



Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad: Xochimilco

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Título del proyecto: Reacciones adversas Medicamentosas por Metotrexato en pacientes oncológicos atendidos en el servicio de Hematología 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 los medicamentos

Alumna: Sharon Michelle García Torres

Matricula: 2152031520

Lugar de realización: Laboratorio N-110 de la UIDIS, UAM-X  
Instituto Nacional de Cancerología

Asesores:

M en C. Francisco López Naranjo

Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 05/Febrero/2019. Fecha de término:  
05/Agosto/2019

Ciudad de México, Febrero del 2020

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCOTEORICO.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJEIVOS.....	16
METODOLOGIA.....	17
RESULTADOS.....	19
ANALISIS DE RESULTADOS.....	22
CONCLUSION.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

## DEDICATORIA

A Dios, por permitirme concluir mis estudios.

A mis Padres, por ser mi mayor apoyo y motor en la vida, gracias a ellos hoy logró concluir una etapa importante en mi vida.

A mi Hermana, por ser mi inspiración para ser mejor día a día y lograr cada uno de mis objetivos.

A mi Novio, por siempre estar a mi lado alentándome a ser mejor estudiante y persona día con día.

A la memoria de mi abuelo Alejandro Rodríguez Miranda.

## 1. INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia, es la ciencia que engloba una serie de actividades relacionadas a la detección, evaluación, conocimiento y prevención de reacciones adversas a un medicamento (RAM). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las Reacciones Adversas al Medicamento (RAMs) son aquellas reacciones perjudiciales e inesperadas que se presentan después de administrar un medicamento a dosis adecuadas.

Las reacciones adversas son una causa importante no sólo de consulta médica, sino también de ingreso hospitalario y en ocasiones muerte del paciente. Se estima que las reacciones adversas varían entre la cuarta a sexta causa de mortalidad en algunos países según la OMS.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos en 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 que registre las Reacciones Adversas Medicamentosas en los pacientes.

La implementación de programas de Farmacovigilancia a nivel mundial garantizan la seguridad del consumo de medicamentos, como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectada al momento de la autorización de la comercialización, estos sistemas de control han aportado gran cantidad de información significativa; detectando, evaluando, entendiendo, previniendo Reacciones Adversas a Medicamentos y de ser necesario retirando del mercado productos deficientes y en ciertos modos peligrosos para la salud de los pacientes.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, si éste se diagnostica tempranamente, es más probable que el tratamiento sea eficaz. La probabilidad de supervivencia aumenta, la morbilidad se reduce y el tratamiento es más barato.

El diagnóstico correcto del cáncer es esencial para poder prescribir un tratamiento adecuado y eficaz, porque cada tipo de cáncer requiere un protocolo específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia. El primer paso importante es determinar los objetivos del tratamiento o los cuidados paliativos. Los servicios médicos ofrecidos deben ser integrados y centrados en las personas.

Uno de los medicamentos utilizados es el Metotrexato y este es un antimetabolito que a dosis elevadas está incluido en las pautas de los tratamientos quimioterápicos de numerosas neoplasias. Es un ácido débil de eliminación renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Su toxicidad es dependiente de concentración y tiempo de exposición, y las concentraciones plasmáticas son el mejor valor predictivo de toxicidad y, como la mayoría de los medicamentos, el Metotrexato tiene consigo un sin número de Reacciones Adversas, que si no son monitoreadas a tiempo pueden causar daños lamentables en los pacientes.

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia (FV) se define como el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, de las reacciones adversas o de las sospechas de estas, de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o de cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.<sup>1</sup> Su importancia radica en la identificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos, una vez que estos se han comercializado; orientada a la toma de decisiones que permitan mantener la relación riesgo-beneficio de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esa relación no sea posible.<sup>2</sup> Las notificaciones de las reacciones adversas funcionan como un sistema de retroalimentación, de tal manera que la información es recogida por los profesionales del ámbito sanitario y transmitida a los organismos encargados de evaluarla, con la finalidad de lograr el uso racional de los medicamentos.<sup>3</sup>

#### 2.1.1 Antecedentes de Farmacovigilancia en México

La FV 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.<sup>4</sup>

La FV se inició 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>5-6</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.<sup>7</sup>

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>3-8</sup> Allí se reportan las notificaciones vía telefónica y mediante correo, dirigidas a la Dirección General de Epidemiología (DGE), de acuerdo a lo establecido en la NOM-220.<sup>5</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 (SRAM), eventos adversos (EA), reacciones adversas a un medicamento (RAM), eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, comercializadores y distribuidores de toda la República Mexicana. La farmacovigilancia en México se realiza a través de diversos participantes: El centro Nacional de Farmacovigilancia, los Centros Estatales y Centros Institucionales de

Farmacovigilancia, los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia, los profesionales de la salud y los pacientes o consumidores.

## 2.2 Formato de notificación

Entre las características que deben tener los formatos para la notificación de sospechas de RAM, se encuentran la garantía de la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información. Consecuentemente, deben registrar la fecha de recepción y asignar un número de identificación a cada notificación. En cuanto a los medicamentos y las reacciones adversas, se debe emplear la terminología aceptada internacionalmente.<sup>9</sup>

La importancia de la notificación de las reacciones adversas no tiene solamente valor estadístico. La evaluación de la información permite detectar efectos adversos no conocidos y discernir si son debidos a factores personales, interacciones con otros medicamentos, defecto de calidad del medicamento administrado, entre otros datos. La coordinación internacional en materia de FV permite la comunicación de experiencias a las autoridades sanitarias de otros países donde se haya distribuido el mismo medicamento, ya que pueden verse afectados por fenómenos similares.<sup>10</sup>

Para que las notificaciones puedan influir en la seguridad, se requiere el análisis de expertos y la difusión de la información derivada de las notificaciones. La finalidad de la evaluación de la causalidad es determinar la relación causal entre la exposición al medicamento y las posibles sospechas de reacción adversa. Existen varios procedimientos para determinar una relación causal entre la exposición del medicamento y los efectos adversos, estos procedimientos se basan principalmente en los siguientes aspectos: la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, los signos, síntomas, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento sospechoso o la re exposición, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, el mecanismo, la probabilidad o exclusión de otras causas.<sup>11</sup> Existen algoritmos cuantitativos para evaluar la causalidad de una sospecha de reacción adversa a medicamentos. En México, el CNFV establece la evaluación de las sospechas a través del algoritmo de Naranjo, el cual se basa en una serie de preguntas (diez) que permiten estimar la probabilidad de que el medicamento produzca la sospecha de reacción adversa, categorizándola probabilísticamente en cuatro clasificaciones: probada o cierta, probable, posible y dudosa.<sup>12</sup>

Un buen reporte es aquel que describe todos los signos y síntomas, las fechas de inicio/término de ellos, los medicamentos concomitantes de manera completa, así como sus dosis, fechas de suministro y suspensión de su administración, datos personales patológicos, estudios de laboratorio y gabinete realizados, desenlace de la sospecha de RAM, presencia de errores durante el tratamiento y, de tenerse, los resultados de las pruebas de retiro y nuevo reto.

Tanto para la autoridad sanitaria, como para el laboratorio productor, es de suma importancia obtener los datos, proveniente de especialistas, para evaluar de manera adecuada los informes. Posteriormente, el CNFV valora el peligro asociado a los fármacos donde puede realizar el análisis de riesgo-beneficio al paciente.<sup>13</sup>

### 2.2.1 Criterios para determinar la calidad de la información de una notificación

El grado mínimo de calidad de la información de la notificación, será Grado 0 y se deberá dar seguimiento obligatorio a dicha notificación hasta completar los grados de calidad subsecuentes de información que se establecen en el punto 8.1.4 de NOM-220-SSA1-2016 hasta el cierre del caso. Tratándose de los medicamentos biológicos/biotecnológicos y vacunas, además deberá incluir número de lote y nombre de laboratorio fabricante.<sup>1</sup>

Grado 0. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso 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.<sup>1</sup>

Es fundamental que se trabaje con mayor ahínco en mejorar la calidad de la información.

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

Graves (serias): Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Causan la muerte del paciente
- Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamento 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 en el punto 8.1.5.1, de la NOM-220-SSA1-2016.<sup>1</sup>

2.2.3 Criterios para determinar la severidad del caso: SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:

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

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

Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.<sup>1</sup>

## 2.3 Reacción Adversa a Medicamentos

Reacción Adversa a Medicamentos, cuyo acrónimo es RAM, es “cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas”.<sup>14</sup>

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas». <sup>14</sup>

### 2.3.1 Criterios para determinar la causalidad de una Reacción Adversa Medicamentosa

Se aplican algoritmos de causalidad (naranja modificado) y se les otorga una clasificación de acuerdo con la calidad de la información y la valoración de causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:<sup>1-3</sup>

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

- D) 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.
- E) 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.
- F) 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.<sup>1</sup>

#### 2.4 Algoritmo de Naranjo

Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de una RAM. Consta de 10 preguntas que pueden responderse con “sí, no o se desconoce/no aplica”; para evaluar la causalidad en una variedad de situaciones clínicas; las cuales se encuentran descritas en el cuadro 3. Los puntajes van desde -1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad de la siguiente forma:

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

Con un puntaje máximo de 13 puntos.

