



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Principales reacciones adversas dermatológicas asociadas con la administración de terapias moleculares dirigidas: Afatinib y Gefitinib en el tratamiento del cáncer, en pacientes asistidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Proyecto genérico: Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapa: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Presenta: Nayeli Jiménez Casiano

Matricula: 2152033444

Asesores:

Interno: M. en C. Francisco López Naranjo

Externo: Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 5 Febrero 2019

Fecha de término: 5 Agosto 2019

CDMX NOVIEMBRE 2019

Dedicatoria

Agradezco a Dios por la dicha de haberme dado salud, inteligencia, sabiduría y cuidarme siempre.

A mis abuelos Luis Jiménez A., Magdalena Silva A. Francisco Casiano G. que sé que desde el cielo están muy orgullosos de mí y en especial a mi abuela Francisca Medel F. por cuidar de mi desde pequeña.

A mis padres Maricela Casiano M. y Raúl Francisco Jiménez S., por ser mi motor de cada día, por brindarme su apoyo en todo momento, por su trabajo y sacrificio en todos estos años, por confiar y creer en mí, por los consejos, valores y principios que me han inculcado, pero sobre todo gracias por su amor incondicional; gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en todo lo que soy hasta ahora.

A mi hermano Luis David J.C. que ha sido sin duda alguna la parte más divertida de mi vida y que gracias a él luchó por demostrarle que todo se puede en esta vida; así que también es para ti hermano gracias por tu paciencia y apoyo.

A mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

Y por último pero no por eso menos importante a mi novio Jesús Almaguer P. por aguantarme en mis momentos de estrés, por apoyarme siempre, por darme los consejos y palabras de aliento cuando estaba a punto de darme por vencida.

A todos ustedes muchas gracias de todo corazón.

Los amo.

Agradecimientos

Al M. en C. Francisco López Naranjo por brindarme las asesorías y ser mi guía en el presente trabajo y por transmitirme sus conocimientos como profesor.

A la Dra. Mireya López Gamboa por ser mi asesora externa, por permitirme ser parte del equipo de farmacovigilancia y por sus acertados consejos para la corrección de este trabajo.

A todo el personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIF) por su atención y amabilidad en todo el tiempo que realice mi servicio social.

Al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) por abrirme las puertas para poder realizar mi servicio social.

A la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) unidad Xochimilco por permitirme formarme como profesionista en esta gran casa de estudios.

Dicen que la mejor herencia que nos pueden dejar los padres son los estudios, sin embargo no creo que sea el único legado del cual yo particularmente me siento muy agradecida, mis padres me han permitido trazar mi camino y caminar con mis propios pies. Ellos son mis pilares de la vida, les dedico este trabajo. Gracias papas.

Índice

Introducción.....	1-2
Marco teórico.....	2-18
Objetivos.....	19
Diseño experimental.....	19
Metodología.....	20
Resultados.....	20-22
Discusión.....	23
Conclusión.....	24
Bibliografía.....	25-27

1. Introducción

Actualmente existen diversas afecciones en la salud del ser humano, que prevalecen a nivel mundial, una de estas es el cáncer. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define el cáncer como un término genérico que designa a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; se caracteriza por la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y que pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, a dicho se le denomina metástasis. De acuerdo con la OMS el cáncer es la segunda causa de muerte en América. En el 2018, causó 1.3 millones de muertes, y se presentaron 3.7 millones de nuevos casos. Se estima que el número de casos de cáncer aumentará un 32%, superando los 5 millones de nuevos casos para el año 2030, esto debido al envejecimiento de la población y la transición epidemiológica en América Latina lo cual se transformará en una carga económica para los servicios sanitarios de la región.

Frente a tales alarmantes estadísticas, el tratamiento a los pacientes con cáncer se considera multidisciplinario, puesto que requiere el uso de varias terapias simultáneas. Cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, teniendo en cuenta que el objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y, de hecho, mejorar la calidad de esta. Sin embargo recientemente se han introducido nuevas terapias dirigidas o “Terapias moleculares dirigidas” (TMD) las cuales como su nombre lo indica son específicas contra un objetivo concreto ya sea una proteína o un receptor de membrana ubicado en la célula tumoral. Las terapias dirigidas ocupan hoy un lugar prominente que no cesa de expandirse. A medida que avanzamos en la comprensión de la biología de los tumores y de las interacciones con su microambiente, se desarrollan nuevos fármacos dirigidos a esos procesos muy específicos.

El uso de estos fármacos conlleva al riesgo de aparición de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM's) aunque éstos sean utilizados correctamente, pueden causar problemas de seguridad en varios pacientes; ya que dichos tratamientos con frecuencia se administran de forma continua y en ocasiones por periodos muy prolongados determinando así a largo plazo las modificaciones crónicas de la piel y cabello, con cambios notables en la apariencia de los pacientes, después de varios meses de uso. Por esta razón, el presente proyecto de servicio social busca describir y caracterizar las

manifestaciones cutáneas más frecuentes relacionadas con la administración de las TMD reportadas en el Instituto Nacional de Cancerología.

2. Marco teórico

2.1. El cáncer.

EL cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de las células, las cuales se dividen sin control y poseen una alta capacidad para invadir órganos, tejidos y diseminarse por el sistema linfático y sanguíneo (Alonso, 2014). Se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular (Willingham, 2014). Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones (Valko, 2004). Las mutaciones pueden ser hereditarias o esporádicas y pueden presentarse en todas las células de la economía o sólo en las células tumorales. A nivel de nucleótido, estas mutaciones pueden ser por sustitución, adición o deleción y estas mutaciones alteran la fisiología celular induciendo a la transformación de la misma (Dey, 2004).

2.1.1. Epidemiología.

De acuerdo con la (OMS) el cáncer es la segunda causa de muerte en América. En el 2018, causó 1.3 millones de muertes, y 3.7 millones de nuevos casos. Se estima que el número de casos de cáncer aumentará un 32%, superando los 5 millones de nuevos casos en 2030, esto debido al envejecimiento de la población y la transición epidemiológica en América latina. Alrededor del 40% de todos los casos de cáncer podrían prevenirse evitando factores de riesgo como el tabaco, el consumo abusivo de alcohol, la dieta poco saludable y la inactividad física. (OMS, 2019).

2.2. Tratamiento del cáncer.

El tratamiento del cáncer tiene por objetivo curar, prolongar y mejorar la calidad de vida del paciente oncológico. Para alcanzar esta meta, son propuestos protocolos médicos de tratamientos que van desde la cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, hasta una combinación de las anteriores (Manfrin, 2008). Las terapias contra el cáncer han experimentado importantes avances. En los inicios del siglo XXI, el arsenal terapéutico ha crecido considerablemente frente hace tan solo 20 años (Lluch, 2016).

Sin embargo, no sólo los nuevos fármacos han supuesto una novedad en el manejo del cáncer, sino que las nuevas técnicas quirúrgicas y radioterápicas, así como la introducción de los programas poblacionales en diagnóstico precoz han supuesto un importante cambio en el manejo de éstos pacientes. (Lluch, 2016).

2.2.1. Cirugía.

La cirugía oncológica se desarrolló como una rama de la cirugía general, que busca facilitar la interacción entre la radioterapia, la oncología médica y las demás especialidades, para concertar un plan terapéutico integral y multidisciplinario del paciente con cáncer (Correa, 2016). La cirugía actual muestra una tendencia hacia procedimientos conservadores, propiciada por el avance en el diagnóstico temprano y el mejor conocimiento de la diseminación de las neoplasias (Granados, 2011).

2.2.2. Radioterapia.

La introducción de nuevas tecnologías aplicadas al campo de la radioterapia ha permitido tratamientos en sitios específicos más intensivos y con mejor tolerancia inmediata y tardía. La radioterapia es el uso de rayos X u otras partículas con alta potencia para destruir las células cancerosas. La radioterapia consiste en la utilización de radiaciones ionizantes, es realizada básicamente de dos formas: la externa, denominada tele-terapia, que utiliza fuentes radioactivas de origen nuclear (Cobalto 60), o aceleradores lineales que producen radiación por medio de la aceleración de electrones; y la interna, la braquiterapia, una terapia de corta distancia, en que una fuente encapsulada o un grupo de esas fuentes son utilizados para liberar radiación, a una distancia de pocos centímetros del tumor; y esta puede ser curativa o paliativa. Sin embargo también se presentan efectos tóxicos los cuales ocurren principalmente en la región irradiada y su efecto es maximizado cuando es administrada concomitantemente con la quimioterapia (Marfin, 2008).

2.2.3. Quimioterapia.

La quimioterapia es uno de los principales tratamientos ofrecidos a los pacientes con cáncer (Augusto, 2001), el objetivo de la quimioterapia es detener directamente el crecimiento celular del tumor, incapacitándolas para duplicarse o iniciando artificialmente el proceso normal de muerte celular llamado "apoptosis". En órganos normales, la apoptosis controla la cantidad de células en nuestro organismo en cualquier momento dado y proporciona señales al organismo cuando se necesitan nuevas células. En el caso del cáncer, las células tumorales pueden ser resistentes a la apoptosis o reproducirse más rápidamente que la

cantidad de células que mueren, provocando el crecimiento de un tumor (American Brain, 2014).

Los fármacos quimioterapéuticos se utilizan para detener este proceso reproductivo y para alterar el comportamiento de las células tumorales directamente. Existen dos categorías amplias de fármacos quimioterapéuticos: fármacos “citostáticos”, llamados también fármacos dirigidos o biológicos, que evitan la reproducción celular y fármacos “citotóxicos” que tienen como propósito provocar la muerte celular (American Brain, 2014).

Los quimioterapéuticos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterapéuticos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose efectos tóxicos o secundarios. Las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor (American Brain, 2014).

La principal desventaja de esta familia de fármacos es su escasa especificidad para atacar exclusivamente la célula tumoral, por lo que su mecanismo de acción necesariamente afecta a células sanas (Lluch, 2016).

2.3. Terapias moleculares dirigidas.

Recientemente se han introducido nuevos fármacos denominados terapias dirigidas o más exactamente denominadas terapias moleculares dirigidas (TMD) las cuáles actúan contra un objetivo concreto, una proteína o un receptor de membrana ubicada en la célula tumoral (Lluch, 2016). Las TMD, orientadas contra las moléculas directamente implicadas en el proceso de oncogénesis o de progresión tumoral, ocupan hoy un lugar prominente que no cesa de expandirse. La terminología “terapias moleculares dirigidas” hace referencia a las estrategias terapéuticas dirigidas contra las anomalías moleculares presuntamente implicadas en el proceso de transformación neoplásica. El objetivo de estos nuevos fármacos es bloquear moléculas específicas de las células cancerosas para retardar o detener el crecimiento del cáncer. En comparación con la quimioterapia convencional, estos fármacos son más específicos y generan menos efectos secundarios asociados con la

quimioterapia. Aun así, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos aún permanece en estudio, presentado la mayoría de los pacientes problemas en la piel, el cabello, las uñas o los ojos (SEOM, 2013).

