



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

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

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

**Datos del Alumno**

Nombre : Rafael Suárez Resendiz	
Matrícula : 2153024878	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica <input type="checkbox"/>
Domicilio : Amapola #30, Colonia Jardines del Molinito, Naucalpan de Juárez, Estado de México, CP. 53530.	
Teléfono : 53009099	Celular : 5549081808
Correo Electrónico : jamrdsmj10@gmail.com	CURP : SURR950902HMCRSF09

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto : <b>INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE EL TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA</b>							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Instituto Nacional de Cancerología							
Dependencia : Pública							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Tlalpan	Localidad : Sección XVI						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	7	1	2020		7	7	2020

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

Sector: 3.- Público <input type="checkbox"/>	Tipo: 1.- Externo <input type="checkbox"/>
Orientación: 9.- Seguridad y Bienestar Social <input type="checkbox"/>	

**FIRMAS**

Francisco López Naranjo  
Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

Rafael Suárez Resendiz  
Alumno  
Nombre, firma

Dra. Mireya López Gamboa  
Asesor Externo 724326  
Nombre, firma y No. Económico

M. en C. Alma E Ibarra Cázares 32807  
Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza

*"Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"*

**INCan/SEM/0660/20**  
**Miércoles 10 de marzo, 2021**

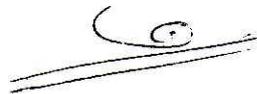
**Mtra. María Elena Contreras Garfias**  
**Directora en Ciencias Biológicas y de la Salud**  
**Universidad Autónoma Metropolitana**  
**Plantel Xochimilco**

Por medio de la presente, se hace entrega Carta de Término de Servicio Social, el C. **Rafael Suárez Resendiz**, de la Licenciatura **Química Farmacéutica Biológica**, con **Matrícula: 2153024878**, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Xochimilco.

El alumno **Suárez Resendiz**, ha concluido satisfactoriamente en el periodo comprendido **del 07 de enero al 07 de julio 2020**, cumpliendo con las 480 horas requeridas para la institución académica a la que pertenece siendo asignado al servicio de **Farmacovigilancia** de este instituto.

Sin otro particular de momento, quedo de usted.

**Atentamente.**



**Dr. Rafael Vázquez Romo**

**Subdirector de Educación Médica**



10 de marzo de 2021

**ASUNTO: Terminación de Servicio Social.**

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**

Jefe del Departamento de Sistemas  
Biológicos y de la Salud.  
Presente.

Informo a usted que **Rafael Suárez Resendiz** con matrícula: **2153024878**, concluyó el Proyecto de Servicio Social: **“Incidencia de Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer Colorrectal Mediante el Tratamiento con Oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología, INCan”**, llevado a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, durante el período del 07 de enero de 2020 al 07 de julio de 2020, bajo mi asesoría.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,



**Dra. Mireya López Gamboa**

Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia.  
Cédula profesional: 7243226

C.c.p. **Mtro. Jesús Obdulio López Murillo**. Coordinador Divisional de Servicio Social.  
**Mtra. María Elena Contreras Garfias**. Directora de la División de Ciencias Biol. y de la Salud.  
Expediente.

MLG/jml\*





**SALUD**



INSTITUTO NACIONAL  
DE CANCEROLOGÍA

10 de marzo de 2021

**CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz**  
Coordinadora Divisional del Servicio Social.  
Presente.

Informo a usted que **Rafael Suárez Resendiz** con matrícula: **2153024878**, concluyó el Proyecto de Servicio Social: "**Incidencia de Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer Colorrectal Mediante el Tratamiento con Oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología, INCan**", llevado a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, durante el período del 07 de enero de 2020 al 07 de julio de 2020, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

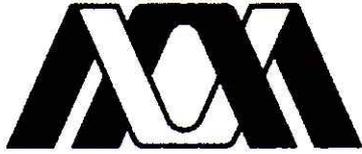
Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

**Dra. Mireya López Gamboa**  
Responsable del Centro Institucional de  
Farmacovigilancia en el INCan.  
Cédula profesional: 7243226

C.c.p. **M. en C. Francisco López Naranjo**.- División de Ciencias Biológicas y de la Salud.  
Expediente.





**Casa abierta al tiempo**

Ciudad de México a 10 de marzo de 2021

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**

**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos.**

**Presente**

Por medio de la presente, hago constar que el alumno Rafael Suárez Resendiz de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica con matrícula 2153024878 ha concluido satisfactoriamente su servicio social. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal mediante el tratamiento con oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho servicio lo desarrolló del 07 de enero de 2020 al 07 de julio de 2020, cubriendo un total de 480 horas, bajo mi asesoramiento como asesor interno, el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X).

Agradeciendo de antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

---

**Francisco López Naranjo**

No. Económico 18198



**Casa abierta al tiempo**

Ciudad de México a 10 de marzo de 2021

**C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz**

**Coordinadora Divisional del Servicio Social**

**Presente**

Por medio de la presente, hago constar que el alumno Rafael Suárez Resendiz de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica con matrícula 2153024878 ha concluido satisfactoriamente su servicio social. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal mediante el tratamiento con oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho servicio lo desarrolló del 07 de enero de 2020 al 07 de julio de 2020, cubriendo un total de 480 horas, bajo mi asesoramiento como asesor interno, el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X).

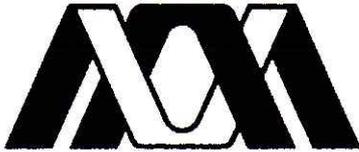
Agradeciendo de antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

---

**Francisco López Naranjo**

No. Económico 18198



**Casa abierta al tiempo**

Ciudad de México a 10 de marzo de 2021

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**

**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos.**

**Presente**

Por medio de la presente solicito la liberación de mi Servicio Social, el cual llevé a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal mediante el tratamiento con oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho servicio lo desarrollé del 07 de enero de 2020 al 07 de julio de 2020, cubriendo un total de 480 horas, bajo el asesoramiento de la Dra. Mireya López Gamboa (INCan) como asesor externo y del M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X) como asesor interno.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

---

**Rafael Suárez Resendiz**

Matrícula: 2153024878



**Casa abierta al tiempo**

Ciudad de México a 10 de marzo de 2020

**C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz**

**Coordinadora Divisional del Servicio Social**

**Presente**

Por medio de la presente solicito la liberación de mi Servicio Social, el cual llevé a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología. El nombre del proyecto es "Incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal mediante el tratamiento con oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología". Dicho servicio lo desarrollé del 07 de enero de 2020 al 07 de julio de 2020, cubriendo un total de 480 horas, bajo el asesoramiento de la Dra. Mireya López Gamboa (INCan) como asesor externo y del M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-X) como asesor interno.

Agradeciendo de antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

---

**Rafael Suárez Resendiz**

Matrícula: 2153024878



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

Licenciatura

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON CÁNCER  
COLORRECTAL MEDIANTE EL TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

Proyecto genérico

**Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB**

Etapa

**Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos**

Alumno: **RAFAEL SUÁREZ RESENDIZ**

Matrícula: **2153024878**

Asesor interno

**M en C FRANCISCO LÓPEZ NARANJO**

Asesor externo

**Dra. MIREYA LÓPEZ GAMBOA**

Lugar de realización:

**Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y Lab. N.109 UIDIS, UAM-X**

Fecha de inicio: **07 Enero 2020**

Fecha de término: **07 Julio 2020**

**CDMX Marzo 2021**

## Índice

Introducción .....	1
Planteamiento del problema .....	3
Marco Teórico.....	5
Farmacovigilancia.....	6
Cáncer .....	9
Cáncer colorrectal .....	10
Oxaliplatino .....	22
Objetivo.....	25
General .....	25
Particulares .....	25
Metodología.....	25
Evaluación de la información recabada.....	25
Resultados.....	28
Análisis de resultados.....	34
Conclusiones .....	35
Actividades realizadas.....	37
Bibliografía.....	38

## Introducción

El cáncer es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos, el cual puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal. El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, siendo en 2015 la principal causa de 8,8 millones de defunciones. Entre los principales tipos de cáncer que ocasionan un mayor número de fallecimientos se encuentran: pulmonar, hepático, colorrectal, prostático, gástrico y mamario<sup>1, 2</sup>.

A nivel mundial el cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos, y en países desarrollados llega a ser la segunda causa de muerte. La mayoría de los cánceres colorrectales comienza como un crecimiento en el revestimiento interno del colon o del recto (afecta 1.4 millones de personas en Norteamérica), lo cuales son referidos como pólipos, debido a su prevalencia se considera su prevención como una intervención estratégica de los sistemas de salud poblacional. Las tasas de supervivencia a cinco años son significativamente diferentes por estadio, siendo de 90% para enfermedad localizada y de 10% para enfermedad a distancia, evidentemente ligada a la detección temprana. Sin embargo, solamente alrededor de 4 de cada 10 casos de cáncer colorrectal se encuentran en esa etapa inicial. Cuando el cáncer se ha propagado fuera del colon o del recto, las tasas de supervivencia son más bajas<sup>3</sup>.

Los métodos que son empleados en la actualidad para el tratamiento del cáncer colorrectal son variados dependen de las condiciones socioeconómicas de los pacientes, conllevan tratamientos locales, entre los cuales se encuentran las cirugías de colon y recto, que tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo, estos son más propensos a ser eficaces para los cánceres en etapas más tempranas; tratamientos sistémicos (quimioterapia), en donde intervienen medicamentos que pueden administrarse por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo. Entre los medicamentos comunes empleados para el cáncer colorrectal se incluye: 5-fluorouracilo, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, trifluridina y tipiracil<sup>4</sup>.

Los medicamentos de quimioterapia atacan a las células que se están dividiendo rápidamente, razón por la cual actúan contra las células cancerosas. Sin embargo, otras células en el cuerpo, tales como aquellas en la médula ósea, el revestimiento de la boca y los intestinos, así como los folículos pilosos, también se dividen rápidamente. La quimioterapia también puede afectar a estas células, y ocasionar efectos secundarios<sup>5</sup>.

El Oxaliplatino es un tipo de quimioterapia de platino, que se compone de compuestos de metales pesados que inhiben la síntesis de ARN, ADN y proteínas en las células. Todo esto es vital para que las células se dividan y crezcan. Al

evitar que se dividan, el medicamento puede detener el crecimiento del cáncer y este se ha convertido en la piedra angular del tratamiento del cáncer colorrectal temprano y tardío, así como en otras patologías, sin embargo, algunas de las sospechas de reacciones adversas (RAMs) que posiblemente estén presentes debido a la administración de oxaliplatino son: neuropatía, sarpullido, opresión en el pecho y dificultad para respirar, dolor de espalda, mareos, aturdimiento o debilidad. Sin duda estas manifestaciones son de gran importancia debido a sus posibles riesgos para la vida del paciente que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento<sup>6</sup>.

El oxaliplatino se administra de forma segura en el ámbito ambulatorio, sin embargo, las reacciones adversas pueden ocurrir en cualquier momento durante la administración o incluso después de horas como una reacción retardada. El amplio uso del oxaliplatino ha dado lugar a un aumento de reacciones relacionadas con su administración durante el último decenio, con una incidencia que varía entre el 8,9 y el 23,8%<sup>7</sup>.

Por lo tanto, resulta de vital importancia el seguimiento de las reacciones adversas originadas por los distintos tratamientos empleados para cáncer, es decir, implementar la farmacovigilancia, esto mediante la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, para lograr de forma satisfactoria la recopilación de datos fundamentales de incidencia, para informar a las autoridades correspondientes en la materia y mejorar los tratamientos disponibles para los pacientes.

Se considera que aproximadamente la tercera parte de las muertes por cáncer colorrectal se relacionan a una mala alimentación, sedentarismo, obesidad; teniendo altos costos para el sistema sanitario que los enfrenta, y un deterioro en la calidad de vida del paciente<sup>8</sup>.

Otro ejemplo de cáncer planteó diversos escenarios de estudios científicos en los Estados Unidos a cerca de la proyección del costo de su tratamiento, establecieron una incidencia, supervivencia y costo constantes para facilitar el análisis, se proyectaron entre 13.8 y 18.1 millones de sobrevivientes de cáncer en 2010 y 2020, respectivamente, con costos asociados de atención del cáncer de 124.57 y 157.77 mil millones de dólares estadounidenses en 2010. Este aumento correspondió al 27% en los costos médicos en este país. Los mayores aumentos se produjeron en la fase continua de atención para el cáncer de próstata (42%) y el cáncer de mama femenino (32%), independientemente a la situación emergente actual de la pandemia del COVID-19<sup>9</sup>.

Los pacientes con cáncer se clasifican normalmente por el sitio de su primer diagnóstico: (vejiga, cerebro y otro sistema nervioso, mama femenina, cuello uterino, colorrectal, cuerpo del útero, esófago, cabeza y cuello, riñón y pelvis renal, leucemia, linfoma, pulmón, melanoma de piel, ovario, páncreas, próstata y estómago).

## **Planteamiento del problema**

El cáncer colorrectal a nivel mundial, es responsable de 700,000 muertes al año, es el cuarto tipo de cáncer más común en la región de las Américas. Cada año se producen en la región más de 240.000 nuevos casos y aproximadamente 112.000 muertes debidas a esta enfermedad. Si no se toman acciones al respecto, se prevé que para el año 2030, la incidencia de cáncer colorrectal aumente en un 60%<sup>10</sup>.

En el área de Norteamérica se espera que el cáncer colorrectal cause alrededor de 53,200 muertes durante 2020, con su respectivo riesgo incremental debido a la pandemia del COVID-19. No obstante, la tasa de mortalidad a causa de cáncer colorrectal ha disminuido tanto en hombres como en mujeres desde hace varias décadas, esto probablemente se deba a varias razones. Es posible que una de estas razones sea el hecho de que actualmente los pólipos colorrectales (conjunto de células que se agrupan en el revestimiento del colon, normalmente inofensivos, pero pueden degenerar en cáncer; se clasifican en neoplásicos y no neoplásicos), se descubren con más frecuencia mediante pruebas de detección y se extirpan antes de que se transformen en cáncer o se detectan más temprano cuando es más fácil tratar la enfermedad. Además, el tratamiento del cáncer colorrectal ha mejorado durante las últimas décadas. Como resultado, actualmente existen más de un millón de sobrevivientes de cáncer colorrectal en Norteamérica. A pesar de que la tasa general de mortalidad ha comenzado a descender, las muertes por cáncer colorectal entre las personas de menos de 55 años han aumentado 2% por año desde 2007 y 2016<sup>11</sup>.

De acuerdo a datos de la secretaría de salud, en México cada año se diagnostican cerca de 15 mil casos nuevos de personas con cáncer colorrectal. Se estima que anualmente 6500 personas mueren en México por esta causa. La población donde se detecta con mayor frecuencia este tipo de cáncer es de adultos mayores, entre los 65 y 75 años de edad y cada año incrementa el número de casos nuevos hasta en 10%. En México el cáncer colorrectal es cada vez más frecuente y su incidencia en la población femenina registra un incremento y en hombres se coloca como la segunda causa de muerte por tumoraciones malignas<sup>12</sup>.

Para enfatizar la importancia de la detección temprana, los rangos de supervivencia a cinco años son significativamente diferentes por estadio, siendo del 90% para enfermedad localizada y del 10% para enfermedad a distancia,

evidentemente ligada a la detección temprana. Para ambos sexos y todas las poblaciones el rango de supervivencia a cinco años se ha incrementado en un 65%. En México se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%). En relación con la distribución geográfica, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, correspondieron a: Ciudad de México (3.8), Chihuahua (3.1), Baja California (2.9), Jalisco (2.7), Baja California Sur (2.6), Nuevo León (2.6), Sonora (2.4), Zacatecas (2.4), Morelos (2.2) y Veracruz (2.2)<sup>13</sup>.

La atención que brinda el personal multidisciplinario de salud es una compleja combinación de procesos, estructuras, tecnologías e interacciones humanas que constituyen el moderno sistema de salud. En este, la atención debe darse en las mejores condiciones, permitiendo la integración del farmacéutico hospitalario y/o fármaco vigilante al equipo de salud, que atiende y acompaña el curso de la enfermedad del paciente, con los recursos existentes disponibles y el objetivo debe ser brindarla de manera segura y satisfaciendo al paciente y a sus familiares. Sin embargo, en algunos casos esto no sucede debido a eventos adversos. Por lo tanto, el tema de la seguridad del paciente y la calidad de la atención en salud en todo el mundo ha tomado gran relevancia, principalmente para disminuir el impacto que provocan los eventos adversos en los pacientes<sup>14</sup>.

El conocimiento sobre la toxicidad derivada del uso de los medicamentos genera especial preocupación entre los pacientes, los prescriptores, los dispensadores y las autoridades reguladoras: Las posibles sospechas de reacciones adversas son una causa importante no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y en ocasiones muerte del paciente. Además, en los últimos años se han retirado del mercado numerosos medicamentos como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectada al momento de la autorización de la comercialización<sup>15</sup>.

