

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

**Identificación, análisis y notificación de sospechas de reacciones
adversas a medicamentos oncológicos citotóxicos y citostáticos en los
pacientes del Instituto Nacional de Cancerología**

Asesor Interno

M. en C. Ibarra Cázares Alma Elena, No. Económico: 32807
Departamento de sistemas biológicos de la Universidad Autónoma
Metropolitana Unidad Xochimilco (Profesora asociada D, tiempo completo)

Asesor Externo

Dra. en C. López Gamboa Mireya, Cedula Profesional: 7243226
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto
Nacional de Cancerología.

Alumno

Sánchez Reyes Judid, Matricula: 2193070514

Lugar de realización del proyecto

Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Av. San Fernando 22,
colonia Sección XVI, alcaldía Tlalpan, CDMX

Fecha de Inicio: 01/11/2023

Fecha de termino: 01/05/2024

Autorizaciones para la presentación del proyecto de servicio social

Habiéndose revisado el presente proyecto de servicio social por cada uno de los asesores, se autoriza su presentación.



Firma del asesor interno
M. en C. Alma Elena Ibarra Cazares
Número económico: 32807

Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad
Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco



Firma del asesor externo
Dra. En C. Mireya López Gamboa
Cédula profesional: 7243226

Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia del
Instituto Nacional de Cancerología.

Índice

1. Abreviaturas.....	5
2. Introducción.....	6
3. La farmacovigilancia y la SRAM.....	7
3.1 Sospecha de reacciones adversas a medicamento.....	7
3.1.1 Clasificación de SRAM según la NOM-SSA1-220-2016 “Instalación operación de la farmacovigilancia	7
3.1.2 Clasificación de una SRAM según Rawlins y Thompson	10
3.1.3 Notificación de una sospecha de reacción adversa.....	12
3.1.4 Causalidad y su definición.....	15
3.1.5 Métodos para evaluar la causalidad de las SRAMs.....	15
3.1.6 Algoritmo de Naranjo.....	16
3.2 Farmacovigilancia.....	16
3.2.1 Farmacovigilancia en México.....	17
3.2.2 La farmacovigilancia en el mundo.....	19
3.2.3 La farmacovigilancia actual en México.....	19
3.3 Cáncer y su Clasificación.....	22
3.3.1 Características pacientes que predisponen una SRAM.....	22
3.3.2 Medicamentos oncológicos.....	24
3.3.3 Sistema de clasificación de SRAM’s en el INCan: CTCAE.....	26
4. Planteamiento del problema.....	27
4.1 Aporte a la sociedad.....	29
5. Objetivo general.....	29
6. Objetivo específico.....	29
7. Metodología.....	29
7.1 Identificación de sospechas de reacciones adversas.....	30
7.2 Evaluación de SRAM mediante algoritmo de Naranjo y NOM.....	31
7.3 Notificación de sospecha de SRAM a CNFV.....	31
8. Resultados.....	32
8.1 Identificación de sospechas de reacciones adversas.....	32
8.2 Evaluación de la SRAM’s mediante el algoritmo de naranjo.....	36
9. Conclusiones.....	39
10. Cronograma de actividades realizadas en el INCan.....	40
11. Bibliografía.....	40
12. Anexo A “Cronograma y CTCAE”.....	42