Esta escala tiene como objetivo evaluar la probabilidad de una RAM asociada con un solo medicamento, no por eventos adversos de medicamentos derivados de la interacción entre dos medicamentos. Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el o los medicamentos sospechosos y la aparición de la RAM, para tener una plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta:

- La descripción previa de la RAM en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento.
- El desenlace de la RAM después de retirar el medicamento.
- La eventual reaparición del episodio clínico descrito con la readministración o reposición al medicamento sospechoso.

- La posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del medicamento.
- También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar las etiologías farmacológicas.<sup>15</sup>

	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>No se sabe</b>
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Se produjo la reacción después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro la reacción tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción tras readministración del fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción tras administrar el fármaco?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
<b>Puntuación Total</b>			

**Cuadro 1. Determinación de la causalidad según Naranjo**

## 2.5 Cáncer en el Mundo y México

El cáncer es una enfermedad que va en aumento y es considerada como una de las principales causas de muerte. Tan solo en el 2012, se registraron 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de personas fallecidas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su *Informe mundial sobre el cáncer 2014*.<sup>16</sup>

En México la magnitud de los efectos del cáncer en la salud del país no es muy diferente al panorama mundial, pues es la tercera causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.<sup>17</sup>

Para los hombres, los cánceres más mortales son de próstata, de pulmón, colorrectal, de hígado y gástrico, en ese orden; mientras que para las mujeres son el de seno, cervicouterino, de hígado, colorrectal y ovario<sup>18</sup> en ese orden.

<b>Cánceres más comunes</b> en mexicanos:	<b>Cánceres más comunes</b> en mexicanas:
Próstata	Mamario
Colorrectal	Tiroides
Testicular	Cervicouterino
Pulmonar	Cuerpo uterino
Gástrico	Colorrectal
Fuente: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC)	Fuente: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC)

*Tabla 1. Indica los tipos de cáncer más comunes por género*

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO) considera que además las elevadas cifras de muertes por cáncer se deben a los diagnósticos tardíos. El 60% de los casos de cáncer en México es detectado en etapas avanzadas.<sup>17</sup>

Las diferencias en la incidencia de cáncer entre poblaciones pueden explicarse por exposiciones ambientales, conductuales, dietéticas, laborales e infecciosas. Se ha estimado que casi el 25-30% de las muertes por cáncer están relacionadas con el tabaco, el 30-35% están relacionadas con la dieta, aproximadamente el 15-20% se deben a infecciones, el 4-6% al consumo de alcohol y un porcentaje menor relacionado con otros factores como la radiación, el estrés, la inactividad física, los contaminantes ambientales, etc.<sup>19</sup>

## 2.6 Tratamiento oncológico

Existen diversos tratamientos para quienes padecen esta enfermedad, ya que el tratamiento específico depende del tipo de cáncer que se presente, la etapa de la enfermedad, etc.

Debido a que el cáncer se caracteriza por una división anormal e incontrolada de las células, que puede presentar diversos grados de malignidad y que produce tumores e invade el tejido normal adyacente afectando a uno o varios órganos o sistemas del cuerpo. La mayoría de los agentes antineoplásicos son fármacos que impiden el crecimiento y se diseñan sobre el principio de que las células cancerosas se multiplican más rápidamente que las normales; por lo tanto, los agentes anticancerosos deben interferir de alguna manera con la mitosis celular. Sin embargo, las células tumorales no experimentan la mitosis más rápidamente que todas las células normales.

Por este motivo, los fármacos que actúan por destrucción de las células en división rápida, atacan en gran parte a los tejidos normales, por lo que pueden ser muy tóxicos o incluso letales para el paciente. No obstante, se recurre a ellos como auxiliares de la cirugía y la radioterapia.<sup>20</sup>

## 2.7 Farmacovigilancia en pacientes oncológicos

El tratamiento con citotóxicos se debe iniciar sólo después de haber realizado pruebas basales de función renal y hepática y recuento de células hemáticas. En algunas circunstancias puede ser necesario modificar o retrasar el tratamiento. Durante la quimioterapia hay que vigilar al paciente de manera regular y retirar los citotóxicos si se produce un deterioro importante de la función medular, hepática o renal. Los citotóxicos se deben administrar con cuidado para evitar la toxicidad excesiva para el paciente.

Estos medicamentos se asocian a un riesgo muy elevado de lesionar el tejido normal. Pueden producir reacciones adversas específicas, pero algunos efectos son muy comunes a todos los quimioterapéuticos, como la depresión inmunológica y de la médula ósea.

Además, el uso concomitante de inmunosupresores aumenta la susceptibilidad a las infecciones. La fiebre asociada a neutropenia o inmunosupresión requiere tratamiento inmediato con antibióticos. Las náuseas y los vómitos tras la administración del tratamiento y de radioterapia suelen ser incapacitantes y pueden comprometer el tratamiento posterior. Los síntomas pueden ser agudos (se presentan durante las primeras 24 horas del tratamiento), retardados (se presentan a partir de las 24 horas después del tratamiento), o anticipatorios (aparecen antes de las dosis subsiguientes). Los síntomas retardados y anticipatorios son más difíciles de tratar que los síntomas agudos y requieren un tratamiento distinto.<sup>21</sup>

## 2.8 Metotrexato

El Metotrexato pertenece a la clase de fármacos de quimioterapia llamados antimetabolitos. Los antimetabolitos son sustancias muy similares a las sustancias normales que se encuentran dentro de la célula. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse. Los antimetabolitos son específicos al ciclo celular. Atacan las células en fases muy específicas del ciclo.

El Metotrexato ejerce su efecto quimioterapéutico al contrarrestar el ácido fólico y competir con él en las células cancerosas, lo que causa una deficiencia de ácido fólico en las células y produce su muerte. Esta acción también afecta a las células normales y esto puede causar efectos secundarios significativos en el cuerpo, como, por ejemplo: disminución de los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en la sangre, caída del cabello, llagas en la boca, dificultad para tragar, diarrea, daños hepáticos, pulmonares, nerviosos y renales.<sup>22</sup>

### 2.8.1 Indicaciones terapéuticas

- Quimioterapia antineoplásica

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).

Metotrexato está indicado en neoplasias hematológicas como:

- Leucemias agudas: metotrexato se usa como componente de varios regímenes quimioterapéuticos en el tratamiento de leucemias agudas, en especial de la leucemia aguda linfoblástica, tanto en la fase de consolidación/intensificación como sobre todo en la fase de mantenimiento asociado a la 6- mercaptopurina.

- Linfoma no Hodgkin: metotrexato se ha usado en terapia combinada sobre todo en los casos de linfomas de alto grado de malignidad. También se ha empleado en monoterapia en los linfomas cutáneos de células T, de bajo grado de malignidad (micosis fungoides).

- Artritis

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos. Metotrexato está indicado en el tratamiento de formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ), y grave cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha sido inadecuada. Psoriasis Metotrexato está indicado en el tratamiento de la psoriasis discapacitante recalcitrante grave, que no responde adecuadamente a otras formas de terapia, tal como fototerapia, PUVA y retinoides, y artritis psoriásica grave en pacientes adultos.

- Artritis reactiva

Metotrexato está indicado en artritis reactiva en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINEs.<sup>22</sup>

### 2.8.2 Mecanismo de Acción

El Metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, encargada de reducir los dihidrofolatos a tetrahidrofolatos para poder ser utilizados en la síntesis de nucleótidos y timidilato. De este modo interfiere con la síntesis y reparación de ADN y con la replicación celular. Metotrexato actúa específicamente en la fase S del ciclo celular.

Dentro de las células, tanto normales como tumorales, una pequeña fracción del Metotrexato sufre la adición de uno a cuatro grupos glutamilo, como ocurre con los cofactores naturales; el producto poliglutámico aumenta su afinidad por la dihidrofolato-reductasa y pierde capacidad de abandonar la célula, prolongando sus efectos terapéuticos y tóxicos.<sup>23</sup>

### 2.8.3 Toxicidad clínica

Afecta la médula ósea y el epitelio intestinal. Estos pacientes pueden tener el riesgo de hemorragias espontáneas o infección que ponen en peligro la vida y tal vez requiere transfusiones profilácticas de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si tiene fiebre. Los efectos secundarios suelen revertirse por completo en el transcurso de 2 semanas, pero es posible que ocurra mielosupresión prolongada en pacientes con disfunción renal en quienes retarda la excreción del medicamento. Otros efectos del medicamento son alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrotoxicidad, oogénesis o espermatogénesis defectuosa, aborto, teratogénesis. La IT produce con frecuencia meningismo y una respuesta inflamatoria en el LCR. Rara vez convulsiones, coma y muerte.<sup>24</sup>

### 2.8.4 Reacciones adversas

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración.

Las más descritas son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otras reacciones adversas descritas frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral son habitualmente los signos más tempranos de toxicidad.

