



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA
BIOLÓGICA**

NOMBRE DEL PROYECTO: Incidencia de Sospechas de Reacciones Adversas (SRAM's) dermatológicas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) entremarzo y agosto de 2022

PROYECTO GENÉRICO: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

ETAPA: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

ELABORADO POR:
Daniela Juliet Alvarez Chelius

Matrícula: 2173025960

ASESORES

M. en C. Francisco López Naranjo
Dra. en C. Mireya López Gamboa

LUGAR DE REALIZACIÓN:

Instituto Nacional de Cancerología (INCan) Ubicado en Av. San Fernando No. 22. Col. Sección XVI. Tlalpan. México. CP. 14080
Laboratorio N-109, UIDIS; UAM Xochimilco. Calz. Del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Coyoacán. C.P. 04960

FECHA DE INICIO Y TÉRMINO: 14-Marzo-2022 a 19-Septiembre-2022

CDMX, Octubre, 2022



DIRECTORIO

Dr. Eduardo Abel Peñalosa Castro

Rector General

Dr. José Antonio De los Reyes Heredia

Secretario General

Dr. Fernando De León González

Rector de la Unidad Xochimilco

Dr. Luis Amado Ayala Pérez

Director de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud

C.D.E Patricia Enzaldo de la Cruz

Coordinadora Divisional del Servicio Social

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Dra. Norma Angelica Noguez

Coordinadora de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Antecedentes	2
1.1 Farmacovigilancia	2
1.2 Cáncer.....	4
1.2.1 Tratamientos para el cáncer	4
1.3 Farmacovigilancia en oncología	5
1.4 Reacciones adversas dermatológicas.....	6
1.4.1 Alopecia y cambios en cabello	6
1.4.2 Hiperpigmentación.....	7
1.4.3 Onicopatías.....	8
1.4.4 Síndrome mano-pie.....	8
1.4.5 Xerosis	9
1.4.6 Erupciones y prurito	9
1.4.7 Erupción papulopustular	10
1.4.8 Eritema nudoso	10
1.4.9 Vitíligo.....	10
2. Justificación	11
3. Objetivo general.....	12
4. Objetivos específicos.....	12
5. Metodología	12
6. Resultados	13
7. DISCUSIÓN.....	18
8. CONCLUSIÓN	20
9. REFERENCIAS	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Género de los pacientes	13
Figura 2. Frecuencia de Sospechas de Reacciones Adversas	14
Figura 3. Medicamentos sospechosos	16
Figura 4. Causalidad de las SRAM's	16
Figura 5. Severidad de las SRAM's	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de Sospechas de Reacciones Adversas	14
Tabla 2. Frecuencia de onicopatías	15
Tabla 3. SRAM's con medicamentos sospechosos no antineoplásicos	17

GLOSARIO

Anoniquia: Ausencia parcial o total de una o más uñas.

Coiloniquia: Concavidad transversa y longitudinal con adelgazamiento de uña.

Farmacovigilancia: Actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Máculas: Área plana decolorada que no presenta cambio en textura ni en grosor de la piel.

Medicamento: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Notificación: Acción mediante la cual se hace del conocimiento al Centro Nacional de Farmacovigilancia de una Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, Reacción Adversa a un Medicamento, Evento Adverso, Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en el formato emitido para tal fin.

Onicomadesis: Desprendimiento indoloro del lecho ungueal.

Onicorrexis: Fisuras longitudinales o transversas en las uñas.

Pápulas: Lesión cutánea sólida o quística en la piel de menos de 1 cm.

Paquioniquia: Engrosamiento de las uñas con formación de callosidades dolorosas.

Paroniquia: Engrosamiento de los bordes ungueales y de los pliegues laterales

Pústulas: Llagas pequeñas en la superficie de la piel, llenas de pus e inflamadas.

Pseudoleuconiquia: Color blanco en la superficie de la uña que desaparece con el raspado.

Reacción Adversa a un Medicamento: Respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible.

Severidad: Clasificación de Sospechas de Reacciones Adversas, Reacciones Adversas a Medicamentos, Eventos Adversos o Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización, según la intensidad de la manifestación clínica.

Sospecha de Reacción Adversa a medicamento (SRAM): Cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra después de la administración de uno o más medicamentos.

Ungueal: La placa ungueal es el dorso de los extremos distales de los dedos en manos y pies.

Xantoniquia: Se caracteriza por coloración ungueal amarilla, engrosamiento y crecimiento lento.

Xerosis: Piel seca a causa de pérdida de agua y aceite.

Xerostomía: Sequedad en la boca.

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia, según la NOM-220-SSA1-2016, son las actividades para la detección, evaluación, comprensión y prevención de, entre otros, las sospechas de reacciones adversas. Las sospechas de reacciones adversas a un medicamento (SRAM), son manifestaciones clínicas no deseada que ocurren después de la administración de uno o varios medicamentos.

Debido al constante desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos, así como por el mecanismo de acción de estos mismos, es importante obtener información para actualizar el perfil de seguridad y eficacia de estos medicamentos.

La farmacovigilancia ha contribuido a reconocer los riesgos de cada tratamiento para detectarlos correctamente y con prontitud para poderles dar un tratamiento o cuidado adecuado, ya que estas pueden llegar a comprometer la calidad de vida de ellos pacientes.

Las RAM's dermatológicas son de las más comunes y a pesar de esto, suelen ser despreciadas, poco conocidas y consideradas como no clínicamente importantes. Estas pueden presentarse en diferentes estructuras cutáneas y las más comunes suelen ser alopecia, foliculitis, hiperpigmentación, urticaria, eritemas, dermatitis, hasta necrosis.

1. ANTECEDENTES

1.1 Farmacovigilancia

Según la NOM-220-SSA1-2016, se entiende por farmacovigilancia “a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversa, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas”. Una sospecha de reacción adversa a un medicamento (SRAM), es una manifestación clínica no deseada que ocurre después de la administración de uno o varios medicamentos, mientras que, las reacciones adversas a medicamentos (RAM), son la manifestación clínica que presenta una relación causal y temporal razonablemente atribuible (NOM-220-SSA1-2016).

Durante los estudios clínicos y la investigación de un medicamento, el número de voluntarios y pacientes en los que se expone el medicamento es limitado, además, ya que la seguridad del medicamento depende de diversas variables, entre las que se encuentran la edad, alimentación, patología, medicamentos concomitantes, suplementos utilizados, entre muchos otros, una vez que es puesto en el mercado al alcance de en grandes poblaciones se requieren de programas que ayuden a detectar y monitorizar la seguridad de los medicamentos (López, 2016; Athié, 2015).

En un estudio citado en López (2016), se documentó que de 4,555 hospitalizaciones el 9.1% eran eventos adversos, en el 26% de estos casos el efecto adverso contribuyó a la muerte, además 74% de los casos se calificaron como prevenibles, por esto es de suma importancia la recopilación de información de eventos y reacciones adversas se mantienen actualizados los datos sobre seguridad y eficacia de los medicamentos, actividad prioritaria en la salud, especialmente en la oncología.

Según la NOM-220-SSA1-2016, los casos se pueden clasificar según su gravedad en:

Grave (seria): Manifestaciones clínicas que provocan la muerte del paciente, pone en peligro la vida, hacen necesario hospitalizar o prolongan la estancia hospitalaria, causan invalidez o incapacidad permanente o significativa, provocan alteraciones o malformaciones en el recién nacido o son medicamente importantes.

No graves: Aquellos que no cumplen con los criterios de gravedad especificados anteriormente.

Las SRAM's, RAM, EA, ESAVI también se pueden clasificar según la intensidad de su manifestación clínica o severidad (NOM-220-SSA1-2016):

Leves: Signos y síntomas fácilmente tolerados.

Moderadas: Interfieren con las actividades habituales sin amenazar la vida del paciente, requieren tratamiento farmacológico.