Índice de tablas, diagramas y figuras

Figura 1	Estructura Jerárquica en la notificación a través de VigiFlow	13
Figura 2	Flujo de información a través de VigiFlow	13
Figura 3	Progreso de la recepción de notificaciones	17
Figura 4	División de regiones en las que opera el Sistema Federal Sanitario	19
Figura 5	Porcentaje de hombres y mujeres que se encontraron de 153 casos estudiados en el INCan	31
Tabla 1	Clasificación de los eventos, sospechas y reacciones adversas a medicamentos	10
Tabla 2	Medios de notificación de farmacovigilancia.	12
Tabla 3	Algoritmo de Naranjo	15
Tabla 4	Medicamentos oncológicos de grupo IV de acuerdo con la Ley General de Salud	23
Tabla 5	Cantidad de hombres y mujeres con cáncer dentro del Instituto Nacional de Cancerología	31
Tabla 6	Rango de edades de hombres y mujeres que presentan cáncer dentro del INCan	32
Tabla 7	Cantidad de pacientes oncológicos encontrados en cada uno de los servicios	32
Tabla 8	Tipos de cáncer que presentaron los 153 pacientes que se estudiaron en el INCan	33
Tabla 9	Número de casos reportados con base en la calidad de información	35
Tabla 10	Número de casos reportados con base en la clasificación de severidad.	35
Tabla 11	Número de casos reportados con la clasificación de gravedad.	36
Tabla 12	Número de casos determinados según la causalidad.	36
Tabla 13	Algunas SRAM`s que presentaron los 153 pacientes oncológicos en el INCan después de recibir tratamiento.	36
Diagrama 1	Identificar sospechas de reacciones adversas	29
Diagrama 2	Evaluar la SRAM mediante el algoritmo de Naranjo y NOM-SSA1-220	30
Diagrama 3	Notificar la sospecha de reacción adversa al Centro Nacional de Farmacovigilancia	30
Grafica 1	Rango de edades de hombres y mujeres que presentan cáncer dentro del INCan	32
Grafica 2	Tipos de cáncer en hombres y mujeres dentro del INCan	33
Grafica 3	Cáncer que se presenta con mayor frecuencia en hombres dentro del INCan	34
Grafica 4	Cáncer que se presenta con mayor frecuencia en mujeres dentro del INCan	34
Grafica 5	Algunas SRAM`s que presentaron los 153 pacientes oncológicos en el INCan después de recibir tratamiento.	37

1. Abreviaturas

Abreviatura	Significado
AINEs	Antiinflamatorio no esteroideos
CEFV	Centro Estatal de Farmacovigilancia
CICFV	Centro Institucional Coordinadores de Farmacovigilancia
CIFV	Centro Institucional de Farmacovigilancia
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGE	Dirección General de Epidemiología
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FV	Farmacovigilancia
INEGI	Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
OMS	Organización Mundial de la Salud
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
SFS	Sistema Federal Sanitario
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento
UFV	Unidades de farmacovigilancia
USA	Estados Unidos Americanos

2. Introducción

De acuerdo con la OMS, el cáncer es la principal causa de muerte en el mundo; en el 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones. (Ginebra: OMS, 2020)

La forma de tratar el cáncer puede ser por intervenciones quirúrgicas, radioterapia y terapia sistémica; esta última se ha utilizado con gran prevalencia debido a la alta tasa de efectividad o bien, es utilizada antes de recurrir a una intervención quirúrgica, sin embargo, existen numerosas reacciones que presentan los pacientes como: náuseas, vómitos, neuropatías, disnea, mialgias, alopecia y un sinnfín, que puede estar relacionado al medicamento administrado.

El uso de los productos farmacéuticos en la práctica médica se ha incrementado considerablemente en los últimos años, y así también la incidencia de los problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Como consecuencia de lo anterior, la importancia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) ha aumentado. Para el personal de salud aún le resulta difícil reconocer y prevenir estas RAM. (Wooten J.M, 2010)

En la actualidad las RAM constituyen un problema clínico frecuente en el ámbito hospitalario, son una causa de morbilidad y mortalidad subestimada e incrementan los costos de la atención a la salud. (Lazarou J. 1998) (Hazell L, 2009)

Diversos estudios reportan que aproximadamente del 2.4 al 12.0% de todas las admisiones hospitalarias están relacionadas con las RAM. Adicionalmente 5 al 8% de los pacientes hospitalizados experimentan RAM graves y 0.05 al 0.44% fatales. Por otra parte, se ha determinado que 5 al 10% de los costos hospitalarios están relacionados con las RAM. (Wester K., 2007)