A continuación, se enumeran, por sistemas de clasificación de órganos y por frecuencia, otras reacciones adversas notificadas con metotrexato. Las categorías de la frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ),

muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).<sup>22</sup>

**Tabla de reacciones adversas**

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Raras	Sepsis
Desconocida	Infecciones (incluyendo sepsis mortales), neumonía, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , nocardiosis, histoplasmosis, criptococosis, <i>Herpes zoster</i> , hepatitis por <i>Herpes simplex</i> , <i>H. simplex</i> diseminado, infección por citomegalovirus (incluyendo neumonía por citomegalovirus), reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>	
Poco frecuentes	Linfoma (incluyendo linfoma reversible)
Muy raras	Síndrome de lisis tumoral*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, anemia, trombocitopenia,
Muy raras	Anemia aplásica, trastornos linfoproliferativos
Desconocida	Agranulocitosis, pancitopenia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatía y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), eosinofilia, anemia megaloblástica
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes	Reacciones anafilactoides
Muy raras	Hipogammaglobulinemia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Raras	Diabetes

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Raras	Alteración del humor, alteración cognitiva transitoria
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Parestesia
Poco frecuentes	Hemiparesia, encefalopatía/leucoencefalopatía*, convulsiones*, cefaleas
Raras	Paresia, disartria, afasia, somnolencia
Muy raras	Trastorno de los pares craneales
Desconocida	Aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo, neurotoxicidad, aracnoiditis, paroplejia, estupor, ataxia, demencia, mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras	Visión borrosa, cambios visuales graves
Muy raras	Pérdida de visión/ceguera transitoria, conjuntivitis
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raras	Hipotensión
Muy raras	Derrame pericárdico, pericarditis
<b>Trastornos vasculares</b>	
Raras	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis y trombosis venosa de retina)
Muy raras	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Neumonitis intersticial (incluyendo neumonitis mortales), derrame pleural
Raras	Fibrosis respiratoria, faringitis
Desconocida	Enfermedad intersticial pulmonar crónica, alveolitis, disnea, dolor torácico, hipoxia, tos, hemorragia alveolar pulmonar**
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Pancreatitis, apetito disminuido, vómitos, diarrea, estomatitis
Raras	Sangrado y ulceración gastrointestinal, melena, enteritis, gingivitis
Muy raras	Hematemesis
Desconocida	Perforación intestinal, peritonitis no infecciosa, glositis, náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas
Raras	Cirrosis y fibrosis crónicas, hepatitis aguda, hepatotoxicidad
Muy raras	Disminución de la albúmina sérica
Desconocida	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, alopecia
Raras	Eritema multiforme, erupciones eritematosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, ulceración de la piel, urticaria, acné, equimosis, trastorno de la pigmentación, prurito
Muy raras	Furunculosis, telangiectasia
Desconocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, dermatitis, petequias
<b>Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Raras	Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga
Desconocida	Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal, nefropatía



<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
Raras	Disuria
Muy raras	Hematuria, azotemia, cistitis
Desconocida	Proteinuria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	
Poco frecuentes	Anormalidades fetales
Raras	Aborto
Desconocida	Muerte fetal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raras	Trastorno menstrual
Muy raras	Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales
Desconocida	Disfunción urogenital
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Raras	Nódulo
Muy raras	Muerte súbita
Desconocida	Pirexia, escalofrío, malestar general, fatiga

\* solo parenteral

\*\* (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

**Tabla 2. Reacciones Adversas a Metotrexato**

### 3. JUSTIFICACIÓN

El Cáncer, constituye un problema de salud pública, en México tiene una alta prevalencia que tiende a incrementarse de manera progresiva. Su tratamiento con agentes antineoplásicos conlleva a un alto riesgo de intoxicación o de fracaso terapéutico en los pacientes.

Es imprescindible diseñar adecuados regímenes de tratamiento individualizado a partir del conocimiento farmacocinético/farmacogenético de Metotrexato; además de conocer la vía de administración adecuada para cada uno de los casos de los pacientes y de esta manera poder reducir el riesgo de toxicidad y posibles reacciones adversas.

Asimismo, es de suma importancia conocer los mecanismos y respuestas que este fármaco produce en los pacientes que padecen dicha patología; ya que esta información le será de utilidad al personal de salud encargado al momento de presentarse una situación donde se vea afectada la salud del Paciente por las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs.)

## 4. OBJEIVOS

### 4.1 Objetivo General

Determinar las Reacciones Adversas Medicamentosas por Metotrexato en pacientes oncológicos del servicio de Hematología tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

### 4.2 Objetivos Particulares

1.- Caracterizar el grupo de pacientes que recibieron Metotrexato con el fin de detectar los casos donde se presenta con mayor frecuencia las sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas.

2.- Analizar la prevalencia e incidencia de las Reacciones Adversas Medicamentosas.

3.- Establecer la severidad de las reacciones adversas inducidas por el Metotrexato dependiendo la vía de administración.

4. Determinar la causalidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas por Metotrexato utilizando la escala de algoritmo de Naranjo

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Lugar de la Investigación

La presente investigación se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del Instituto Nacional de Cancerología ubicado en Avenida San Fernando 22, Belisario Domínguez Secc 16, 14080 Ciudad de México, CDMX.

### 5.2 Factores de Estudio

Pacientes del Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología en tratamiento con Metotrexato

#### 5.2.1 Población

El grupo de estudio estuvo conformado por 21 pacientes que se encontraban en tratamiento quimioterapéutico con Metotrexato atendidos en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología

## 6. PLAN EXPERIMENTAL

### 6.1 Determinación de reacciones adversas

Para realizar la determinación de las reacciones adversas presentadas se llenará un formato proporcionado por el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) en el cual se colocarán las reacciones que los pacientes difieran presentar posterior a la aplicación de su tratamiento por Metotrexato.

### 6.2 Causalidad de las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM)

La causalidad de las Reacciones Adversas notificadas por los pacientes fue evaluada según lo descrito por el algoritmo de Naranjo.

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

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

Con un puntaje máximo de 13 puntos.

### 6.3 Severidad y Gravedad de las Reacciones Adversas a Metotrexato

La severidad y Gravedad de las reacciones Adversas al medicamento fueron evaluadas de acuerdo a lo que establece la NOM-220-SSA1-2016.

#### Severidad:

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

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

Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

#### Gravedad:

Graves (serias): Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Causan la muerte del paciente
- Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamente importantes.

No Graves: A 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 en el punto 8.1.5.1, de la NOM-220-SSA1-2016

## 7. RESULTADOS

Los resultados presentados a continuación están basados en un total de 21 pacientes tratados en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) que presentaron un total de 27 Reacciones Adversas a Metotrexato en un periodo de estudio desde Febrero-Agosto de 2019.

### 7.1 Prevalencia de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM'S)

<b>Reacciones adversas al Medicamento (RAM)</b>	<b>Prevalencia de las RAM a Metotrexato</b>	<b>Porcentaje</b>
Cefalea	6	29%
Mareos	1	5%
Edema facial	1	5%
Edema en pie	2	10%
Diarrea	2	10%
Estreñimiento	2	10%
Astenia-Adinamia	3	14%
Náuseas	8	38%
Neutropenia febril	5	24%
Epistaxis	2	10%
Trombocitopenia	1	5%
Rash	3	14%
Otalgía	4	19%
Lesiones Papulares	1	5%
Tos con espectoración	1	5%
Vómito	4	19%
Neutropenía	1	5%
Ansiedad	1	5%
Disnea	1	5%
Pancitopenia	1	5%
Dolor abdominal	2	10%
Mialgia	1	5%
Visión borrosa	1	5%
Ulceración en la boca	1	5%
Dolor de columna	1	5%
Hiporexia	2	10%
Hormigueo en piernas	1	5%

*Tabla 3. Esta tabla nos muestra la prevalencia de Reacciones adversas que los pacientes presentaron. Número de pacientes que presentaron la misma reacción y el porcentaje correspondiente para cada reacción.*

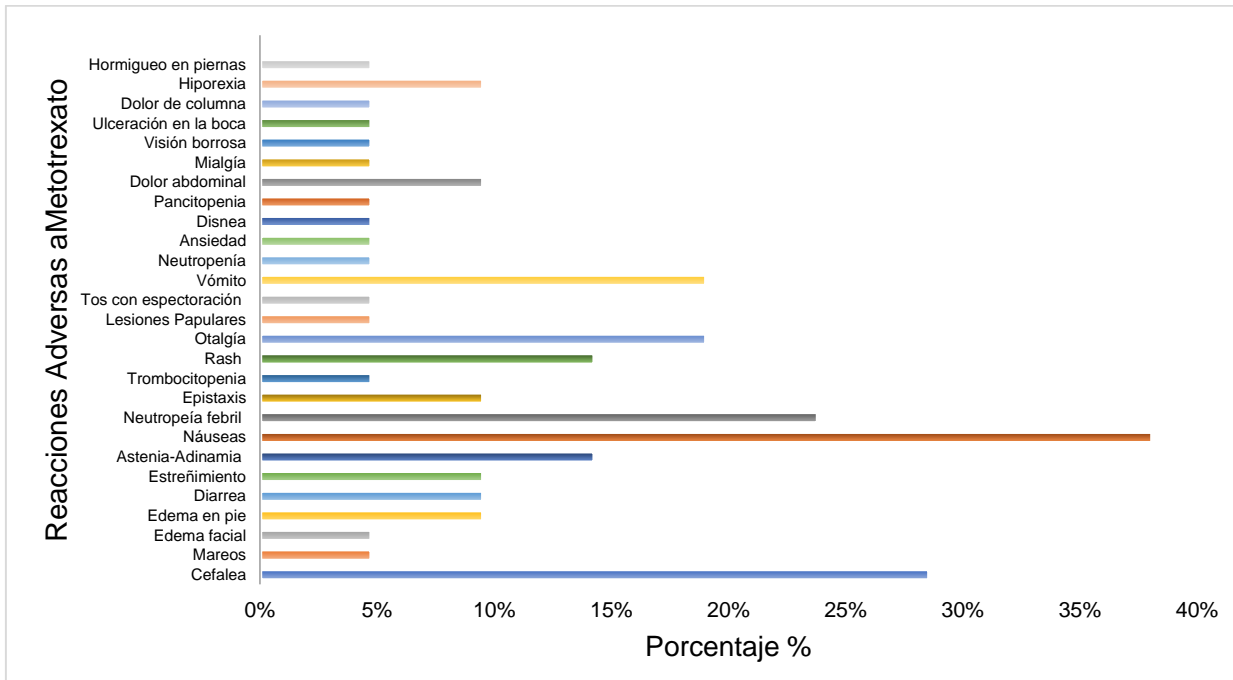


Gráfico 1. Este gráfico nos muestra un total de 27 Reacciones Adversas a Metotrexato presentadas por los pacientes estudiados y el porcentaje de cada una de ellas.