Uno de los principales elementos de los programas de monitoreo y vigilancia consiste en su intervención oportuna para mejorar la seguridad de los pacientes es tener la capacidad y la calidad de captar la información más completa posible sobre las reacciones adversas y errores de medicación para que pueda ser usada como fuente de conocimiento y como base para acciones preventivas en el futuro. Al no existir una acción posterior a que ocurra un evento o al resultado de cualquier análisis, entonces, se pierde la oportunidad para generalizar el problema y no se manifiesta la capacidad de producir soluciones potentes y aplicables más amplias.

En general, los sistemas de vigilancia de medicamentos no son perfectos. En América Latina y el Caribe, la Farmacovigilancia (FV) es aún débil, tiene los mismos problemas que en los países desarrollados como son las subnotificaciones, las notificaciones de efectos adversos ya conocidos, los conflictos de intereses de los prescriptores, los dispensadores de la industria farmacéutica y la falta de motivación de los profesionales sanitarios para notificar a los centros institucionales, estatales y federal de farmacovigilancia, a nivel nacional y posteriormente a nivel internacional reportando al centro mundial de farmacovigilancia en Upsala en Suiza y de igual manera se suman otros como lo son los sistemas de salud son poco equitativos y solidarios y un alto porcentaje de la población no tiene acceso al sistema de salud ni a los tratamientos médicos. Los pacientes tienen poca interacción directa con profesionales de la salud, lo que permite la coexistencia de una medicina “casera” con utilización de hierbas medicinales no manufacturadas ni controladas. También existen en el mercado medicamentos en combinaciones a dosis fijas irracionales, medicamentos de eficacia no demostrada, utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas, sin dejar de lado un problema mayor que es la adquisición de medicamentos sin receta<sup>16</sup>.

A menudo, la quimioterapia se usa para tratar el cáncer colorrectal, sin embargo, este tipo de tratamiento presenta efectos secundarios como lo son: neutropenia, anorexia, neuropatía periférica, disnea, diarrea, vómito, entre otros, que dependen del tipo y de la dosis de los medicamentos suministrados y del tiempo por el que son administrados. Algunos efectos secundarios comunes de la quimioterapia son: caída del cabello, pérdida del apetito, náusea y vómito, diarrea, aumento en la probabilidad de infección, fatiga, entre otros. Cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible. Al margen del peligro intrínseco que pueda entrañar cada producto, en ocasiones hay pacientes que presentan una sensibilidad particular e impredecible a determinados medicamentos. Además, cuando se prescriben varios fármacos existe siempre el riesgo de que entre ellos se establezcan interacciones perjudiciales. Por ello, es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia<sup>17</sup>.

## **Marco Teórico**

Un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tiene efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presenta en forma farmacéutica y se identifica como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. El uso terapéutico de un

medicamento se basa en criterios de eficacia, calidad y seguridad, por lo que los medicamentos son seguros cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio profiláctico y terapéutico que aportan, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable<sup>18</sup>.

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado, es por eso que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, es cada vez más importante<sup>19</sup>.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan<sup>20</sup>.

## **Farmacovigilancia**

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o diferentes estados de salud alterados. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Se estima que las reacciones adversas son entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países<sup>21</sup>.

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, no obstante, esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado científico de los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que hasta el momento de la comercialización, sólo se hayan comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. La información obtenida en los ensayos clínicos, de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria, 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 post-comercialización. En ocasiones, son apenas 500, y rara vez superan los 5000 personas, quienes han recibido el medicamento antes de su salida al mercado<sup>22</sup>.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. Lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia<sup>23</sup>.

La Farmacovigilancia está destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en seres humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos: integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos que realicen investigación en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos<sup>24</sup>.

Es importante definir aquí Reacción Adversa a Medicamentos (RAM): según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso<sup>25</sup>.

La prevención y detección de reacciones adversas en medicamentos y de errores de medicación es una de las tareas para conseguir una utilización segura de los medicamentos.

### **Antecedentes de la farmacovigilancia en México**

La farmacovigilancia es una iniciativa global emprendida hace más de 45 años, con la finalidad de detectar oportunamente los riesgos inherentes al uso de fármacos y tecnologías médicas. Entre algunos ejemplos que ilustran estos problemas, se encuentran los casos de muerte súbita en pacientes anestesiados con cloroformo, los casos de ictericia en pacientes tratados con arsenicales, el dietilenglicol, un solvente con propiedades tóxicas conocidas desde 1930 que dio lugar a miles de muertos. Sin embargo, la talidomida ha sido la catástrofe mundial

que propició un cambio en las regulaciones de algunos países en materia de seguridad farmacológica<sup>26, 27</sup>.

La farmacovigilancia se inicia desde 1989 en México, con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)<sup>28</sup>.

A partir de 1995, se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en México. Desde entonces se ha ido incrementando el número de notificaciones que se reportan; estas se ingresan a la base de datos para su posterior evaluación. Desde el año 2001, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios dirigió la creación del CNFV, quien es el organismo de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud que organiza y unifica las actividades de este tipo en el país; además participa en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS<sup>29</sup>.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia, se ocupa de monitorear la seguridad de todos los medicamentos a través del reporte de sospecha de reacción adversa a medicamentos, eventos adversos, reacciones adversas a un medicamento, eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

### **Farmacovigilancia en la oncología**

La FV encaminada a la detección de reacciones adversas asociadas a agentes antineoplásicos en pacientes con cáncer requiere de programas y proyectos de frecuente actualización, puesto que la oncología es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos. Dichos medicamentos son, en su mayoría, primeros en su clase como, por ejemplo, nuevos agentes quimioterapéuticos o productos que actúan sobre receptores que no habían sido contemplados previamente y que ahora son considerados blancos terapéuticos, o novedosos medicamentos biotecnológicos acerca de los cuales tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia. Por lo tanto, han sido requeridas precauciones adicionales en lo que se refiere a la monitorización de la seguridad, y ahora también de la eficacia con estas opciones terapéuticas<sup>30</sup>.

La terminología estandarizada es fundamental para gestionar la notificación y el intercambio de datos en los registros de farmacovigilancia. En la práctica

oncológica, la notificación de eventos adversos se realiza de acuerdo con CTCAE (del inglés Common Terminology Criteria for Adverse Events). El CTCAE es utilizado por médicos (y técnicos de registros médicos) junto con MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities)<sup>31</sup>.

El sistema CTCAE considera la gravedad de un evento adverso, donde el grado 1 indica toxicidad leve y el grado 5 indica muerte, mientras que MedDRA se enfoca en la nomenclatura y clasificación clínico-patológica de los efectos secundarios. MedDRA está incluido en CTCAE y, si se aplica correctamente, permite la notificación precisa de las RAM<sup>32</sup>.

## **Cáncer**

El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo<sup>33</sup>.

Es un proceso de varios pasos que requiere la acumulación de muchos cambios genéticos a lo largo del tiempo. Estas alteraciones genéticas implican la activación de protooncogenes a oncogenes, la desregulación de genes supresores de tumores y genes de reparación del ADN y microRNAs. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, química, física y biológica, que aumentan la susceptibilidad a padecer cáncer y modifican el perfil epidemiológico de cada país, explicando la gran variabilidad en incidencia de morbilidad y mortalidad mundial por cáncer<sup>34</sup>.

El cáncer es una de las causas principales de muerte alrededor del mundo. En 2012, existieron 14,1 millones de casos nuevos y 8,2 muertes relacionadas con el cáncer y en 2015 la cifra ascendió a 8,8 millones de defunciones. El número de casos nuevos de cáncer se prevé que aumente a cerca de 23,6 millones para 2030<sup>35</sup>.

En México desde el año 2000 aumentó 20% la mortandad de pacientes que lo padecen. De acuerdo con el Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), entre 2010 y 2018 las defunciones relacionadas con el cáncer, o tumores malignos, han pasado de 70,240 a 85,754. En México se diagnostican 191,000 casos de cáncer al año, de los cuales 84,000 fallecen. Estas cifras lo ubican como la tercera causa de mortalidad en el país, sólo por debajo de las enfermedades del corazón y la diabetes; y la segunda en Latinoamérica. Además, el cáncer más frecuente en el país es el de mama, con 27,500 casos por año; seguido del de próstata con 25,000; colon, 15,000; tiroides 12,000; cervicouterino, 7,870 y de pulmón con 7,810. A su vez, el cáncer de mama ocasiona 7,000 defunciones al

año, el de próstata 6,900; colon, 7,000; tiroides, 900; cervicouterino, 4,000, y pulmón, 6,700<sup>36</sup>.

### **Cáncer colorrectal<sup>37</sup>**

El cáncer colorrectal es el que se origina en el colon o el recto. A estos cánceres también se les puede llamar cáncer de colon o cáncer de recto (rectal) dependiendo del lugar donde se originen, a menudo se agrupan ya que tienen muchas características comunes.

La mayoría de los cánceres colorrectales comienza como un crecimiento en el revestimiento interno del colon o del recto. Estos crecimientos son referidos como pólipos. La probabilidad de que un pólipo se vuelva canceroso depende del tipo de pólipo. Los dos tipos principales son:

**Pólipos adenomatosos (adenomas):** estos pólipos algunas veces se transforman en cáncer. Debido a esto, los adenomas se denominan afecciones precancerosas.

**Pólipos inflamatorios y pólipos hiperplásicos:** estos pólipos son más frecuentes, pero en general no son precancerosos.

Si se forma el cáncer dentro de un pólipo, con el tiempo puede crecer hacia la pared del colon o del recto. La pared del colon y del recto está compuesta por muchas capas. El cáncer colorrectal se origina en la capa más interna (la mucosa) y puede crecer hacia el exterior a través de algunas o de todas las demás capas. Cuando las células cancerosas se encuentran en la pared, éstas pueden crecer hacia los vasos sanguíneos o los vasos linfáticos. Desde allí, las células cancerosas pueden desplazarse a los ganglios linfáticos cercanos o a partes distantes del cuerpo.

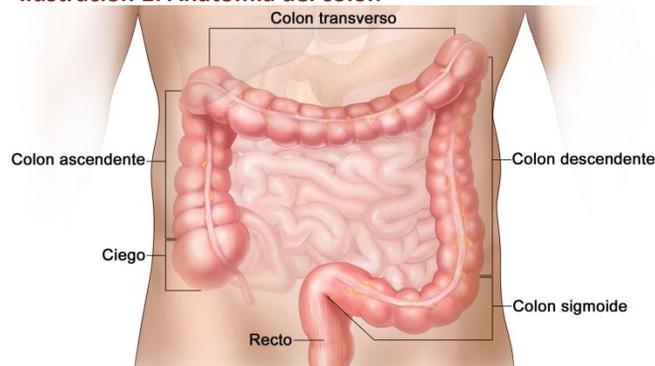
### **Anatomía e histología<sup>37</sup>**

El aparato digestivo es un sistema complejo formado por la boca, esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Su principal función es la digestión de los alimentos y la absorción de los distintos nutrientes contenidos en los mismos, así como, la evacuación del material residual (heces). El intestino grueso es el último tramo del tubo digestivo. Tiene una longitud aproximada de 1,5 metros y se extiende desde el final del intestino delgado hasta el ano.

La primera porción del intestino grueso está situada en la parte inferior derecha del abdomen, es donde desemboca el intestino delgado y se llama ciego. Desde ahí el colon asciende hasta llegar a la zona del hígado (colon ascendente) y atraviesa el abdomen (colon transversal). El colon se dirige posteriormente hacia abajo, denominándose colon descendente, hasta llegar a una zona denominada sigma

que desemboca en el recto y finalmente en el ano que se abre al exterior por el esfínter anal, a través del cual se eliminan las heces.

**Ilustración 1: Anatomía del colon**

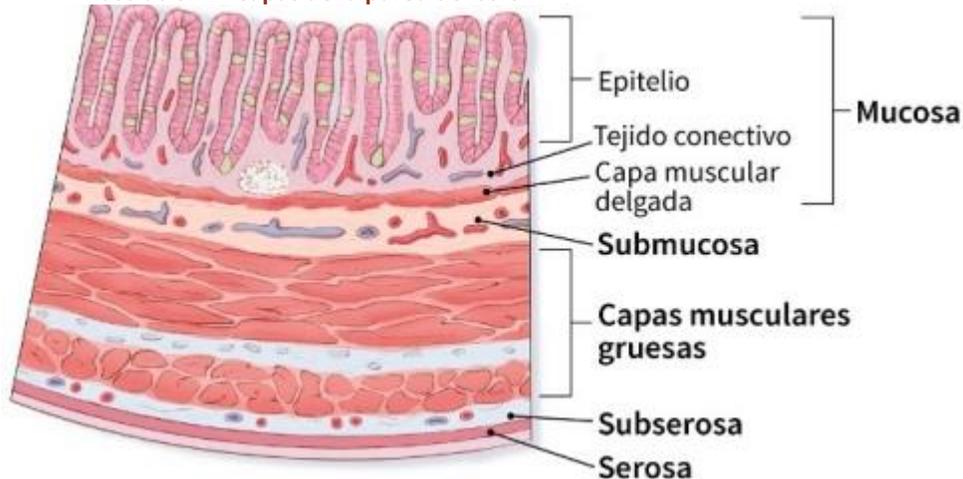


Fuente: National Cancer Institute. (2019). Cáncer colorrectal. Diciembre 23, 2020, Sitio web: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/colon>

La función específica del colon ascendente y transverso consiste en absorber agua y electrolitos (sodio, potasio, etc.), mientras que la función del colon descendente y recto consiste en almacenar las materias fecales hasta su expulsión por el ano.

Tanto el colon como el recto están constituidos por varias capas de tejido, la más interna es la mucosa, que se encuentra rodeada por la submucosa, más externamente se sitúa la capa muscular, (su contracción logra el avance del contenido del tubo digestivo) que a su vez está recubierta por la serosa (capa más externa). En la mucosa existen glándulas productoras de moco, es en ellas donde se produce con mayor frecuencia los tumores malignos.

**Ilustración 2: Capas de la pared del colon**



Fuente: American Cancer Society. (2019). Etapas del cáncer colorrectal. Diciembre 23, 2020. Sitio web: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>

### **Tipos de cáncer en el colon y el recto<sup>37</sup>**

Los adenocarcinomas representan alrededor del 96% de los cánceres colorrectales. Estos cánceres se originan de las células que producen mucosidad para lubricar el interior del colon y del recto.

Tumores carcinoides. Estos tumores se originan a partir de células especializadas productoras de hormonas en el intestino.

Los tumores estromales gastrointestinales que se originan de células especializadas de la pared del colon llamadas células intersticiales de Cajal. Algunos no son cancerosos (benignos). Estos tumores pueden ser encontrados en cualquier parte del tracto digestivo, aunque no son comunes en el colon.

Los linfomas son tumores cancerosos en las células del sistema inmunológico. La mayoría de éstos se originan en los ganglios linfáticos, pero también pueden comenzar en el colon, el recto u otros órganos.

Los sarcomas pueden originarse de los vasos sanguíneos, así como de las capas musculares, u otros tejidos conectivos de la pared del colon y del recto. Los sarcomas del colon o del recto son poco frecuentes.

### **Factor de riesgo<sup>38</sup>**

Un factor de riesgo es todo aquello que incrementa la probabilidad de que usted padezca una enfermedad, como por ejemplo el cáncer. Los distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Algunos factores de riesgo pueden cambiarse, entre los que destacan: el sobrepeso u obesidad, inactividad física, alimentación con un alto consumo de carne roja y carnes cocinadas a temperaturas muy altas (fritas, asadas o a la parrilla), tabaquismo, consumo de alcohol en grandes cantidades. Por otro lado, algunos factores no pueden cambiarse, entre los que destacan: envejecimiento, antecedente personal de cáncer colorrectal o pólipos colorrectales, antecedente personal de enfermedad inflamatoria del intestino, antecedente familiar de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos, antecedentes étnicos y raciales, diabetes tipo 2 y síndromes hereditarios.

Alrededor del 5% de las personas que padecen cáncer colorrectal presentan cambios genéticos hereditarios (mutaciones) que pueden causar síndromes de cáncer familiar y que pueden llevar a padecer la enfermedad, entre los más comunes se encuentran:

El síndrome de Lynch, el cual es el síndrome hereditario de cáncer colorrectal más común. Es responsable de 2% a 4% de todos los casos de cáncer colorrectal aproximadamente. En la mayoría de los casos, este trastorno es causado por un

defecto hereditario en el gen MLH1 o el gen MSH2, los cuales están involucrados en la reparación del ADN dañado.

La poliposis adenomatosa familiar, la cual es causada por cambios mutaciones en el gen APC. Aproximadamente 1% de todos los cánceres colorrectales son causados por poliposis adenomatosa familiar. Existen tres subtipos de PAF<sup>39</sup>:

- En la PAF atenuada que es un subtipo de este trastorno, los pacientes tienen un menor número de pólipos (menos de 100) y el cáncer colorrectal tiende a ocurrir a una edad más avanzada.
- El síndrome de Gardner es un tipo de FAP que también se manifiesta con tumores no cancerosos en piel, tejidos blandos y huesos.
- El síndrome de Turcot es una afección hereditaria en la que las personas están en mayor riesgo de padecer muchos pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal, así como tumores cerebrales.