En la actualidad los medicamentos son un factor clave en la prolongación de la esperanza de vida, la erradicación o el control de ciertas enfermedades y el bienestar general de la población, no obstante, el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de múltiples comorbilidades genera un incremento en el potencial de riesgo de efectos adversos; aunque los efectos terapéuticos de las nuevas moléculas pueden ser mayores y más selectivos, su seguridad debe ser evaluada continuamente. (Bates, 2014)

El propósito de este proyecto fue identificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos mediante expedientes de pacientes oncológicos que reciben un tratamiento de quimioterapia. Se revisó mediante en un periodo de 6 meses (noviembre 2023 - abril 2024) y con ello, se proporcionó la información reportada en la base de datos del instituto y se notificó al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

3. La farmacovigilancia y las Sospecha de reacciones adversas a medicamentos

3.1 Sospecha de reacciones adversas a medicamento (SRAM)

Una reacción adversa a un medicamento se define como “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.” (OMS, comité de expertos, 2020)

La anterior definición es muy clara en el sentido de que no se deben considerar como SRAM aquellos efectos nocivos originados por la administración de dosis mayores de las normalmente usadas en humanos, situación que corresponde al campo de la toxicología; en segundo lugar, la definición limita una finalidad de utilización del medicamento: “profilaxis, diagnóstico o tratamiento”, diferenciándola del consumo del medicamento con otros fines o en otras circunstancias, como por ejemplo una exposición accidental, ocupacional, delictiva, suicida o “recreacional” de sustancias psicoactivas, casos en los cuales tampoco se podrá considerar como RAM.

De acuerdo con la NOM 220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, una **Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM)** se define como cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra después de la administración de uno o más medicamentos. (NOM-220-SSA1-2016, 2016)

3.1.1 Clasificación de una SRAM según la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia

De acuerdo con la NOM 220, las SRAM's se clasifican de acuerdo con cuatro criterios: grado de información, gravedad, causalidad y severidad.

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.

La calidad de la información (en cuanto a exhaustividad e integridad de los datos) ha sido clasificada en diferentes grados: (NOM-220-SSA1-2016)

- **Grado 0.** Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM 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.

Criterios para determinar la gravedad de un caso: (NOM-220-SSA1-2016)

- **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, o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados anteriormente.

Criterios para determinar la severidad del caso de SRAM y se clasifica de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en según la NOM-220-SSA1-2016

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

Y, por último, criterios para determinar la causalidad de una SRAM's de acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016

- **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.
- **Probable.** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
- **Posible.** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- **Improbable.** Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- **Condicional/No clasificada:** un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
- **No evaluable/Inclasificable:** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Para la valoración de la causalidad, el CNFV podrá además utilizar otras metodologías de evaluación de causalidad que hayan sido avaladas y difundidas por la OMS-UMC, aplicadas por alguna autoridad regulatoria y adaptadas por el CNFV.

3.1.2 Clasificación de una SRAM según la Rawlins y Thompson

La RAM puede agruparse en cinco tipos (Clasificación de Rawlins y Thompson): A, B, C, D y E.