2.3.1 Tipos de terapias moleculares dirigidas.

Se han aprobado muchas terapias dirigidas diferentes para usarse en el tratamiento del cáncer. Estas terapias incluyen terapias hormonales, inhibidores de transducción de señales, moduladores de la expresión de genes, inductores de apoptosis, inhibidores de apoptosis, inhibidores de la angiogénesis, inmunoterapias y moléculas para depositar toxinas (NIH, 2019).

2.3.2. Inhibidores de la transducción de señales.

Las células cancerosas reciben señales de su ambiente que las estimulan a crecer y a proliferar. Estas señales son mediadas por factores de crecimiento autocrinos, paracrinos y endocrinos que activan receptores de superficie celular. Para traducir la activación de un receptor unido a membrana en una respuesta biológica, las señales generadas por la activación del receptor necesitan ser llevadas al núcleo para activar la síntesis de proteínas. Esto se lleva a cabo mediante la activación de una cascada intracelular de reacciones bioquímicas, las llamadas vías de transducción de señales. En las células cancerosas, los elementos de las vías de transducción de señales a menudo están mutadas o son sobre-expresadas en comparación con las células normales. Las mutaciones oncogénicas generalmente dan como resultado la activación constitutiva de elementos de transducción de señales, tales como receptores para factores de crecimiento con actividad de tirosina cinasa que producen una activación continua del receptor, aún en ausencia del ligando del receptor (factor de crecimiento). Además, elementos de transducción de señales que se encuentran más abajo en la cascada de señalización, pueden estar mutados o sobre-expresados, contribuyendo con esto al fenotipo maligno (Soto, 2003).

2.4. Tirosina cinasa.

Las tirosina cinasa (TC) son enzimas que catalizan la transferencia de fosfatos del adenosín trifosfato (ATP) a determinadas proteínas y desempeñan un papel central en la modulación de señales de crecimiento celular interviniendo en diversos procesos normales de regulación. Las formas activas de estas enzimas pueden causar aumentos de la proliferación de células tumorales, generar efectos antiapoptóticos así como, promover la

angiogénesis y el desarrollo de metástasis. Por tal motivo constituyen un blanco especial e importante de las terapias dirigidas en oncología. Pueden ser clasificadas en 2 grandes grupos: receptores de TC y no receptores de TC. (Krause, 2005).

2.4.1. Receptores de tirosina cinasa.

Los receptores de TC median la acción biológica de una amplia variedad de ligandos en gran cantidad de tipos celulares. Todos presentan un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y otro intracelular que incluye el dominio catalítico TC al que se unen el ATP y sustratos proteicos. Estas proteínas median las acciones biológicas de diversos ligandos entre ellos: insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento derivado de la célula endotelial vascular (VEGF), entre otros. (Spigel, 2006)

2.4.2. Activación del receptor y finalización de la acción hormonal.

Los receptores de TC se encuentran como monómeros. Cuando el ligando se une al dominio extracelular del receptor se dimeriza. Como consecuencia de ello, el receptor se autofosforila y en este estado el receptor es capaz de fosforilar a otras proteínas. En cuanto a los mecanismos que intervendrían en la finalización de la acción hormonal, se describe que los mismos estarían mediados por fosfatasas, así como por procesos de endocitosis mediada por el receptor y por la fosforilación por serina-treonina cinasas. (Spigel, 2006).

2.4.3. Origen y Mecanismo de acción.

Existen diferentes mecanismos por los cuales la alteración de la regulación de los receptores de TC interviene en la oncogénesis (Shah, 2013). El primero de ellos consiste en un re-arreglo cromosómico, que determina una activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando. El ejemplo de ello es la formación de la oncoproteína BCR-ABL o cromosoma Philadelphia en leucemia mieloide crónica (LMC). Otra forma de desregulación es la mutación de la cinasa (dominio catalítico) del receptor, como se ve en la leucemia mieloide aguda por la mutación del TC 3 tipo Fms de hígado fetal (FLT3) o en el receptor del EGF en cáncer de pulmón no de células pequeñas. Un tercer mecanismo consistiría en la expresión aumentada o aberrante del receptor, de su ligando o de ambos. Finalmente, la ausencia de factores que limiten la actividad TC (fosfatasas) sería otro de los mecanismos propuestos. La mutación de las TC aumenta la supervivencia, proliferación y resistencia a fármacos de las células neoplásicas, pudiendo estimular la angiogénesis tumoral, así como su invasividad y potencial metastásico (Krause, 2005).

2.5. Inhibidores de la tirosina cinasa.

Los inhibidores de tirosina cinasa (ITC) comprenden un conjunto de pequeñas moléculas de administración oral que previenen la fosforilación de diversos receptores de TC, compitiendo con la unión del ATP al dominio catalítico de los mismos, dado que comparten con este similitud estructural. Dado que el dominio catalítico de estos receptores se encuentra altamente conservado, varios ITC pueden desarrollar su efecto inhibitorio sobre un gran espectro de cinasas afectando de este modo múltiples vías de señalización.

Se trata de fármacos orales, habitualmente bien tolerados y que se pueden tomar de forma continua si el paciente no presenta mucha toxicidad, hasta que la enfermedad se haga resistente a ellos.

Los ITC son utilizados para una gran variedad de enfermedades malignas que incluyen el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos entre ellos LMC, tumores estromales gastrointestinales (GIST) recurrentes o metastásicos, carcinoma células renales (CCR) recurrentes o metastásicos, hepatocarcinoma, carcinoma pulmonar no de células pequeñas, tumores neuroendocrinos y tiroideos tanto diferenciados (CDT) avanzados como medulares.

Cada uno de estos fármacos tiene actividad sobre determinadas TC, siendo esto lo que determina su efectividad en el control de ciertas neoplasias y no en otras (Shah, 2013).

2.6. Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

EL receptor del EGF, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), forma parte de la familia de receptores HER, también denominados ErbB. Estos receptores transmembrana poseen una función enzimática de tirosina cinasa, se hallan implicados en las señales de proliferación y supervivencia celulares. Existen cuatro tipos diferentes (HER 1 a 4) HER1/EGFR y HER2 son los más estudiados y los mejor conocidos. Su rol en la tumorigénesis está bien establecido a través de la disregulación en numerosos tumores sólidos. EL HER1/EGFR se expresa en el 30 al 100% de los tumores sólidos, donde el incremento de su actividad es un factor de mal pronóstico.

Estos receptores representan la diana de numerosas terapias en oncología. Estas moléculas pueden bloquear de modo específico HER1 o HER2 o bloquean los dos receptores a la vez u otros receptores como VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor), etc.

Existen dos tipos de moléculas que bloquean la actividad de EGFR:

- ✓ Pequeñas moléculas que se unen al dominio intracelular del receptor e inhiben su actividad enzimática tirosina cinasa.
- ✓ Anticuerpos monoclonales que se unen al dominio extracelular del receptor.

2.7. Fármacos anti-EGFR mutado.

La activación de la acción tirosina cinasa intrínseca del EGFR desencadena un proceso de señalización que estimula la proliferación y desarrollo tumoral. Dicha actividad enzimática puede ser iniciada por la homodimerización provocada tras la unión del ligando al receptor, o bien, por la heterodimerización con HER-2, que se encuentra sobre expresado en algunos tumores de pulmón no microcíticos. La segunda vía estimula con mayor potencia la actividad tirosina cinasa.

Algunos tipos de cáncer muestran un incremento de la expresión de este receptor y de su actividad quinasa, provocando un incremento en la supervivencia de células cancerosas, en la proliferación y la metástasis. Esta situación suele estar correlacionada con mutaciones en el EGFR. Estas mutaciones activadores se presentan, principalmente, en los cuatro primeros exones del dominio tirosina cinasa intracelular (del 18 al 21 en el global de exones). La mayoría de estas son de clase I y de clase II. Las de clase I son supresiones en el marco del exón 19. En el caso de las de clase II, predominan las sustituciones de un sólo nucleótido, lo que genera una alteración de aminoácidos (Gazdar, 2009; Paez, 2004).

2.7.1. Gefitinib.

Es un fármaco oral, inhibidor de la acción tirosina cinasa que actúa de manera selectiva sobre el EGFR. Se trata del primer medicamento de primera generación desarrollado.

2.7.1.1. Mecanismo de acción.

Actúa como competidor reversible del ATP, evitando la unión de esta molécula al dominio tirosinquinasa del EGFR. El receptor utiliza la molécula de ATP para transferir desde ella un grupo fosfato. Al bloquear esta acción no se produce la fosforilación y, en consecuencia, se inhibe la cascada de señalización (Mahipal, 2014).

2.7.1.2. Indicaciones.

El medicamento está aprobado para el tratamiento de pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones

activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR, no habiendo mostrado actividad clínicamente relevante en pacientes con tumores con mutación negativa del EGFR conocida (Barba, 2016).

2.7.1.3. Farmacocinética.

- ✓ Absorción: Tras la administración oral de gefitinib, la absorción es moderadamente lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente entre 3 y 7 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta media es del 59% en pacientes con cáncer. La exposición a gefitinib no se altera significativamente por el alimento.
- ✓ Distribución: Gefitinib tiene un volumen de distribución medio en el estado estacionario de 1.400 l indicando una amplia distribución en los tejidos. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%. Gefitinib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa1.
- ✓ Eliminación: Gefitinib es excretado principalmente en forma de metabolitos por vía fecal, siendo la eliminación renal de gefitinib y sus metabolitos de menos del 4% de la dosis administrada. El aclaramiento plasmático total de gefitinib es de aproximadamente 500 ml/min y la semivida terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer. La administración de gefitinib una vez al día produjo una acumulación de 2 a 8 veces, alcanzándose niveles de estado estacionario tras entre 7 y 10 dosis. En estado estacionario, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen generalmente dentro de un rango de 2 a 3 veces durante el intervalo de dosificación de 24 horas.

2.7.2. Afatinib.

Es un fármaco oral, inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la familia ErbB. Es el primer medicamento desarrollado de una nueva generación de fármacos anti-EGFR mutado.