Síndrome Peutz-Jeghers (PJS): las personas con esta afección hereditaria presentan un tipo especial de pólipo llamados hamartomas en sus tractos digestivos. Estas personas tienen un riesgo significativamente mayor de cáncer colorrectal, así como de otros cánceres, y usualmente se presentan a una edad más temprana que lo normal. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen STK11 (LKB1)<sup>40</sup>.

Poliposis asociado al gen STK11 (MAP): la gente con este síndrome desarrollan muchos pólipos en el colon, los cuales casi siempre se vuelven cancerosos si no son minuciosamente vigilados a través de colonoscopias periódicas. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen MYH (que participa en la “corrección” del ADN para reparar cualquier error) y a menudo resulta en cáncer a una edad más temprana<sup>41</sup>.

### **Pruebas para diagnosticar y clasificar la etapa del cáncer colorrectal**

Las pruebas y exámenes de detección se realizan como parte del proceso de determinar la presencia de cáncer en las personas que no presentan ningún síntoma. Estas pruebas pueden ser divididas en dos grupos principales:

Pruebas de heces fecales: Por medio de estas pruebas se examinan las heces fecales para saber si hay signos de cáncer. Estas pruebas son menos invasivas y fáciles de realizar, sin embargo, necesitan realizarse con más frecuencia<sup>42</sup>.

- Prueba inmunoquímica fecal (FIT): tiene como objetivo el conocimiento de la presencia de sangre oculta en la materia fecal. Esta prueba reacciona con parte de la proteína de la hemoglobina humana que se encuentra en los glóbulos rojos. Este tipo de prueba se realiza debido a que a menudo

los vasos sanguíneos más grandes de los pólipos son frágiles y se lesionan fácilmente durante el paso del excremento.

- Prueba de sangre oculta en heces basada en guayacol (gFOBT): detecta sangre oculta en el excremento a través de una reacción química.
- Prueba de ADN en las heces fecales: identifica ciertas secciones anormales de ADN provenientes del cáncer o de células de pólipos. A menudo, las células de los cánceres colorrectales o de los pólipos contienen mutaciones de ADN en ciertos genes y estas llegan hasta las heces fecales, lo cual hace posible su detección.

Exámenes visuales (estructurales): Con estas pruebas se observa la estructura del colon y el recto para detectar cualquier área anormal. Se puede realizar con un endoscopio que se inserta en el recto o con estudios por imágenes especiales<sup>43</sup>.

- Colonoscopia: Para este examen, el médico examina el colon y el recto en toda su extensión con un colonoscopio, el cual se introduce por el ano hacia el recto y el colon. A través del colonoscopio, se pueden pasar instrumentos especiales para hacer una biopsia o extirpar cualquier área que se vea sospechosa, como pólipos, de ser necesario.
- Colonografía por CT (colonoscopia virtual): Este examen es un tipo avanzado de tomografía computarizada del colon y del recto, en la cual se utilizan rayos X. En la colonografía por CT, unos programas especiales de computadora crean imágenes radiológicas en dos dimensiones y una vista tridimensional del interior del colon y del recto, lo que permite al médico detectar pólipos o cáncer.
- Sigmoidoscopia flexible: Durante este examen, el médico observa parte del colon y del recto con un sigmoidoscopio, el cual se introduce por el ano y se dirige al recto para llegar a la parte inferior del colon. Las imágenes que se obtienen del endoscopio se observan en una pantalla de video.

Recuento sanguíneo completo: esta prueba mide los diferentes tipos de células en su sangre. Puede indicar si existe presencia de anemia. Algunos pacientes con cáncer colorrectal se vuelven anémicas porque el tumor ha sangrado durante mucho tiempo<sup>44</sup>.

Enzimas hepáticas: también es posible que se haga una prueba de sangre para verificar su función hepática debido a que el cáncer colorrectal puede propagarse hacia el hígado<sup>44</sup>.

Marcadores tumorales: en ocasiones, las células del cáncer colorrectal producen marcadores tumorales que se pueden detectar en la sangre. Los marcadores

tumorales más comunes para el cáncer colorrectal son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 19-9<sup>44</sup>.

En caso de que el paciente presente cáncer colorrectal, se pueden realizar pruebas de laboratorio para clasificar con mayor exactitud el cáncer<sup>45</sup>:

- Pruebas genéticas: los médicos pueden identificar cambios genéticos específicos en las células cancerosas que pueden afectar la manera en que el cáncer es tratado, especialmente si existe metástasis. Normalmente se realizan pruebas para detectar cambios en los genes KRAS y NRAS, de igual manera se realizan para detectar cambios en el gen BRAF. Los pacientes cuyos cánceres tienen mutaciones en estos genes por lo general no se benefician de tratamiento con ciertos medicamentos de terapia dirigida contra el cáncer.
- Pruebas de MSI y MMR: por lo general, se realiza una prueba para determinar si las células del cáncer colorrectal muestran cambios genéticos llamados inestabilidad de microsatélite (MSI). También se pueden hacer pruebas para saber si las células cancerosas tienen cambios en cualquiera de los genes de reparación de discordancias (MMR) que incluyen MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

Los estudios por imágenes utilizan ondas sonoras, rayos X, campos magnéticos o sustancias radioactivas para obtener imágenes del interior del cuerpo. Los estudios por imágenes se pueden realizar por varias razones, incluyendo: encontrar áreas sospechosas que podrían ser cancerosas, saber cuán lejos se ha propagado el cáncer y ayudar a determinar si el tratamiento es eficaz<sup>46</sup>.

- Tomografía computarizada: usa rayos X para producir imágenes transversales detalladas de su cuerpo. Este estudio puede ayudar a determinar si el cáncer de colon se ha propagado hacia el hígado o a otros órganos.
- Ecografía: utiliza ondas sonoras y sus ecos para producir imágenes del interior del cuerpo. Un pequeño instrumento parecido a un micrófono llamado transductor emite ondas sonoras y recoge los ecos cuando rebotan contra los órganos.
  - Ecografía abdominal: se puede emplear para detectar tumores en el hígado, vesícula biliar, páncreas o en otro lugar de su abdomen.
  - Ecografía endorrectal: se usa para observar qué tanto ha invadido el cáncer a través de la pared rectal y si ha llegado hasta órganos o tejidos cercanos, tal como los ganglios linfáticos.
  - Ecografía intraoperatoria: este examen se realiza durante la cirugía. El transductor se coloca directamente sobre la superficie del hígado, lo cual

hace que esta prueba sea muy útil en detectar la propagación del cáncer colorrectal al hígado. Esto permite al cirujano realizar una biopsia del tumor.

- Imagen por resonancia magnética: muestran imágenes detalladas de los tejidos blandos del cuerpo. Sin embargo, las MRI utilizan ondas de radio e imanes potentes en lugar de rayos X. Para mostrar mejor los detalles, es posible que un material de contraste, llamado gadolinio, se inyecte en una vena antes de realizar el estudio.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): se utiliza una forma de azúcar radiactivo que se administra en la sangre. Las células del cuerpo asimilan diferentes cantidades de azúcar, dependiendo de qué tan rápido estén creciendo. Las células cancerosas, las cuales crecen rápidamente, son más propensas a absorber cantidades más grandes de azúcar que las células normales. Se usa una cámara especial para crear una imagen de las áreas de radiactividad en el cuerpo.
- Angiografía: es un estudio radiológico para examinar los vasos sanguíneos. Se inyecta un tinte de contraste en una arteria y luego se toman radiografías. El tinte delinea los vasos sanguíneos en las radiografías.

### **Signos y síntomas<sup>47</sup>**

- Un cambio en los hábitos de evacuación como diarrea, estreñimiento o reducción del diámetro de las heces fecales por varios días.
- Sensación de que se necesita defecar y que no desaparece después de hacerlo.
- Sangrado rectal con sangre roja brillante.
- Sangre en las heces fecales que puede causar que las heces se vean oscuras.
- Cólicos o dolor abdominal.
- Debilidad y cansancio.
- Pérdida inexplicable de peso.

### **Etapas del cáncer colorrectal<sup>48</sup>**

**Estadificación clínica:** Se trata de una estimación de la extensión del cáncer con base a los resultados de exámenes médicos, estudios por imágenes (radiografías, tomografías computarizadas, etc.) y las biopsias del tumor.

**Estadificación patológica:** Si se realiza una cirugía, los médicos también pueden determinar la etapa patológica (también llamada la etapa quirúrgica) del cáncer. La etapa patológica se basa en los resultados de los exámenes y pruebas mencionadas anteriormente, así como la información que se obtiene durante la cirugía.

## Sistema de estadificación<sup>49</sup>

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer colorrectal es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control (UICC) que se basa en tres piezas clave de información:

T se refiere al tumor original (primario): ofrece información sobre las características del tumor, como su tamaño, cuán profundamente ha invadido el órgano donde se originó y si se ha extendido a los tejidos cercanos.

- TX: el tumor no se puede medir.
- T0: no existe evidencia de un tumor primario (no se puede localizar).
- Tis: las células cancerosas crecen sólo en la capa más superficial del tejido, sin invadir los tejidos más profundos. También se le puede llamar cáncer in situ o precáncer.

Los números después de la T (como T1, T2, T3 y T4) podrían describir el tamaño del tumor y/o la cantidad de extensión en estructuras cercanas. Cuanto mayor sea el número T, más grande es el tumor y/o más ha invadido a los tejidos cercanos.

N se refiere a los ganglios linfáticos (nódulos). Indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.

- NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos cercanos.
- N0: los ganglios linfáticos cercanos no contienen cáncer.

Los números después de la N (como N1, N2 y N3) podrían describir el tamaño, la ubicación y/o el número de ganglios linfáticos cercanos afectados por el cáncer. Cuanto mayor sea el número N, más es la propagación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos.

M se refiere a metástasis. Indica si el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo.

- M0: no se encontró propagación distante del cáncer.
- M1: el cáncer se ha propagado a órganos o tejidos distantes (se detectaron metástasis distantes).

Una vez que se determinan los valores para la T, N y M, éstos se combinan para asignar una etapa general. Los cánceres colorrectales en etapas más tempranas se identifican como etapa 0 (*carcinoma in situ*), y luego van desde etapas I a IV. Por regla general, mientras más bajo sea el número, menos se ha propagado el cáncer. Un número más alto, como la etapa IV, significa una mayor propagación del cáncer<sup>50</sup>.

## Tratamiento

Locales: tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo. Estos tratamientos son más propensos a ser eficaces para los cánceres en etapas más tempranas, cuando no se han propagado y son de menor tamaño<sup>51</sup>.

La cirugía es a menudo el principal tratamiento para los cánceres de colon en etapas más tempranas. El tipo de cirugía depende de la etapa (extensión) del cáncer, donde está localizado, y el objetivo de la cirugía<sup>51</sup>.

- Polipectomía: el cáncer es extirpado como parte del pólipo, el cual se corta en su tallo (el área que se parece al tallo de un hongo).
- Escisión local: se hace uso de instrumentos a través de un colonoscopio para extirpar pequeños cánceres dentro del revestimiento del colon junto con una pequeña cantidad de tejido sano circundante sobre la pared del colon.
- Colectomía: cirugía para extraer todo o parte del colon, de igual manera se extirpan los ganglios linfáticos cercanos. Al procedimiento para extirpar solo una parte del colon se le llama hemicolectomía, colectomía parcial o resección segmentaria. Se extrae la parte del colon que contiene el cáncer junto con un pequeño segmento de colon normal en ambos lados. Si se extirpa todo el colon, se le llama colectomía total. Principalmente solo se emplea si hay otro problema en la parte del colon que no tenga cáncer, tal como cientos de pólipos<sup>52</sup>.
- Resección transanal local: procedimiento para extirpar algunos cánceres iniciales en etapa I, que son relativamente pequeños y que no están muy lejos del ano.
- Microcirugía endoscópica transanal (TEM): se emplea para los cánceres en etapa I inicial que se encuentran más arriba del recto y que no pueden alcanzarse usando la resección transanal convencional<sup>53</sup>.
- Resección anterior baja (LAR): se emplea en cánceres rectales en etapa I y la mayoría en etapa II o III, donde en la parte superior del recto (cerca de donde se conecta con el colon) pueden ser extirpados mediante una resección anterior baja. En esta operación, se extrae la parte del recto que contiene el tumor, posteriormente el colon es adherido a la parte remanente del recto para que el paciente pueda tener sus evacuaciones intestinales de la manera usual.
- Proctectomía con anastomosis coloanal: cánceres de recto en etapa I y la mayoría de los cánceres en etapa II y III que se encuentran en el tercio medio inferior del recto requerirán la extirpación de todo el recto. Se requiere la extracción del recto para realizar una escisión mesorectal total, la cual se necesita para extirpar todos los ganglios linfáticos cercanos al

recto, posteriormente, el colon es conectado al ano (anastomosis coloanal) para que el paciente pueda seguir evacuando los residuos fecales con normalidad<sup>54</sup>.

- Resección abdominoperineal: para tratar algunos casos de cáncer en etapa I y muchos en etapa II y III que se encuentren en la parte inferior del recto. Es necesaria cuando el cáncer se ha desarrollado hacia el músculo del esfínter o cuando el tumor está cerca de los músculos que ayudan a controlar el flujo de la orina.
- Radioterapia: utilización de rayos o partículas de alta energía para destruir las células cancerosas. Es posible usar diferentes tipos de radioterapia para tratar los cánceres de colon y de recto, como lo son la radioterapia de rayos externos, en la cual la radiación se dirige al cáncer desde una máquina que está fuera del cuerpo y la radioterapia interna (braquiterapia), en la cual una fuente radiactiva se coloca dentro del recto, al lado o dentro del tumor. Esto permite que la radiación llegue al recto sin pasar a través de la piel y otros tejidos del abdomen, ocasionando que sea menos propensa a afectar los tejidos circundantes<sup>55, 56</sup>.

Sistémico: El cáncer se trata con medicamentos que pueden administrarse por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo. Estas son terapias sistémicas porque pueden alcanzar las células cancerosas a través de todo el cuerpo<sup>57</sup>.

La quimioterapia es el uso de medicamentos para destruir las células cancerosas. Es posible recibir quimioterapia en distintas maneras<sup>58</sup>:

- Quimioterapia sistémica: los medicamentos se administran a la sangre a través de una vena o se toman por vía oral. Estos medicamentos ingresan a su torrente sanguíneo y llegan a todas las áreas de su cuerpo.
- Quimioterapia regional: los medicamentos se administran directamente a la arteria que conduce hasta la parte del cuerpo con el tumor. Este método enfoca la quimioterapia a las células cancerosas de dicha área. Además, reduce los efectos secundarios al limitar la cantidad de medicamento que alcanza el resto de su cuerpo.

La quimioterapia se administra en ciclos, con cada sesión seguida de un periodo de descanso para que el cuerpo se recupere. Los ciclos de quimioterapia generalmente duran aproximadamente de 2 a 4 semanas. Los pacientes por lo general requieren al menos de varias sesiones quimioterapéuticas<sup>59</sup>.

La quimioterapia se puede usar en distintas ocasiones durante el tratamiento contra cáncer colorrectal:

a) La quimioterapia adyuvante se administra después de la cirugía. El objetivo es destruir algunas células cancerosas que podrían haber quedado durante la cirugía porque eran demasiado pequeñas como para verse, así como células cancerosas que podrían haber escapado del tumor principal y se establecieron en otras partes del cuerpo. La quimioterapia neoadyuvante se administra (algunas veces junto con radioterapia) antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del cáncer y así hacer más fácil la cirugía. Entre los medicamentos comúnmente empleados para el cáncer colorrectal se incluyen<sup>59,60</sup>:

- 5-fluorouracilo (5-FU).
- Capecitabina (Xeloda), el cual se administra oralmente.
- Irinotecán (Camptosar).
- Oxaliplatino (Eloxatin).
- Trifluridina y tipiracil (Lonsurf).

En algunos casos, se administran dos o más de estos medicamentos en conjunto para lograr una respuesta más eficaz.

b) La terapia dirigida es un tipo de tratamiento contra el cáncer que usa medicamentos u otras sustancias para identificar y atacar con precisión ciertos tipos de células cancerosas. Una terapia dirigida puede usarse sola o en combinación con otros tratamientos, como quimioterapia, cirugía o radioterapia tradicional o estándar<sup>61</sup>.