- **Tipo A de aumento o dosis dependientes:** se considera que son una extensión del efecto farmacológico dependiente de la dosis, por tanto, su mecanismo de producción es conocido, son predecibles y prevenibles; en general tienen una alta prevalencia, siendo las más frecuentes, pero generalmente las menos graves; algunos ejemplos de ellas son la hipoglucemia producida por hipoglucemiantes, el sangrado producido por anticoagulantes y el broncoespasmo producido por beta bloqueadores. (Rawlins & Thompson, 1991)
- **Tipo B o también llamadas bizarras:** son reacciones muy extrañas no relacionadas con la dosis, su mecanismo de producción es desconocido y por tanto muy difíciles de predecir y prevenir, precipitadas por factores genéticos y representadas por las reacciones alérgicas y las idiosincráticas; ejemplos de ellas son la anemia aplásica inducida por cloranfenicol, la polineuropatía por isoniazida y el shock anafiláctico por penicilinas. (Rawlins & Thompson, 1991).
- **Tipo C o crónicas:** aparecen luego del uso crónico de un medicamento; encontramos ejemplos en el daño renal por uso prolongado de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), hiperplasia gingival por uso crónico de fenitoína y síndrome de Cushing por uso crónico de glucocorticoides. (Rawlins & Thompson, 1991).
- **Tipo D o diferidas:** este tipo de reacciones aparecen mucho tiempo después de haber estado expuesto al medicamento, como cáncer o malformaciones congénitas. (Rawlins & Thompson, 1991)
- **Tipo E o de fin de tratamiento:** son debidas a la suspensión del tratamiento farmacológico, en lo que se llama comúnmente el efecto de rebote; como ejemplos tenemos una crisis hipertensiva al suspender un antihipertensivo, convulsiones al suspender un anticonvulsivante o insuficiencia suprarrenal aguda por suspensión de glucocorticoides. (Rawlins & Thompson, 1991)
- **Tipo F, son los fallos terapéuticos:** que son registrados como RAM en algunos sistemas de FV, al considerar que el fallo no es un efecto buscado o deseado; puede ser debido a la escogencia errónea del fármaco, o cuando la calidad del medicamento empleado no es suficiente para reproducir el efecto de un medicamento bioequivalente. (Rawlins & Thompson, 1991)

En la tabla 1 se muestra una comparación de la clasificación de sospechas de reacciones adversas según Rawlins y Thompson y la NOM-SSA1-220:

Tabla 1. Clasificación de los eventos, sospechas y reacciones adversas a medicamentos		
Severidad	Leves	Signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento.
	Moderadas	Interfiere con las actividades habituales, no amenaza directamente la vida del paciente, requiere tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento.
	Severas	Interfiere con las actividades habituales, suspensión del medicamento y requiere tratamiento farmacológico
Gravedad	Graves	<ul style="list-style-type: none"> -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	No presenta ninguna de las anteriores de las que se especifican en graves
Grado de información	Grado 0	<p>Un paciente/consumidor identificable</p> <ul style="list-style-type: none"> • Al menos una SRAM o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas • Medicamento o vacuna sospechoso • Datos del notificador.
	Grado 1	<p>Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fechas de inicio de la SRAM, RAM. • fecha de inicio del tratamiento • Fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
	Grado 2	<p>Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Denominación genérica • Denominación distintiva. • Posología y vía de administración • Motivo de prescripción • Consecuencia del evento • Datos importantes de la historia clínica para el caso; número de lote y 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.
Clasificación de Rawlins y Thompson	Tipo A (Aumentadas)	-Extensión de efecto farmacológico -Tienen que ver con el mecanismo de acción -Depende de la dosis, incidencia y morbilidad
	Tipo B (Raras)	-Suelen ser reacciones adversas. -Son impredecibles
	Tipo C (Por efecto tardío o administración prolongada)	-Son retardadas -No aparecen en el periodo inicial.

Tabla 1. Cuadro comparativo de la clasificación de las sospechas de reacciones adversas según Rawlins y Thompson y la NOM-SSA1-220. Elaboración propia.

3.1.3 Notificación de una Sospecha de reacción adversa a medicamentos

El avance y la mejora continua en la atención sanitaria precisan del desarrollo de la cultura de la seguridad del paciente para la búsqueda de la mayor calidad. De este modo, la notificación de SRAM cumplirán dos funciones

1. Disminuir la incidencia de reacciones adversas asociadas a medicamentos
2. Complementar la mejora continua del paciente, así como, reportar información nueva de interacciones que este causando los fármacos a nivel mundial.

La necesidad de contar con sistemas tecnológicos de información aplicadas en los sistemas de farmacovigilancia ha sido recurrente en todas las autoridades regulatorias. La farmacovigilancia, como herramienta en salud pública, requiere de sistemas de identificación, validación, análisis y comunicación de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (SRAM) que permitan cumplir con una de las actividades cruciales de la farmacovigilancia que es la notificación. (COFEPRIS, 2020)

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha establecido los medios de notificación que aplicarán los integrantes de farmacovigilancia en concordancia con lo determinado en la NOM-220-SSA1-2016, y los cuales se definen en la tabla 2.