2.7.2.1. Mecanismo de acción.

Afatinib es un bloqueador selectivo e irreversible de la familia ErbB. La actividad sostenida de este fármaco se debe a su unión covalente a residuos de cisteína específicos en el sitio de unión del ATP de la molécula blanco. A diferencia de otros agentes, afatinib tiene la capacidad de actuar sobre la forma fosforilada activa de los receptores de membrana de la familia ErbB.

2.7.2.2. Indicaciones.

Afatinib es efectivo en pacientes adultos (sin tratamiento previo) a inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

2.7.2.3. Farmacocinética.

- ✓ Absorción: Después de la administración oral de afatinib se observaron C_{max} de afatinib de 2 a 5 horas después de la administración, aproximadamente. La exposición sistémica a afatinib disminuye un 50% (C_{max}) cuando se administra con una comida rica en grasas comparado con la administración en ayunas. Según datos farmacocinéticos poblacionales obtenidos en estudios clínicos de diversos tipos de tumores, el AUC disminuyó un promedio de un 26% cuando se ingirieron alimentos en las 3 horas anteriores y en la hora siguiente a la toma de GIOTRIF. Por lo tanto, no se deben ingerir alimentos al menos 3 horas antes y 1 hora después de tomar GIOTRIF.
- ✓ Distribución: La unión in vitro de afatinib a proteínas plasmáticas humanas es del 95%, aproximadamente. Afatinib se une a las proteínas tanto de forma no covalente (unión típica de las proteínas) y covalente.
- ✓ Eliminación: En el ser humano, afatinib se excreta principalmente por las heces. Después de la administración de una solución oral de 15 mg de afatinib, se recuperó el 85,4% de la dosis en las heces y el 4,3% en orina. El 88% de la dosis recuperada correspondió al compuesto original de afatinib. Afatinib se elimina con una semivida efectiva de 37 horas, aproximadamente. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de afatinib se alcanzaron en un plazo de 8 días después de la administración múltiple de afatinib, dando lugar a una acumulación de 2,77 veces ($AUC_{0-\infty}$) y de 2,11 veces (C_{max}). En los pacientes tratados con afatinib durante más de 6 meses, se calculó una semivida terminal de 344 h.

2.8. Principales efectos adversos dermatológicos de los anti-EGFR

La piel es un órgano directamente implicado en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, razón por la que es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos. Del total de reacciones adversas por medicamentos (RAM), la piel se afecta aproximadamente en 25 a 30% (Lazarou, 1998). La

toxicidad cutánea se encuentra frecuentemente en primer plano. Todos los medicamentos dirigidos contra EGFR provocan el mismo tipo de efectos secundarios cutáneos con un efecto proporcional a la dosis. Se manifiestan con una cronología característica y suelen mejorar con el curso del tiempo a pesar de continuar con el tratamiento.

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes asociadas con reacciones adversas a los medicamentos son: Xerosis, rash pápulo-pustuloso folicular, paroniquia, alteraciones de los cabellos y de los pelos, entre otras menos comunes como síndrome mano-pie, mucositis, urticaria, hiperpigmentación y xantoniquia.

2.8.1. Rash pápulo-pustuloso folicular.

El rash pápulo-pustuloso folicular o también conocido como erupción acneiforme se trata del efecto secundario principal, el más frecuente y precoz de los anti-EGFR. Esta erupción se presenta en más del 75% de los pacientes. Se caracteriza por pápulas y pústulas monomorfas con distribución folicular, aisladas o agrupadas sobre una base eritematosa. Las pústulas pueden agruparse dejando un eritema cubierto de costras amarillentas y untuosas que simulan una dermatitis seborreica (Guhl, 2006; Matheis, 2006). Aparece en la primera semana posterior al inicio del tratamiento y alcanza su mayor intensidad en la segunda o tercera semana. Desaparece en forma progresiva e incluso espontánea, puede dejar hiperpigmentación residual o xerodermia (Segaeret, 2005).

2.8.2. Paroniquia.

Las paroniquias inducidas por los inhibidores de EGFR representan una inflamación de los pliegues ungueales que evolucionan hacia un aspecto de granuloma piogénico o costra, confiriéndoles un aspecto de falsa uña encarnada. Estas paroniquias afectan generalmente más a los dedos de los pies que los de las manos y más específicamente a los primeros dedos. Se manifiestan más tarde, después de al menos un mes de tratamiento, en el 10 al 25% de los pacientes. La repercusión en la vida diaria suele ser importante porque estas lesiones son dolorosas, impidiendo el uso de calzado y dificultando la marcha (Guhl, 2006; Matheis, 2006).

2.8.3. Xerosis.

Ocurre entre el 12 y el 35% y hasta en el 100% de los pacientes con tratamientos prolongados (Osio, 2009) y es más común con el uso de gefitinib (Bianchini, 2008). Comienza dentro de los 20 días posteriores al inicio del tratamiento. Se manifiesta con

sequedad, descamación y prurito, particularmente en zonas previamente afectadas por una erupción acneiforme. Puede afectar vagina o periné, lo que provoca dificultad en la micción. La presencia de fisuras dolorosas puede afectar el extremo distal de dedos de manos y pies. Se evidencia con mayor frecuencia en pacientes que recibieron tratamiento previo con citotóxicos, principalmente en individuos de edad avanzada o en pacientes con antecedentes de dermatitis atópica (Heidary, 2008; Pitarch, 2008).

2.8.4. Alteraciones de los cabellos y los pelos.

Un pequeño porcentaje de pacientes puede experimentar cambios en el pelo de forma tardía entre los 2 y 5 meses de iniciado el tratamiento, y suele remitir al mes de finalizado el mismo (González, 2008). Se han descrito varias anomalías. El pelo del cuero cabelludo y de las extremidades acostumbra emerger brillante, fino y enrulado (Guhl, 2006; Bianchini, 2008). Se ha descrito un caso de alopecia no cicatrizal difusa en parches después de 24 a 30 meses de tratamiento con gefitinib. La tricomegalia, si bien no suele ser frecuente, ha sido descrita luego de 7 a 10 semanas de tratamiento (Dueland, 2003).

2.8.5. Síndrome mano-pie.

El síndrome mano-pie también se llama eritrodisestesia palmoplantar. Es un efecto secundario de algunos tratamientos contra el cáncer. El síndrome mano-pie genera enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies. A veces aparecen ampollas. En ocasiones, el síndrome mano-pie se produce en otras áreas de la piel, como las rodillas y los codos. Pero es menos frecuente.

2.8.6. Mucositis.

La mucositis se define como la inflamación de la mucosa oral o de la del tracto gastrointestinal, acompañada o no de lesiones ulcerosas. Suele ser secundaria a los efectos del tratamiento antineoplásico, es un efecto secundario muy frecuente, hasta un 40% de los pacientes oncológicos (Instituto Nacional del Cáncer, 2017).

2.8.7. Urticaria.

La urticaria se caracteriza por la aparición de habones de tamaño variable, evanescentes y pruriginosos, que pueden acompañarse o no de angioedema (López, 2013). La urticaria son ronchas rojizas que a veces producen picazón en la piel. Suele ser causada por una reacción alérgica a un medicamento o una comida.

2.8.8. Hiperpigmentación.

La hiperpigmentación ocurre cuando aumenta el color de la piel en exceso. Está relacionado con un aumento en los depósitos de melanina. La hiperpigmentación se caracteriza por la aparición de marcas en la piel, como pecas, lentigo, queratosis seborreicas o lunares.

2.8.9. Xantoniquia

La xantoniquia o también conocido como síndrome de uñas amarillas es un entidad infrecuente, que se distingue por la coloración amarilla, engrosamiento y crecimiento lento de las uñas, linfedema y diversas manifestaciones respiratorias (Samman, 1964).

2.9. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es el conjunto de procedimientos con los cuales se sistematiza la detección, el registro, la notificación y la información de reacciones adversas, ocasionadas por los medicamentos y vacunas, después de su aprobación y registro, con el fin de determinar la posible causalidad, la frecuencia de aparición y la gravedad, y establecer las medidas preventivas para un uso más racional de los medicamentos y la optimización de la relación beneficio-riesgo (García, 2013).

Por otra parte la OMS define '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 (OMS, 2019).

2.9.1. Objetivos de la farmacovigilancia.

La farmacovigilancia tiene por objetivos:

- ✓ Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de los medicamentos.
- ✓ Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- ✓ Detectar los problemas relacionados con el uso de los medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.
- ✓ Contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- ✓ Fomentar el uso de los medicamentos de forma segura, racional y más eficaz.
- ✓ Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público. (OPS, 2010)

2.9.2. Farmacovigilancia en México.

México cuenta con la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS); la cual tiene como:

- ✓ Misión: Proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de bienes y servicios, insumos para la salud, así como por su exposición a factores ambientales y laborales, la ocurrencia de emergencias sanitarias y la prestación de servicios de salud mediante la regulación, control y prevención de riesgos sanitarios.
- ✓ Visión: México tendrá una autoridad nacional para la protección contra riesgos sanitarios confiable y eficaz, destacada por su capacidad técnica, operativa y regulatoria así como por su compromiso con el desarrollo humano y profesional de su personal. La COFEPRIS establecerá e implementará políticas, programas y proyectos al nivel de la mejor práctica internacional, en coordinación efectiva con los diferentes actores del ámbito público, privado y social, para prevenir y atender los riesgos sanitarios, contribuyendo así a la salud de la población.

2.9.3. Centro nacional de farmacovigilancia.

A partir del 2001 el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya objetivo es:

- ✓ Recibir informes sobre la detección de Sospechas de RAM, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los Laboratorios Productores, valorarlas, evaluarlas y retroalimentar la información.

2.9.4. Centro institucional de farmacovigilancia.

El Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) es una Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa en la ejecución de las actividades de Farmacovigilancia.

Dentro del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se encuentra el CIFV el cual se encarga de detectar, recabar, registrar y notificar las reacciones adversas ocasionadas por los medicamentos consumidos por los pacientes asistidos en el INCan.

2.10. Reacciones adversas medicamentosas (RAM's).

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 una RAM se define como “la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible” (NOM-220).

La información sobre las reacciones adversas puede generarse por notificación voluntaria de los médicos en el ejercicio privado o público en la consulta externa u hospitalaria, en centros previamente designados o por aplicación de técnicas epidemiológicas que permitan obtener información sistemática de diversas fuentes.