- Medicamentos que atacan la formación de vasos sanguíneos: El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) es una proteína que ayuda a los tumores a desarrollar nuevos vasos sanguíneos para obtener nutrientes (proceso conocido como angiogénesis). Se pueden emplear medicamentos que impiden el trabajo del VEGF para tratar algunos cánceres de colon o de recto. Entre estos se incluye<sup>62</sup>:

- Bevacizumab (Avastin)
- Ramucirumab(Cyramza)
- Ziv-aflibercept (Zaltrap)

- Medicamentos que atacan a las células con cambios EGFR: El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína que contribuye al crecimiento de las células cancerosas. Suele estar presente en gran cantidad sobre la superficie de las mismas. Se pueden

usar medicamentos que atacan el EGFR para tratar algunos cánceres de colon o de recto en etapas avanzadas. Entre estos se incluye<sup>63</sup>:

- Cetuximab (Erbix)
  - Panitumumab (Vectibix)
- Inhibidor de cinasa: Las cinasas son proteínas que están en la superficie de una célula o cerca de ella que transportan señales importantes al centro de control de la célula. El regorafenib bloquea ciertas proteínas cinasas que ayudan a las células del tumor a crecer o ayudan a formar nuevos vasos sanguíneos para alimentar al tumor. El bloqueo de estas proteínas puede ayudar a detener el crecimiento de las células cancerosas<sup>64</sup>.
- c) La inmunoterapia es el uso de medicinas para ayudar al sistema inmunitario de un paciente para que reconozca y destruya las células cancerosas más eficazmente. Esta terapia se puede utilizar para tratar a algunas personas con cáncer colorrectal avanzado.
- Inhibidores de puestos de control inmunitarios: Una parte importante del sistema inmunitario es su capacidad de evitar por sí solo el ataque a células normales en el cuerpo. Para hacer esto, el sistema inmunitario utiliza proteínas de “puestos de control” en las células inmunitarias que actúan como interruptores que necesitan ser activados (o desactivados) para iniciar una respuesta inmunitaria. Las células cancerosas a veces usan estos puestos de control para evitar que el sistema inmunitario las ataque. Los medicamentos clasificados como inhibidores de puestos de control pueden usarse solamente en las personas cuyas células del cáncer colorrectal hayan dado positivo a cambios genéticos específicos, tales como un alto nivel de inestabilidad de microsatélites (MSI-H), o cambios en uno de los genes de reparación de discordancias (MMR)<sup>65</sup>.
- Inhibidores PD-1: El pembrolizumab (Keytruda) y el nivolumab (Opdivo) son medicamentos que atacan a la PD-1, una proteína en las células T que normalmente ayudan a evitar que estas células ataquen a otras células en el cuerpo. Al bloquear la PD-1, estos medicamentos refuerzan la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas.
  - Inhibidor CTLA-4: El ipilimumab (Yervoy) es otro medicamento que aumenta la respuesta inmune. Éste bloquea la CTLA-4, otra proteína en las células T que normalmente ayuda a mantenerlas en control.

## Oxaliplatino

Es un medicamento antineoplásico que pertenece a una clase nueva de compuestos de platino en los que el átomo de platino forma un complejo con un 1,2-diaminociclohexano ("DACH") y un grupo oxalato<sup>66</sup>.

### Mecanismo de acción

Se atribuyen diversos mecanismos de acción al oxaliplatino. Al igual que otros compuestos a base de platino, ejerce su efecto citotóxico principalmente a través del daño del ADN<sup>66</sup>.

#### a) Lesiones en el ADN

En concentraciones fisiológicas intracelulares de  $\text{HCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4$ , y después de hidratación, los compuestos de dicloro(DACH)platino, una vez formados en el plasma, entran en el núcleo de la célula, donde, con un tropismo peculiar para los sitios ricos en GC, se unen a un átomo de nitrógeno (N7) de guanina, formando monoadductos de ADN, y posteriormente diadductos. Aunque el efecto del oxaliplatino se produce principalmente en el ADN genómico, también se forman aductos en los nucleosomas<sup>67</sup>.

El oxaliplatino puede inducir 3 tipos de enlaces cruzados:

- Enlaces cruzados intracatenarios de ADN.
- Enlaces cruzados intercatenarios de ADN.
- Enlaces cruzados de ADN-proteína.

Los enlaces cruzados intracatenarios parecen ser el mecanismo de acción predominante en la inducción de lesiones de ADN, con unión de dos Gs, o con menos frecuencia, un par de base G-A<sup>67</sup>.

Los monoadductos carecen de una acción citotóxica significativa. Los biadductos de ADN letales inhiben tanto la replicación como la transcripción del ADN, causando apoptosis después del paro del ciclo celular<sup>68</sup>.

La vía apoptótica de las células cancerosas del colon después de la exposición al oxaliplatino implica la activación de la caspasa 3, la translocación de Bax en las mitocondrias y la liberación del citocromo C en el citosol<sup>69</sup>.

Algunos aspectos de las lesiones del ADN son relativamente específicos del oxaliplatino. Por ejemplo, la conformación de los aductos del oxaliplatino, en comparación con los del cisplatino o los del carboplatino, dificulta la unión

con el complejo proteínico de reparación de desajustes (mmr), lo que presumiblemente da lugar a una mayor irreversibilidad de las lesiones<sup>70</sup>.

b) Inhibición de la síntesis de ARN mensajero<sup>71</sup>

La unión de los factores de transcripción: En la fase de iniciación, los aductos de ADN de platino pueden servir como sitios de unión para los factores de transcripción, especialmente cuando esos factores tienen una fuerte afinidad química con el platino. Así se evita la unión natural de los factores de transcripción a sus sitios promotores.

Inhibición de las RNA polimerasas: Las bases de los aductos de ADN platino no pueden entrar en el sitio activo de una enzima como la pol II.

Papel de los aductos de ADN nucleosomal: Estos aductos tienen el potencial de bloquear el acceso de la RNA polimerasa a la plantilla de ADN.

c) Mecanismos inmunológicos

Después de la exposición al oxaliplatino, las células cancerosas del colon emiten varias señales inmunogénicas en su superficie antes de someterse a la apoptosis. Estas señales desencadenan la producción de interferón y por parte de las células T y también interactúan con el receptor de las células dendríticas, lo que da lugar a una especie de vacuna antitumoral<sup>72</sup>.

## Farmacocinética

- Absorción y distribución

Al final de una perfusión de 2 horas, el 15% del platino administrado está presente en la circulación sistémica, el 85% restante se distribuye rápidamente en los tejidos o se elimina por la orina. La fijación irreversible a los hematíes y al plasma da lugar a semividas que están próximas al proceso de recambio natural de los hematíes y de la albúmina sérica. No se ha observado ninguna acumulación en el ultrafiltrado plasmático tras la administración de 85 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas o de 130 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y el estado estacionario se alcanzó en el ciclo 1. La variabilidad inter e intraindividual en la exposición al platino es, en general, baja<sup>73</sup>.

- Biotransformación

Se considera que la biotransformación in vitro se debe a un proceso de degradación no enzimática, y no hay datos que indiquen que el anillo diaminociclohexano (DACH) sufra un metabolismo mediado por el citocromo P-450. El oxaliplatino sufre un amplio metabolismo y no se detectó principio activo inalterado en el ultrafiltrado plasmático al final de una perfusión de 2 horas. La biotransformación de varios productos citotóxicos incluyendo las especies del monocloro-, dicloro- y diacuo-DACH de platino han sido identificados en la circulación sistémica junto con un número de conjugados inactivos<sup>74</sup>.

- Eliminación

La eliminación del platino es predominantemente urinaria, con un aclaramiento principalmente en las primeras 48 horas tras administración, aproximadamente el 54% de la dosis total se recupera en la orina y menos del 3% en las heces. La vida media del platino ultrafiltrable (oxaliplatino y metabolitos libres de oxaliplatino) es de  $273 \pm 19$  horas. La eliminación de platino de los eritrocitos se produce alrededor de los 48 días<sup>75</sup>.

### **Reacciones adversas<sup>76, 77</sup>**

El oxaliplatino se administra de forma segura en el ámbito ambulatorio, sin embargo, pueden producirse reacciones adversas, entre las cuales se encuentran:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia.
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales, disgeusia y cefalea.
- Trastornos respiratorios: disnea, tos y epistaxis.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, mucositis, dolor abdominal y estreñimiento.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: trastornos cutáneos, alopecia, síndrome mano-pie, erupción eritematosa y alteraciones de las uñas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, fiebre, astenia y reacción en el lugar de inyección.

## **Objetivo General**

Conocer la incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal mediante el tratamiento con oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **Particulares**

Conocer mediante la realización de entrevistas y asistencia a consultas médicas de pacientes que padecen cáncer colorrectal, las reacciones adversas presentes al recibir el tratamiento mediante la aplicación de oxaliplatino.

Realizar revisiones de expedientes en pacientes afectados por cáncer colorrectal para establecer la relación entre el oxaliplatino y las reacciones adversas.

Efectuar reportes de reacciones adversas al medicamento, presentes en los pacientes con cáncer colorrectal de acuerdo a lo establecido en la NOM-220-SSA-2016-Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

## **Metodología**

Se acudió a los servicios de gastroenterología, atención inmediata, hospitalización y quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), bajo la adscripción al centro institucional de farmacovigilancia (CIFv), durante el periodo comprendido entre el mes de enero de 2020 y el mes de julio de 2020. En dichos servicios se asistió a consulta con el médico y de igual manera se realizaron las respectivas preguntas determinar la posibilidad de la presencia de reacciones adversas y así recopilar información vital para el posterior llenado del formato interno del CIFv.

Al poseer los datos primordiales del paciente con base en el análisis del respectivo expediente y la información del medicamento sospechoso, se empleó el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de la reacción-fármaco sospechoso y posteriormente, se realizó el reporte correspondiente mediante el empleo de la plataforma electrónica PPROVigi® y así notificar a la autoridad correspondiente, COFEPRIS.

## **Evaluación de la información recabada**

La evaluación de cada SRAM recopilada en los servicios se realizó mediante el formato interno, el cual permite clasificar el grado de información, la gravedad, severidad y la causalidad, por medio de la recolección de información del paciente, tal como nombre, edad, peso, altura, número de expediente, fecha de inicio y término de la SRAM, y la información del medicamento sospechoso, tal como

fecha de última aplicación, dosis, frecuencia, nombre, laboratorio, lote, fecha de caducidad.

### **Criterios para determinar el grado de información<sup>18</sup>**

Grado 0. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable, b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI, c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.

Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI, b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica, b) denominación distintiva, c) posología, d) vía de administración, e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento, g) datos importantes de la historia clínica para el caso, h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.

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

### **Criterios para determinar la gravedad de un caso**

Graves: Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que: Causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido, son considerados medicamentos importantes.

No Graves: A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados anteriormente.

### **Criterios para determinar la severidad del caso**

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.

Moderadas: Interfiere con las actividades habituales, sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

Severas: Interfiere con las actividades habituales. Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

### **Criterios para determinar la causalidad**

Cierta: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

Probable: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

Posible: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condicional/No clasificada: Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

No evaluable/Inclasificable: Una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

### **Criterios para determinar la necesidad de seguimiento.**

Se considera seguimiento cuando se agrega nueva información médica o administrativa que pueda impactar a la evaluación, la gestión o criterio de gravedad de una notificación. El seguimiento es obligatorio en las siguientes

circunstancias: Notificación con un Grado 0, notificación de exposición a medicamentos y vacunas durante el embarazo o lactancia, notificación de SRAM, RAM, EA y ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no han concluido.

## Resultados

En el periodo de enero 2020 a julio 2020, se obtuvieron un total de 51 casos de sospecha de reacciones adversas mediante el tratamiento con oxaliplatino, los cuales se clasificaron mediante la edad y género de los pacientes afectados.

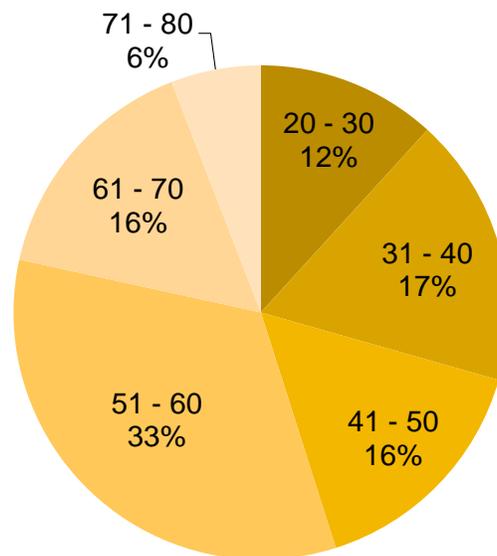


Figura 1: Distribución por edades de pacientes con cáncer colorrectal.

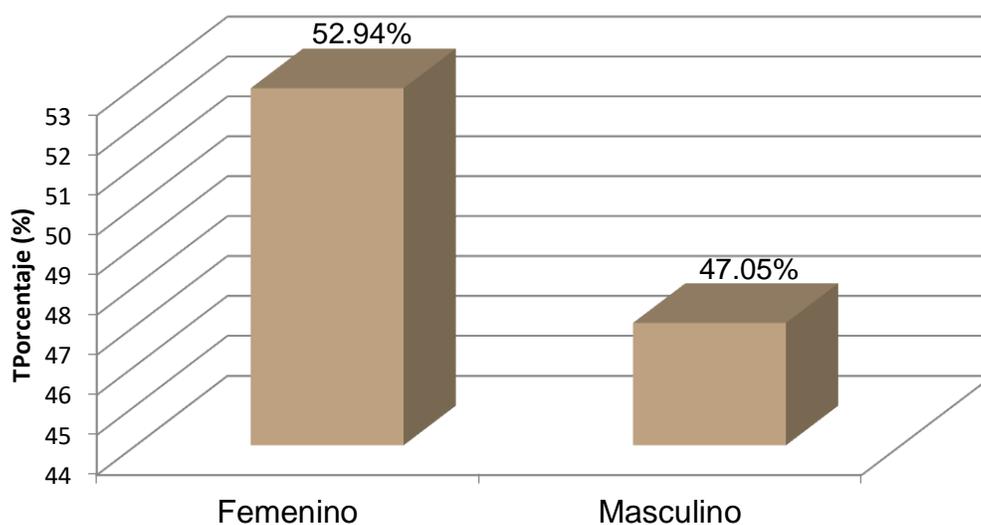


Figura 2: Distribución por género de pacientes con cáncer colorrectal.

Al evaluar el expediente de los pacientes involucrados, fue posible determinar la etapa clínica en la cual se encontraba cada uno de ellos y de este modo asociar el fundamento del porqué la administración del oxaliplatino como tratamiento principal.

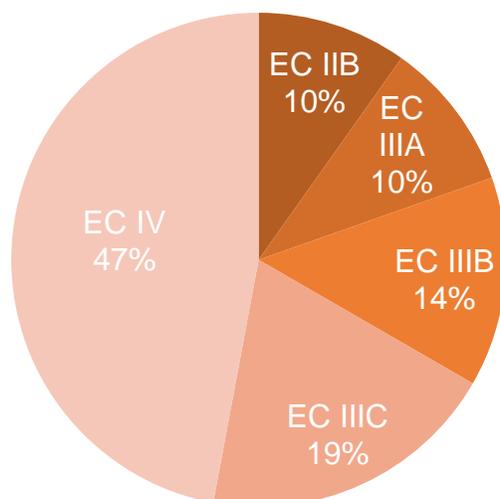


Figura 3: Distribución por etapa clínica de pacientes con cáncer colorrectal.

Al contar con la posibilidad de realizar entrevistas a los pacientes involucrados, además de presenciar las respectivas consultas médicas, fue posible determinar con mayor precisión los distintos tipos de reacciones, por lo cual en la presente investigación se reportaron un total de 122 reacciones implicadas en los distintos pacientes al recibir tratamiento con oxaliplatino.

Reacción adversa	Frecuencia	%	Reacción adversa	Frecuencia	%
<b>Calor</b>	5	3.70	<b>Melanoniquia</b>	3	4.05
<b>Cefalea</b>	2	1.48	<b>Melasma</b>	1	1.35
<b>Cosquilleo faríngeo</b>	1	1.35	<b>Náuseas</b>	4	5.40
<b>Debilidad</b>	2	2.70	<b>Neuropatía</b>	4	5.40
<b>Diarrea</b>	6	8.10	<b>Onicólisis</b>	1	1.35
<b>Disestesia</b>	1	1.35	<b>Parestesia</b>	4	5.40
<b>Disnea</b>	8	10.80	<b>Prurito</b>	15	20.25
<b>Eritema</b>	1	1.35	<b>Rash</b>	16	21.60
<b>Escamas en piel cabelluda</b>	1	1.35	<b>Resequedad en manos y pies</b>	3	4.05
<b>Escozor</b>	4	5.40	<b>Rubicundez</b>	18	24.30
<b>Estreñimiento</b>	2	2.70	<b>Sensación garganta obstruida</b>	1	1.35
<b>Extravasación</b>	1	1.35	<b>Sin sabor a los alimentos</b>	1	1.35
<b>Fiebre</b>	1	1.35	<b>Síndrome mano-pie</b>	2	2.70
<b>Flebitis química</b>	2	2.70	<b>Sudoración</b>	1	1.35
<b>Hiperpigmentación de piel</b>	3	4.05	<b>Taquicardia</b>	1	1.35
<b>Hipertricosis en cejas</b>	1	1.35	<b>Toxicidad gastrointestinal</b>	1	1.35
<b>Hiporexia</b>	1	1.35	<b>Urticaria</b>	1	1.35
<b>Llagas en boca y encías</b>	1	1.35	<b>Vómito</b>	1	1.35
<b>Manchas en la piel</b>	1	1.35			

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer colorrectal tratados con oxaliplatino.