## 7.2 Causalidad

De los 21 pacientes estudiados se obtuvo un total de 27 Reacciones Adversas a Metotrexato.

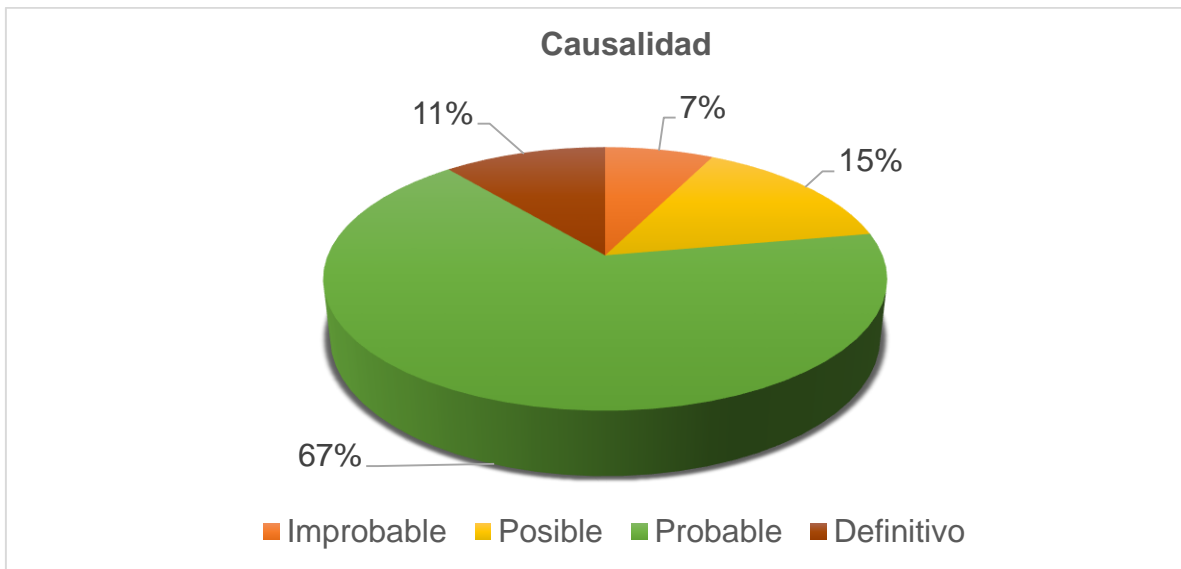


Gráfico 2. Este gráfico nos muestra el 100% de las reacciones adversas obtenidas de 21 pacientes tratados con Metotrexato, en donde, el 67% de las reacciones presentadas fueron Probables, 15% Posibles, 11% Definitivas y 7% Improbables.

### 7.3 Severidad

De acuerdo a lo que establece la Norma Oficial NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia, la severidad del caso se clasifica en Leve, Moderada y Severa.

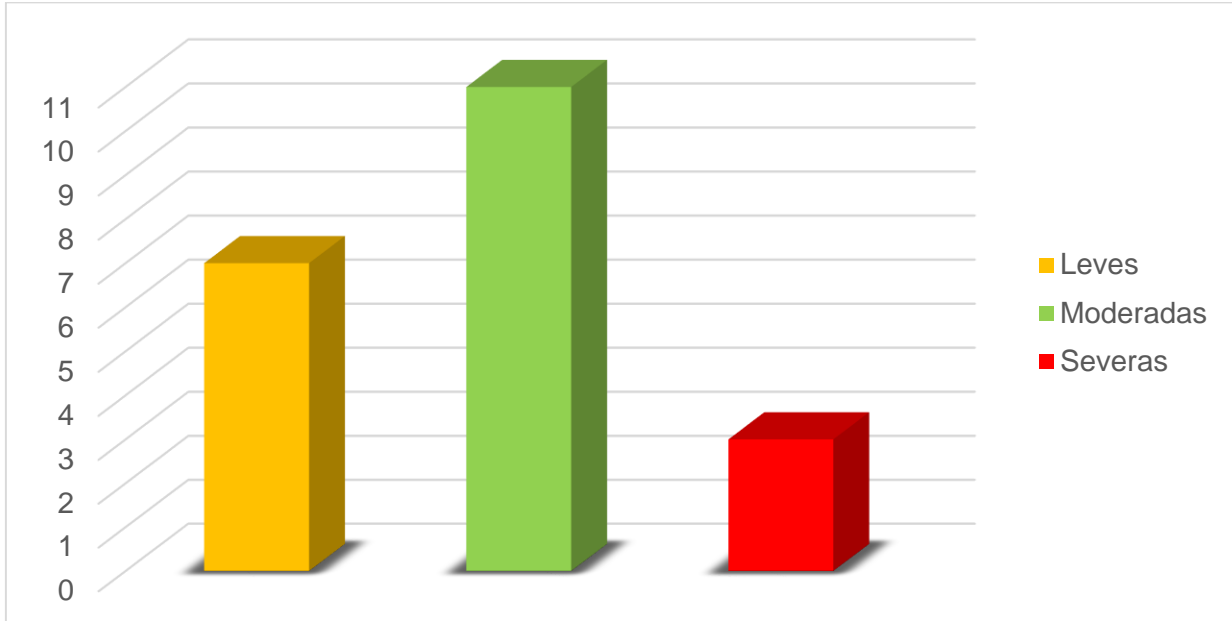


Gráfico 3. De un total de 21 pacientes estudiados, según el criterio de severidad de la NOM-220-SSA1-2016; 7 de los casos se clasificaron como Leves, 11 como moderadas y 3 como severas.

### 7.4 Gravedad

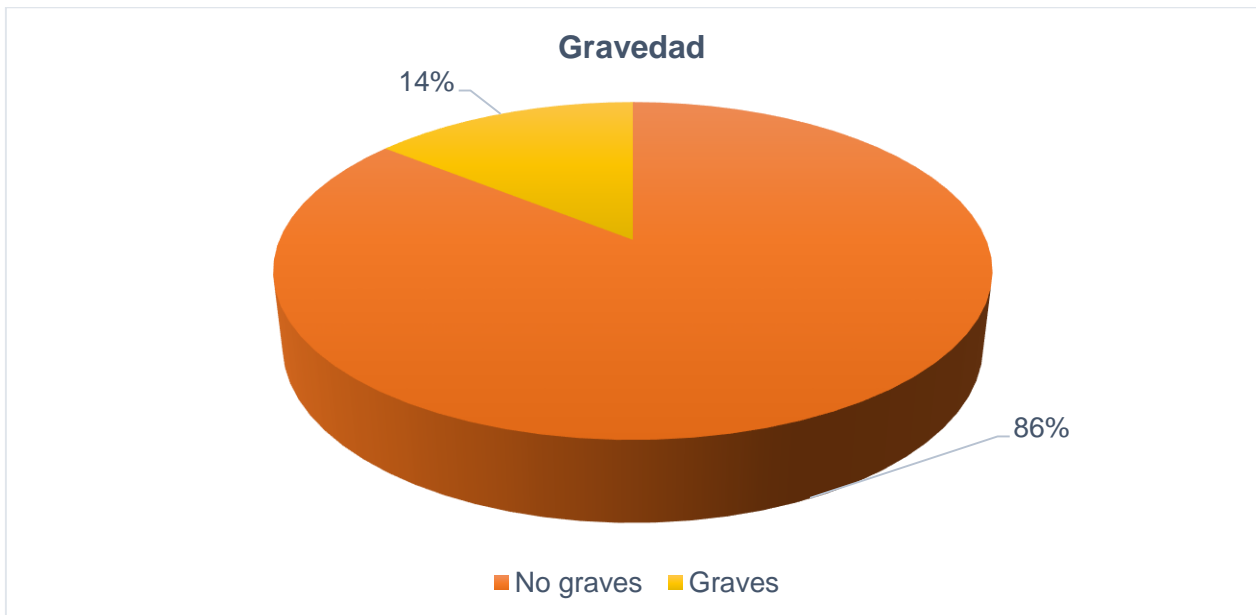


Gráfico 4. De 21 casos totales, se obtuvo que el 86% fueron No Graves y el 14% fueron Graves.