El problema de las RAM's no es nuevo, solo la atención a está es reciente y ha cambiado de ser un tema sin importancia, hasta ser considerado ahora uno de los puntos considerados para la evaluación de la seguridad de los medicamentos. Este reconocimiento e importancia puede ser verificado por el aumento de publicaciones en referencia a enfermedades iatrogénicas, tanto en libros como en artículos de revistas médicas, incluso, se han descrito nuevas enfermedades y síndromes atribuidos a reacciones no deseadas de los medicamentos (Alcántara, 2010).

Las RAM representan un problema de la Salud Pública y han adquirido gran importancia mundial; se consideran uno de los principales problemas de la terapia con fármacos, al estar asociadas a una elevada morbi-mortalidad, disminución del cumplimiento y éxito de la terapia, así como también directa e indirectamente a un elevado costo médico (Schlienger,2000).

Muchas de las reacciones adversas de los medicamentos, no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados; esto debido a que la población que consumen los medicamentos es diferente de la población sometida al ensayo clínico en características tales como: edad, sexo, enfermedades, etc. Asimismo, debemos recordar que cuando los medicamentos son registrados, solo se han probado en algunos miles de pacientes (Biriell, 2000).

2.10.1. Criterios para determinar la severidad de una RAM. (NOM-220-SSA1-2016)

- ✓ Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
- ✓ Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (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.
- ✓ Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

2.10.2. Evaluación de la causalidad.

La causalidad o imputabilidad: se refiere a la evaluación estructurada y normalizada, en pacientes individuales o casos clínicos de pacientes, para determinar la probabilidad de que una reacción adversa sea causada por el medicamento sospechoso.

La causalidad es una actividad rutinaria que permite explorar la relación entre la aparición del evento adverso reportado con el medicamento específico, es parte de los métodos de detección de señales, señales que luego deben ser evaluadas y valoradas para orientar a la toma de decisiones, es importante resaltar que para este tipo de análisis siempre es necesario decir que todo efecto clínico negativo suele ser multicausal (Meyboom, 1997).

2.10.2.1. Determinación de la causalidad

La determinación de la causalidad con base en el algoritmo de Naranjo y col. Es uno de los métodos más sencillos y frecuentes utilizados para la evaluación de una RAM. Este método consta de 10 preguntas que pueden responderse con “sí, no o se desconoce/no aplica”; para evaluar la causalidad en una variedad de situaciones clínicas; las cuales se encuentran descritas en el cuadro 1.

Los puntajes van desde -1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad de la siguiente forma:

- ✓ Improbable 0 puntos
- ✓ Posible 1-4 puntos
- ✓ Probable 5-8 puntos
- ✓ Definitivo 9 o más puntos

Cuadro 1. Determinación de la Causalidad según Naranjo.

Pregunta	Valor de la respuesta		
	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de la reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿Apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿Mejoro al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas a la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre(o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o la disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en una exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total para determinar la causalidad			

2.11. Programas de vigilancia.

Una vez comercializado, el fármaco deja atrás el seguro y resguardado medio científico en el que discurren los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que en este momento solo se haya comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo en un pequeño número de personas (rara vez superan las 5000), que no abarca a pacientes enfermos de otras afecciones ni a aquellos que reciben otra terapia y además tienden a excluir a los más jóvenes, ancianos y mujeres embarazadas (OMS, 1995).

Se plantea que un gran número de RAM y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento. Es decir, que al introducir un nuevo

medicamento en el tratamiento de una determinada enfermedad, se dispone de escasa información, por lo que deberá ser objeto de una vigilancia especial (Naranjo, 1992).

La vigilancia sobre el comportamiento de los medicamentos durante su comercialización y su utilización, por un número considerablemente mayor de personas a las que participan en los ensayos clínicos y por núcleos de población diferentes (por ejemplo: grupos de riesgo como niños y ancianos, poblaciones sometidas a condiciones diferentes de calidad de vida, etc.), son un componente importante de las acciones a cargo de los organismos reguladores de los insumos (Alcántara, 2010).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

- ✓ Detectar las reacciones adversas dermatológicas más frecuentes en pacientes diagnosticados con cáncer en tratamiento con Afatinib y Gefitinib reportadas en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de Febrero-Agosto del 2019.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Establecer y describir las manifestaciones dermatológicas más comunes de los pacientes que se encuentran en tratamiento con Afatinib y Gefitinib.
- ✓ Clasificar por grado de severidad los efectos adversos según la NOM-220-SSA1-2016.
- ✓ Evaluar la causalidad de las reacciones adversas dermatológicas en base al algoritmo de naranjo con el uso de Afatinib y Gefitinib.
- ✓ Notificar las reacciones adversas dermatológicas, al CIFV del INCan, así como a COFEPRIS.

4. Diseño Experimental

Población de estudio: 85 Notificaciones de Sospecha de Reacciones Adversas de grupos terapéuticos con terapias moleculares dirigidas: Afatinib y Gefitinib, que ingresaron al CIFV durante el 5 de febrero al 5 de agosto del 2019, que cumplen con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- ✓ Notificaciones que se encuentren dentro del 5 de febrero al 5 de agosto del 2019.
- ✓ Notificaciones de grupos terapéuticos con terapias moleculares dirigidas: Afatinib y Gefitinib.
- ✓ Notificaciones que indiquen el tipo de reacción adversa presentada.

Criterios de exclusión:

- ✓ Notificaciones de estudios clínicos.
- ✓ Notificaciones de dispositivos médicos.
- ✓ Notificaciones de radioterapia.
- ✓ Notificaciones de quimioterapia convencional.

Eliminación:

- ✓ Notificaciones que no indiquen la reacción adversa.
- ✓ Notificaciones que no tengan que ver con reacciones adversas dermatológicas.
- ✓ Notificaciones de fechas fuera de la establecida.

5. Metodología

- ✓ Integración al equipo multidisciplinario de profesionales del equipo de salud
- ✓ Recabar sospechas de reacciones adversas del consultorio de dermatología en el Instituto Nacional de Cancerología.
- ✓ Completar la información faltante con datos del expediente electrónico.
- ✓ Notificar las sospechas de reacciones adversas dermatológicas ante COFEPRIS.

6. Resultados

Del 5 de febrero al 5 de agosto del 2019, en el CIFV recabe 309 notificaciones espontáneas de sospecha de RAM's; de las cuales 85 cumplen con los criterios de inclusiones establecidas; mismas que se emplearon para este trabajo.

Las reacciones dermatológicas recabadas fueron separadas de acuerdo a la terapia molecular dirigida administrada. En la figura 1 se observan las reacciones adversas dermatológicas causadas por afatinib. Cabe mencionar que fueron 53 casos los que se recabaron y que se encontraban con la administración de afatinib; de los cuales podemos encontrar que la xerosis es la RAM más frecuente con un 33.9% del total de los casos, seguida del Rash pápulo-pustuloso folicular con un 32% y la paroniquia con un 16.9%, sin embargo no son las únicas reacciones dermatológicas recabadas; también se presentó tricomegalia, mucositis y síndrome mano pie y piel cabelluda en menor frecuencia.

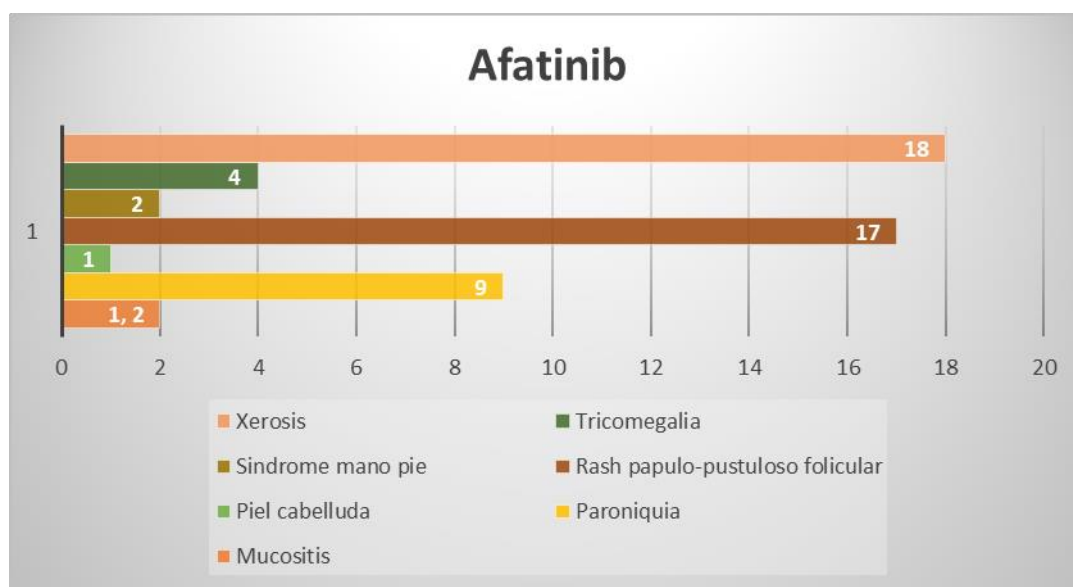


Figura 1. Reacciones adversas dermatológicas causadas por afatinib; las principales son xerosis, rash papulo-pustuloso folicular y paroniquia.

En la figura 2 se encuentran las reacciones adversas dermatológicas causadas por gefitinib. Cabe mencionar que fueron 32 casos los que se recabaron y que se encontraban con la administración de gefitinib; de los cuales podemos encontrar que al igual que con la administración de afatinib, la xerosis es la RAM más frecuente con un 31.25% del total de los casos, seguida del Rash pápulo-pustuloso folicular con un 18.75% y la paroniquia con un 18.75%, sin embargo no son las únicas reacciones dermatológicas recabadas; también se presentó xantoniquia, tricomegalia, mucositis, hiperpigmentación y síndrome mano pie.