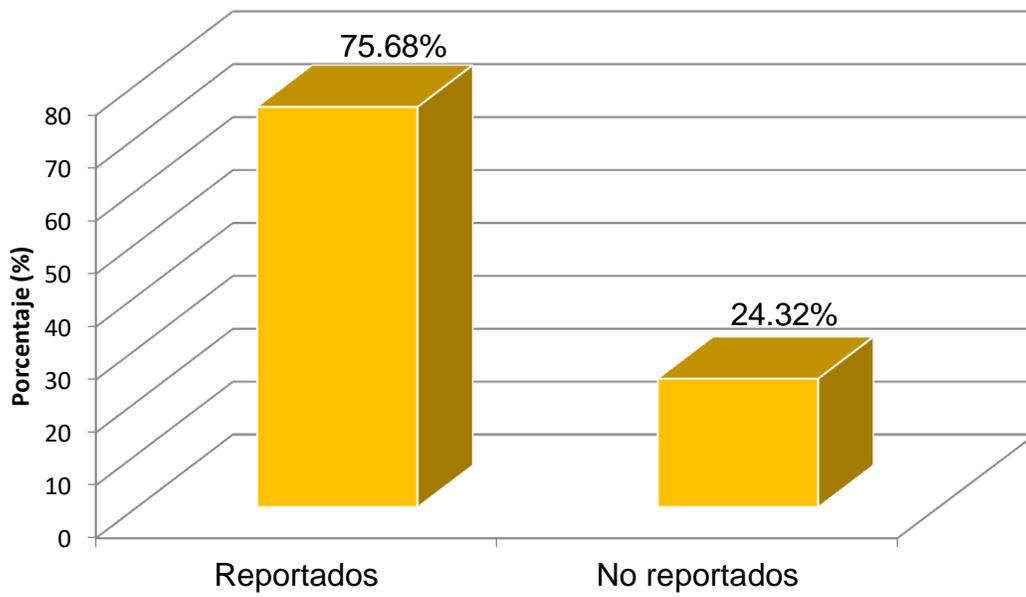


Figura 4: Reacciones adversas reportadas en ficha de seguridad.



Figura 5: Reacciones adversas agrupadas por trastornos.

La aparición de la sintomatología posterior a la administración de oxaliplatino no resulta de la misma manera para todos los pacientes, por lo que es fundamental realizar un seguimiento del caso para poder determinar que la reacción adversa es totalmente atribuible al medicamento en cuestión.

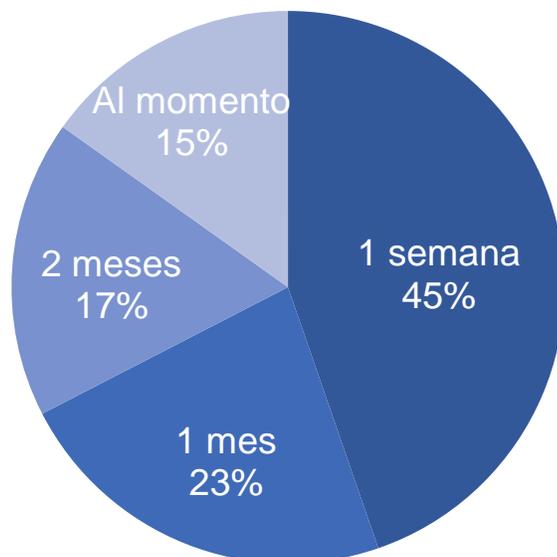


Figura 6: Presencia de RAM's al recibir tratamiento con oxaliplatino.

En ocasiones para potenciar el efecto de determinados medicamentos es necesario utilizar combinaciones de estos, en la población de estudio no fue la excepción, ya que la mayoría de pacientes recibió tratamiento mediante diferentes esquemas, dependiendo de la etapa clínica en la que se encontraban.

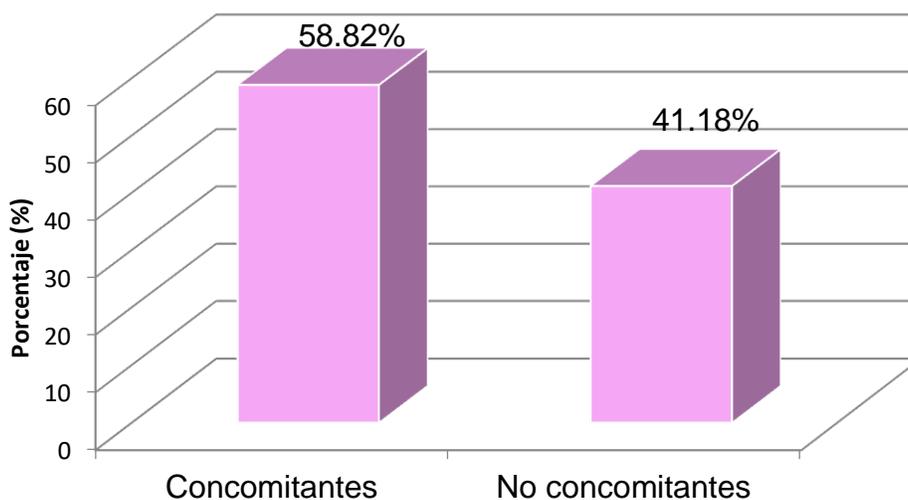


Figura 7: Pacientes en tratamiento con medicamentos concomitantes.

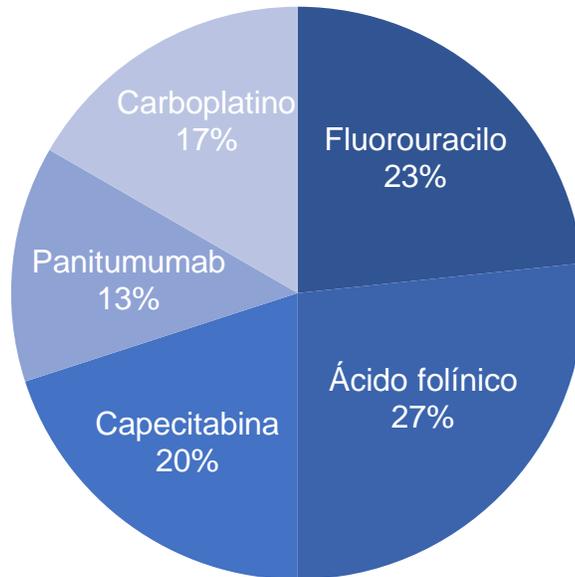


Figura 8: Medicamentos concomitantes más utilizados en combinación con oxaliplatino.

Durante el tiempo destinado a la realización de la investigación fue posible observar la conclusión de las reacciones presentadas, sin embargo, el seguimiento es necesario para conocer el desenlace de los casos por completo.

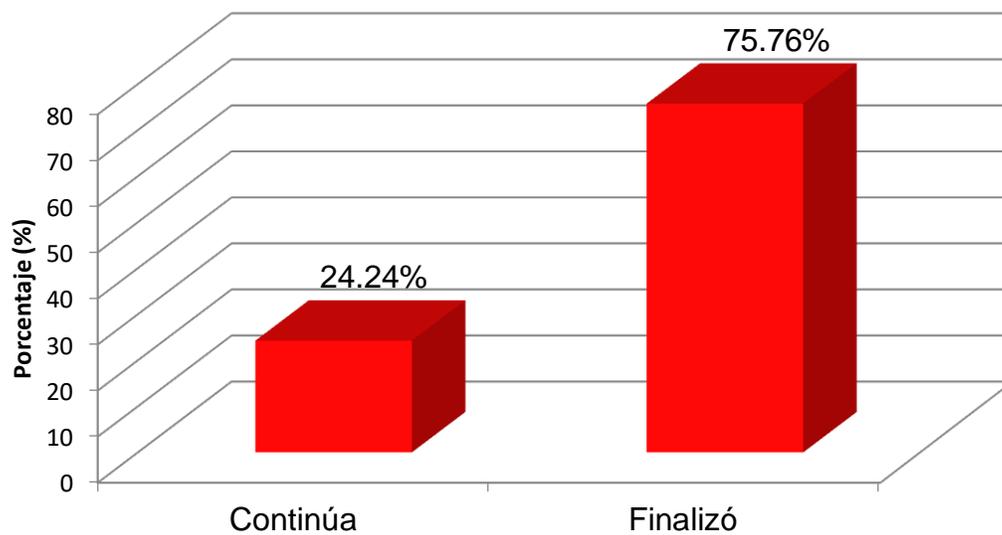


Figura 9: Continuidad de RAM's.

Es importante la obtención de información al presentarse una RAM, ya que de este modo el reporte y el avance en la mejora continua de los medicamentos, resulta de manera fructífera y así los datos obtenidos son influyentes en el desarrollo de sistemas de farmacovigilancia.

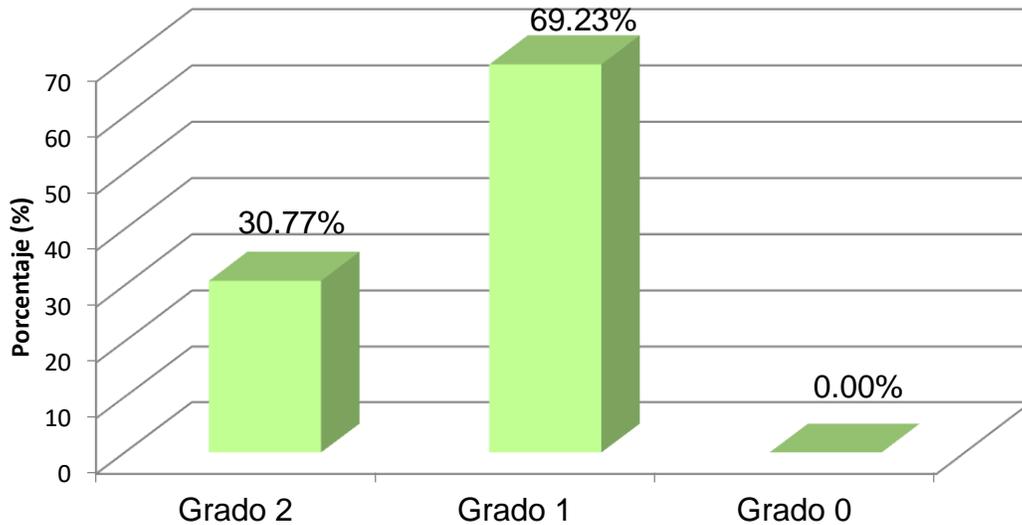


Figura 10: Calidad de información de RAM's.

De igual manera es fundamental conocer y clasificar las reacciones de acuerdo a la gravedad, ya que de este modo es posible establecer el mejor tratamiento para ayudar a los pacientes a sobrellevar la sintomatología.

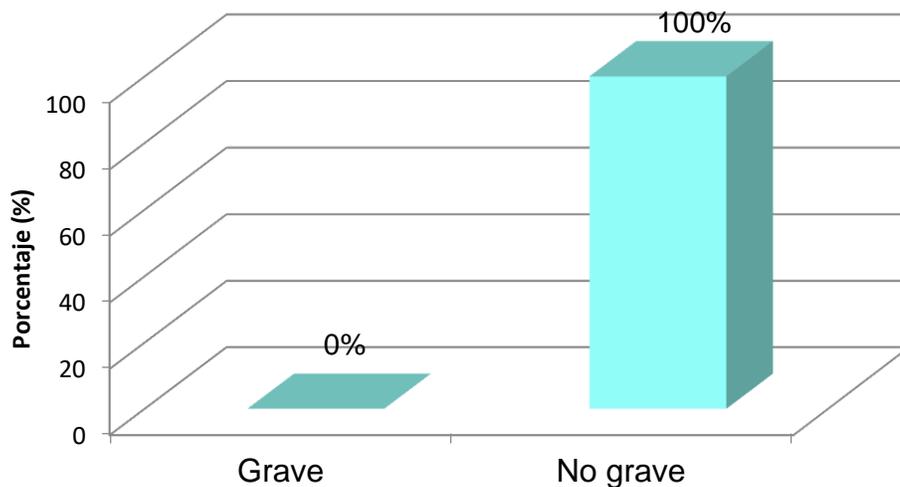


Figura 11: Gravedad de RAM's.

Otro aspecto a evaluar es la severidad de las reacciones de los casos obtenidos, ya que resulta relevante el conocimiento sobre la necesidad de cambiar el tratamiento de quimioterapia o el tener que retirar definitivamente el medicamento.

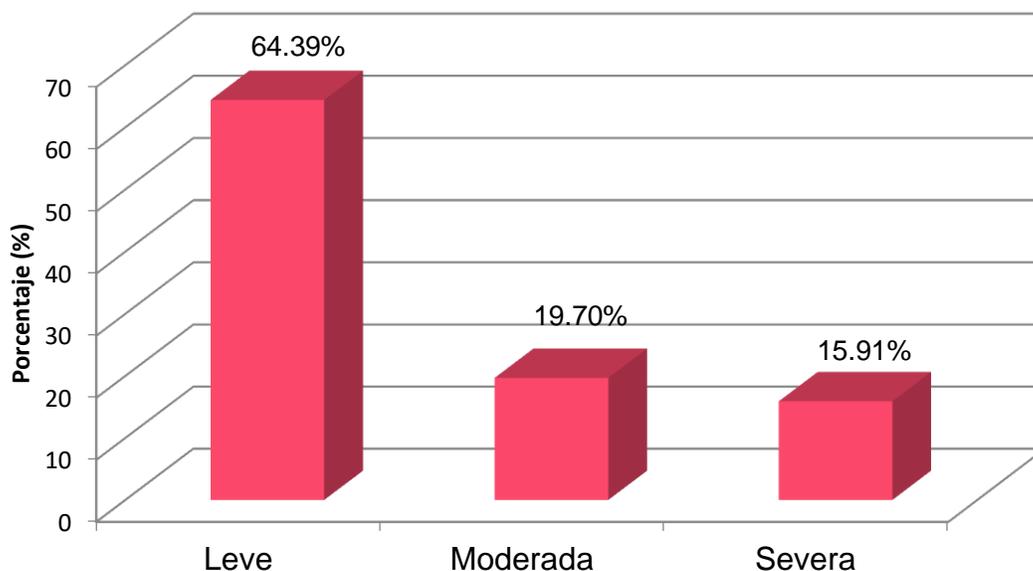


Figura 12: Severidad de RAM's.

Se llevó a cabo el algoritmo de Naranjo para poder obtener la causalidad para cada uno de los casos investigados, ya que al disponer de la información necesaria, es posible realiza un proceso discriminativo sobre los medicamentos que intervienen en tratamiento de los pacientes y saber con exactitud qué ocasiona las reacciones adversas.

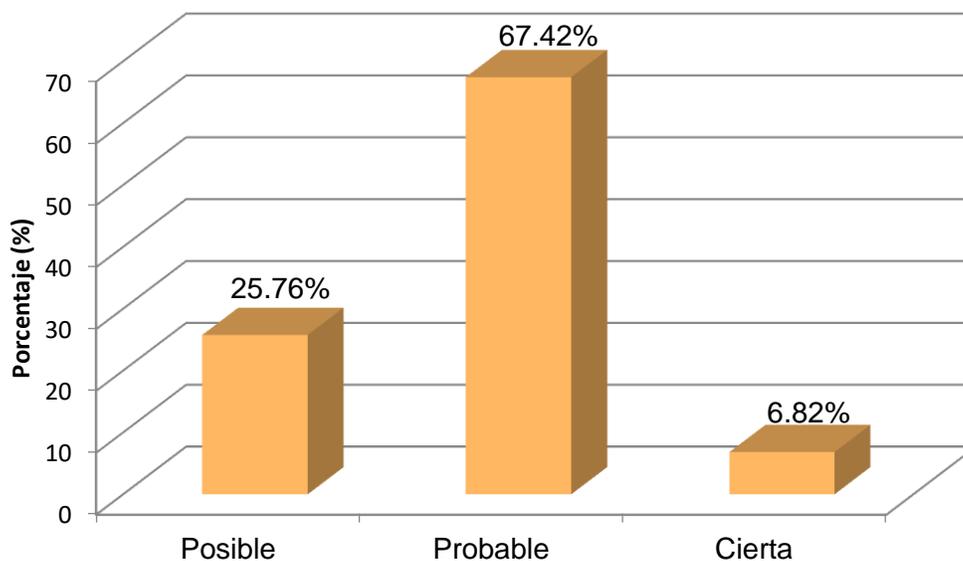


Figura 13: Causalidad de RAM's.

## Análisis de resultados

En la figura 1 se muestra la distribución por edad de cáncer colorrectal del grupo estudiado que presentaron SRAM, siendo el mayor el rango de 51 a 60 años de edad, de manera similar como lo indica el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), el rango de mayor incidencia de cáncer colorrectal es de 50 a 70 años de edad. En cambio, tal como se muestra en la figura 2, la mayoría de pacientes con esta patología que recibieron tratamiento con oxaliplatino, son del género femenino con 52.94%, lo cual difiere de lo reportado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), donde determinan que los hombres tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer colorrectal que las mujeres.

Es necesario destacar la importancia de la etapa clínica en la cual se prescribió con mayor frecuencia el oxaliplatino en los distintos pacientes, lo recabado se muestra en la figura 3, donde se muestra que el estadio con mayor prescripción es la EC IV con 47%, seguida de la EC IIIC con un 19%. De igual manera, en distintos estudios se reporta que las respuestas obtenidas al administrar oxaliplatino en pacientes con EC IV van desde el 25 al 58%, con una tasa de respuestas completas del 3,5 al 5%. De forma global, el tiempo libre de progresión de 5,8 meses a 11 meses y la supervivencia de 12 a 17 meses<sup>61</sup>.