## 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los fármacos antineoplásicos utilizados tradicionalmente, inducen mecanismos de apoptosis o de muerte de las células mediante la inhibición de su crecimiento, o por los daños que provocan en su ácido desoxirribonucleico; sin embargo, esta acción no está dirigida de manera específica a las células tumorales y puede tener un efecto tóxico sobre los tejidos sanos, lo que limita la dosis que se debe administrar. Es por ello que la responsabilidad de la farmacovigilancia es esencial en escenarios en los que se utilicen este tipo de fármacos. Las náuseas son una de las reacciones adversas de la quimioterapia con Metotrexato que con mayor frecuencia se presenta en los pacientes, lo que requiere de una premedicación con antagonistas de la serotonina y corticoesteroides, lo que repercute desfavorablemente en la evolución de los pacientes.<sup>25</sup> En los resultados obtenidos se observa que el 38% de los pacientes presentaron esta reacción posterior a la aplicación de su quimioterapia, además de que en ocasiones las náuseas vienen acompañadas de vómitos, esta reacción adversa también es una de las más frecuentes según lo descrito por la ficha técnica del medicamento <sup>22</sup>. Los pacientes que refirieron vómitos representan el 19% del total de pacientes.

Por otra parte, el uso de metotrexato puede inhibir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia febril, fiebre o trombocitopenia.<sup>25</sup> Algunas de estas reacciones adversas fueron presentadas en los pacientes que participaron en el estudio; por ejemplo, la pancitopenia, y trombocitopenia estuvieron presentes en el 5% de los pacientes; sin embargo, el 24% de los pacientes presentaron neutropenia febril es por ello que el metotrexato debe administrarse con cuidado en los pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan a la hematopoyesis.<sup>26</sup> Una baja en las células hematopoyéticas reflejan en los pacientes Astenia-Adinamia reflejado en una disminución de la actividad física, debilidad muscular, cansancio, agotamiento, falta de energía, etc. Esta reacción está representada por el 14% de los pacientes que refirieron presentar esta reacción a los pocos días después de la aplicación de Metotrexato.

Asimismo, la mayoría de los pacientes en este estudio presentaron diversas reacciones asociándose estadísticamente a diversas reacciones que ya se conocían en la ficha técnica del medicamento y a lo ya reportado en Centros de Farmacovigilancia en porcentajes bajos que van del 5-10%. Sin embargo, la toxicidad de Metotrexato se puede presentar a nivel muscular, óseo, dermatológico, hepático, etc. Esta toxicidad puede estar mediada por factores que pueden influir en su desarrollo, como pueden ser un bajo filtrado glomerular renal, la edad avanzada, la interacción con otros fármacos, un mal estado nutricional con hipoalbuminemia, que aumenten los niveles de fármaco libre en plasma, y la enfermedad hepática crónica oculta, por lo que hay que tenerlos en cuenta antes de iniciar metotrexato.<sup>27</sup>

## 9. CONCLUSIONES

1. La FV en México es un instrumento útil para la identificación de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM'S) que se asocian a un mejor estudio y eficacia al momento de emplear antineoplásicos como lo es el Metotrexato.
2. El metotrexato es un antimetabolito que presenta diversas Reacciones Adversas a diferentes niveles del organismo, presentando, en su mayoría Reacciones moderadas, pero No graves; sin embargo, es fundamental no perder de vista la dosificación de este medicamento, ya que Reacciones hematológicas no tratadas a tiempo podrían llegar a complicar el estadio del paciente.
3. El uso del algoritmo de Naranjo demostró que el 67% de las Reacciones Adversas fueron probables, 15% de Posibles, 11% Definitivas y 7% Improbables, estrictamente esta evaluación nos ayuda a identificar las Reacciones que pudiesen ser de mayor interés o de mayor atención médica al momento de establecer cómo tratamiento antineoplásico a Metotrexato
4. La magnitud de la toxicidad del metotrexato en los profesionales que entren en contacto con él está en función de la cantidad de fármaco manejado y la frecuencia de exposición. Los riesgos se consideran mínimos siempre que se adopten las medidas de protección citadas anteriormente. Sin embargo, son importantes realizar mayores investigaciones ya que posiblemente el futuro próximo del uso de Metotrexato puede hacer todavía más específica y eficaz su indicación, a medida que las investigaciones farmacogenéticas permitan identificar a aquellos pacientes con mayor posibilidad de respuesta y menor riesgo de efectos adversos

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Secretaría de Salud.
2. Hernández G, Moreno A, Zaragoza F, Porras A. Tratado de medicina farmacéutica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
3. Estrada Hernández LO, Morales Enríquez ML, Ríos Smith MD, Estrada Hernández MR, Rivera Zetina DJ. La Farmacovigilancia en México: Una necesidad Imperante. Medicina Interna de México. 2003 mar-abr;29(2):200-3.
4. Novoa G, Asbún J, Sevilla ML. Responsabilidad profesional aplicada a la farmacovigilancia: un estudio de caso en México. Acta Bioethica. 2016;22(2):269-80.
5. Rodríguez JL, García JL, Giral C, Hernández D y Jasso L. Farmacovigilancia I. El inicio, Rev Med IMSS [Internet]. 2004 [citado 17 jun 2015];42(4):327-9.
6. Moreno L. Epidemiología clínica. 3a. ed. México Distrito Federal: McGraw-Hill; 2013.
7. COFEPRIS. Séptimo Boletín Informativo Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.2015.
8. Moreno L. Epidemiología clínica. 3a. ed. México Distrito Federal: McGraw-Hill; 2013.
9. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington DC Organización Panamericana de la Salud; 2011
10. Mallol J. Manual de Radiofarmacia. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2008.
11. COFEPRIS. Guía de farmacovigilancia para el desarrollo de actividades de los centros institucionales de farmacovigilancia, de los centros institucionales coordinadores de farmacovigilancia y de las unidades de farmacovigilancia del sistema nacional de salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. 2017
12. COFEPRIS. Tercer Boletín informativo de farmacovigilancia. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2009
13. COFEPRIS. Farmacovigilancia: Cuarto Boletín Informativo. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; 2010
14. NEYRA, Y. 2001. Detección de reacciones adversas e interacciones medicamentosas a través de un método de Farmacovigilancia. Habana-Cuba., Universidad de Oriente, pp. 56
15. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Madrid, 2009.
16. Stewart, Bernard W, and Chris Wild. World Cancer Report 2014. IARC, 2014.
17. SMeO. Prevención y diagnóstico oportuno en cáncer. 2016. Consultado en [https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC\\_GUIA.pdf](https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC_GUIA.pdf)
18. Globocan 2018. Population Fact Sheets, "Mexico". Consultado en <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>

19. Anderson B, Flanigan J. Novel Methods for Measuring Global Cancer Burden Implications for Global Cancer Control. *JAMA Oncol* 2015; 1 (4): 425-427.
20. A. Korolkovas, et al. (1983) Capítulo 34. Fármacos Antineoplásicos. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. (Pág. 679-680) Barcelona, España Editorial Reverte
21. OMS (2004) Sección 8: Antineoplásicos, Inmunosupresores y Fármacos utilizados en los Cuidados Paliativos. Formulario Modelo de la OMS. Pág. 187-188
22. Ficha técnica de metotrexato Wyeth®. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT\\_57416.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT_57416.pdf)
23. Castro, M, & Narváez, K. (2012) Reacciones adversas medicamentosas por metotrexato intratecal en niños con leucemia linfocítica aguda, consulta externa, sala de hemato-oncología del hospital infantil Manuel de Jesús Rivera. (Tesis de pregrado). UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA. Managua, Nicaragua.
24. Goodman & Gilman. (2007) Capítulo 51 Fármacos Antineoplásicos. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (11va Ed. Pág. 1335-1339) Mc Graw-Hill
25. Igualada Quintanilla, Jesús, Romero Candel, Gregorio, & Tejada Cifuentes, Francisco. (2016). Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 9(3), 159-166.
26. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol*. 2007; 26 (1): 84-7.
27. Gutiérrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996; 39 (2): 272-6.

Vo. Bo. de los asesores

M en C Francisco López Naranjo  
Asesor interno

Dra. Mireya López Gamboa  
Asesora externa



# Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad: Xochimilco

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Título del proyecto: Reacciones adversas Medicamentosas por Metotrexato en pacientes oncológicos atendidos en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología

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

Etapas: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de los medicamentos

Alumna: Sharon Michelle García Torres

Matrícula: 2152031520

Lugar de realización: Laboratorio N-110 de la UIDIS, UAM-X e Instituto Nacional de Cancerología,

Dirección Particular: Camino a los cipreses No. 28 A. Lomas de San Miguel. Cofradía III. Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

Celular: 5530743598

Correo electrónico: michel\_020996@hotmail.com

Teléfono fijo: 5569949659

Asesores:

M en C. Francisco López Naranjo

Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 05/Febrero/2019. Fecha de término: 05/Agosto/2019

Ciudad de México, Febrero del 2020

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCOTEORICO.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJEIVOS.....	12
METODOLOGIA.....	13
RESULTADOS.....	16
ANALISIS DE RESULTADOS.....	18
CONCLUSION.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

## 1. Introducción

Para prevenir o reducir los efectos nocivos en 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 que registre las Reacciones Adversas Medicamentosas en los pacientes.