Tabla 2. Medios de notificación de Farmacovigilancia

En la tabla 2 se muestra los medios de notificación y la herramienta que utiliza cada uno para notificar en el área de farmacovigilancia:

Integrante	Herramienta a utilizar
Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV)	VigiFlow
Centros Estatales de Farmacovigilancia (CEFV)	
Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia (CICFV)	
Centros Institucionales de Farmacovigilancia (CIFV)	
Unidades de Farmacovigilancia (UFV) dependientes de CEFV y CICFV	
Titulares de registro o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores que CUENTAN con la capacidad para llevar a cabo la transmisión electrónica de reportes en formato XML-E2B.	Envío de archivos XML-E2B
Titulares de registro o sus representantes legales, instituciones o establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidores/comercializadores que por el momento NO CUENTAN con la capacidad para llevar a cabo la transmisión electrónica de reportes en formato XML-E2B.	Reporte en página de COFEPRIS https://primaryreporting.who-umc.org/MX
Profesionales de la salud y Pacientes/consumidores	Correo electrónico. Teléfono Centro Integral de Servicios. https://primaryreporting.who-umc.org/MX

Tabla 2. Medios de notificación de Farmacovigilancia. Tabla recuperada de COFEPRIS 2020.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541023/Gu_a_de_FV_para_la_notificaci_n_versi_n_1.1.pdf

- **VigiFlow – Plataforma digital de notificación de SRAM’s**

VigiFlow es un sistema de gestión de notificaciones de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas que opera en línea y el cual funciona como la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, permitiendo la recepción, procesamiento y análisis de notificaciones, para así, facilitar la transferencia de información a la base de datos mundial de la OMS/UMC gracias a la compatibilidad que tiene este sistema con el estándar internacional ICH-E2B (R2 y R3). VigiFlow permite también la importación de archivos XML con el estándar E2B, con el objetivo de intercambiar reportes con notificadores específicos como la industria farmacéutica. (COFEPRIS, 2020)

La nueva versión de VigiFlow permite tener una estructura jerárquica en su operación para habilitar a múltiples centros regionales de Farmacovigilancia. Esto permite entre otras cosas, reportar directamente (en tiempo real) a la base de datos del CNFV, a través de 3 niveles de operación.

En la figura 1, se observa los 3 niveles definidos para la operación de VigiFlow que son los siguientes:

Estructura jerárquica en la notificación a través de VigiFlow

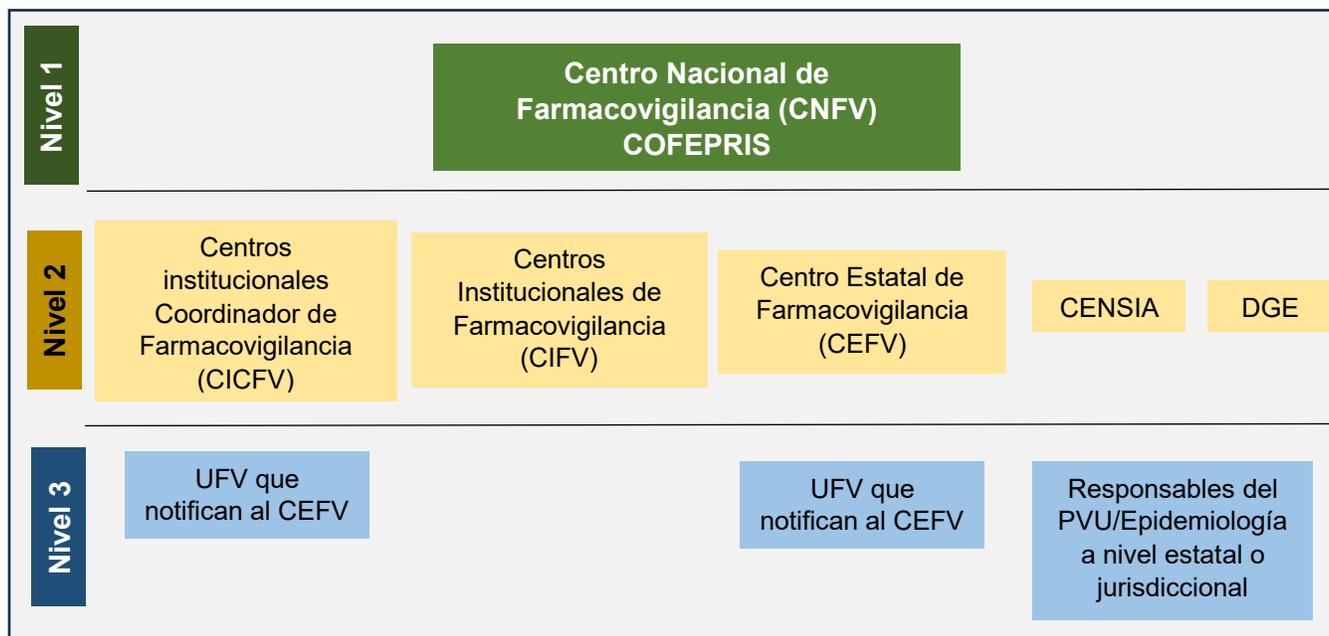


Figura 1. Estructura jerárquica en la notificación a través de VigiFlow. COFEPRIS 2020
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541023/Gu_a_de_FV_para_la_notificaci_n_versi_n_1.1.pdf

Cada organización dentro de la estructura jerárquica tiene acceso únicamente a la información de los reportes ingresados manualmente por esta organización y las organizaciones que estén debajo de este nivel.

En la siguiente figura 2, se muestra cómo se da el flujo de información a través de la plataforma digital VigiFlow:

Flujo de información a través de VigiFlow

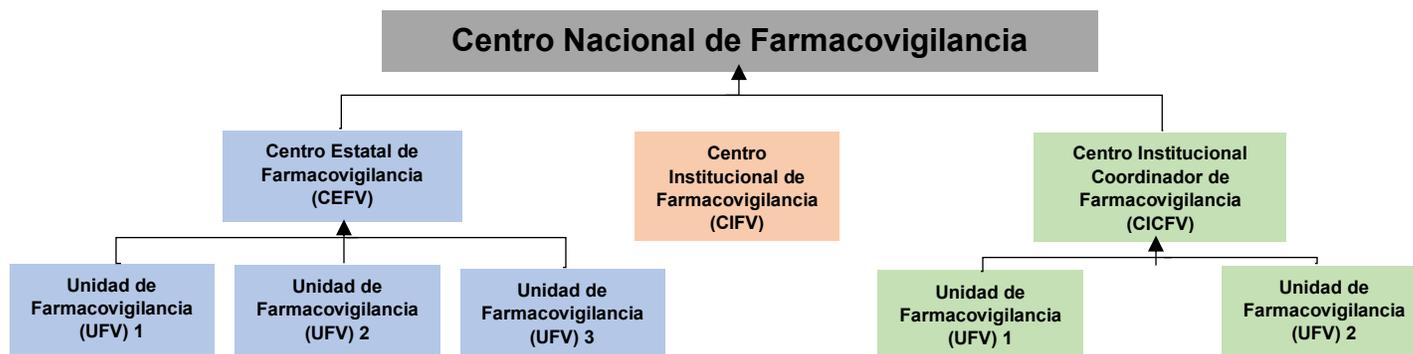


Figura 2. Flujo de información a través de VigiFlow. COFEPRIS 2020.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541023/Gu_a_de_FV_para_la_notificaci_n_versi_n_1.1.pdf