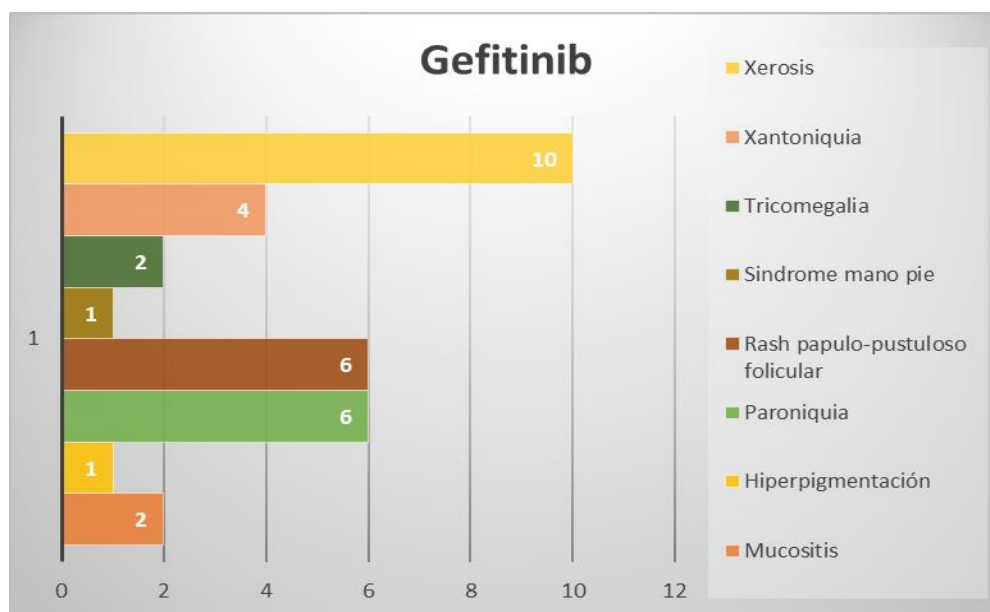


Figura 2. Reacciones adversas dermatológicas causadas por gefitinib; dentro de las que se encuentran principalmente Xerosis, Rash papulo-pustuloso folicular y paroniquia.

Como se puede observar en la figura 3 el 81% de las RAM's reportadas se encontraron en un nivel de severidad leve ya que los signos y síntomas que presentaban los pacientes eran fácilmente tolerados, no requerían tratamiento médico, no requirieron ni prolongaron la hospitalización y no se les suspendió el medicamento causante. Por otra parte solo el 19% de las RAM's fueron moderadas; debido a que requerían tratamiento farmacológico.

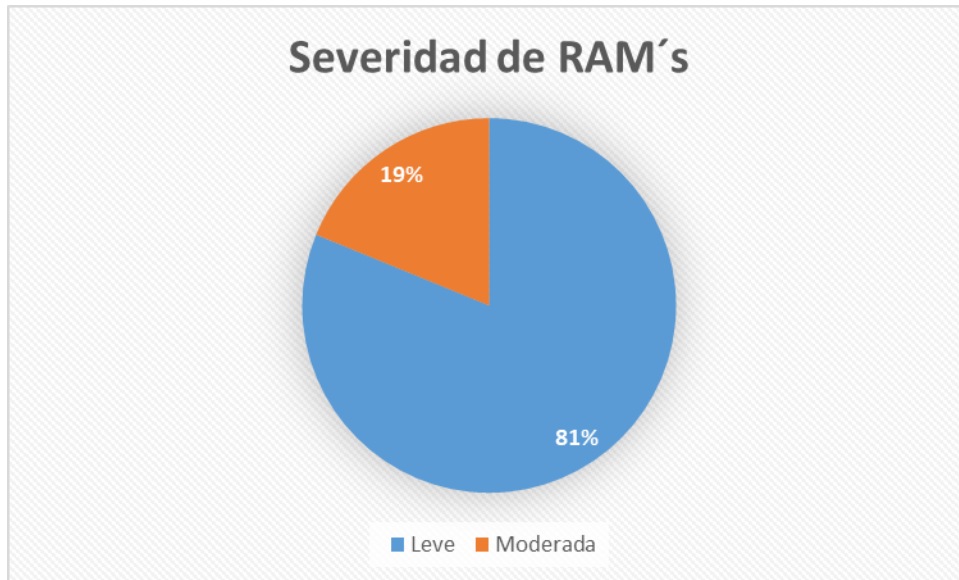


Figura 3. Severidad de las RAM.

De todas estas RAM's se evaluó la causalidad con base en el algoritmo de Naranjo los resultados se muestran en la figura 4. Este algoritmo consta de cuatro categorías, los resultados que se obtuvieron arrojaron que la categoría de probable con 77 (91%) notificaciones fue la más frecuente, seguida de la categoría posible con 8 (9%) mientras que ninguna se encontró como improbable o definitiva.

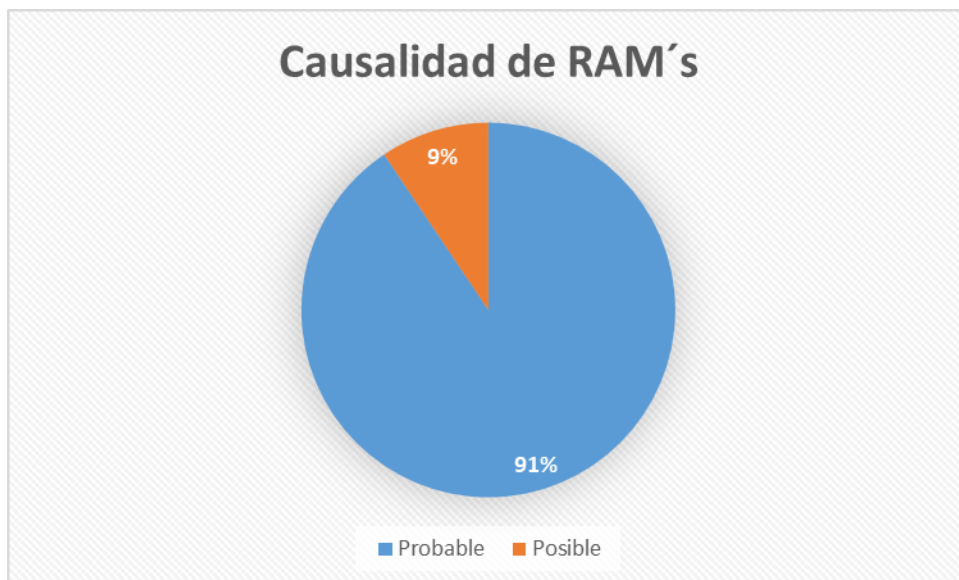


Figura 4. Causalidad con base en el algoritmo de Naranjo.

7. Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos; este trabajo de investigación demuestra que las reacciones adversas dermatológicas asociadas con la administración de Afatinib y Gefitinib son frecuentes lo que es similar a lo obtenido en un estudio nacional de farmacovigilancia el año 2002, los cuales reportan que el sistema más afectado por las RAM es la piel, donde las reacciones dermatológicas resultaron las más frecuentes con un 36.1% del total Morales (2002).

Jost (2000) menciona que el EGFR se expresa en la lámina basal de la epidermis. Sus funciones incluyen la estimulación del crecimiento epidérmico, la inhibición de la diferenciación, y la aceleración en la cicatrización de las heridas. Los efectos derivados de la inhibición de EGFR incluyen la alteración en el crecimiento y migración de los queratinocitos, así como la expresión inflamatoria de éstos. Como consecuencia se produce un reclutamiento de células inflamatorias y daño cutáneo, responsable de la mayoría de los síntomas derivados del uso de fármacos dirigidos frente a EGFR.

Lacouture (2007) menciona que los efectos secundarios incluyen la erupción papulopustulosa, el prurito, y los cambios oculares y ungueales. Los términos más comúnmente utilizados para la descripción del rash son: reacción cutánea acneiforme, rash acneiforme, rash folicular acneiforme, rash cutáneo maculopapular y lesiones pustulosas monomórficas. Sin embargo, el término reacción papulopustulosa es el más preciso. El rash puede exacerbarse por la exposición solar y cuenta con las siguientes fases de desarrollo: alteración sensitiva, eritema, edema, erupción papulopustulosa, costra y, en caso de haber sido tratado adecuadamente, lesiones residuales en forma de eritema y sequedad en áreas previamente afectas. Similar a lo que ese encontró en el presente trabajo con una frecuencia de 32% para afatinib y 18.75% para gefitinib.

La paroniquia suele asociarse a periodos prolongados de tratamiento y es una de las manifestaciones más comunes que se encuentran en pacientes que reciben anti EGFR, tal como se observó en este trabajo encontrándose en un 16.9% para afatinib y un 18.75% para gefitinib; tal como lo describió Reyes (2014).

De acuerdo con Lacouture (2006) en el caso de los fármacos anti- EGFR la severidad de las lesiones cutáneas es dosis dependiente y se ha puntualizado su correlación con la respuesta tumoral al tratamiento, así como a factores agravantes como la exposición solar, radioterapia concomitante o inadecuada hidratación de la piel.

8. Conclusión

En los últimos años se han diseñado nuevas terapias biológicas que interfieren con vías moleculares específicas y afectan la evolución de los tumores. Dentro de éstas encontramos a los anti-EGFR. Los tratamientos con EGFR se asocian a una menor incidencia de efectos adversos sistémicos en comparación con la quimioterapia convencional; sin embargo, a pesar de estos beneficios, se han encontrado nuevos patrones de toxicidad.

Se trata de toxicidad con factores fisiopatológicos relacionados con la inhibición de vías de transmisión de señal que, si bien son fundamentales para el proceso de oncogénesis, también lo son para el correcto funcionalismo del órgano “piel”. El bloqueo de estas vías con finalidad de terapéutica oncológica implica el desarrollo de toxicidad. La mayor parte de las reacciones adversas ocurre en sitios que dependen de las vías de señalización de los EGFR, como es la piel.

La mayor parte de estas reacciones adversas no son graves, su severidad es leve por lo que no requieren una suspensión del tratamiento, se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados; sin embargo se tiene que seguir con las recomendaciones generales para el manejo de las RAM's para así evitar una disminución en la calidad de vida y, por lo tanto, a la reducción de la dosis o a la interrupción del tratamiento.