La implementación de programas de Farmacovigilancia a nivel mundial garantiza la seguridad del consumo de medicamentos, como consecuencia de la relación beneficio/riesgo que no ha sido detectada al momento de la autorización de la comercialización.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, si éste se diagnostica tempranamente, es más probable que el tratamiento sea eficaz. La probabilidad de supervivencia aumenta, la morbilidad se reduce y el tratamiento es más barato. El diagnóstico correcto del cáncer es esencial para poder prescribir un tratamiento adecuado y eficaz, porque cada tipo de cáncer requiere un protocolo específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia.

Uno de los medicamentos utilizados es el Metotrexato y este es un antimetabolito que a dosis elevadas está incluido en las pautas de los tratamientos quimioterápicos de numerosas neoplasias. Es un ácido débil de eliminación renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Su toxicidad es dependiente de concentración y tiempo de exposición, y las concentraciones plasmáticas son el mejor valor predictivo de toxicidad y, como la mayoría de los medicamentos, el Metotrexato tiene consigo un sin número de Reacciones Adversas, que si no son monitoreadas a tiempo pueden causar daños lamentables en los pacientes.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia (FV) se define como el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, de las reacciones adversas o de las sospechas de estas, de los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o de cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.<sup>1</sup>

#### 2.1.1 Antecedentes de Farmacovigilancia en México

La FV 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.<sup>2</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.<sup>3</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 (SRAM), eventos adversos (EA), reacciones adversas a un medicamento (RAM), eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) y cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, comercializadores y distribuidores de toda la República Mexicana

### 2.2 Formato de notificación

Entre las características que deben tener los formatos para la notificación de sospechas de RAM, se encuentran la garantía de la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información. Consecuentemente, deben registrar la fecha de recepción y asignar un número de identificación a cada notificación. En cuanto a los medicamentos y las reacciones adversas, se debe emplear la terminología aceptada internacionalmente.<sup>4</sup>

Un buen reporte es aquel que describe todos los signos y síntomas, las fechas de inicio/término de ellos, los medicamentos concomitantes de manera completa, así como sus dosis, fechas de suministro y suspensión de su administración, datos personales patológicos, estudios de laboratorio y gabinete realizados, desenlace de la sospecha de RAM, presencia de errores durante el tratamiento y, de tenerse, los resultados de las pruebas de retiro y nuevo reto.

#### 2.2.1 Criterios para determinar la calidad de la información de una notificación

El grado mínimo de calidad de la información de la notificación, será Grado 0 y se deberá dar seguimiento obligatorio a dicha notificación hasta completar los grados



de calidad subsecuentes de información que se establecen en el punto 8.1.4 de la NOM-220-SSA1 o hasta el cierre del caso.<sup>1</sup>

Grado 0. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso 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.<sup>1</sup>

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

Graves (serias): Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Causan la muerte del paciente
- Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamento 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 en el punto 8.1.5.1, de la NOM-220-SSA1-2016.<sup>1</sup>

#### 2.2.3 Criterios para determinar la severidad del caso: SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:

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

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

Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.<sup>1</sup>

## 2.3 Reacción Adversa a Medicamentos

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas».<sup>5</sup>

### 2.3.1 Criterios para determinar la causalidad de una Reacción Adversa Medicamentosa

Se aplican algoritmos de causalidad (Naranjo modificado) y se les otorga una clasificación de acuerdo con la calidad de la información y la valoración de causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes.<sup>1-6</sup>

- A) 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.
- B) 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.
- C) 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.
- D) 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.

E) 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.

F) 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.<sup>1</sup>

## 2.4 Algoritmo de Naranjo

Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de una RAM. Consta de 10 preguntas que pueden responderse con “sí, no o se desconoce/no aplica”; para evaluar la causalidad. Los puntajes van desde -1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad de la siguiente forma:

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

Con un puntaje máximo de 13 puntos.

Esta escala tiene como objetivo evaluar la probabilidad de una RAM asociada con un solo medicamento.

	Si	No	No se sabe
<b>1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?</b>	+1	0	0
<b>2. ¿Se produjo la reacción después de administrar el fármaco sospechoso?</b>	+2	-1	0
<b>3. ¿Mejó la reacción tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?</b>	+1	0	0
<b>4. ¿Reapareció la reacción tras readministración del fármaco?</b>	+2	-1	0

<b>5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?</b>	-1	+2	0
<b>6. ¿Reapareció la reacción tras administrar el fármaco?</b>	-1	+1	0
<b>7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?</b>	+1	0	0
<b>8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?</b>	+1	0	0
<b>9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?</b>	+1	0	0
<b>10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?</b>	+1	0	0
<b>Puntuación Total</b>			

*Cuadro 1. Determinación de la causalidad según Naranjo*

## 2.5 Cáncer en el Mundo y México

El cáncer es una enfermedad que va en aumento y es considerada como una de las principales causas de muerte. Tan solo en el 2012, se registraron 14 millones de casos nuevos y 8.2 millones de personas fallecidas, según la OMS, en su *Informe mundial sobre el cáncer 2014*.<sup>7</sup>

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) considera que además las elevadas cifras de muertes por cáncer se deben a los diagnósticos tardíos. El 60% de los casos de cáncer en México es detectado en etapas avanzadas.<sup>8</sup>

## 2.6 Tratamiento oncológico

Existen diversos tratamientos para quienes padecen esta enfermedad, ya que el tratamiento específico depende del tipo de cáncer que se presente, la etapa de la enfermedad, etc. La mayoría de los agentes antineoplásicos son fármacos que impiden el crecimiento y se diseñan sobre el principio de que las células cancerosas se multiplican más rápidamente que las normales; por lo tanto, los agentes anticancerosos deben interferir de alguna manera con la mitosis celular.

Sin embargo, las células tumorales no experimentan la mitosis más rápidamente que todas las células normales.

## 2.7 Farmacovigilancia en pacientes oncológicos

El tratamiento con citotóxicos se debe iniciar sólo después de haber realizado pruebas basales de función renal y hepática y recuento de células hemáticas.

Estos medicamentos se asocian a un riesgo muy elevado de lesionar el tejido normal. Pueden producir reacciones adversas específicas, pero algunos efectos son muy comunes a todos los quimioterapéuticos, como la depresión inmunológica y de la médula ósea.

Los síntomas pueden ser agudos (se presentan durante las primeras 24 horas del tratamiento), retardados (se presentan a partir de las 24 horas después del tratamiento), o anticipatorios (aparecen antes de las dosis subsiguientes).<sup>9</sup>

## 2.8 Metotrexato

El Metotrexato pertenece a la clase de fármacos de quimioterapia llamados antimetabolitos. Los antimetabolitos son sustancias muy similares a las sustancias normales que se encuentran dentro de la célula. Cuando las células incorporan estas sustancias a su metabolismo celular, pierden la capacidad de dividirse.

El Metotrexato ejerce su efecto quimioterapéutico al contrarrestar el ácido fólico y competir con él en las células cancerosas, lo que causa una deficiencia de ácido fólico en las células y produce su muerte.<sup>10</sup>

### 2.8.1 Indicaciones terapéuticas

- Quimioterapia antineoplásica

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma).

Metotrexato está indicado en neoplasias hematológicas como:

- Leucemias agudas
- Linfoma no Hodgkin
- Artritis

Metotrexato está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa y grave en pacientes adultos. Metotrexato está indicado en el tratamiento de formas poliartríticas de artritis idiopática juvenil activa (AIJ), y grave cuando la respuesta a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha sido inadecuada.

- Artritis reactiva

Metotrexato está indicado en artritis reactiva en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINEs.<sup>10</sup>

### 2.8.2 Mecanismo de Acción

El Metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa, encargada de reducir los dihidrofolatos a tetrahidrofolatos para poder ser utilizados en la síntesis de nucleótidos y timidilato. De este modo interfiere con la síntesis y reparación de ADN y con la replicación celular. Metotrexato actúa específicamente en la fase S del ciclo celular.

Dentro de las células, tanto normales como tumorales, una pequeña fracción del Metotrexato sufre la adición de uno a cuatro grupos glutamilo, como ocurre con los cofactores naturales; el producto poliglutamico aumenta su afinidad por la dihidrofolato-reductasa y pierde capacidad de abandonar la célula, prolongando sus efectos terapéuticos y tóxicos.<sup>11</sup>

### 2.8.3 Toxicidad clínica

Afecta la médula ósea y el epitelio intestinal. Estos pacientes pueden tener el riesgo de hemorragias espontáneas o infección que ponen en peligro la vida y tal vez requiere transfusiones profilácticas de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si tiene fiebre. Los efectos secundarios suelen revertirse por completo en el transcurso de 2 semanas, pero es posible que ocurra mielosupresión prolongada en pacientes con disfunción renal en quienes retarda la excreción del medicamento.<sup>12</sup>

### 2.8.4 Reacciones adversas

La incidencia y gravedad de las reacciones adversas agudas está relacionada, por lo general, con la dosis y frecuencia de administración. Las más descritas son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otras reacciones adversas descritas frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones. Las ulceraciones de la mucosa oral son habitualmente los signos más tempranos de toxicidad.