Severas: Interfieren con actividades habituales, requieren tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Según la valoración de la causalidad probabilística, las reacciones se pueden clasificar en NOM-220-SSA1-2016):

Cierta: Se manifiesta con secuencia temporal plausible en relación con la administración del fármaco, no puede ser explicado por la enfermedad u otros fármacos.

Probable: Además de las consideraciones anteriores, al retirar el fármaco se presenta una respuesta razonable.

Posible: La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable: Puede ser explicado por la enfermedad concurrente o por otros fármacos o sustancias.

Condicional / No clasificada: Una reacción de la que es imprescindible obtener más información para hacer una evaluación apropiada.

No evaluable / Inclasificable: La reacción no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser verificada o completada en sus datos.

1.2 Cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades que se originan a partir de células “anormales” que escapan de los controles de replicación y diferenciación. Estas células se multiplican de manera autónoma, sin control e irregularmente. Pueden llegar a invadir órganos y tejidos a distancia (De la Garza y Juárez, 2014).

En México, en el 2020 según el INEGI (2022), se registraron 1,086,743 defunciones por cáncer. La tasa de defunciones por cáncer ha aumentado en la última década, pasando de 6.18 defunciones por cada 10,000 personas en 2010 a 7.17 en 2020. Aunque la causa de muerte de tumores malignos varía según el grupo de edad y el género, algunos de los tumores malignos que más tasa de defunciones tuvieron fueron tumor maligno de mama, de colon, recto y ano, de estómago, de útero, de ovario, de próstata, de hígado, leucemia, entre otros (INEGI, 2022).

1.2.1 Tratamientos para el cáncer

Los tratamientos contra el cáncer pueden ser locales, como la cirugía y radioterapia, o sistémicos los cuales pueden ser terapias dirigidas, hormonoterapia (como Fulvestrant) y quimioterapia. El principal objetivo de los tratamientos sistémicos es eliminar o reducir la enfermedad y pueden ser utilizados antes de los tratamientos locales para facilitarlos (De la Garza y Juárez, 2014).

La terapia con agentes quimioterapéuticos consiste en la administración de uno o varios citotóxicos antineoplásicos, pueden ser administrados por vía intravenosa, intramuscular u oral. Estos agentes se pueden dividir en (De la Garza y Juárez, 2014; Sociedad Americana contra el Cáncer, 2019):

- Alquilantes: Se unen al ADN modificando su función, inhibiendo su replicación o reparación y provocando la muerte celular. Algunos ejemplos son Cliclofosfamida, Carboplatino, Cisplatino, Ifosfamida, Oxaliplatino, etc.

- Antimetabolitos: Impiden la síntesis de ADN actuando como falsos sustratos de enzimas, como el Metrotexato, Capecitabina, Gemcitabina, Fluorouracilo, etc.
- Agentes antitubulares: Alteran la función tubular, inhibiendo la polimerización o despolimerización. Se dividen en alcaloides de la vinca (Vincristina), taxanos (Paclitaxel, Docetaxel) y Eptilonas.
- Inhibidores de topoisomerasa: Enzimas que desempaquetan el ADN y lo hacen disponible para su transcripción. Como Irinotecan, antraciclinas (como Doxorubicina) y Etopósido.
- Antibióticos antitumorales: Su efecto antitumoral se da a través de la generación de radicales libres e intercalación en el ADN, algunos ejemplos son las antraciclinas y bleomicina.

1.3 Farmacovigilancia en oncología

Debido a que en el área oncológica hay constante investigación y desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos y medicamentos biotecnológicos novedosos, así como por el mecanismo de acción de estos mismos, es importante obtener información para actualizar el perfil de seguridad y eficacia de estos medicamentos. Además, en oncología muchas veces las RAM's suelen ser consideradas "normales", "esperadas", "inevitables" o también pueden ser confundidas con los propios síntomas de la enfermedad, por lo que no siempre son notificadas correctamente, sin embargo, es importante la notificación de estas para, entre otras razones, definir una relación riesgo-beneficio (Athié, 2015; Baldo *et al*, 2018).

A pesar de que las RAM son inevitables, la farmacovigilancia ha contribuido a reconocer los riesgos de cada tratamiento para detectarlos correctamente y con prontitud para poderles dar un tratamiento o cuidado adecuado. Las RAM pueden comprometer la calidad de vida de los pacientes e incluso, llegar a necesitar el cambio o suspensión del tratamiento (Baldo *et al*, 2018).

Las RAM's varían dependiendo el tratamiento, por ejemplo, en quimioterapia convencional las RAM's son poco específicas y causan principalmente síntomas gastrointestinales como náuseas y vómito, depresión de la médula ósea y recuentos

sanguíneos alterados, síntomas neurológicos, mucositis, entre otros (Athié, 2015; Baldo *et al*, 2018).

Las RAM's debido a los agentes anticancerígenos pueden ser explicadas por el ataque a las células de rápida división, sin embargo, por la falta de selectividad es común que se observen mayores reacciones en sistemas compuestos por órganos con población dominante de células proliferativas, entre ellas la médula ósea, el folículo piloso y las mucosas (Deutsch *et al*, 2020).

1.4 Reacciones adversas dermatológicas

Las RAM's dermatológicas son de las más comunes y a pesar de esto, suelen ser despreciadas y poco conocidas, ya que hay reacciones sistémicas consideradas "más graves", sin embargo, estas intervienen en la calidad de vida del paciente y en muchos casos en la imagen corporal, por lo que puede interrumpirse el tratamiento o requerir disminuir la dosis. Las RAM's dermatológicas pueden presentarse en diferentes estructuras cutáneas como los queratinocitos, folículos pilosos, glándulas ecrinas, melanocitos, tejido celular subcutáneo, uñas y mucosas. Además, tienen diversas manifestaciones en cada estructura e intensidades, que van desde la alopecia, foliculitis, hiperpigmentación, urticaria, eritemas, dermatitis, hasta necrosis, algunas de las reacciones dermatológicas más comunes se describen a continuación (Fuente, Leal y Ribera, 2009).

1.4.1 Alopecia y cambios en cabello

Los medicamentos utilizados en quimioterapia se dirigen a células de rápida división, es por esto por lo que se ven afectados tejidos y células que tienen rápida proliferación, este es el caso de las células presentes en el folículo piloso. Los cambios en el cabello debido a quimioterapia pueden ir desde cabello delgado y débil hasta la pérdida completa del cabello, siendo esta última una de las reacciones adversas más comunes con un 65% de incidencia (Alley *et al*, 2002; Kaul *et al*, 2019).

Aunque según Kaul *et al* (2019), en el 42% de ellos pacientes la alopecia puede llegar a continuar durante 3 años posteriores a la finalización del tratamiento,

generalmente es reversible y una vez que terminan los tratamientos el cabello vuelve a crecer un posible cambio en textura y color. Esta reacción no es grave, pero si suele ser psicológicamente complicada e incluso puede llegar a provocar un rechazo a la quimioterapia (Alley *et al*, 2002).

Según Alley *et al* (2002) y Fuente *et al* (2009) los medicamentos más comunes que producen alopecia son ciclofosfamida, daunorrubicina, docetaxel, doxorubicina, idarrubicina, ifosfamida, paclitaxel, 5-fluorouracilo, bleomicina, metrotexato, entre otros.

Los folículos pilosos del cuero cabelludo suelen ser los más afectados, sin embargo, también se pueden presentar crecimiento lento en cejas, pestañas, axilas y vello púbico. La tricomelia es una afección en las pestañas, la cual ocurre algunos meses después de comenzar con el tratamiento y se caracteriza por el rápido crecimiento, aumento de grosor, y rizado hacia adentro, lo cual puede provocar infecciones como conjuntivitis (Alley *et al*, 2002; Kaul *et al*, 2019).