En la presente investigación se reportaron un total de 122 reacciones que se presentaron los distintos pacientes al recibir tratamiento con oxaliplatino, de las cuales el 75% se encuentran reportadas (figura 4) en la ficha de seguridad del medicamento, por otro lado, entre las reacciones no reportadas se encuentran: hipertriosis, hiporexia, taquicardia, flebitis química, entre otros. Entre las reacciones que se presentaron con mayor frecuencia se pueden apreciar la rubicundez con 24%, rash con 21%, prurito con 20% y disnea con 10%. En la figura 5 se muestran las reacciones adversas agrupadas por trastornos, siendo los trastornos cutáneos lo de mayor frecuencia con 49%, en cambio, los trastornos respiratorios se presentaron con menor frecuencia con 8%, esto coincide con lo presentado en distintos estudios donde se reportan los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con una incidencia muy frecuente en pacientes tratados con oxaliplatino<sup>66</sup>.

Al referirnos a la aparición de la sintomatología posterior a la administración de oxaliplatino en los pacientes, se observa en la figura 6 que la mayoría experimentó reacciones adversas durante la primera semana posterior al tratamiento (45%), seguida de pacientes que las presentan 1 mes posterior al tratamiento (23%). De igual manera se puede determinar que las RAM que presentaron los pacientes al momento de estar recibiendo tratamiento, son evidentemente debidas al oxaliplatino, por otro lado, las reacciones presentes 2 meses después de recibir tratamiento, pueden deberse tanto al oxaliplatino como a la progresión de la

enfermedad. Esto es similar a lo reportado por Gray y colaboradores, donde la mayoría del grupo de estudio presentó reacciones adversas al oxaliplatino en los primeros días posteriores a la administración del tratamiento.

En ocasiones para potenciar el efecto de determinados medicamentos es necesario utilizar combinaciones de estos, en la población de estudio no fue la excepción, ya que como se muestra en la figura 7 el 58% de los pacientes recibieron un tratamiento mediante medicamentos concomitantes, de los cuales la mayoría presentaba cáncer colorrectal EC IV. En la figura 8 se muestran los medicamentos más utilizados en combinación con el oxaliplatino en los pacientes del estudio, entre los que destacan: ácido fólico (27%), fluorouracilo (23%) y capecitabina (20%). De igual manera, la potenciación del tratamiento muchas ocasiones conlleva la aparición de reacciones adversas de mayor gravedad o con más frecuencia.

En cuanto al desenlace de las reacciones presentes, se puede observar en la figura 9 que el 24% de estas continuaron a lo largo de la investigación, por lo que resulta pertinente el seguimiento de las mismas y así lograr cerrar los casos reportados, por otro lado, el 75% de las reacciones finalizó, y ninguno de los pacientes presentó algún tipo de secuela.

La calidad de información para los casos de SRAM obtenidos en la presente investigación, se muestra en la figura 10, donde se observa que el 69% de los casos son de grado 1 por lo tanto se dispone de un paciente identificable, el medicamento sospechoso, los datos del notificador, las fechas de inicio de la RAM y fecha de inicio y término del tratamiento, de igual manera se obtuvieron casos con calidad de información grado 2, donde, además de la información presente en el grado 1, es posible contar con denominación genérica, posología, vía de administración, motivo de prescripción y la consecuencia del evento.

En cuanto a la gravedad de las reacciones adversas reportadas, se observa en la figura 11 que el 100% no fueron graves, por lo tanto ninguna causó la muerte del paciente, no se puso en peligro la vida del paciente al momento de presentarse, ni fue necesaria la hospitalización de los mismos.

De igual manera se evaluó la severidad de las reacciones de los casos obtenidos, la cual se muestra en la figura 12, donde se observa que la mayoría fueron leves (64%), por lo tanto la sintomatología fue fácilmente tolerada y no requirieron tratamiento, de la misma manera se observa que el 19% fueron moderadas, por lo tanto, las actividades habituales de los distintos pacientes se vieron afectadas y requirieron tratamiento farmacológico, por otro lado, el 15% resultaron severas, por lo que se optó por la suspensión del medicamento.

Al llevarse a cabo el algoritmo de Naranjo y obtener la causalidad para cada uno de los casos investigados, se obtuvieron los resultados presentes en la figura 13, en la que se observa que únicamente el 6% fue cierta, mientras que predomina la probable con 67%, por lo que es improbable que la reacción se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presente una respuesta clínicamente razonable y para el 25% restante se le otorgó una causalidad posible, ya que la sintomatología puede ser explicada por la enfermedad concurrente.

## Conclusiones

La incidencia de cáncer colorrectal ocurre mayormente en pacientes en un rango de edad de 50 a 70 años. El oxaliplatino es normalmente empleado en pacientes que presentan cáncer colorrectal en estado avanzado y la aplicación de este genera reacciones adversas, de las cuales se reportaron 122, la mayoría pertenece a trastornos de la piel y muchas de ellas se encuentran reportadas en la ficha de seguridad del medicamento. La combinación de medicamentos como estrategia para obtener mejores resultados es fundamental, sin embargo, es necesario realizar el respectivo análisis y evaluación de los datos recolectados para lograr establecer un criterio en la correcta separación de la sintomatología. Es primordial que al momento de realizar el reporte de SRAM se adquiera la mayor cantidad posible de información, ya que de este modo es posible generar reportes de mayor grado de información y con ello, determinar de forma fructífera la causalidad de las reacciones. El contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso de los medicamentos es de vital importancia para ofrecer al paciente el mejor tratamiento posible.

## Actividades realizadas

ACTIVIDAD	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
Capacitación del funcionamiento del CIFV.							
Aprobación del protocolo.							
Recepción de notificaciones de SRAM.							
Registro de notificaciones de SRAM.							
Valoración de los datos.							
Envío de notificaciones de SRAM.							
Reporte final.							

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. (2018). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Goldman, A. (s.f.). Manual de Enfermería Oncológica. Instituto Nacional de Cáncer. Argentina.
3. Calva, M. & Acevedo, M. (2016). Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de Radiología México*. 99-155.
4. González, Q. & Bahena, J. (2012). Cáncer de colon. *Revista de Gastroenterología de México*. 1(75):65-68.
5. American Cancer Society. (2020). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer de colon o de recto: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto.html>.
6. Sohn, K., Kang, D., Kim, J., Lee, S., Lee, K., Han, S., & Kang, H. (2018). Incidence and Risk of Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity in Patients with Asymptomatic Prior Exposure: A Prospective Observational Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 25, pp.178-183.
7. Toki, M., Wasif, M., & Syrigos, K. (2014). Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin and their clinical management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13, pp.1545-1554.
8. Salima, F., & Von Oetinger, A. (2019). Efectos sobre la calidad de vida a través de intervenciones de estilo de vida en sobrevivientes de cáncer colorrectal. *Rev. gastroenterol*, 39, pp.153-159.
9. Angela, B., Mariotto, K., Yabroff, Y., Yongwu, S., Feuer, E. & Brown, M. (2020). Projections of the Cost of Cancer Care in the United States.
10. Organización Panamericana de la Salud. (2020). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer colorrectal: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es).
11. American Society of Clinical Oncology. (2018). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer colorrectal: estadísticas: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estad%C3%ADsticas>.
12. Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. (2017). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer de colon: <http://salud.edomex.gob.mx/cevece/documentos/difusion/tripticos/2017/Semana%13>.
13. Instituto Nacional de Salud Pública. (2018). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer de colon y recto: <https://www.insp.mx/infografias/cancer-colon-recto.html>.

14. Rosas, L., & Zárate, R. (2017). *Validación del instrumento "Factores asociados a la notificación de eventos adversos por el personal de salud"*. noviembre 8, 2020, de 1 Universidad Nacional Autónoma de México Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2017/eim173j.pdf>.
15. Haro, J., Calderón, R., Covarrubias, Á., Mada, J., Hersch, P., & Ramos, J. (2014). *Farmacovigilancia en México: Prevención precaria y consumo de medicamentos*. El Colegio de Sonora.
16. Scalabrini, R. (2009). *Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. noviembre 8, 2020, de Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos Sitio web: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia\\_BPF.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf).
17. Organización Mundial de la Salud. (2004). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Ginebra.
18. Secretaría de Salud. (2017). *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Noviembre 8, 2020, de Secretaría de Gobernación Sitio web: [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017).
19. Leobardo, M., Gómez, O., Téllez, L., & López, O. (2005). Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 36, pp.41-48.
20. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2017, 31 diciembre). *Farmacovigilancia en México*. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>.
21. Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica. (2008). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Noviembre 8, 2020, de Organización Panamericana de la Salud Sitio web: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/BPFv-de-las-Americas--5-nov.pdf>.
22. Castro, L., Pedraza, P., Ortiz, R., Bermúdez, I., Reyes, I., Salas, S., & Céspedes, L. (2014). Gestión de la calidad en Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45, p.190.
23. Castañeda, C., Gutiérrez, J., & Toledano, C. (2016, octubre). Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria en el sector público de México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 47, pp.66-78.
24. Secretaría de Salud. (2017). *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia*. Diario Oficial de la Federación. [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017).

25. Gómez, L., Téllez, L., & López, M. (2005). Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencia Farmacéutica*, 36, pp.41-48.
26. Novoa, G., Asbún, J., & Sevilla, M. (2016). Responsabilidad profesional aplicada a la farmacovigilancia: un estudio de caso en México. *Acta Bioethica*, 22, pp.269-80.
27. Parra, M. (2013). La responsabilidad civil por medicamentos y productos sanitarios a la luz del caso de la talidomida. *Revista CESCO de Derecho de Consumo*, 8, pp. 130-146.
28. Rodríguez, J., García, J., Giral, C., Hernández, D., & Jasso, L. (2004). Farmacovigilancia I. El inicio. *Rev Med IMSS*, 42, pp.327-329.
29. COFEPRIS. (2015). *Séptimo Boletín Informativo Farmacovigilancia y Tecnovigilancia*. noviembre 8, 2020, de Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios Sitio web: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>
30. Sociedad Mexicana de Oncología. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14, pp.71-74.
31. Baldo, P., Fornasier, G., Ciolfi, L., Sartor, I., & Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 12, pp.44-49.
32. Organización Mundial de la Salud. (2020). *Cáncer*. noviembre 8, 2020, de OMS Sitio web: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>.
33. Ulrich, A., & Perrow, K. (2014). *Cancer biology: Molecular and genetic basis*. noviembre 8, 2020, de Cancer Council Australia Sitio web: [https://wiki.cancer.org.au/oncologyformedicalstudents/Cancer\\_biology:\\_Molecular\\_and\\_genetic\\_basis](https://wiki.cancer.org.au/oncologyformedicalstudents/Cancer_biology:_Molecular_and_genetic_basis).
34. Organización Mundial de la Salud. (2020). *Datos y cifras sobre el cáncer*. noviembre 8, 2020, de OMS Sitio web: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>.
35. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2018). *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer*. noviembre 8, 2020, de INEGI Sitio web: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018\\_nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_nal.pdf)
36. Rodríguez, Z., Jean, L., Lozada, A., Joubert, G., & Pineda, J. (2015). Conocimientos vigentes acerca del cáncer de colon recurrente. *MEDISAN*, 19, pp.24-29.
37. Lynch, H., Boland, C., Gong, G., Shaw, T., Lynch, P., & Fodde, R. (2006). Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic,

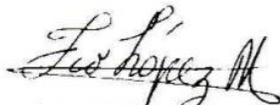
- surveillance and management implications. *Human Genetics*, 14, pp.390-402.
38. Galletto, P., Leoz, M., Castells, A., & Balaguer, F. (2013). Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology Hepatology*, 36, pp.580-586.
  39. Beggs, A., Latchford, A., Vasen, H., Moslein, G., Alonso, A., Aretz, S., Bertario, L., Blanco, I., & Bülow, S. (2010). Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*, 59, pp.975-986.
  40. Tieu, A., Edelstein, D., Axilbund, J., Romans, K., Blair, C., & Wiley, E. Clinical characteristics and natural history of multiple colorectal adenoma patients without germline APC or MYH/MUTYH mutations. *Gastroenterology*, 146, p.868.
  41. González, H., Bahena, J. (2010). Cáncer de colon. *Revista de Gastroenterología de México*, 75, pp.65-68.
  42. Palacio, R., Katherine, A., & Muñeton, Carlos. (2012). Bases moleculares del cáncer colorrectal. *Iatreia*, 25, pp.137-148.
  43. Asociación Mexicana de Lucha contra el Cáncer. (2019). *Cáncer colorrectal*. noviembre 8, 2020, de Asociación Mexicana de Lucha contra el Cáncer Sitio web: <https://www.amlcc.org/colorrectal/>.
  44. National Cancer Institute. (2019). *Colorectal Cancer Screening*. noviembre 8, 2020, de National Cancer Institute Sitio web: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colorectal-screening-pdq>.
  45. American Cancer Society. (2020). *Colorectal Cancer Screening Tests*. noviembre 8, 2020, de American Cancer Society Sitio web: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>.
  46. Instituto Nacional de Salud Pública. (2020). *Cáncer de colon y recto*. noviembre 8, 2020, de Instituto Nacional de Salud Pública Sitio web: <https://www.insp.mx/infografias/cancer-colon-recto.html>.
  47. Jass, J. (2007). Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 50, pp.113–130.
  48. Sobin, L., Gospodarowicz, M., & Wittekind, C. (2009). *TNM classification of malignant tumours*. New York: Wiley-Blackwell.
  49. Sadanandam, A., Lyssiotis, C., & Homiczko, K. (2013). A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nature Medicine*, 19, pp.619–625.
  50. DeVita, V., Hellman, S., & Rosenberg, S. (2005). *Cancer, principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins.

51. Nagtegaal, I., & Quirke, P. (2008). What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *Clinical Oncology*, 26, pp.303–312.
52. Caricato, M., Borzomati, D., Ausania, F., Valeri, S., Rosignoli, A., & Coppola, R. (2006). Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview. *European Journal of Surgical Oncology*, 32, pp.126–132.
53. Hohenberger, W., Weber, K., Perrakis, A., Finan, P., & Quirke, P. (2010). Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *Journal of Clinical Oncology*, 28, pp.272–278.
54. Trastulli, S., Farinella, E., & Cirocchi, R. Robotic resection compared with laparoscopic rectal resection for cancer: systematic review and meta-analysis of short-term outcome. *European Journal of Surgical Oncology*, 2012, 14, pp.134–156.
55. Van Gijn, W., Marijnen, C., & Nagtegaal, I. (2011). Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncology*, 12, pp.575–582.
56. Feig, B., Berger, D., & Fuhrman, G. (2006). *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
57. DeVita, V., Hellman, S., & Rosenberg, S. (2005). *Cancer, principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins.
58. Foxtrot Collaborative Group. (2012). Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology*, 13, pp.1152–1160.
59. Gray, R., Barnwell, J., & Hills, R. (2004). A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 22, p.245.
60. Twelves, C., Scheithauer, W., & McKendrick, J. (2012). Capecitabine versus fluorouracil/oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Annals of Oncology*, 23, pp.1190–1197.
61. Venook, A. (2005). Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 10, pp.250-261.
62. Van Cutsem, E. (2006). Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist*, 11, pp.1010-1017.
63. Chung, K., Shia, J., & Kemeny, N. (2005). Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*, 23, pp.1803-1810.

64. Ruegg, C., Hasmim, M., Lejuene, F., & Alghisi, G. (2006). Antiangiogenic peptides and proteins: from experimental tools to clinical drugs. *Biochim Biophys Acta*, 1765, pp.155-177.
65. Williams, C., Mann, M., & Dubois, R. (2004). The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*, 18, pp.908-916.
66. Alcindor, M., & Beauger, N. (2011). Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Current Oncology*, 18, pp.18-25.
67. Faivre, S., Chan, D., Salinas, R., Woynarowska, B., & Woynarowski, J. (2003). DNA strand breaks and apoptosis induced by oxaliplatin in cancer cells. *Biochem Pharmacol*, 66, pp.225-237.
68. Di Francesco, A., Ruggiero, A., & Riccardi, R. (2002). Cellular and molecular aspects of drugs of the future: oxaliplatin. *Cell Mol Life Sci*, 59, pp.1914-1927.
69. Arango, D., Wilson, A., Shi, Q., Corner, G., Arañes, M., Lesser, M., Mariadason, J., & Augenlicht, L. (2004). Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Br J Cancer*, 91, pp.1931-1946.
70. Raymond, E., Chaney, S., Taamma, A., & Cvitkovic, E. (1998). Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Annals of Oncology*, 9, pp.1053-1071.
71. Lippard, S. (2009). *Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds*. *Metallomics*, 1, pp.280-291.
72. Tesniere, A., Schlemmer, F., Boige, V., Kepp, O., Martins, I., Ghiringhelli, F., Aymeric, L., Michaud, M., Apetoh, L., Barault, L., Mendiboure, J., Pignon, J., Jooste, V., van Endert, P., Ducreux, M., Zitvogel, L., Piard, F., & Kroemer, G. (2010). Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene*, 29, pp.482-491.
73. Kweekel, D., Gelderblom, H., & Guchelaar, H. (2005). Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Reviews*, 31, pp.90-105.
74. Ehrsson, H., Wallin, I., & Yachnin, J. (2002). Pharmacokinetics of oxaliplatin in humans. *Medical Oncology*, 19, pp.261-265.
75. Akimoto, C., Graham, M., Lockwood, G., Goetz, A., Greenslade, D., Remick, S., Sharma, S., Mani, S., Ramanathan, K., Synold, T., Doroshow, J., Hamilton, A., Mulkerin, D., Ivy, P., Egorin, M., & Grem, J. (2007). Oxaliplatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in adult cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 13, pp.4832-4839.
76. Toki, M., Wasif, M., & Syrigos, K. (2014). Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin and their clinical management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13, pp.1545-1554.