A continuación, se enumeran, por sistemas de clasificación de órganos y por frecuencia, otras reacciones adversas notificadas con metotrexato. Las categorías de la frecuencia se definen del modo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).<sup>10</sup>

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Raras	Alteración del humor, alteración cognitiva transitoria
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Parestesia
Poco frecuentes	Hemiparesia, encefalopatía/leucoencefalopatía*, convulsiones*, cefaleas
Raras	Paresia, disartria, afasia, somnolencia
Muy raras	Trastorno de los pares craneales
Desconocida	Aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo, neurotoxicidad, aracnoiditis, paraplejia, estupor, ataxia, demencia, mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras	Visión borrosa, cambios visuales graves
Muy raras	Pérdida de visión/ceguera transitoria, conjuntivitis
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Raras	Hipotensión
Muy raras	Derrame pericárdico, pericarditis
<b>Trastornos vasculares</b>	
Raras	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis cerebral, trombosis arterial, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, tromboflebitis y trombosis venosa de retina)
Muy raras	Vasculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Poco frecuentes	Neumonitis intersticial (incluyendo neumonitis mortales), derrame pleural
Raras	Fibrosis respiratoria, faringitis
Desconocida	Enfermedad intersticial pulmonar crónica, alveolitis, disnea, dolor torácico, hipoxia, tos, hemorragia alveolar pulmonar**
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes	Pancreatitis, apetito disminuido, vómitos, diarrea, estomatitis
Raras	Sangrado y ulceración gastrointestinal, melena, enteritis, gingivitis
Muy raras	Hematemesis
Desconocida	Perforación intestinal, peritonitis no infecciosa, glositis, náuseas
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes	Elevación de las enzimas hepáticas
Raras	Cirrosis y fibrosis crónicas, hepatitis aguda, hepatotoxicidad
Muy raras	Disminución de la albúmina sérica
Desconocida	Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson, alopecia
Raras	Eritema multiforme, erupciones eritematosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, ulceración de la piel, urticaria, acné, equimosis, trastorno de la pigmentación, prurito
Muy raras	Furunculosis, telangiectasia
Desconocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, dermatitis, petequias
<b>Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Raras	Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga
Desconocida	Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Poco frecuentes	Insuficiencia renal, nefropatía

<b>Clasificación de órganos del sistema</b>	<b>Reacción adversa</b>
Raras	Disuria
Muy raras	Hematuria, azotemia, cistitis
Desconocida	Proteinuria
<b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>	
Poco frecuentes	Anormalidades fetales
Raras	Aborto
Desconocida	Muerte fetal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raras	Trastorno menstrual
Muy raras	Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales
Desconocida	Disfunción urogenital
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Raras	Nódulo
Muy raras	Muerte súbita
Desconocida	Pirexia, escalofrío, malestar general, fatiga

\* solo parenteral

\*\* (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

*Tabla 1. Reacciones Adversas a Metotrexato*



### 3. JUSTIFICACIÓN

El Cáncer constituye un problema de salud pública, en México a incrementarse de manera progresiva. Su tratamiento con agentes antineoplásicos conlleva a un alto riesgo de intoxicación o de fracaso terapéutico en los pacientes.

Es imprescindible diseñar adecuados regímenes de tratamiento individualizado a partir del conocimiento farmacocinético/farmacogenético de Metotrexato; además de conocer la vía de administración adecuada para cada uno de los casos de los pacientes y de esta manera poder reducir el riesgo de toxicidad y posibles reacciones adversas.

Asimismo, es de suma importancia conocer los mecanismos y respuestas que este fármaco produce en los pacientes que padecen dicha patología; ya que esta información le será de utilidad al personal de salud encargado al momento de presentarse una situación donde se vea afectada la salud del Paciente por las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAMs.)

## 4. OBJEIVOS

### 4.1 Objetivo General

Determinar las Reacciones Adversas Medicamentosas por Metotrexato en pacientes oncológicos del servicio de Hematología tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

### 4.2 Objetivos Particulares

1.- Caracterizar el grupo de pacientes que recibieron Metotrexato con el fin de detectar los casos donde se presenta con mayor frecuencia las sospechas de Reacciones Adversas Medicamentosas.

2.- Analizar la prevalencia e incidencia de las Reacciones Adversas Medicamentosas.

3.- Establecer la severidad de las reacciones adversas inducidas por el Metotrexato dependiendo la vía de administración.

4. Determinar la causalidad de las Reacciones Adversas Medicamentosas por Metotrexato utilizando la escala de algoritmo de Naranjo

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 Lugar de la Investigación

La presente investigación se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del Instituto Nacional de Cancerología ubicado en Avenida San Fernando 22, Belisario Domínguez Secc 16, 14080 Ciudad de México, CDMX.

### 5.2 Factores de Estudio

Pacientes del Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología en tratamiento con Metotrexato

#### 5.2.1 Población

El grupo de estudio estuvo conformado por 21 pacientes que se encontraban en tratamiento quimioterapéutico con Metotrexato atendidos en el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Cancerología

## 6. PLAN EXPERIMENTAL

### 6.1 Determinación de reacciones adversas

Para realizar la determinación de las reacciones adversas presentadas se llenará un formato proporcionado por el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIVF) en el cual se colocarán las reacciones que los pacientes difieran presentar posterior a la aplicación de su tratamiento por Metotrexato.

### 6.2 Causalidad de las Reacciones Adversas al Medicamento (RAM)

La causalidad de las Reacciones Adversas notificadas por los pacientes fue evaluada según lo descrito por el algoritmo de Naranjo.

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

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

Con un puntaje máximo de 13 puntos.

### 6.3 Severidad y Gravedad de las Reacciones Adversas a Metotrexato

La severidad y Gravedad de las reacciones Adversas al medicamento fueron evaluadas de acuerdo a lo que establece la NOM-220-SSA1-2016.

Severidad:

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

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

Severas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Gravedad:

Graves (serias): Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que:

- Causan la muerte del paciente
- Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa.
- Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Son considerados medicamento 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 en el punto 8.1.5.1, de la NOM-220-SSA1-2016

## 7. RESULTADOS

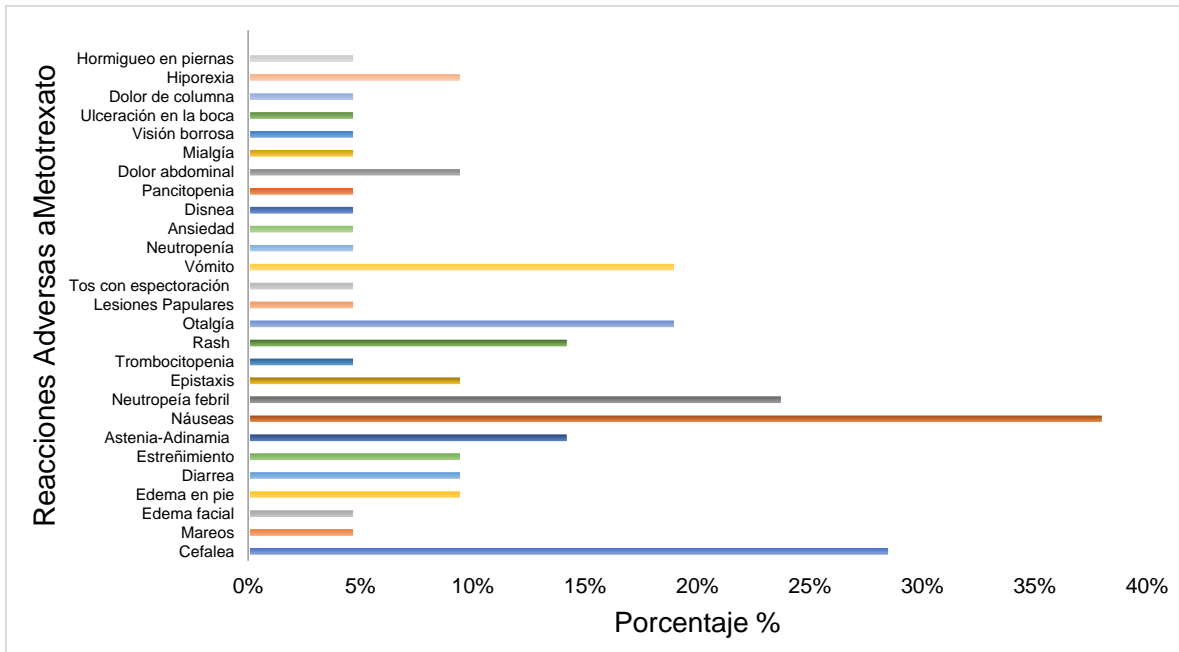


Gráfico 1. Este gráfico nos muestra un total de 27 Reacciones Adversas a Metotrexato presentadas por los pacientes estudiados y el porcentaje de cada una de ellas.

### 7.2 Causalidad

De los 21 pacientes estudiados se obtuvo un total de 27 Reacciones Adversas a Metotrexato.