1.4.2 Hiperpigmentación

Es una de las reacciones más comunes. El oscurecimiento se debe a un aumento de melanina en la capa basal, es decir los melanocitos aumentan la secreción de melanina, y puede ocurrir en el sitio de infusión, en toda la piel, en mucosas, uñas y dientes. Esta es una reacción que suele persistir aun terminado el tratamiento quimioterapéutico (Alley *et al*, 2002).

La bleomicina es uno de los medicamentos más comunes que produce hiperpigmentación, según Sanborn y Sauer (2008), aproximadamente 20% de los pacientes tratados con bleomicina sufren hiperpigmentación, se cree que se debe a que en la piel no hay enzimas inactivadoras de bleomicina, lo que hace que se acumule y llegue a una concentración elevada en la piel, produciendo hiperpigmentación. El 5-fluoracilo induce hiperpigmentación en las venas en las que se infunde este medicamento (Sanborn y Sauer, 2008).

Algunos otros medicamentos quimioterapéuticos que producen más comúnmente hiperpigmentación son busulfán, carmustina, capecitabina, ciclofosfamida,

daunorrubicina, doxorrubicina, hidroxourea, ifosfamida, metrotexato y tiotepa (Alley *et al*, 2002).

1.4.3 Onicopatías

Según Heidary *et al* (2008), los cambios en las uñas se presentan en el 10% a 15% de los pacientes, estos síntomas suelen comenzar entre 1 y 2 meses después de iniciado el tratamiento, aunque esto cambia dependiendo el medicamento sospechoso. Los cambios en las uñas pueden ir desde onicólisis, paroniquia, lesiones similares a granulomas, cambios en la pigmentación y textura. Estos cambios son provocados por la toxicidad directa en el epitelio ungueal se puede presentar a través de diversos mecanismos, entre ellos la interrupción en la mitosis que puede explicar las líneas de Beau o leuconiquia transversal, la estimulación de melanocitos y acumulación de medicamentos en la lámina ungueal provoca decoloración, la disminución de unión en los queratinocitos provoca retención de células debajo de la lámina ungueal produciendo inflamación y onicólisis que es la separación de la superficie de la uña (Kaul *et al*, 2019; Sarnborn y Sauer, 2008; Deutsch *et al*, 2020).

Los medicamentos más comúnmente relacionados con la onicólisis son la capecitabina, etopósido y mitoxantrona, los medicamentos que provocan más comúnmente líneas de Beau es el 5-fluoracilo y la bleomicina; medicamentos como los taxanos, retinoides y la capecitabina son relacionados con la paroniquia (Kaul *et al*, 2019).

1.4.4 Síndrome mano-pie

La eritrodisestesia palmo-plantar, eritema acral, reacción de Burgdorf o mejor conocido como síndrome mano-pie, suele comenzar en los dos primeros ciclos de la terapia como dolor y hormigueo, seguido de eritema simétrico en las palmas y plantas, pueden también aparecer vesículas, ampollas y escamas. El grado 3 de este síndrome requiere la interrupción del tratamiento o la reducción de dosis (Deutsch *et al*, 2020).

Algunos medicamentos que suelen provocar esta reacción son el fluorouracilo, capecitabina (según Alley *et al*, 2002 el 57% de los pacientes tratados con capecitabina presentan síndrome mano-pie), doxorubicina, fluoropirimidina, bleomicina, metrotexato y citarabina. Sin embargo, se ha observado que la incidencia de estos síntomas depende de la dosis, forma o tiempo de administración y presentación del fármaco, por ejemplo, la doxorubicina liposomal tiene un 50% de incidencia de síndrome mano-pie. El tratamiento para estos síntomas puede ser cremas a base de urea, medicamentos sistémicos como piridoxina, dexametasona y celecoxib (Alley *et al*, 2002; Kaul *et al*, 2019).

1.4.5 Xerosis

La piel seca es más común en pacientes en tratamiento con inhibidores de EGFR (12-35%), esta xerosis se caracteriza por escamas grasosas o descamación y sequedad. Esto se debe a que estos medicamentos provocan la inhibición del crecimiento de queratinocitos. La xerosis suele presentarse en los primeros 3 meses del tratamiento, siendo más común en las extremidades, sin embargo, también puede presentarse en la zona vaginal, irritación ocular, así como blefaritis. El tratamiento para la xerosis suele ser algún emoliente y jabones (Heudary, 2008; Kaul, 2019; Deutsch *et al*, 2020).

1.4.6 Erupciones y prurito

El prurito es la segunda reacción adversa dermatológica más común, según lo citado en Fischer *et al* (2013), es un “trastorno caracterizado por una intensa sensación de comezón”. Según un estudio citado por Wu y Lacouture (2018) el 36% de los pacientes sobrevivientes de cáncer sufrieron alguna experiencia con prurito y de estos en el 44% tuvo un impacto negativo en su calidad de vida. Generalmente el prurito se encuentra asociado a otras reacciones como xerosis y erupción papulopustular.

La erupción cutánea o rash, suele ser de gravedad leve a moderada y solo requiere tratamiento en un tercio de los pacientes, además suele desaparecer al terminar el tratamiento, sin embargo, si puede llegar a afectar la calidad de vida del paciente o

necesitar la disminución de dosis o cambiar el tratamiento, además puede dejar vulnerable la piel a alguna infección (Fischer *et al*, 2013).

1.4.7 Erupción papulopustular

La erupción papulopustular aparece en hasta el 91% de pacientes tratados con EGFR como Erlotinib, Afatinib, Gefitinib, entre otros. También es llamada “reacción acneiforme” sin embargo, es diferente al acné. La erupción papulopustular es dependiente de la dosis y se caracteriza por pápulas foliculocéntricas que evolucionan a pústulas, generalmente en cabeza, cuello, espalda y tórax. Suele aparecer una semana después de iniciar el tratamiento (Deutsch *et al*, 2020).

En algunas ocasiones esta reacción puede llegar a provocar sangrado e incluso infecciones, sin embargo, la mayoría de ellos casos son leves y se tratan con esteroides tópicos, antibióticos o retinoides (Deutsch *et al*, 2020).

1.4.8 Eritema nudoso

Los nódulos eritematosos consisten en nódulos simétricos, dolorosos, eritematosos, calientes y placas elevadas, generalmente se localizan en extremidades inferiores, especialmente en espinillas, tobillos y rodillas. Suelen ser de entre 1 y 5 cm y estar distribuidos bilateralmente. Esta reacción, al igual que otros efectos adversos relacionados con el sistema inmunológico, comunes en los tratamientos con anticuerpos monoclonales como ipilimumab, nivolumab, entre otros (Pach *et al*, 2021; Requena y Requena, 2002).

1.4.9 Vitíligo

El vitíligo es una enfermedad autoinmune caracterizado por máculas despigmentadas debido a la pérdida de melanocitos, es común y 25% de los pacientes que toman Nivolumab presentar despigmentación similar al vitíligo. Los inhibidores de puntos de control inmunitario, como Nivolumab, inducen reacciones adversas de origen inmunológico. Generalmente se presenta en pacientes con melanoma, sin embargo, se han informado casos en neoplasias malignas no melanoma como leucemia mieloide, adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de células renales (Yin *et al*, 2017; Takeshi *et al*, 2017; Billon *et al*, 2019).

Algunos otros medicamentos que pueden inducir vitíligo son la inmunoterapia basada en interleucina 2, anticuerpos anti-PD-1, anticuerpos antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos e inhibidores de factor de necrosis tumoral. El vitíligo se ha asociado a la supervivencia, ya que los pacientes con vitíligo presentaron de 2 a 4 veces menos de riesgo de progresión y muerte (Billon *et al* 2019; Takeshi *et al*, 2017).

2. JUSTIFICACIÓN

La farmacovigilancia, se refiere a aquellas actividades relacionadas con la notificación, detección y prevención de eventos adversos, reacciones adversas y sospechas de reacciones adversas relacionadas con la administración y uso de medicamentos y vacunas. Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es una manifestación clínica no deseada, con relación causal razonablemente atribuible a un medicamento (NOM-220, 2017).