77. Sohn, K., Kang, D., Kim, J., Lee, S., Lee, K., Han, S., & Kang, H. (2018). Incidence and Risk of Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity in Patients with Asymptomatic Prior Exposure: A Prospective Observational Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 25, pp.178-183.

Vo. Bo. de los asesores



Asesor interno

M en C. Francisco López Naranjo



Asesor externo

Dra. Mireya López Gamboa



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

Licenciatura

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON CÁNCER  
COLORRECTAL MEDIANTE EL TRATAMIENTO CON OXALIPLATINO EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

Proyecto genérico: **Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica  
profesional del QFB**

Etapa: **Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos**

Alumno: **RAFAEL SUÁREZ RESENDIZ**

Matrícula: **2153024878**

Dirección particular: Cairo #1, Jardines de Bellavista, Tlalnepantla de Baz, Edo. de México

Tel. fijo: 53009099

Celular: 5549081808

Asesor interno

**M en C. FRANCISCO LÓPEZ NARANJO**

Asesor externo

**Dra. MIREYA LÓPEZ GAMBOA**

Lugar de realización:

**Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y Lab. N.109 UIDIS, UAM-X**

Fecha de inicio: **07 Enero 2020**

Fecha de término: **07 Julio 2020**

**CDMX Marzo 2021**

## Introducción

El cáncer es un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos, el cual puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal. El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, siendo en 2015 la principal causa de 8,8 millones de defunciones. Entre los principales tipos de cáncer que ocasionan un mayor número de fallecimientos se encuentran: pulmonar, hepático, colorrectal, gástrico y mamario<sup>1, 2</sup>.

A nivel mundial el cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos, y en países desarrollados llega a ser la segunda. La mayoría de los cánceres colorrectales comienza como un crecimiento en el revestimiento interno del colon o del recto, lo cuales son referidos como pólipos. Las tasas de supervivencia a cinco años son significativamente diferentes por estadio, siendo de 90% para enfermedad localizada y de 10% para enfermedad a distancia, evidentemente ligada a la detección temprana. Sin embargo, solamente alrededor de 4 de cada 10 casos de cáncer colorrectal se encuentran en esa etapa inicial. Cuando el cáncer se ha propagado fuera del colon o del recto, las tasas de supervivencia son más bajas<sup>3</sup>.

Los métodos que son empleados en la actualidad para el tratamiento del cáncer colorrectal conllevan tratamientos locales, entre los cuales se encuentran las cirugías de colon y recto, que tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo, estos son más propensos a ser eficaces para los cánceres en etapas más tempranas; tratamientos sistémicos (quimioterapia), en donde intervienen medicamentos que pueden administrarse por vía oral o directamente en el torrente sanguíneo. Entre los medicamentos comunes empleados para el cáncer colorrectal se incluye: 5-fluorouracilo, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, trifluridina y tipiracil<sup>4</sup>.

Los medicamentos de quimioterapia atacan a las células que se están dividiendo rápidamente, razón por la cual actúan contra las células cancerosas. Sin embargo, otras células en el cuerpo, tales como aquellas en la médula ósea, el revestimiento de la boca y los intestinos, así como los folículos pilosos, también se dividen rápidamente. La quimioterapia también puede afectar a estas células, y ocasionar efectos secundarios<sup>5</sup>.

El oxaliplatino se ha convertido en la piedra angular del tratamiento del cáncer colorrectal temprano y tardío, así como de otras malignidades, sin embargo, algunas de las reacciones adversas que posiblemente estén presentes debido a la administración de oxaliplatino son: neuropatía, sarpullido, opresión en el pecho y dificultad para respirar, dolor de espalda, mareos, aturdimiento o debilidad. Sin

duda estas manifestaciones son de gran importancia debido a sus posibles riesgos para la vida del paciente que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento<sup>6</sup>.

El oxaliplatino se administra de forma segura en el ámbito ambulatorio, sin embargo, las reacciones adversas pueden ocurrir en cualquier momento durante la administración o incluso después de horas como una reacción retardada. El amplio uso del oxaliplatino ha dado lugar a un aumento de reacciones relacionadas con su administración durante el último decenio, con una incidencia que varía entre el 8,9 y el 23,8%<sup>7</sup>.

Por lo tanto, resulta de vital importancia el seguimiento de las reacciones adversas originadas por los distintos tratamientos empleados para cáncer.

### **Antecedentes**

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, sólo se hacen aparentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado, es por eso que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, es cada vez más importante<sup>8</sup>.

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Organismos Sanitarios relacionados a los medicamentos, se han encargado de organizar sistemas que faciliten la pronta detección de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos, con el fin de limitar en lo posible los riesgos en las personas que los utilizan<sup>9</sup>.

### **Farmacovigilancia**

Los medicamentos modernos han cambiado la forma de tratar las enfermedades o diferentes estados de salud alterados. Sin embargo, pese a todas las ventajas que ofrecen, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los medicamentos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. Se estima que las reacciones adversas son entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países<sup>10</sup>.

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, no obstante, esto no significa que su relación beneficio/riesgo sea definitiva. Una vez comercializado, el medicamento deja atrás el seguro y resguardado científico de los ensayos clínicos para convertirse legalmente en un producto de consumo público. Lo más frecuente es que hasta el momento de la comercialización, sólo se hayan comprobado la

eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. La información obtenida en los ensayos clínicos, de las distintas fases hasta su aprobación por la autoridad sanitaria, 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 post-comercialización. En ocasiones, son apenas 500, y rara vez superan los 5000 personas, quienes han recibido el medicamento antes de su salida al mercado<sup>11</sup>.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos de los medicamentos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos. Lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de Farmacovigilancia<sup>12</sup>.

Reacción Adversa a Medicamentos (RAM): según la OMS, "reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica". Esta definición implica una relación de causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción.

Un evento adverso se diferencia de una reacción o efecto adverso en que no presupone causalidad. Los reportes de eventos adversos relatados por los pacientes al médico, requieren un exhaustivo interrogatorio con el objeto de obtener la mayor información posible que permita adjudicar causalidad y con ello decidir la imputabilidad o la responsabilidad a determinado medicamento o medicamentos causales del evento adverso. Aplicando los criterios de imputabilidad se podrá transformar un evento adverso en efecto adverso<sup>14</sup>.

La prevención y detección de reacciones adversas en medicamentos y de errores de medicación es una de las tareas para conseguir una utilización segura de los medicamentos.

### **Oxaliplatino**

Es un medicamento antineoplásico que pertenece a una clase nueva de compuestos de platino en los que el átomo de platino forma un complejo con un 1,2-diaminociclohexano ("DACH") y un grupo oxalato. Se atribuyen diversos mecanismos de acción al oxaliplatino. Al igual que otros compuestos a base de platino, ejerce su efecto citotóxico principalmente a través del daño del ADN<sup>15</sup>.

## Reacciones adversas<sup>16, 17</sup>

El oxaliplatino se administra de forma segura en el ámbito ambulatorio, sin embargo, pueden producirse reacciones adversas, entre las cuales se encuentran:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia y linfopenia.
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía sensorial periférica, alteraciones sensoriales, disgeusia y cefalea.
- Trastornos respiratorios: disnea, tos y epistaxis.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, diarrea, vómitos, mucositis, dolor abdominal y estreñimiento.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: trastornos cutáneos, alopecia, síndrome mano-pie, erupción eritematosa y alteraciones de las uñas.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga, fiebre, astenia y reacción en el lugar de inyección.

## Justificación

El cáncer colorrectal a nivel mundial, es responsable de 700,000 muertes al año, es el cuarto cáncer más común en la región de las Américas. Cada año se producen en la región más de 240.000 nuevos casos y aproximadamente 112.000 muertes debidas a esta enfermedad. Si no se toman acciones al respecto, se prevé que para el año 2030, la incidencia de cáncer colorrectal aumente en un 60%<sup>18</sup>.

De acuerdo a datos de la secretaría de salud, en México cada año se diagnostican cerca de 15 mil casos nuevos de personas con cáncer colorrectal. Se estima que anualmente 6500 personas mueren en México por esta causa. La población donde se detecta con mayor frecuencia este tipo de cáncer es de adultos mayores, entre los 65 y 75 años de edad y cada año incrementa el número de casos nuevos hasta en 10%. En México el cáncer colorrectal es cada vez más frecuente y su incidencia en la población femenina registra un incremento y en hombres se coloca como la segunda causa de muerte por tumoraciones malignas<sup>20</sup>.

Para enfatizar la importancia de la detección temprana, los rangos de supervivencia a cinco años son significativamente diferentes por estadio, siendo del 90% para enfermedad localizada y del 10% para enfermedad a distancia, evidentemente ligada a la detección temprana. Para ambos sexos y todas las poblaciones el rango de supervivencia a cinco años se ha incrementado en un 65%. En México se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer; del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%). En relación

con la distribución geográfica, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, correspondieron a: Ciudad de México (3.8), Chihuahua (3.1), Baja California (2.9), Jalisco (2.7), Baja California Sur (2.6), Nuevo León (2.6), Sonora (2.4), Zacatecas (2.4), Morelos (2.2) y Veracruz (2.2)<sup>21</sup>.

La atención que brinda el personal de salud es una compleja combinación de procesos, estructuras, tecnologías e interacciones humanas que constituyen el moderno sistema de salud. En este, la atención debe darse en las mejores condiciones, con los recursos existentes disponibles y el objetivo debe ser brindarla de manera segura y satisfaciendo al paciente. Sin embargo, en algunos casos esto no sucede debido a eventos adversos. Por lo tanto, el tema de la seguridad del paciente y la calidad de la atención en salud en todo el mundo ha tomado gran relevancia, principalmente para disminuir el impacto que provocan los eventos adversos en los pacientes<sup>22</sup>.

## **Objetivo**

### **General**

Conocer la incidencia de reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal mediante el tratamiento con oxaliplatino en el Instituto Nacional de Cancerología.

### **Particulares**

Conocer mediante la realización de entrevistas y asistencia a consultas médicas de pacientes que padecen cáncer colorrectal, las reacciones adversas presentes al recibir el tratamiento mediante la aplicación de oxaliplatino.

Realizar revisiones de expedientes en pacientes afectados por cáncer colorrectal para establecer la relación entre el oxaliplatino y las reacciones adversas.

Efectuar reportes de reacciones adversas al medicamento, presentes en los pacientes con cáncer colorrectal de acuerdo a lo establecido en la NOM-220-SSA-2016-Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.

## **Metodología**

Se acudió a los servicios de gastroenterología, atención inmediata, hospitalización y quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), bajo la adscripción al centro institucional de farmacovigilancia (CIFv), durante el periodo comprendido entre el mes de enero de 2020 y el mes de julio de 2020. En dichos servicios se asistió a consulta con el médico y de igual manera se realizaron las respectivas preguntas determinar la posibilidad de la presencia de reacciones adversas y así recopilar información vital para el posterior llenado del formato

interno del CIFv. Al poseer los datos primordiales del paciente con base en el análisis del respectivo expediente y la información del medicamento sospechoso, se empleó el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de la reacción-fármaco sospechoso y posteriormente, se realizó el reporte correspondiente mediante el empleo de la plataforma electrónica PPROVigi® y así notificar a la autoridad correspondiente, COFEPRIS.

### Evaluación de la información recabada

La evaluación de cada SRAM recopilada en los servicios se realizó mediante el formato interno, el cual permite clasificar el grado de información, la gravedad, severidad y la causalidad, por medio de la recolección de información del paciente, tal como nombre, edad, peso, altura, número de expediente, fecha de inicio y término de la SRAM, y la información del medicamento sospechoso, tal como fecha de última aplicación, dosis, frecuencia, nombre, laboratorio, lote, fecha de caducidad.

### Resultados

En el periodo de enero 2020 a julio 2020, se obtuvieron un total de 51 casos de sospecha de reacciones adversas mediante el tratamiento con oxaliplatino, los cuales se clasificaron mediante la edad y género de los pacientes afectados.

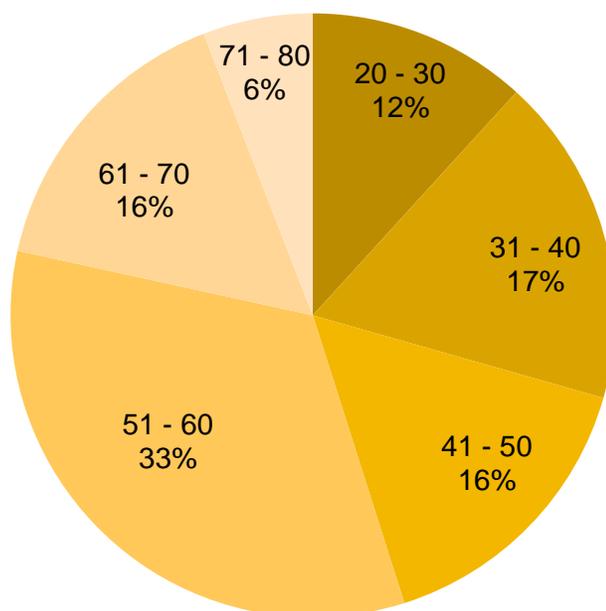


Figura 1: Distribución por edades de pacientes con cáncer colorrectal.

Al contar con la posibilidad de realizar entrevistas a los pacientes involucrados, además de presenciar las respectivas consultas médicas, fue posible determinar con mayor precisión los distintos tipos de reacciones, por lo cual en la presente investigación se reportaron un total de 122 reacciones implicadas en los distintos pacientes al recibir tratamiento con oxaliplatino.

Reacción adversa	Frecuencia	%	Reacción adversa	Frecuencia	%
Calor	5	3.70	Melanoniquia	3	4.05
Cefalea	2	1.48	Melasma	1	1.35
Cosquilleo faríngeo	1	1.35	Náuseas	4	5.40
Debilidad	2	2.70	Neuropatía	4	5.40
Diarrea	6	8.10	Onicólisis	1	1.35
Disestesia	1	1.35	Parestesia	4	5.40
Disnea	8	10.80	Prurito	15	20.25
Eritema	1	1.35	Rash	16	21.60
Escamas en piel cabelluda	1	1.35	Resequedad en manos y pies	3	4.05
Escozor	4	5.40	Rubicundez	18	24.30
Estreñimiento	2	2.70	Sensación garganta obstruida	1	1.35
Extravasación	1	1.35	Sin sabor a los alimentos	1	1.35
Fiebre	1	1.35	Síndrome mano-pie	2	2.70
Flebitis química	2	2.70	Sudoración	1	1.35
Hiperpigmentación de piel	3	4.05	Taquicardia	1	1.35
Hipertricosis en cejas	1	1.35	Toxicidad gastrointestinal	1	1.35
Hiporexia	1	1.35	Urticaria	1	1.35
Llagas en boca y encías	1	1.35	Vómito	1	1.35
Manchas en la piel	1	1.35			

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en pacientes con cáncer colorrectal tratados con oxaliplatino.

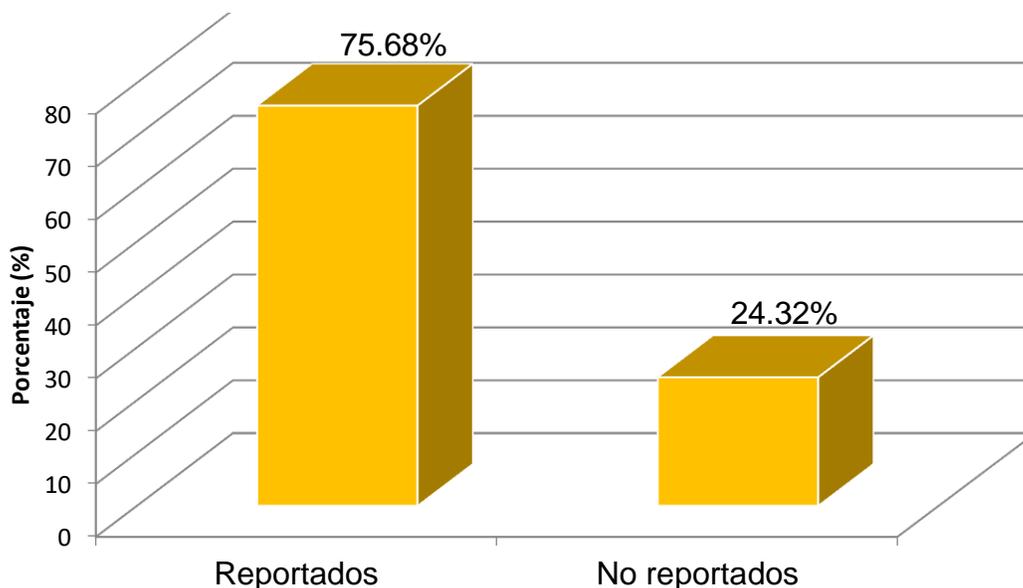


Figura 2: Reacciones adversas reportadas en ficha de seguridad.