9. Bibliografía

1. Alcantara A., Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV (Tesis experimental). Universidad Nacional Autónoma de México, México; 2010.
2. Alonso S., Soto M., Alonso J., Riego A., Miján A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 2014; 29:259-268.
3. American Brain Tumor Assosiation. *Quimioterapia*. 2014.
4. Augusto M; , *Chemotherapy and Anesthesia*. *Revista brasileña de anestesiología*. 2001.
5. Bianchini D., Jayanth A., Chua Y.J., Cunningham D. Epidermal growth factor receptor inhibitor related skin toxicity: mechanisms, treatment and its potential role as a predictive marker, *Clin. Colorectal Cancer*, 2008, 7: 33-43.
6. Biriell C, Edwards R.Reasons for reporting adverse drug reactions. Some thoughts based on an internacional reiew. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000, 6: 21-6
7. Correa J., Figueros J., Castaño R., Mardid J., Calle M., Sanabria A., *Principios de cirugía oncológica*. 2016.
8. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1245–9.
9. Dr. Ángel R. Casacó Parada, Dra. Aymara Fernández Lorente. Efectos del bloqueo del sistema EGF/EGFR sobre la cicatrización de las heridas en pacientes oncológicos. 2014
10. Dueland S., Sauer T., Lund-Johansen F., Ostenstad B. et ál. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly, *Acta Oncol.*, 2003, 42: 345-346.
11. García Milián AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P. Investigación sobre consumo de medicamentos. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013.
12. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009; 28 (1):24-31.
13. Granados M., Beltrán A., Soto B., León A., *Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual*. *Gaceta medica de México*. 2011.
14. González M.V., Díaz Mathé A., Santos Muñoz A., Bas C.A. et ál. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5-fluorouracilo, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 276-280.
15. Guhl G., González de Arriba A., Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, *Actas Dermosifiliog.*, 2006, 97: 296-310.
16. Heidary N., Naik H., Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 58: 545-570.
17. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor, an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol* 2000; 10:505-10.
18. Juan Camilo Correa, Juan David Figueroa, Rodrigo Castaño, Jorge Madrid, Mauricio Calle, Álvaro Sanabria. *Principios de cirugía oncológica*. 2016.
19. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2006; 10: 803-12.

20. Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous reactions to anticancer agents targeting the epidermal growth factor receptor: a dermatology-oncology perspective. *Skin Therapy Lett* 2007; 12 (6): 1-5.
21. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279:1200-1205.
22. Lic. Rancés Blanco Santana, MsC. Mercedes Cedeño Arias, Dr. Enrique Rengifo Calzado. Detección inmunohistoquímica del receptor del factor de crecimiento epidérmico: revisión de algunos aspectos técnicos relacionados. 2013.
23. López-Naranjo, F., Ávila-Álvarez, E. P., Guadarrama-Flores, B., Córdova-Moreno R., Hernández-Rodríguez, N. A. Estudio de las células cancerosas y su activación celular en el cáncer de mama. *Revista de Educación Bioquímica (REB)* 37(4):100-110, 2018.
24. Lluch A. New Challenges in the treatment and research of breast cáncer. 2016.
25. Mahipal A, Kothari N, Gupta S. Epidermal Growth Receptor Inhibitors: Coming of age. *Cancer control*. 2014; 21(1):74-79.
26. Márcio Augusto Lacerda. *Quimioterapia y Anestesia*. 2001.
27. Marfin R., Fontaño M., la experiencia de los pacientes sometidos a radioterapia oncológica. *Revista latino-am*. 2008.
28. Martín Granados García, Arturo Beltrán Ortega, Beatriz Lucero Soto Sánchez y Alberto Mitsuo León Takahashi. *Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual*. 2011.
29. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or Casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden*.1997; *Drug Safety* 17 (6); 374-389.
30. Morales M, Ruiz I, Morgado C, González X. *Farmacovigilancia en Chile y el mundo*. *Rev Chil Infectol* 2002; 19.
31. Naranjo AC, Busto UC. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo AC. *Métodos de farmacología clínica*. Toronto: El Servier Sci; 1992. p. 330-48.
32. Organización Mundial de la Salud. *Medicamentos y tecnologías sanitarias*; 2019.
33. Osio A., Mateus C., Soria J.C., Massard C. et ál. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 515-521.
34. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304:1497-1500.
35. Pitarch G., Garde J., Torrijos A., Juárez A. et ál. Efectos cutáneos adversos causados por erlotinib, *Actas Dermosifilogr.*, 2008, 99: 54-60.
36. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71(2):217
37. Sara Alonso Castellanos, María Soto Célix, Judith Alonso Galarreta, Ana del Riego Valledor y Alberto Miján de la Torre. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. 2014.
38. Samman PD, White WF. The 'yellow nail syndrome'. *Br Dermatol* 1964; 76:153-157.
39. Schlienger RG. Management of adverse drug effects. *Ther Umsch*. 2000 Sep; 57(9):584-90.

40. Segaert S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors, *Ann. Oncol.*, 2005, 16: 1425-1433.
41. Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37–56.
42. Willingham AT, Deveraux QL, Hampton GM, et al. RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. *Oncogene* 2004; 23: 8392–400.
43. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas> consultado el 01 de agosto.
44. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html> consultado el 02 de octubre del 2019.
45. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017 consultado el 02 de octubre del 2019.

Vo. Bo. De los asesores

M. en C. Francisco López Naranjo 18198

Asesor Interno

Dra. Mireya López Gamboa 7243226

Asesor Externo



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Principales reacciones adversas dermatológicas asociadas con la administración de terapias moleculares dirigidas: Afatinib y Gefitinib en el tratamiento del cáncer, en pacientes asistidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Proyecto genérico: Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapa: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Presenta: Nayeli Jiménez Casiano

Matricula: 2152033444

Asesores:

Interno: M. en C. Francisco López Naranjo

Externo: Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 5 Febrero 2019

Fecha de término: 5 Agosto 2019

CDMX NOVIEMBRE 2019

Índice

Introducción.....	1
Marco teórico.....	1-4
Objetivos.....	5
Diseño experimental.....	5
Metodología.....	6
Resultados.....	6-8
Discusión.....	9
Conclusión.....	10
Bibliografía.....	11

1. Introducción

Actualmente existen diversas afecciones en la salud del ser humano que prevalecen a nivel mundial, una de estas es el cáncer. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define el cáncer como un término genérico que designa a un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; se caracteriza por la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y que pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, a dicho se le denomina metástasis. De acuerdo con la OMS el cáncer es la segunda causa de muerte en América. En el 2018, causó 1.3 millones de muertes, y se presentaron 3.7 millones de nuevos casos. Se estima que el número de casos de cáncer aumentará un 32%, superando los 5 millones de nuevos casos en para el año 2030, esto debido al envejecimiento de la población y la transición epidemiológica en América latina. Frente a tales alarmantes estadísticas, el tratamiento a los pacientes con cáncer se considera multidisciplinario, puesto que requiere el uso de varias terapias simultáneas. Cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, teniendo en cuenta que el objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y, de hecho, mejorar la calidad de esta.

Sin embargo recientemente se han introducido nuevas terapias dirigidas o “Terapias moleculares dirigidas” (TMD) las cuales como su nombre lo indica son específicas contra un objetivo concreto ya sea una proteína o un receptor de membrana ubicado en la célula tumoral. Las terapias dirigidas ocupan hoy un lugar prominente que no cesa de expandirse. A medida que avanzamos en la comprensión de la biología de los tumores y de las interacciones con su microambiente, se desarrollan nuevos fármacos dirigidos a esos procesos muy específicos.

2. Antecedentes

El Cáncer incluye una serie de enfermedades que se caracteriza por la proliferación anormal de las células, las cuales se dividen sin control y poseen una alta capacidad para invadir órganos, tejidos y diseminarse por el sistema linfático y sanguíneo (Alonso, 2014). Se desarrolla a partir de la acumulación y selección sucesiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, que permiten a las células sobrevivir, replicarse y evadir mecanismos reguladores de apoptosis, proliferación y del ciclo celular (Willingham, 2014). Los mecanismos responsables de mantener y reparar el DNA pueden verse afectados por mutaciones (Valko, 2004).

De acuerdo con la OMS los datos epidemiológicos son alarmantes, ya que el cáncer es la segunda causa de muerte en América. En el 2018, causó 1.3 millones de muertes, y 3.7 millones de nuevos casos. Se estima que el número de casos de cáncer aumentará un 32%, superando los 5 millones de nuevos casos en 2030, esto debido al envejecimiento de la población y la transición epidemiológica en América latina. Alrededor del 40% de todos los casos de cáncer podrían prevenirse evitando factores de riesgo como el tabaco, el consumo abusivo de alcohol, la dieta poco saludable y la inactividad física. (OMS, 2019).

El tratamiento del cáncer tiene por objetivo curar, prolongar y mejorar la calidad de vida del paciente oncológico. Para alcanzar esta meta, son propuestos protocolos médicos de tratamientos que van desde la cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, hasta una combinación de las anteriores (Manfrin, 2008). Las terapias contra el cáncer han experimentado importantes avances. En los inicios del siglo XXI, el arsenal terapéutico ha crecido considerablemente frente hace tan solo 20 años (Lluch, 2016).

Sin embargo, no sólo los nuevos fármacos han supuesto una novedad en el manejo del cáncer, sino que las nuevas técnicas quirúrgicas y radioterápicas, así como la introducción de los programas poblacionales en diagnóstico precoz han supuesto un importante cambio en el manejo de éstos pacientes. (Lluch, 2016).

La cirugía oncológica se desarrolló como una rama de la cirugía general, que busca facilitar la interacción entre la radioterapia, la oncología médica y las demás especialidades, para concertar un plan terapéutico integral y multidisciplinario del paciente con cáncer (Correa, 2016). La cirugía actual muestra una tendencia hacia procedimientos conservadores, propiciada por el avance en el diagnóstico temprano y el mejor conocimiento de la diseminación de las neoplasias (Granados, 2011).

La introducción de nuevas tecnologías aplicadas al campo de la radioterapia ha permitido tratamientos en sitios específicos más intensivos y con mejor tolerancia inmediata y tardía. La radioterapia es el uso de rayos X u otras partículas con alta potencia para destruir las células cancerosas. La radioterapia consiste en la utilización de radiaciones ionizantes, es realizada básicamente de dos formas: la externa, denominada tele-terapia, que utiliza fuentes radioactivas de origen nuclear (Cobalto 60), o aceleradores lineales que producen radiación por medio de la aceleración de electrones; y la interna, la braquiterapia, una terapia de corta distancia, en que una fuente encapsulada o un grupo de esas fuentes son utilizados para liberar radiación, a una distancia de pocos centímetros del tumor; y esta

puede ser curativa o paliativa. Sin embargo también se presentan efectos tóxicos los cuales ocurren principalmente en la región irradiada y su efecto es maximizado cuando es administrada concomitantemente con la quimioterapia (Marfin, 2008).

La quimioterapia es uno de los principales tratamientos ofrecidos a los pacientes con cáncer (Augusto, 2001), el objetivo de la quimioterapia es detener directamente el crecimiento celular del tumor dejándolas incapaces de duplicarse o iniciando artificialmente el proceso normal de muerte celular llamado “apoptosis”. En órganos normales, la apoptosis controla la cantidad de células en nuestro organismo en cualquier momento dado y proporciona señales al organismo cuando se necesitan nuevas células. En el caso del cáncer, las células tumorales pueden ser resistentes a la apoptosis o reproducirse más rápidamente que la cantidad de células que mueren, provocando el crecimiento de un tumor.