En el caso de los medicamentos utilizados en terapias oncológicas es muy común que existan RAM's debido a que son medicamentos que pueden dañar células sanas, las más comunes asociadas a agentes quimioterapéuticos son las que afectan el tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, mucositis, sequedad bucal, desnutrición, diarrea), el sistema respiratorio (insuficiencia cardíaca, miocarditis), el sistema nervioso (neuropatía), el sistema renal (falla renal, nefrotoxicidad) y las hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia) (Ahumada, 2013).

Sin embargo, también hay RAM's dermatológicas, una de las más comunes la alopecia, la cual se presenta en el 80% de los pacientes, también pueden presentarse alteraciones en la piel que pueden ir desde rash, hiperpigmentación, prurito, síndrome mano-pie, hipersensibilidad, extravasación y llegar hasta necrosis (Ahumada, 2013).

La piel, mucosas, cabello y uñas son sitios comunes en los que se presentan RAM's, ya que estos tejidos tienen una proliferación rápida. Las RAM's en la piel, rara vez tiene efectos significativos o graves, sin embargo, si pueden llegar a provocar discapacidad o incluso la muerte del paciente, además, pueden requerir la

interrupción del tratamiento o la disminución de dosis, ya que algunas de las RAM's son dosis dependientes. Algunas RAM's dermatológicas pueden causar malestares mentales considerables por el aspecto, lo que podría llevar al deterioro de la vida del paciente o al incumplimiento del tratamiento (Alley, Green y Schuchter, 2002; Ceglie et al, 2022; Dubey et al, 2006).

Por esto es de gran importancia poder identificar y analizar la incidencia de las RAM's dermatológicas, que puedan provocar algún malestar físico o psicológico, discapacidad o incluso la muerte de los pacientes tratados con terapias oncológicas, para poder minimizar los riesgos de estas y mejorar su manejo.

3. OBJETIVO GENERAL

- Identificar la incidencia de sospechas de reacciones adversas (SRAM's) dermatológicas en el Instituto Nacional de Cancerología entre marzo y agosto del 2022

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los fármacos más frecuentemente involucrados en SRAM's dermatológicas
- Identificar las SRAM's dermatológicas más frecuentes en el INCan entre marzo y agosto del 2022
- Comparar la incidencia de SRAM's dermatológicas presentadas en el INCan con la literatura

5. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología, en el que diariamente de los meses de marzo a agosto, se acudió al consultorio de Dermatología para recolectar las SRAM's. De acuerdo con lo establecido en la NOM-220-SSA1-2016 estas se reportaron en un formato interno y posteriormente se realizó el reporte en la plataforma PPROVigi la cual automáticamente clasifica los casos según su gravedad, severidad y causalidad, para posteriormente enviarse a COFEPRIS.

Durante las actividades diarias también se utilizó el expediente clínico de la institución para obtener más información necesaria para el análisis de los casos, como el medicamento sospechoso, reacción adversa, comorbilidades, tratamiento y seguimiento, entre otros.

También se realizó una investigación bibliográfica con el fin de conocer los conceptos fundamentales de las reacciones adversas dermatológicas y poder realizar una comparación entre lo obtenido en este estudio y la literatura.

6. RESULTADOS

De marzo a agosto de 2022 en el consultorio de dermatología del INCan se recabaron 56 SRAM's, de las cuales 51 fueron asociadas a medicamentos antineoplásicos, estas fueron las que se utilizaron para el análisis de este trabajo. De este total de 51 casos, algunos presentaron más de una reacción por lo que se obtuvieron un total de 106 reacciones.

De los 51 casos, como se muestra en la Figura 1, 76% fueron presentados por pacientes femeninas (39 casos), mientras que el 31% de SRAM's fueron presentadas por pacientes masculinos (12 casos).

Género de los pacientes

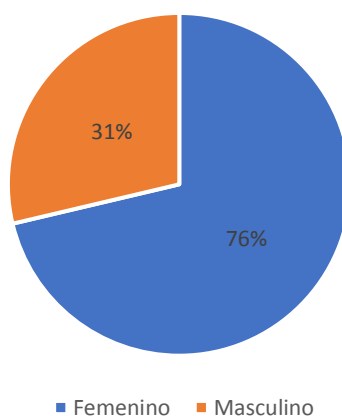


Figura 1. Género de los pacientes

Como se observa en la figura 2 y en la tabla 1, la SRAM más común fueron las onicopatías, dentro de las cuales se encuentran en orden de más a menos común melanoniquia, paroniquia, onicólisis, onicomadesis, coilonquia, anoniquia, líneas de

Beau, Hiperqueratosis, onicorrexis, paquioniquia, pseudoleuconiquia, onicodistrofia y xantonquia, la frecuencia de estas onicopatias se puede observar en la tabla 2.

Tabla 1. Frecuencia de Sospechas de Reacciones Adversas

SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA	NÚMERO DE CASOS
Onicopatias	31
Síndrome mano-pie	21
Adermatoglifia	13
Alopecia	9
Dermatitis acneiforme	7
Xerosis	5
Reacción papulopustular	3
Tricomegalia	3
Vitiligo	2
Hipopigmentación	2
Hiperpigmentación	1
Otras dermatosis	9
TOTAL	106



Figura 2. Frecuencia de Sospechas de Reacciones Adversas

Tabla 2. Frecuencia de onicopatías

ONICOPATÍA	NÚMERO DE CASOS
Melanoniquia	5
Paroniquia	5
Onicólisis	4
Onicomadesis	3
Anoniquia	3
Coiloniquia	3
Líneas de beau	2
Onicorrexis	1
Paquioniquia	1
Pseudoleuconiquia	1
Hiperqueratosis	1
Xantoniquia	1
Onicodistrofia	1
Total	26

Como se observa en la tabla 1, la segunda SRAM más común fue el Síndrome mano-pie con 21 casos, seguido de la adermatoglifía con 13 casos, alopecia 9 casos, otras dermatitis (como eritema nodoso, dermatosis en cuero cabelludo, foliculitis, eritema, edema, prurito y urticaria pigmentosa), dermatitis acneiforme con 7 casos, xerosis con 5 casos incluido un caso de queilitis, 3 de reacciones papulopustulosas, 3 casos de tricomeglia, 2 de vitíligo, 2 de hipopigmentación y 1 caso de hiperpigmentación.

En la mayoría de los casos, las SRAM's fueron causadas por más de un medicamento sospechoso, por lo que en total en los 51 casos se tuvieron 74 medicamentos sospechosos, los cuales estuvieron repartidos entre 27 medicamentos diferentes, el más común fue Capecitabina siendo el medicamento sospechoso en 17 casos. Como se observa en la Figura 3, el siguiente medicamento sospechoso más común fue Paclitaxel, seguido de Ácido Folínico, Fluorouracilo, Afatinib, Oxaliplatino, Carboplatino, Panitumumab, Docetaxel, Trastuzumab, etc.