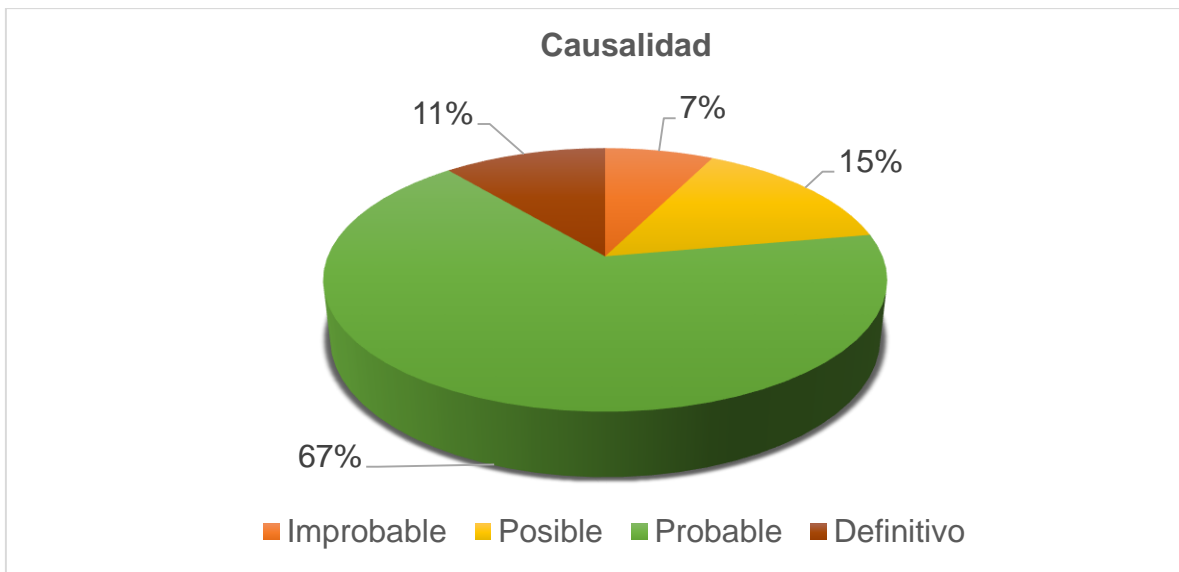
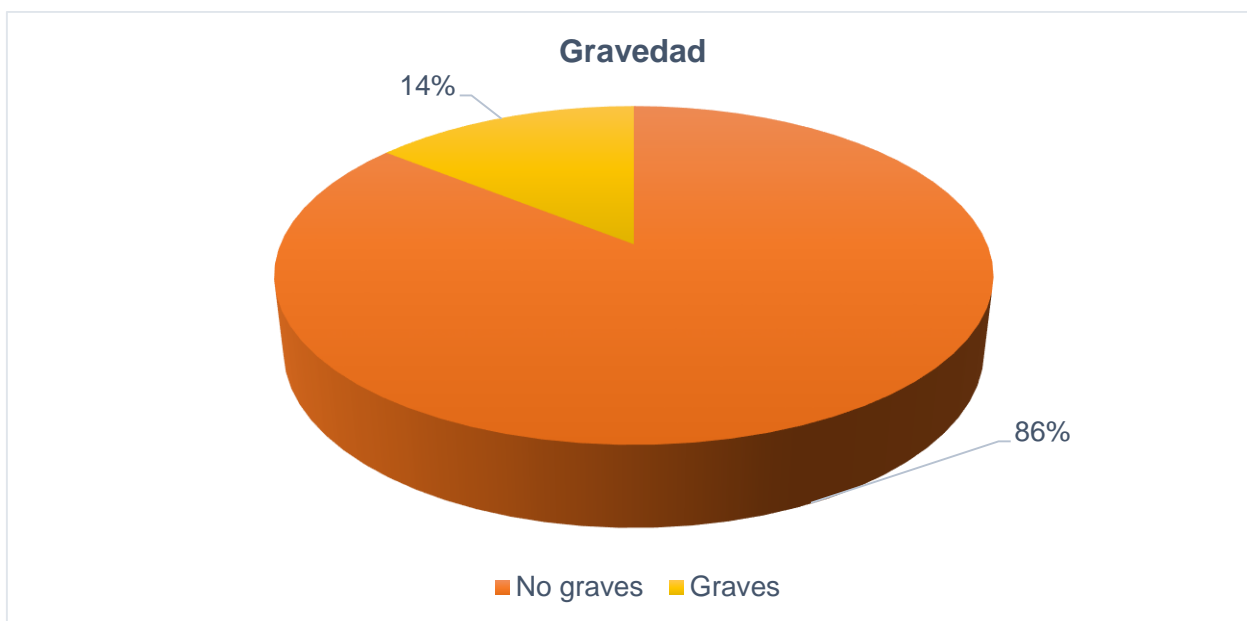


Gráfico 2. Este gráfico nos muestra el 100% de las reacciones adversas obtenidas de 21 pacientes tratados con Metotrexato, en donde, el 67% de las reacciones presentadas fueron Probables, 15% Posibles, 11% Definitivas y 7% Improbables.

#### 7.4 Gravedad



## 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las náuseas son una de las reacciones adversas de la quimioterapia con Metotrexato que con mayor frecuencia se presenta en los pacientes, lo que requiere de una premedicación con antagonistas de la serotonina y corticoesteroides, lo que repercute desfavorablemente en la evolución de los pacientes.<sup>25</sup> En los resultados obtenidos se observa que el 38% de los pacientes presentaron esta reacción posterior a la aplicación de su quimioterapia, además de que en ocasiones las náuseas vienen acompañadas de vómitos, esta reacción adversa también es una de las más frecuentes según lo descrito por la ficha técnica del medicamento <sup>26</sup> . Los pacientes que refirieron vómitos representan el 19% del total de pacientes.

El uso de metotrexato puede inhibir la hematopoyesis y causar anemia, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, neutropenia febril, fiebre o trombocitopenia.<sup>25</sup> Algunas de estas reacciones adversas fueron presentadas en los pacientes que participaron en el estudio; por ejemplo, la pancitopenia, y trombocitopenia estuvieron presentes en el 5% de los pacientes; sin embargo, el 24% de los pacientes presentaron neutropenia febril es por ello que el metotrexato debe administrarse con cuidado en los pacientes con neoplasias malignas y factores subyacentes que afectan a la hematopoyesis.<sup>27</sup>



## 9. CONCLUSIONES

La Farmacovigilancia en México es un instrumento útil para la identificación de Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM'S) que se asocian a un mejor estudio y eficacia al momento de emplear antineoplásicos como lo es el Metotrexato.

El metotrexato es un antimetabolito que presenta diversas Reacciones Adversas a diferentes niveles del organismo, presentando, en su mayoría Reacciones moderadas, pero No graves; sin embargo, es fundamental no perder de vista la dosificación de este medicamento, ya que Reacciones hematológicas no tratadas a tiempo podrían llegar a complicar el estado del paciente.

El uso del algoritmo de Naranjo demostró que el 67% de las Reacciones Adversas fueron probables, 15% de Posibles, 11% Definitivas y 7% Improbables, estrictamente esta evaluación nos ayuda a identificar las Reacciones que pudiesen ser de mayor interés o de mayor atención médica al momento de establecer cómo tratamiento antineoplásico a Metotrexato

La magnitud de la toxicidad del metotrexato en los profesionales que entren en contacto con él está en función de la cantidad de fármaco manejado y la frecuencia de exposición. Los riesgos se consideran mínimos siempre que se adopten las medidas de protección citadas anteriormente. Sin embargo, son importantes realizar mayores investigaciones ya que posiblemente el futuro próximo del uso de Metotrexato puede hacer todavía más específica y eficaz su indicación, a medida que las investigaciones farmacogenéticas permitan identificar a aquellos pacientes con mayor posibilidad de respuesta y menor riesgo de efectos adversos

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Secretaría de Salud.
- 2 Novoa G, Asbún J, Sevilla ML. Responsabilidad profesional aplicada a la farmacovigilancia: un estudio de caso en México. Acta Bioethica. 2016;22(2):269-80.
- 3 Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol. 2007; 26 (1): 84-7.
4. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Washington DC Organización Panamericana de la Salud; 2011
5. NEYRA, Y. 2001. Detección de reacciones adversas e interacciones medicamentosas a través de un método de Farmacovigilancia. Habana-Cuba., Universidad de Oriente, pp. 56
6. Moreno L. Epidemiología clínica. 3a. ed. México Distrito Federal: McGraw-Hill; 2013.
7. Stewart, Bernard W, and Chris Wild. World Cancer Report 2014. IARC, 2014.
8. SMeO. Prevención y diagnóstico oportuno en cáncer. 2016. Consultado en [https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC\\_GUIA.pdf](https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC_GUIA.pdf)
9. OMS (2004) Sección 8: Antineoplásicos, Inmunosupresores y Fármacos utilizados en los Cuidados Paliativos. Formulario Modelo de la OMS. Pág. 187-188
10. Ficha técnica de metotrexato Wyeth®. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT\\_57416.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57416/FT_57416.pdf)
11. Castro, M, & Narváez, K. (2012) Reacciones adversas medicamentosas por metotrexato intratecal en niños con leucemia linfocítica aguda, consulta externa, sala de hemato-oncología del hospital infantil Manuel de Jesús Rivera. (Tesis de pregrado). UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA. Managua, Nicaragua.
12. Goodman & Gilman. (2007) Capítulo 51 Fármacos Antineoplásicos. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. (11va Ed. Pág. 1335-1339) Mc Graw-Hill

Vo. Bo. de los asesores

M en C Francisco López Naranjo

Asesor interno

Dra. Mireya López Gamboa

Asesora externa