Los fármacos quimioterapéuticos se utilizan para detener este proceso reproductivo y para alterar el comportamiento de las células tumorales directamente. Existen dos categorías amplias de fármacos quimioterapéuticos: fármacos “citostáticos”, llamados también fármacos dirigidos o biológicos, que evitan la reproducción celular y fármacos “citotóxicos” que tienen como propósito provocar la muerte celular. (American Brain, 2014)

Los quimioterápicos ejercen su acción actuando sobre las células cancerígenas, derivadas de células sanas y que comparten con éstas procesos metabólicos y funcionales, por lo que cualquier fármaco que actúe sobre ellas también lo hará en mayor o menor grado sobre todas las demás células del organismo. De ahí que los tratamientos quimioterápicos asocian una serie de efectos más o menos graves, sobre el resto del organismo denominándose efectos tóxicos o secundarios. Las células más afectadas por el efecto citotóxico de la quimioterapia son aquellas que comparten características con las células tumorales, especialmente la multiplicación celular a gran velocidad, como son las de los folículos pilosos, de la médula ósea, el tubo digestivo y el sistema reproductor.

La principal desventaja de esta familia de fármacos es su escasa especificidad para atacar exclusivamente la célula tumoral, por lo que su mecanismo de acción necesariamente afecta a células sanas (Lluch, 2016).

Sin embargo recientemente, se han introducido nuevos fármacos denominados terapias dirigidas o más exactamente denominadas terapias moleculares dirigidas (TMD) las cuales actúan contra un objetivo concreto, una proteína o un receptor de membrana ubicada en la célula tumoral (Lluch, 2016). Las TMD, orientadas contra las moléculas directamente

implicadas en el proceso de oncogénesis o de progresión tumoral, ocupan hoy un lugar prominente que no cesa de expandirse. La terminología “terapias moleculares dirigidas” hace referencia a las estrategias terapéuticas dirigidas contra las anomalías moleculares presuntamente implicadas en el proceso de transformación neoplásica. El objetivo de estos nuevos fármacos es bloquear moléculas específicas de las células cancerosas para retardar o detener el crecimiento del cáncer. En comparación con la quimioterapia convencional, estos fármacos son más específicos y generan menos efectos secundarios asociados con la quimioterapia. Aun así, su espectro de toxicidad, el rango de gravedad de ésta y los posibles efectos adversos derivados de un uso prolongado de los mismos aún permanece en estudio, presentado la mayoría de los pacientes problemas en la piel, el cabello, las uñas o los ojos.

Dentro de las TMD podemos encontrar diversos fármacos, pero en el presente trabajo nos enfocamos en dos: afatinib y gefitinib.

EL gefitinib es un fármaco oral, inhibidor de la acción tirosina cinasa que actúa de manera selectiva sobre el EGFR. Se trata del primer medicamento de primera generación desarrollado. Y por otra parte el afatinib que es un fármaco oral, inhibidor potente, selectivo e irreversible de receptores de la familia ErbB. Es el primer medicamento desarrollado de una nueva generación de fármacos anti-EGFR mutado.

Sin embargo el uso de estos medicamentos provoca efectos adversos dermatológicos esto debido a que la piel es un órgano directamente implicado en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, razón por la que es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos. Del total de reacciones adversas por medicamentos (RAM), la piel se afecta aproximadamente en 25 a 30% (Lazarou, 1998). La toxicidad cutánea se encuentra frecuentemente en primer plano. Todos los medicamentos dirigidos contra EGFR provocan el mismo tipo de efectos secundarios cutáneos con un efecto proporcional a la dosis. Se manifiestan con una cronología característica y suelen mejorar con el curso del tiempo a pesar de continuar con el tratamiento.

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes asociadas con reacciones adversas a los medicamentos son: Xerosis, rash pápulo-pustuloso folicular, paroniquia, alteraciones de los cabellos y de los pelos, entre otras menos comunes como síndrome mano-pie, mucositis, urticaria, hiperpigmentación y xantoniquia.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

- ✓ Detectar las reacciones adversas dermatológicas más frecuentes en pacientes diagnosticados con cáncer en tratamiento con Afatinib y Gefitinib reportadas en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de Febrero-Agosto del 2019.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Establecer y describir las manifestaciones dermatológicas más comunes de los pacientes que se encuentran en tratamiento con Afatinib y Gefitinib.
- ✓ Clasificar por grado de severidad los efectos adversos según la NOM-220-SSA1-2016.
- ✓ Evaluar la causalidad de las reacciones adversas dermatológicas en base al algoritmo de naranjo con el uso de Afatinib y Gefitinib.
- ✓ Notificar las reacciones adversas dermatológicas, al CIFV del INCan, así como a COFEPRIS.

4. Diseño Experimental

Población de estudio: 85 Notificaciones de Sospecha de Reacciones Adversas de grupos terapéuticos con terapias moleculares dirigidas: Afatinib y Gefitinib, que ingresaron al CIFV durante el 5 de febrero al 5 de agosto del 2019, que cumplen con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- ✓ Notificaciones que se encuentren dentro del 5 de febrero al 5 de agosto del 2019.
- ✓ Notificaciones de grupos terapéuticos con terapias moleculares dirigidas: Afatinib y Gefitinib.
- ✓ Notificaciones que indiquen el tipo de reacción adversa presentada.

Criterios de exclusión:

- ✓ Notificaciones de estudios clínicos.
- ✓ Notificaciones de dispositivos médicos.
- ✓ Notificaciones de radioterapia.
- ✓ Notificaciones de quimioterapia convencional.

Eliminación:

- ✓ Notificaciones que no indiquen la reacción adversa.
- ✓ Notificaciones que no tengan que ver con reacciones adversas dermatológicas.
- ✓ Notificaciones de fechas fuera de la establecida.

5. Metodología

- ✓ Integración al equipo multidisciplinario de profesionales del equipo de salud
- ✓ Recabar sospechas de reacciones adversas del consultorio de dermatología en el Instituto Nacional de Cancerología.
- ✓ Completar la información faltante con datos del expediente electrónico.
- ✓ Notificar las sospechas de reacciones adversas dermatológicas ante COFEPRIS.

6. Resultados

Del 5 de febrero al 5 de agosto del 2019, en el CIFV recabe 309 notificaciones espontáneas de sospecha de RAM's; de las cuales 85 cumplen con los criterios de inclusiones establecidas; mismas que se emplearon para este trabajo.

Las reacciones dermatológicas recabadas fueron separadas de acuerdo a la terapia molecular dirigida administrada. En la figura 1 se observan las reacciones adversas dermatológicas causadas por afatinib. Cabe mencionar que fueron 53 casos los que se recabaron y que se encontraban con la administración de afatinib; de los cuales podemos encontrar que la xerosis es la RAM más frecuente con un 33.9% del total de los casos, seguida del Rash pápulo-pustuloso folicular con un 32% y la paroniquia con un 16.9%, sin embargo no son las únicas reacciones dermatológicas recabadas; también se presentó tricomegalia, mucositis y síndrome mano pie y piel cabelluda en menor frecuencia.

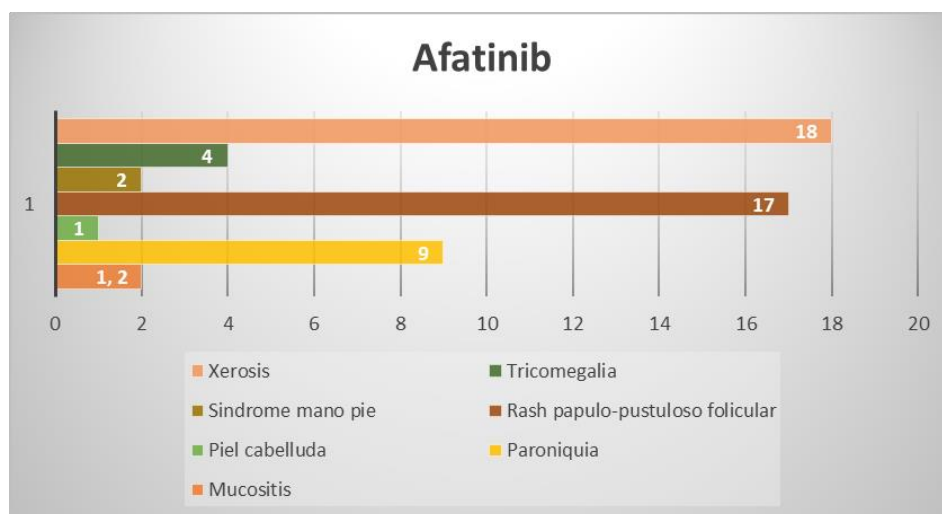


Figura 1. Reacciones adversas dermatológicas causadas por afatinib; las principales son xerosis, rash papulo-pustuloso folicular y paroniquia.

En la figura 2 se encuentran las reacciones adversas dermatológicas causadas por gefitinib. Cabe mencionar que fueron 32 casos los que se recabaron y que se encontraban con la administración de gefitinib; de los cuales podemos encontrar que al igual que con la administración de afatinib, la xerosis es la RAM más frecuente con un 31.25% del total de los casos, seguida del Rash pápulo-pustuloso folicular con un 18.75% y la paroniquia con un 18.75%, sin embargo no son las únicas reacciones dermatológicas recabadas; también se presentó xantoniquia, tricomegalia, mucositis, hiperpigmentación y síndrome mano pie.