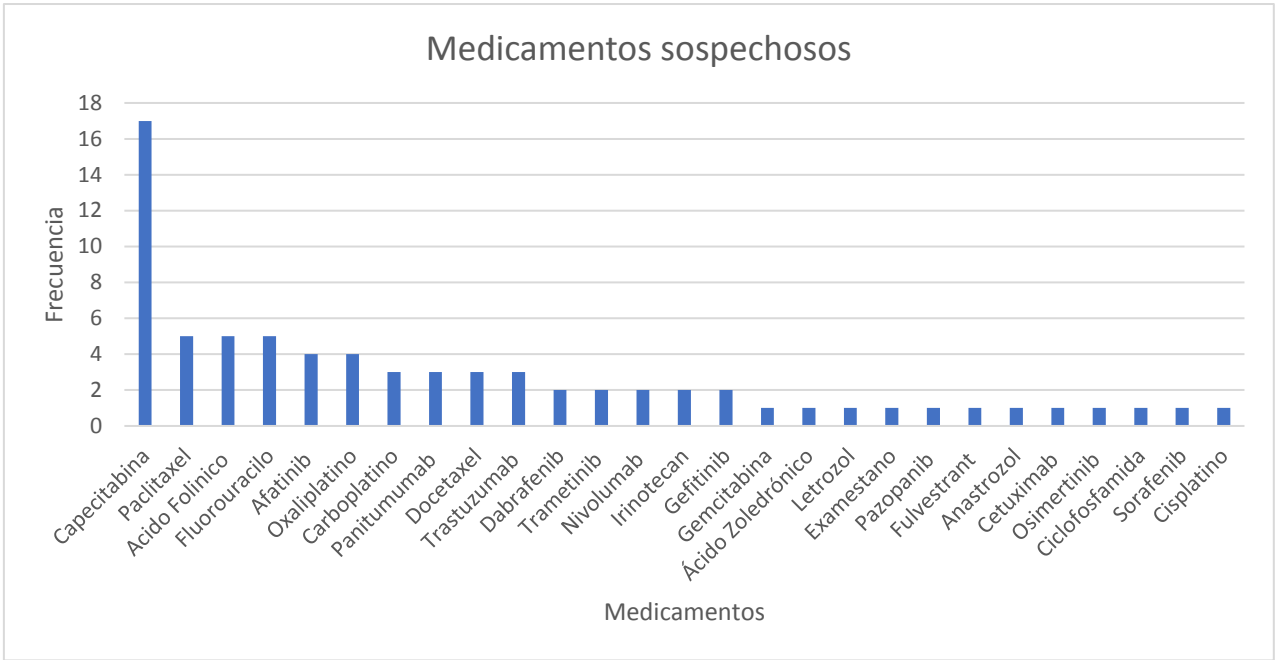


Figura 3. Medicamentos sospechosos

Como se observa en la Figura 4, según la relación de causalidad, de las 106 SRAM's reportadas, 103 fueron probables y 3 fueron posibles.

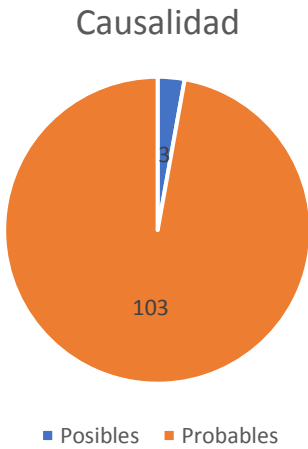


Figura 4. Causalidad de las SRAM's

De las 106 SRAM's reportadas, como se observa en la Figura 5, el 89% fueron leves, 9% moderadas y 2% fueron severas; además, los 51 casos reportados fueron No Graves.

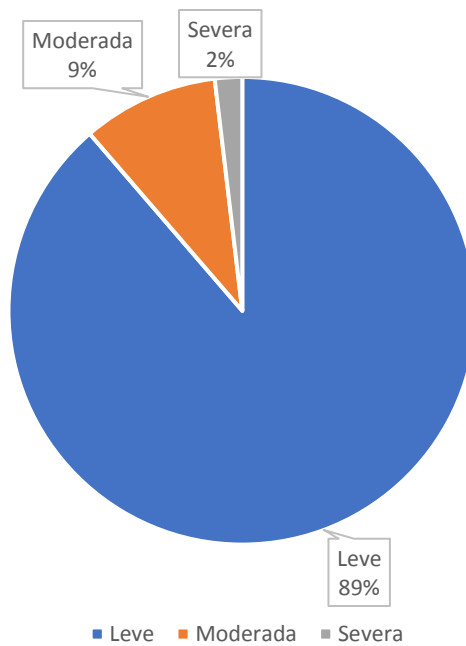


Figura 5. Severidad de las SRAM's

Cabe resaltar que 13 de los 26 casos de onicopatias, 14 de los 21 casos de Síndrome mano-pie y 10 de los 13 de adermatoglifia fueron en pacientes que se encontraban en tratamiento con Capecitabina.

El resumen de los 5 de SRAM's dermatológicas causadas por otros medicamentos que no eran tratamiento para el cáncer se encuentra en la Tabla 3.

Tabla 3. SRAM's con medicamentos sospechosos no antineoplásicos

	Medicamento(s) sospechoso(s)	Reacción	Gravedad	Severidad	Causalidad
1	Benzocaina	Verrugas	No grave	Leve	Probable
	Ácido Salicilico/Ácido Láctico				
2	Buprenorfina	Eritema	No grave	Leve	Probable
	Gabapentina	Prurito		Leve	
3	Betametasona	Dermatosis	No grave	Leve	Probable
4	Aciclovir	Síndrome de Dress	Inalificable	Severa	Probable
	Medroxiprogesterona				
	Meropenem				
	Omeprazol				
	Paracetamol				
	Trimetoprima Sulfametoxazol				
Voriconazol					

5	Aciclovir	Rash maculo- papular	No grave	Moderada	Probable
	Alopurinol				
	Ceftriaxona				
	Enoxaparina				
	Fosfato de potasio				
	Furosemida				
	Lactulosa				
	Meropenem				
	Metoclopramida				
	Omeprazol				
	Ondansetron				
	Paracetamol				
	Voriconazol				

7. DISCUSIÓN

De los casos de SRAM's dermatológicas recolectadas en el INCAN entre marzo y agosto del 2022, las más comunes fueron las onicopatías, en segundo lugar, el síndrome mano-pie y en tercer lugar adermatoglifia, el medicamento sospechoso más común fue la Capecitabina (Figura 2 y 3).

Por un lado, el síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar, es un efecto secundario común tras la administración prolongada de 5-fluorouracilo y de Capecitabina. Capecitabina es un profármaco del fluorouracilo el cual se administra oralmente como tratamiento de primera línea en diversos tipos de cáncer, especialmente de colón y mama. Según Xie *et al* (2022), el síndrome mano-pie ocurre en el 50% de los pacientes tratados con Capecitabina y hasta el 17% de los casos llegan a ser reacciones graves. El síndrome mano-pie puede comenzar con solo hormigueos y eritema, sin embargo, el progreso de este síndrome puede llegar a causar ampollas, sangrado, edema e hiperqueratosis que suelen ser sumamente dolorosas y afectar las actividades diarias de los pacientes (Xie *et al*, 2022; García, Ocampo y González, 2019).

La etiología del síndrome mano-pie es desconocida, según Reyes *et al* (2010), se ha sugerido que tras la administración de Capecitabina, los niveles de la enzima que metaboliza este fármaco (timidin-fosforilasa) se incrementan en los

queratinocitos de las plantas y palmas, otra teoría mencionada es que el fármaco se excreta en el sudor, a través de las glándulas ecrinas que se encuentran en las palmas y plantas. Además, según Xie *et al* (2022), se cree que el síndrome manopie está relacionado con la destrucción de capilares profundos de las palmas y plantas que causan reacciones inflamatorias y sobreexpresión de ciclooxigenasa-2.

Por otro lado, las onicopatías son anormalidades en las uñas, estas son una reacción adversa común en quimioterapia sistémica, estas se deben a mecanismos de toxicidad directa y por la interrupción de actividad mitótica de la matriz ungueal. Entre las onicopatías o reacciones adversas ungueales asociadas a la administración de Capecitabina se encuentran Líneas de Beau, Onicólisis, Onicomadesis, Engrosamiento o adelgazamiento ungueal, Melanoniquia, Paroniquia, Leuconiquia, Onicocriptosis, entre otras (Rimoldi *et al*, 2021).

Según Rimoldi *et al* (2021), la prevalencia de las onicopatías en pacientes en los que se administra Capecitabina como monoterapia se desconoce, debido a que estas reacciones se subestiman y por lo tanto existen pocos informes relacionados a onicopatías y Capecitabina.