La aparición de la sintomatología posterior a la administración de oxaliplatino no resulta de la misma manera para todos los pacientes, por lo que es fundamental realizar un seguimiento del caso para poder determinar que la reacción adversa es totalmente atribuible al medicamento en cuestión.

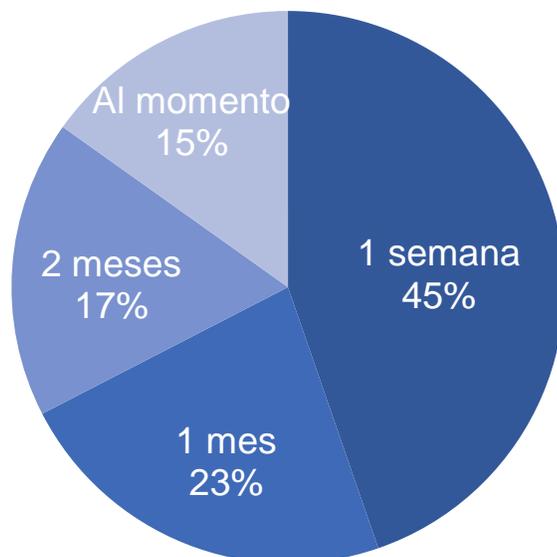


Figura 4: Presencia de RAM's al recibir tratamiento con oxaliplatino.

En ocasiones para potenciar el efecto de determinados medicamentos es necesario utilizar combinaciones de estos, en la población de estudio no fue la excepción, ya que la mayoría de pacientes recibió tratamiento mediante diferentes esquemas, dependiendo de la etapa clínica en la que se encontraban.

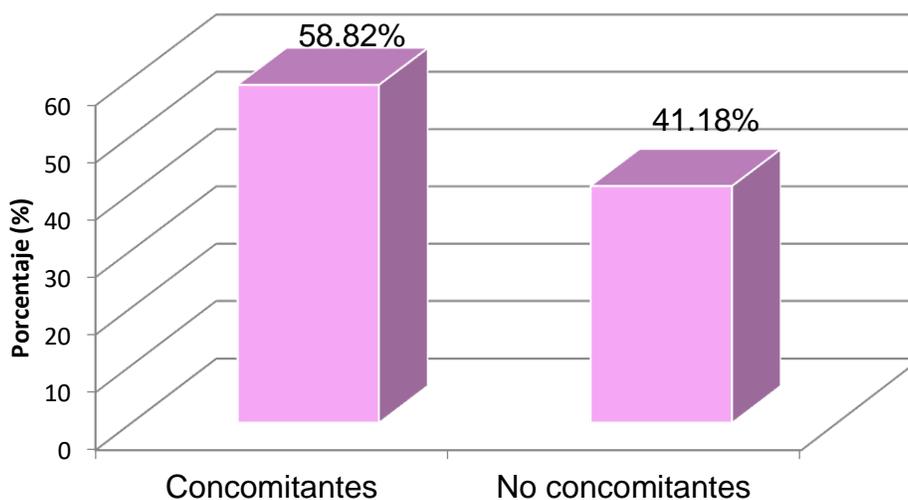


Figura 5: Pacientes en tratamiento con medicamentos concomitantes.

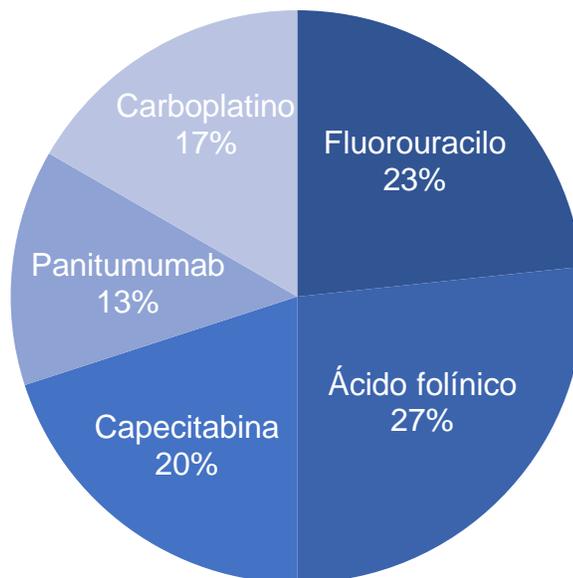


Figura 6: Medicamentos concomitantes más utilizados en combinación con oxaliplatino.

### Análisis de resultados

En la figura 1 se muestra la distribución por edad de cáncer colorrectal del grupo estudiado que presentaron SRAM, siendo el mayor el rango de 51 a 60 años de edad, de manera similar como lo indica el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), el rango de mayor incidencia de cáncer colorrectal es de 50 a 70 años de edad. La mayoría de pacientes con esta patología que recibieron tratamiento con oxaliplatino, son del género femenino con 52.94%, lo cual difiere de lo reportado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), donde determinan que los hombres tienen un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer colorrectal que las mujeres.

Es necesario destacar la importancia de la etapa clínica en la cual se prescribió con mayor frecuencia el oxaliplatino en los distintos pacientes, de acuerdo a lo recabado, el estadio con mayor prescripción es la EC IV con 47%, seguida de la EC IIIC con un 19%. De igual manera, en distintos estudios se reporta que las respuestas obtenidas al administrar oxaliplatino en pacientes con EC IV van desde el 25 al 58%, con una tasa de respuestas completas del 3,5 al 5%. De forma global, el tiempo libre de progresión de 5,8 meses a 11 meses y la supervivencia de 12 a 17 meses<sup>31</sup>.

En la presente investigación se reportaron un total de 122 reacciones que se presentaron los distintos pacientes al recibir tratamiento con oxaliplatino, de las cuales el 75% se encuentran reportadas (figura 2) en la ficha de seguridad del medicamento, por otro lado, entre las reacciones no reportadas se encuentran:

hipertrichosis, hiporexia, taquicardia, flebitis química, entre otros. Entre las reacciones que se presentaron con mayor frecuencia se pueden apreciar la rubicundez con 24%, rash con 21%, prurito con 20% y disnea con 10%. Al agrupar las reacciones adversas por trastornos, los cutáneos son los de mayor frecuencia con 49%, en cambio, los trastornos respiratorios se presentaron con menor frecuencia con 8%, esto coincide con lo presentado en distintos estudios donde se reportan los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con una incidencia muy frecuente en pacientes tratados con oxaliplatino<sup>32</sup>.

Al referirnos a la aparición de la sintomatología posterior a la administración de oxaliplatino en los pacientes, se observa en la figura 4 que la mayoría experimentó reacciones adversas durante la primera semana posterior al tratamiento (45%), seguida de pacientes que las presentan 1 mes posterior al tratamiento (23%). De igual manera se puede determinar que las RAM que presentaron los pacientes al momento de estar recibiendo tratamiento, son evidentemente debidas al oxaliplatino, por otro lado, las reacciones presentes 2 meses después de recibir tratamiento, pueden deberse tanto al oxaliplatino como a la progresión de la enfermedad. Esto es similar a lo reportado por Gray y colaboradores, donde la mayoría del grupo de estudio presentó reacciones adversas al oxaliplatino en los primeros días posteriores a la administración del tratamiento.

En ocasiones para potenciar el efecto de determinados medicamentos es necesario utilizar combinaciones de estos, en la población de estudio no fue la excepción, ya que como se muestra en la figura 5, el 58% de los pacientes recibieron un tratamiento mediante medicamentos concomitantes, de los cuales la mayoría presentaba cáncer colorrectal EC IV. En la figura 6 se muestran los medicamentos más utilizados en combinación con el oxaliplatino en los pacientes del estudio, entre los que destacan: ácido folínico (27%), fluorouracilo (23%) y capecitabina (20%). De igual manera, la potenciación del tratamiento muchas ocasiones conlleva la aparición de reacciones adversas de mayor gravedad o con más frecuencia.

En cuanto al desenlace de las reacciones presentes, el 24% de estas continuaron a lo largo de la investigación, por lo que resulta pertinente el seguimiento de las mismas y así lograr cerrar los casos reportados, por otro lado, el 75% de las reacciones finalizó, y ninguno de los pacientes presentó algún tipo de secuela.

La calidad de información para los casos de SRAM obtenidos en la presente investigación, nos indica que el 69% de los casos son de grado 1 por lo tanto se dispone de un paciente identificable, el medicamento sospechoso, los datos del notificador, las fechas de inicio de la RAM y fecha de inicio y término del tratamiento, de igual manera se obtuvieron casos con calidad de información

grado 2, donde, además de la información presente en el grado 1, es posible contar con denominación genérica, posología, vía de administración, motivo de prescripción y la consecuencia del evento.

En cuanto a la gravedad de las reacciones adversas reportadas, el 100% no fueron graves, por lo tanto ninguna causó la muerte del paciente, no se puso en peligro la vida del paciente al momento de presentarse, ni fue necesaria la hospitalización de los mismos.

De igual manera se evaluó la severidad de las reacciones de los casos obtenidos, donde se observa que la mayoría fueron leves (64%), por lo tanto la sintomatología fue fácilmente tolerada y no requirieron tratamiento, de la misma manera se observa que el 19% fueron moderadas, por lo tanto, las actividades habituales de los distintos pacientes se vieron afectadas y requirieron tratamiento farmacológico, por otro lado, el 15% resultaron severas, por lo que se optó por la suspensión del medicamento.

Al llevarse a cabo el algoritmo de Naranjo y obtener la causalidad para cada uno de los casos investigados, se determinó que únicamente el 6% fue cierta, mientras que predomina la probable con 67%, por lo que es improbable que la reacción se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presente una respuesta clínicamente razonable y para el 25% restante se le otorgó una causalidad posible, ya que la sintomatología puede ser explicada por la enfermedad concurrente.

## **Conclusiones**

La incidencia de cáncer colorrectal ocurre mayormente en pacientes en un rango de edad de 50 a 70 años. El oxaliplatino es normalmente empleado en pacientes que presentan cáncer colorrectal en estado avanzado y la aplicación de este genera reacciones adversas, de las cuales se reportaron 122, la mayoría pertenece a trastornos de la piel y muchas de ellas se encuentran reportadas en la ficha de seguridad del medicamento. La combinación de medicamentos como estrategia para obtener mejores resultados es fundamental, sin embargo, es necesario realizar el respectivo análisis y evaluación de los datos recolectados para lograr establecer un criterio en la correcta separación de la sintomatología. Es primordial que al momento de realizar el reporte de SRAM se adquiera la mayor cantidad posible de información, ya que de este modo es posible generar reportes de mayor grado de información y con ello, determinar de forma fructífera la causalidad de las reacciones. El contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso de los medicamentos es de vital importancia para ofrecer al paciente el mejor tratamiento posible.

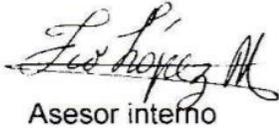
## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. (2018). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Goldman, A. (s.f.). Manual de Enfermería Oncológica. Instituto Nacional de Cáncer. Argentina.
3. Calva, M. & Acevedo, M. (2016). Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de Radiología México*. 99-155.
4. González, Q. & Bahena, J. (2012). Cáncer de colon. *Revista de Gastroenterología de México*. 1(75):65-68.
5. American Cancer Society. (2020). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer de colon o de recto: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto.html>.
6. Sohn, K., Kang, D., Kim, J., Lee, S., Lee, K., Han, S., & Kang, H. (2018). Incidence and Risk of Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity in Patients with Asymptomatic Prior Exposure: A Prospective Observational Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 25, pp.178-183.
7. Toki, M., Wasif, M., & Syrigos, K. (2014). Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin and their clinical management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13, pp.1545-1554.
8. Salima, F., & Von Oetinger, A. (2019). Efectos sobre la calidad de vida a través de intervenciones de estilo de vida en sobrevivientes de cáncer colorrectal. *Rev. gastroenterol*, 39, pp.153-159.
9. Angela, B., Mariotto, K., Yabroff, Y., Yongwu, S., Feuer, E. & Brown, M. (2020). Projections of the Cost of Cancer Care in the United States.
10. Leobardo, M., Gómez, O., Téllez, L., & López, O. (2005). Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 36, pp.41-48.
11. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2017, 31 diciembre). Farmacovigilancia en México. Gobierno de México. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>.
12. Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica. (2008). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Noviembre 8, 2020, de Organización Panamericana de la Salud Sitio web: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/BPFv-de-las-Américas--5-nov.pdf>.
13. Castro, L., Pedraza, P., Ortiz, R., Bermúdez, I., Reyes, I., Salas, S., & Céspedes, L. (2014). Gestión de la calidad en Unidades de

- Farmacovigilancia Hospitalaria. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 45, p.190.
14. Castañeda, C., Gutiérrez, J., & Toledano, C. (2016, octubre). Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria en el sector público de México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 47, pp.66-78.
  15. Secretaría de Salud. (2017). NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*.  
[http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017).
  16. Gómez, L., Téllez, L., & López, M. (2005). Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencia Farmacéutica*, 36, pp.41-48.
  17. Alcindor, M., & Beauger, N. (2011). Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Current Oncology*, 18, pp.18-25.
  18. Faivre, S., Chan, D., Salinas, R., Woynarowska, B., & Woynarowski, J. (2003). DNA strand breaks and apoptosis induced by oxaliplatin in cancer cells. *Biochem Pharmacol*, 66, pp.225-237.
  19. Di Francesco, A., Ruggiero, A., & Riccardi, R. (2002). Cellular and molecular aspects of drugs of the future: oxaliplatin. *Cell Mol Life Sci*, 59, pp.1914-1927.
  20. Organización Panamericana de la Salud. (2020). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer colorrectal: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es).
  21. American Society of Clinical Oncology. (2018). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer colorrectal: estadísticas: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estad%C3%ADsticas>.
  22. Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. (2017). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer de colon: <http://salud.edomex.gob.mx/cevece/documentos/difusion/tripticos/2017/Semana%13>.
  23. Instituto Nacional de Salud Pública. (2018). Recuperado el 17 de enero de 2020 de Cáncer de colon y recto: <https://www.insp.mx/infografias/cancer-colon-recto.html>.
  24. Rosas, L., & Zárate, R. (2017). *Validación del instrumento "Factores asociados a la notificación de eventos adversos por el personal de salud"*. noviembre 8, 2020, de 1 Universidad Nacional Autónoma de México Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2017/eim173j.pdf>.

25. Scalabrini, R. (2009). *Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia*. noviembre 8, 2020, de Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos Sitio web: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia\\_BPF.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Guia_BPF.pdf).
26. Organización Mundial de la Salud. (2004). La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra.
27. Arango, D., Wilson, A., Shi, Q., Corner, G., Arañes, M., Lesser, M., Mariadason, J., & Augenlicht, L. (2004). Molecular mechanisms of action and prediction of response to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Br J Cancer*, 91, pp.1931-1946.
28. Raymond, E., Chaney, S., Taamma, A., & Cvitkovic, E. (1998). Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Annals of Oncology*, 9, pp.1053-1071.
29. Lippard, S. (2009). *Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds*. *Metallomics*, 1, pp.280-291.
30. Tesniere, A., Schlemmer, F., Boige, V., Kepp, O., Martins, I., Ghiringhelli, F., Aymeric, L., Michaud, M., Apetoh, L., Barault, L., Mendiboure, J., Pignon, J., Jooste, V., van Endert, P., Ducreux, M., Zitvogel, L., Piard, F., & Kroemer, G. (2010). Immunogenic death of colon cancer cells treated with oxaliplatin. *Oncogene*, 29, pp.482-491.
31. Kweekel, D., Gelderblom, H., & Guchelaar, H. (2005). Pharmacology of oxaliplatin and the use of pharmacogenomics to individualize therapy. *Cancer Treat Reviews*, 31, pp.90-105.
32. Ehrsson, H., Wallin, I., & Yachnin, J. (2002). Pharmacokinetics of oxaliplatin in humans. *Medical Oncology*, 19, pp.261-265.
33. Akimoto, C., Graham, M., Lockwood, G., Goetz, A., Greenslade, D., Remick, S., Sharma, S., Mani, S., Ramanathan, K., Synold, T., Doroshow, J., Hamilton, A., Mulkerin, D., Ivy, P., Egorin, M., & Grem, J. (2007). Oxaliplatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in adult cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 13, pp.4832-4839.
34. Toki, M., Wasif, M., & Syrigos, K. (2014). Hypersensitivity reactions associated with oxaliplatin and their clinical management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13, pp.1545-1554.
35. Sohn, K., Kang, D., Kim, J., Lee, S., Lee, K., Han, S., & Kang, H. (2018). Incidence and Risk of Oxaliplatin-Induced Hypersensitivity in Patients with Asymptomatic Prior Exposure: A Prospective Observational Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 25, pp.178-183.

Vo. Bo. de los asesores



Asesor interno

M en C. Francisco López Naranjo



Asesor externo

Dra. Mireya López Gamboa