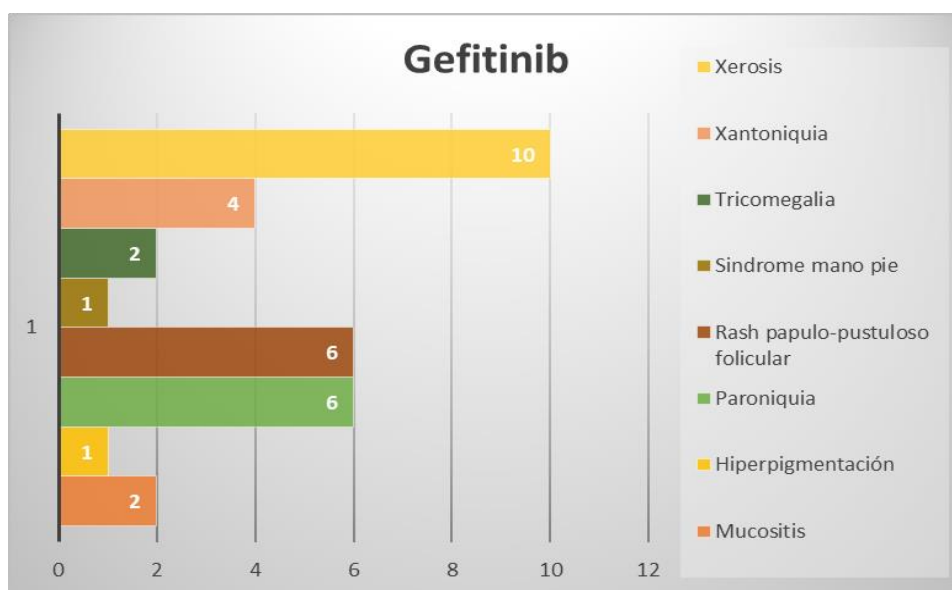


Figura 2. Reacciones adversas dermatológicas causadas por gefitinib; dentro de las que se encuentran principalmente Xerosis, Rash pápulo-pustuloso folicular y paroniquia.

Como se puede observar en la figura 3 el 81% de las RAM's reportadas se encontraron en un nivel de severidad leve ya que los signos y síntomas que presentaban los pacientes eran fácilmente tolerados, no requerían tratamiento médico, no requirieron ni prolongaron la hospitalización y no se les suspendió el medicamento causante. Por otra parte solo el 19% de las RAM's fueron moderadas; debido a que requerían tratamiento farmacológico.

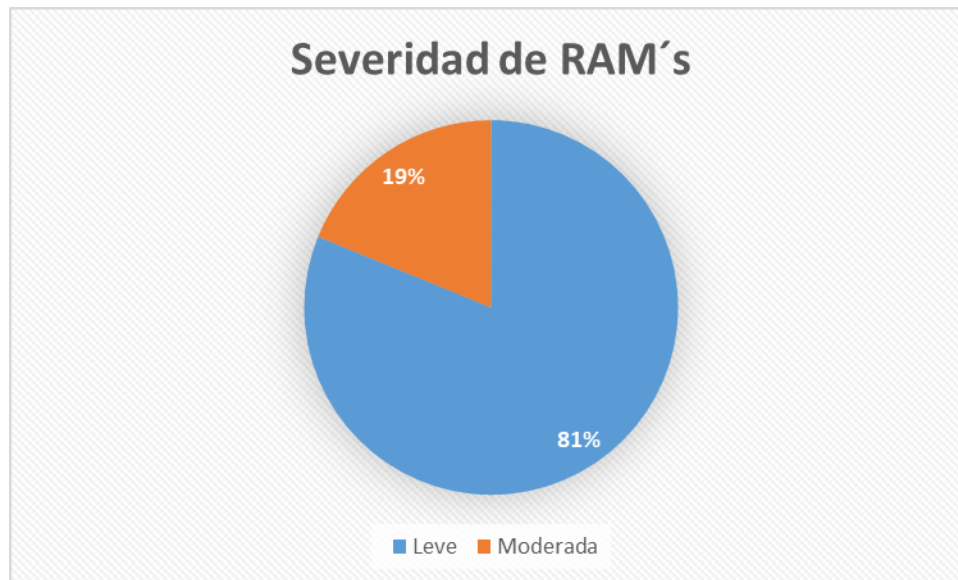


Figura 3. Severidad de las RAM.

De todas estas RAM's se evaluó la causalidad con base en el algoritmo de Naranjo los resultados se muestran en la figura 4. Este algoritmo consta de cuatro categorías, los resultados que se obtuvieron arrojaron que la categoría de probable con 77 (91%) notificaciones fue la más frecuente, seguida de la categoría posible con 8 (9%) mientras que ninguna se encontró como improbable o definitiva.

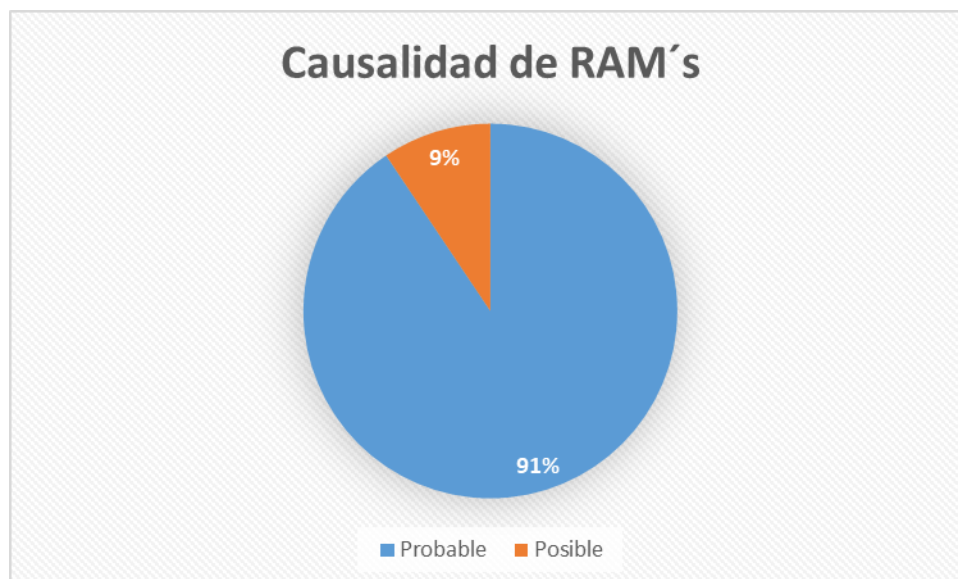


Figura 4. Causalidad con base en el algoritmo de Naranjo.

7. Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos; este trabajo de investigación demuestra que las reacciones adversas dermatológicas asociadas con la administración de Afatinib y Gefitinib son frecuentes lo que es similar a lo obtenido en un estudio nacional de farmacovigilancia el año 2002, los cuales reportan que el sistema más afectado por las RAM es la piel, donde las reacciones dermatológicas resultaron las más frecuentes con un 36.1% del total Morales (2002).

Jost (2000) menciona que el EGFR se expresa en la lámina basal de la epidermis. Sus funciones incluyen la estimulación del crecimiento epidérmico, la inhibición de la diferenciación, y la aceleración en la cicatrización de las heridas. Los efectos derivados de la inhibición de EGFR incluyen la alteración en el crecimiento y migración de los queratinocitos, así como la expresión inflamatoria de éstos. Como consecuencia se produce un reclutamiento de células inflamatorias y daño cutáneo, responsable de la mayoría de los síntomas derivados del uso de fármacos dirigidos frente a EGFR.

Lacouture (2007) menciona que los efectos secundarios incluyen la erupción papulopustulosa, el prurito, y los cambios oculares y ungueales. Los términos más comúnmente utilizados para la descripción del rash son: reacción cutánea acneiforme, rash acneiforme, rash folicular acneiforme, rash cutáneo maculopapular y lesiones pustulosas monomórficas. Sin embargo, el término reacción papulopustulosa es el más preciso. El rash puede exacerbarse por la exposición solar y cuenta con las siguientes fases de desarrollo: alteración sensitiva, eritema, edema, erupción papulopustulosa, costra y, en caso de haber sido tratado adecuadamente, lesiones residuales en forma de eritema y sequedad en áreas previamente afectas. Similar a lo que ese encontró en el presente trabajo con una frecuencia de 32% para afatinib y 18.75% para gefitinib.

La paroniquia suele asociarse a periodos prolongados de tratamiento y es una de las manifestaciones más comunes que se encuentran en pacientes que reciben anti EGFR, tal como se observó en este trabajo encontrándose en un 16.9% para afatinib y un 18.75% para gefitinib; tal como lo describió Reyes (2014).

De acuerdo con Lacouture (2006) en el caso de los fármacos anti- EGFR la severidad de las lesiones cutáneas es dosis dependiente y se ha puntualizado su correlación con la respuesta tumoral al tratamiento, así como a factores agravantes como la exposición solar, radioterapia concomitante o inadecuada hidratación de la piel.

8. Conclusiones

En los últimos años se han diseñado nuevas terapias biológicas que interfieren con vías moleculares específicas y afectan la evolución de los tumores. Dentro de éstas encontramos a los anti-EGFR. Los tratamientos con EGFR se asocian a una menor incidencia de efectos adversos sistémicos en comparación con la quimioterapia convencional; sin embargo, a pesar de estos beneficios, se han encontrado nuevos patrones de toxicidad.

Se trata de toxicidad con factores fisiopatológicos relacionados con la inhibición de vías de transmisión de señal que, si bien son fundamentales para el proceso de oncogénesis, también lo son para el correcto funcionalismo del órgano "piel". El bloqueo de estas vías con finalidad de terapéutica oncológica implica el desarrollo de toxicidad. La mayor parte de las reacciones adversas ocurre en sitios que dependen de las vías de señalización de los EGFR, como es la piel.

La mayor parte de estas reacciones adversas no son graves, su severidad es leve por lo que no requieren una suspensión del tratamiento, se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados; sin embargo se tiene que seguir con las recomendaciones generales para el manejo de las RAM's para así evitar una disminución en la calidad de vida y, por lo tanto, a la reducción de la dosis o a la interrupción del tratamiento.

9. Bibliografía

1. Alonso S., Soto M., Alonso J., Riego A., Miján A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*, 2014; 29:259-268
2. American Brain Tumor Assosiation. *Quimioterapia*. 2014.
3. Augusto M.; *Chemotherapy and Anesthesia*. Revista brasileña de anestesiología. 2001.
4. Correa J., Figueros J., Castaño R., Mardid J., Calle M., Sanabria A., *Principios de cirugía oncológica*. 2016.
5. Granados M., Beltrán A., Soto B., León A., *Cirugía oncológica: evolución histórica y estado actual*. Gaceta medica de México. 2011.
6. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279:1200-1205.
7. Lluch A. *New Challenges in the treatment and research of breast cáncer*. 2016.
8. Marfin R., Fontaño M., *la experiencia de los pacientes sometidos a radioterapia oncológica*. Revista latino-am. 2008.
9. Organización Mundial de la Salud. *Medicamentos y tecnologías sanitarias*; 2019.
10. Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37–56.
11. Willingham AT, Deveraux QL, Hampton GM, et al. RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. *Oncogene* 2004; 23: 8392–400.

Vo. Bo. De los asesores

M. en C. Francisco López Naranjo 18198

Asesor Interno

Dra. Mireya López Gamboa 7243226

Asesor Externo