Otra reacción común dentro de este estudio fue la adermatoglifia o pérdida de huella digital, la cual en 10 de los 13 casos reportados fue causada por Capecitabina, según Van Door *et al* (2017), esta es una reacción adversa frecuente en el tratamiento con Capecitabina, esta suele ser reversible una vez que el tratamiento se interrumpe y aunque no tiene importancia clínica, si puede llegar a causar dificultades en las actividades diarias, como en la identificación en dispositivos digitales o en trámites.

Al ser Capecitabina un fármaco que se administra por vía oral, los pacientes al ver los efectos dermatológicos que les puede causar pueden llegar a interrumpir el tratamiento, por lo que es fundamental que los pacientes comprendan la importancia de cumplir con el tratamiento (Wasif, 2010).

8. CONCLUSIÓN

Entre marzo y agosto de 2022 en el consultorio de dermatología del INCa, se identificaron 56 SRAM's de las cuales, 51 tenían como medicamentos sospechosos fármacos antineoplásicos. Las reacciones más comunes fueron las onicopatías, síndrome mano-pie y adermatoglifia, de las cuales, el principal medicamento sospechosos fue la Capecitabina.

Las reacciones adversas dermatológicas suelen ser subestimadas debido a que la mayoría de ellas no representan una importancia clínica o porque no llegan a ser graves, sin embargo, si representan una afectación en la calidad de vida del paciente, en sus actividades diarias y en la autoestima. Es por ello que la detección y el correcto manejo de estas reacciones dermatológicas es muy importante y no debe de ser olvidado en el tratamiento global de un paciente oncológico, ya que las RAM's dermatológicas pueden llegar a ser la causa de la interrupción del tratamiento, disminución de dosis, retraso del tratamiento, etc.

9. REFERENCIAS

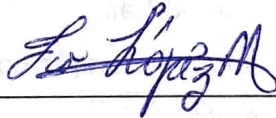
- Ahumada, M. (2013). Tema 11.4: Reacciones Adversas a Quimioterapia, Bases de la Medicina Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. http://www.basesmedicina.cl/oncologia/114_reacciones_adversas/11_4_reacciones.pdf
- Alley, E., Green, R. y Schuchter, L. (2002). Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Current opinion in Oncology* (14), pp: 212-216.
- Athié, J. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14, pp: 71-74.
- Baldo, P., Fornasier, J., Ciolfi, L., Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40, pp: 832-841.
- Billon, E., Walz, J., Brunelle, S., Thomassin, J., Salem, N., Guerin, M., Vicier, C., Dermeche, S., Albiges, L., Tantot, F., Nenan, S., Pignot, G. y Gravis, G. (2019). Vitiligo Adverse Event Observed in a Patient With Durable Complete Response After Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology*.
- Ceglio, W., Mattos, M., Ferreira, M., Miyashiro, D., Cury-Martins, J. y Sanches, J. (2022). Cutaneous adverse events to systemic antineoplastic therapies: a retrospective study in a public oncologic hospital. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 97, pp: 14-21.
- De la Garza, J. y Juárez, P. (2014). *El Cáncer*. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Deutsch, A., Leboeuf, N., Lacouture, M. y McLellan, B. (2020). Dermatologic Adverse Events of Systemic Anticancer Therapies: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, pp: 485-500.
- Dubey, A., Prabhu, S., Shankar, P., Subish, P., Prabhu, M y Misrha, P. (2006). Dermatological adverse drug reactions due to systemic medications - a

- review of literatura. Journal of Pakistan Association of Dermatologists, 16, pp: 28-38.
- Fischer, A., Rosen, A., Ensslin, C., Wu, S. y Lacouture, M. (2013). Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatologic Therapy*, 26 (2), pp. 135-148.
- Fuente, M., Leal, L. y Ribera, M. (2009). Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cancer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel*, 24, pp: 368-379.
- García, J., Ocampo, J. y González, R. (2019). Lesiones eruptivas palmoplantares inducidas por capecitabina: Informe de un caso evaluado con dermatoscopia. *Cirugía y cirujanos* (87), pp. 38-42.
- Heidary, N., Naik, H. y Burgin, S. (2008). Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *Continuing Medical Education, American Academy of Dermatology, Inc.* pp: 545-570
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2022). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero), datos nacionales. Comunicado de prensa Núm. 74/22. Recuperado de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2022/EAP_CANCER22.pdf
- Kaul, S., Kaffenberger, B., Choi, J. y Kwatra, S. (2019). Cutaneous Adverse Reactions of Anticancer Agents. *Dermatologic Clinics*, 37, pp: 555-568.
- López, M. (2016). Capítulo 110: Farmacovigilancia. En Herrera-Gómez, A., Ñamendys-Silva, S. y Meneses-García, A. *Manual de Oncología* (6e). McGraw Hill.
- Pach, M., Moody, K., Ring, N., Panse, G., Zhang, M., Deverapalli, S. y Leventhal, J. (2021). Erythema nodosum-like panniculitis associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Two cases reporting a rare cutaneous adverse event. *JAAD Case Reports*, 13, pp. 118-120.


- Requena, L. y Requena, C. (2002). Erythema nodosum. *Dermatology Online Journal*, 8, <https://escholarship.org/uc/item/4829t6rn>
- Reyes, V., Marín, E., Garay, I. y Ruiz, A. (2010). Síndrome mano-pie por capecitabina: a propósito de un caso clínico. *Revista Chilena Dermatológica*, 26(3), pp. 309-317.
- Rimoldi, M., Di Corpo, M., Gubiani, M., Boldrini, M. y Pinardi B. (2021). Onycopathy secondary to capecitabine and taxane. *Dermatologia Revista Mexicana*, 65(3), pp. 440-443.
- Sanborn, R., y Sauer, D. (2008). Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatologic Clinics*, Elsevier Saunders, pp. 103-119.
- Secretaria de Salud. (2017). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación* 19 de julio 2017.
- Sociedad Americana contra el Cáncer (2019). Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
- Takeshi, U., Hosono, Y., Ishijima, M., Kanazu, M., Akazawa, Y., Yano, Y., Mori, M., Yamaguchi, T. y Yokota, S. (2017). Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma with nivolumab: A case report. *Lung Cancer*, 109, pp. 42-44.
- Van Doorn, L., Veelenturf, S., Binkhorst, L., Bins, S. y Mathjssen, R. (2017). Capecitabine and the Risk of Fingerprint Loss. *JAMA Oncology*, 3(1), pp. 122-123.
- Wasid, M. (2010). Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert opinión on drug safety*, 10(2), pp. 159-169.

- Wu, J. y Lacouture, M. (2018). Pruritus Associated with Targeted Anticancer Therapies and Their Management. *Dermatologic Clinics*, 36(3), pp. 315-324.
- Xie, Y., Wang, Q., Hu, T., Chen, R., Wang, J., Chang, H., Peng, X., Cheng, J. (2022). Effect of a Novel Soaking Solution Used in Patients With Hand-Foot Syndrome as a Result of Capecitabine Treatment: A Randomized and Self-Controlled Trial. *Clinical Breast Cancer* 2(22), pp. e685-e690.
- Yin, E., Totonchy, M., Leventhal, J. (2017). Nivolumab-associated vitiligo-like depigmentation in a patient with acute myeloid leukemia: A novel finding. *JAAD Case Reports*, 3, pp. 90-92.

