de dermatoglifos con la capecitabina, el que se hayan identificado en la etapa de postcomercialización de los medicamentos se puede deber a que estas reacciones son de lento desarrollo, o que aparecen cuando el medicamento es administrado de manera crónica. Ambas reacciones,

no representan un problema de seguridad para el medicamento, por qué las reacciones no son severas, ni graves.

Aunque las reacciones colectadas no simbolizan un problema de seguridad para los medicamentos antineoplásicos mencionados, es importante concientizar a los consumidores y profesionales de la salud sobre la importancia de la farmacovigilancia; en el caso de tratamientos de quimioterapia no solo significa monitorear el balance beneficio riesgo, sino también es vital evaluar la eficacia del tratamiento.

## **Bibliografía**

1. Norma oficial mexicana nom-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia, México 2016.
2. World Health Organization. The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool. Switzerland, 2006.
3. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. United Kingdom, 2002.
4. Instituto Nacional del Cáncer. ¿Qué es el cáncer? Recuperado el 24 de Enero de 2019, de cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
5. Cajaraville, Carreras, Massó, Tamés. Farmacia Hospitalaria, Oncología. 2001.
6. American Cancer Society. Cómo la quimioterapia es usada para tratar el cáncer. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de cancer.org: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
7. Agencia Europea de Medicamentos. Giotrif, INN-afatinib. Recuperado el 25 de Enero de 2019, de ema.europa.eu: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_es.pdf)
8. Victoria González, Alfonso Orta, Jimenez Lopez, Varona Ramirez. Consecuencias para la salud de las reacciones adversas a los citostáticos. Cuba, 2016.
9. Agencia Europea de Medicamentos. Accord, capecitabine. Recuperado el 28 de Marzo de 2019, de ec.europa.eu: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_es.pdf)

**Vo. Bo. Del (la) o los (las) asesores (as) respecto a los contenidos académicos**

---

M en C Francisco López Naranjo  
Asesor Interno

---

Dra. Mireya López Gamboa  
Asesor Externo