Vo. Bo. de los asesores



M. en C. Francisco López Naranjo
Asesor interno



Dra. en C. Mireya López Gamboa
Asesora externa



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

División de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

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

Etapa: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Incidencia de Sospechas de Reacciones Adversas (SRAM's)
dermatológicas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) entre
marzo y agosto de 2022

ELABORADO POR:

DANIELA JULIET ALVAREZ CHELIUS

Matricula: 2173025960

Dirección: Col. Geovillas de Santa Bárbara, Calle Tasajo #1322 Mza. 4 Lt. 137
C.P. 56535, Ixtapaluca Estado de México

Correo: danielajulietalvarez@gmail.com

Celular: 5562145329

Fecha de inicio: 14 de marzo de 2022

Fecha de termino: 19 de septiembre de 2022

Lugar de realización: Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

ASESORES

M. en C. Francisco López Naranjo

ASESOR INTERNO

Dra. en C. Mireya López Gamboa

ASESOR EXTERNO

CDMX Octubre 2022

INTRODUCCIÓN

Las sospechas de reacciones adversas a un medicamento (SRAM's) dermatológicas son de las más comunes y a pesar de esto, suelen ser despreciadas, poco conocidas y consideradas como no clínicamente importantes. En los agentes quimioterapéuticos, debido a sus mecanismos de acción es de vital importancia detectar, evaluar, comprender y prevenir las reacciones adversas para actualizar el perfil de seguridad y eficacia de estos medicamentos.

Algunas de las SRAM's dermatológicas más comunes de agentes quimioterapéuticos son alopecia, foliculitis, hiperpigmentación, urticaria, eritemas, dermatitis, pudiendo llegar a provocar hasta necrosis.

La farmacovigilancia ha contribuido a reconocer los riesgos de cada tratamiento para detectarlos correctamente y con prontitud para poderles dar un tratamiento o cuidado adecuado, ya que estas pueden llegar a comprometer la calidad de vida de ellos pacientes.

1. ANTECEDENTES

1.1 Farmacovigilancia

Según la NOM-220-SSA1-2016, se entiende por farmacovigilancia “a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversa, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas”. Una sospecha de reacción adversa a un medicamento (SRAM), es una manifestación clínica no deseada que ocurre después de la administración de uno o varios medicamentos (NOM-220-SSA1-2016).

Según la NOM-220-SSA1-2016, los casos se pueden clasificar según su gravedad, severidad y causalidad.

1.2 Cáncer

El cáncer es un grupo de enfermedades que se originan a partir de células “anormales” que escapan de los controles de replicación y diferenciación. Estas células se multiplican de manera autónoma, sin control e irregularmente. Pueden llegar a invadir órganos y tejidos a distancia (De la Garza y Juárez, 2014).

1.2.1 Tratamientos para el cáncer

Los agentes quimioterapéuticos se pueden dividir en alquilantes (Ciclofosfamida, Carboplatino, Cisplatino, Ifosfamida, Oxaliplatino, etc.), antimetabolitos (Metrotexato, Capecitabina, Gemcitabina, Fluorouracilo, etc.), antitubulares (Vincristina, taxanos como Paclitaxel, Docetaxel, y Eptilonas), inhibidores de topoisomerasa (Como Irinotecan, antraciclinas como Doxorrubicina y Etopósido) y antibióticos antitumorales (antraciclinas, Bleomicina) (De la Garza y Juárez, 2014; Sociedad Americana contra el Cáncer, 2019).

1.3 Farmacovigilancia en oncología

Debido a que en el área oncológica hay constante investigación y desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos y medicamentos biotecnológicos novedosos, así como por el mecanismo de acción de estos mismos, es importante obtener información para actualizar el perfil de seguridad y eficacia de estos medicamentos. Además, en oncología muchas veces las RAM's suelen ser consideradas “normales”, “esperadas”, “inevitables” o también pueden ser confundidas con los propios síntomas de la enfermedad, por lo que no siempre son notificadas correctamente, sin embargo, es importante la notificación de estas para, entre otras razones, definir una relación riesgo-beneficio (Athié, 2015; Baldo *et al*, 2018).

1.4 Reacciones adversas dermatológicas

Las RAM's dermatológicas son de las más comunes y a pesar de esto, suelen ser despreciadas y poco conocidas, sin embargo, intervienen en la calidad de vida del paciente y en muchos casos en la imagen corporal, por lo que puede interrumpirse el tratamiento o requerir disminuir la dosis. Las RAM's dermatológicas pueden presentarse en queratinocitos, folículos pilosos, glándulas ecrinas, melanocitos, tejido celular subcutáneo, uñas y mucosas (Fuente, Leal y Ribera, 2009).

Algunas de las reacciones dermatológicas más comunes son:

Onicopatías

Según Heidary *et al* (2008), los cambios en las uñas se presentan en el 10% a 15% de los pacientes, estos síntomas suelen comenzar entre 1 y 2 meses después de iniciado el tratamiento, aunque esto cambia dependiendo el medicamento sospechoso. Los cambios en las uñas pueden ir desde onicólisis, paroniquia, lesiones similares a granulomas, cambios en la pigmentación y textura (Kaul *et al*, 2019; Sarnborn y Sauer, 2008; Deutsch *et al*, 2020).

Síndrome mano-pie

La eritrodisestesia palmo-plantar, eritema acral, reacción de Burgdorf o mejor conocido como síndrome mano-pie, suele comenzar en los dos primeros ciclos de la terapia como dolor y hormigueo, seguido de eritema simétrico en las palmas y plantas, pueden también aparecer vesículas, ampollas y escamas (Deutsch *et al*, 2020).

Otras reacciones comunes son la alopecia y cambios en el cabello, xerosis, erupciones y prurito, eritema nudoso, vitíligo e hiperpigmentación.

2. JUSTIFICACIÓN

En el caso de los medicamentos utilizados en terapias oncológicas es muy común que existan RAM's debido a que son medicamentos que pueden dañar células sanas, algunas de las RAM's dermatológicas más comunes son alopecia, alteraciones en la piel que pueden ir desde rash, hiperpigmentación, prurito, síndrome mano-pie, hipersensibilidad, extravasación, etc. (Ahumada, 2013).

Las RAM's en la piel, rara vez tiene efectos significativos o graves, sin embargo, si pueden requerir la interrupción del tratamiento o la disminución de dosis, ya que algunas de estas son dosis dependientes (Ahumada, 2013).

Por esto es de gran importancia poder identificar y analizar la incidencia de las RAM's dermatológicas, que puedan provocar algún malestar físico o psicológico,

discapacidad o incluso la muerte de los pacientes tratados con terapias oncológicas, para poder minimizar los riesgos de estas y mejorar su manejo.

3. OBJETIVO GENERAL

- Identificar la incidencia de sospechas de reacciones adversas (SRAM's) dermatológicas en el Instituto Nacional de Cancerología entre marzo y agosto del 2022

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los fármacos más frecuentemente involucrados en SRAM's dermatológicas
- Identificar las SRAM's dermatológicas más frecuentes en el INCan entre marzo y agosto del 2022
- Comparar la incidencia de SRAM's dermatológicas presentadas en el INCan con la literatura

5. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología, en el que diariamente de los meses de marzo a agosto, se acudió al consultorio de Dermatología para identificar y recolectar las SRAM's, que posteriormente se reportaron en la plataforma PPROVigi, para posteriormente enviarse a COFEPRIS.

6. RESULTADOS

De marzo a agosto de 2022 en el consultorio de dermatología del INCan se recabaron 51 SRAM's asociadas a medicamentos antineoplásicos. De este total de 51 casos, algunos presentaron más de una reacción por lo que se obtuvieron un total de 106 reacciones.

Como se observa en la figura 1, la SRAM más común fueron las onicopatias, dentro de las cuales se encuentran en orden de más a menos común melanoniquia, paroniquia, onicólisis, onicomadesis, coilonquia, anoniquia, líneas de Beau,

Hiperqueratosis, onicorrexis, paquioniquia, pseudoleuconiquia, onicodistrofia y xantoniquia, la frecuencia de estas onicopatías se puede observar en la tabla 1.



Figura 1. Frecuencia de Sospechas de Reacciones Adversas

Tabla 1. Frecuencia de onicopatías

ONICOPATÍA	NÚMERO DE CASOS
Melanoniquia	5
Paroniquia	5
Onicólisis	4
Onicomadesis	3
Anoniquia	3
Coiloniquia	3
Líneas de beau	2
Onicorrexis	1
Paquioniquia	1
Pseudoleuconiquia	1
Hiperqueratosis	1
Xantoniquia	1
Onicodistrofia	1
Total	26

En la mayoría de los casos, las SRAM's fueron causadas por más de un medicamento sospechoso, por lo que en total en los 51 casos se tuvieron 74

medicamentos sospechosos, los cuales estuvieron repartidos entre 27 medicamentos diferentes, el más común fue Capecitabina siendo el medicamento sospechoso en 17 casos. Como se observa en la Figura 2, el siguiente medicamento sospechoso más común fue Paclitaxel, seguido de Ácido Fólnico, Fluorouracilo, Afatinib, Oxaliplatino, Carboplatino, Panitumumab, Docetaxel, Trastuzumab, etc.

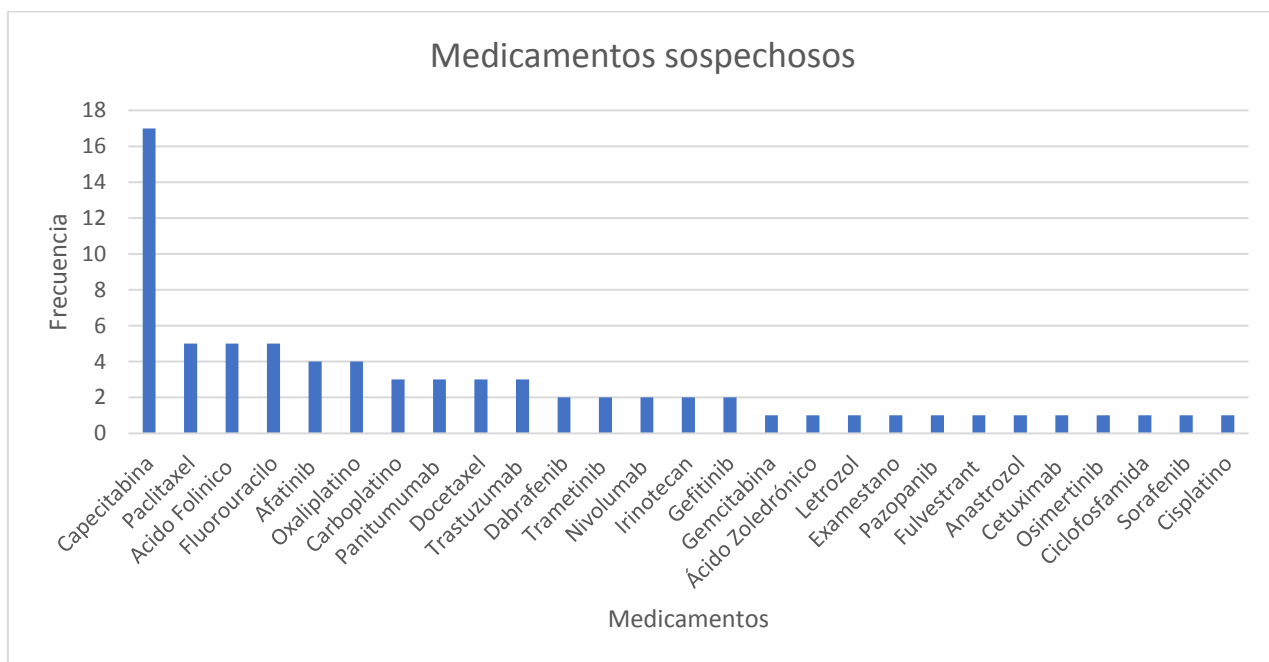


Figura 2. Medicamentos sospechosos

Cabe resaltar que 13 de los 26 casos de onicopatías, 14 de los 21 casos de Síndrome mano-pie y 10 de los 13 de adermatoglifia fueron en pacientes que se encontraban en tratamiento con Capecitabina.

7. DISCUSIÓN

De los casos de SRAM's dermatológicas recolectadas en el INCAN entre marzo y agosto del 2022, las más comunes fueron las onicopatías, en segundo lugar, el síndrome mano-pie y en tercer lugar adermatoglifia, el medicamento sospechoso más común fue la Capecitabina.

El síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar, es un efecto secundario común tras la administración prolongada de 5-fluorouracilo y de Capecitabina. Según Xie *et al* (2022), el síndrome mano-pie ocurre en el 50% de los pacientes

tratados con Capecitabina y hasta el 17% de los casos llegan a ser reacciones graves.

Entre las onicopatías o reacciones adversas ungueales asociadas a la administración de Capecitabina se encuentran Líneas de Beau, Onicólisis, Onicomadesis, Engrosamiento o adelgazamiento ungueal, Melanoniquia, Paroniquia, Leuconiquia, Onicocriptosis, entre otras (Rimoldi *et al*, 2021).

8. CONCLUSIÓN

Entre marzo y agosto de 2022 en el consultorio de dermatología del INCa, se identificaron 51 SRAM's que tenían como medicamentos sospechosos fármacos antineoplásicos. Las reacciones más comunes fueron las onicopatías, síndrome mano-pie y adermatoglifia, de las cuales, el principal medicamento sospechosos fue la Capecitabina.

Al ser Capecitabina un fármaco que se administra por vía oral, los pacientes al ver los efectos dermatológicos que les puede causar pueden llegar a interrumpir el tratamiento, por lo que es fundamental que los pacientes comprendan la importancia de cumplir con el tratamiento.

9. REFERENCIAS

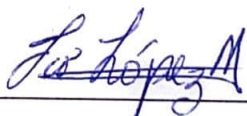
- Ahumada, M. (2013). Tema 11.4: Reacciones Adversas a Quimioterapia, Bases de la Medicina Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. http://www.basesmedicina.cl/oncologia/114_reacciones_adversas/11_4_reacciones.pdf
- Athié, J. (2015). Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14, pp: 71-74.
- Baldo, P., Fornasier, J., Ciolfi, L., Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40, pp: 832-841.
- De la Garza, J. y Juárez, P. (2014). *El Cáncer*. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
- Deutsch, A., Leboeuf, N., Lacouture, M. y McLellan, B. (2020). Dermatologic Adverse Events of Systemic Anticancer Therapies: Cytotoxic Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, pp: 485-500.
- Fuente, M., Leal, L. y Ribera, M. (2009). Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cancer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel*, 24, pp: 368-379.
- Kaul, S., Kaffenberger, B., Choi, J. y Kwatra, S. (2019). Cutaneous Adverse Reactions of Anticancer Agents. *Dermatologic Clinics*, 37, pp: 555-568.
- Rimoldi, M., Di Corpo, M., Gubiani, M., Boldrini, M. y Pinardi B. (2021). Onycopathy secondary to cspecitabine and taxane. *Dermatologia Revista Mexicana*, 65(3), pp. 440-443.
- Sanborn, R., y Sauer, D. (2008). Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Lees Described, Little Understood. *Dermatologic Clinics*, Elsevier Saunders, pp. 103-119.

Secretaría de Salud. (2017). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación 19 de julio 2017.

Sociedad Americana contra el Cáncer (2019). Cómo funcionan los medicamentos de quimioterapia. Recuperado de: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>

Xie, Y., Wang, Q., Hu, T., Chen, R., Wang, J., Chang, H., Peng, X., Cheng, J. (2022). Effect of a Novel Soaking Solution Used in Patients With Hand-Foot Syndrome as a Result of Capecitabine Treatment: A Randomized and Self-Controlled Trial. *Clinical Breast Cancer* 2(22), pp. e685-e690.

Vo. Bo. de los asesores



M. en C. Francisco López Naranjo
Asesor interno



Dra. en C. Mireya López Gamboa
Asesora externa