3.1.4 Causalidad y su definición

En epidemiología, la causalidad se define como el estudio de la relación etiológica entre una exposición y la aparición de un efecto. La causalidad es la metodología usada en FV para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la SRAM o la RAM observada, la evaluación de la causalidad es de suma importancia ya que disminuye la ambigüedad de los datos, evita emitir decisiones erróneas, permite tener un sistema de evaluación estructurado y ayuda en la vinculación de datos. (Laza Vásquez, 2006)

En la evaluación de la causalidad se aglomeran distintas variables a considerar para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento una posible reacción adversa, los principales son: relación temporal, interacciones farmacológicas, comorbilidades, historial médico, plausibilidad farmacológica, características clínicas y patológicas de los signos o síntomas, retiro o reexposición al medicamento sospechoso. (Arimone, y colaboradores, 2006)

3.1.5 Métodos para evaluar la causalidad de las SRAM's

Al momento de considerar una sospecha de reacción adversa probablemente es respuesta a un determinado medicamento, lo más sensato es tomar una decisión apoyándose de un método probado y armonizado donde el sesgo se reduzca considerablemente, existen diversos métodos para establecer una relación de causalidad entre el fármaco y la SRAM.

La evaluación clínica, es el método comúnmente más utilizado por médicos, entre sus principales ventajas es directo, similar al diagnóstico clínico, una desventaja que presenta es que es falible, carece de claridad, se pueden malinterpretar datos importantes. (Arimone, y otros, 2006)

Algoritmos: es tipo de métodos se han diseñado como una serie de diagramas de flujo o simplemente cuestionarios que involucran todos los factores posibles para poder realizar una evaluación de la causalidad más integrada, entre sus principales fortalezas encontramos la claridad, la coherencia, alto grado de consistencia y reproducibilidad, su principal desventaja es que reduce la capacidad del juicio clínico. (Arimone, y otros, 2006)

En la actualidad en la práctica clínica los métodos más utilizados son los algoritmos, y dentro de ellos los más utilizados son: Naranjo este contempla 5 criterios básicos; secuencia cronológica entre la administración y la aparición de la RAM, descripción previa de la RAM en la literatura médica, evolución tras la retirada del fármaco, efecto de la re-administración y existencia de una causa alternativa no medicamentosa que justifique la reacción. (Arimone, y otros, 2006).

3.1.6 Algoritmo de Naranjo

El algoritmo de Naranjo (también conocido como la escala de Naranjo) es un cuestionario de diez preguntas diseñadas por Naranjo et. Al. (Naranjo CA, 1981).

Esta herramienta permite evaluar casualidad del acontecimiento adverso con el fármaco de interés, y realizar un análisis de la relación de la causalidad entre la administración del fármaco y la generación de la SRAM. Las preguntas y posibles respuestas (con sus puntuaciones) que componen el Algoritmo de Naranjo se muestran en la tabla 3.

ALGORITMO DE NARANJO	sí	no	no sabe
¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	1	0	0
¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	2	-1	0
¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	1	0	0
¿Aparece de nuevo la reacción cuando se re-administra el medicamento?	2	-1	0
¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?	-1	2	0
¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0
¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?	1	0	0
¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0

Tabla 3. Algoritmo de Naranjo. (Naranjo CA, Busto U, Sellers E.M, Sandor P, Ruiz I, Roberts E.A. A method for stimating the probability of adverse drug reaction. Clin Pharmacol ther. 1981)

La escala para evaluar la causalidad en una variedad de situaciones clínicas se mide en puntaje. Los puntajes van desde -1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad:

- Improbable 0 puntos
- Posible 1-4 puntos
- Probable 5-8 puntos
- Definitivo 9 o más puntos (NOM-220-SSA1-2016)

3.2 Farmacovigilancia

El hombre a través de los años ha logrado sobrevivir a diferentes enfermedades gracias al descubrimiento de sustancias que han mitigado gran variedad de condiciones patológicas.

Gracias a la observación de los efectos que suceden tras la administración de un medicamento, importantes personajes y diversos eventos en la historia favorecieron

con el desarrollo de una maravillosa y noble ciencia que hoy en día conocemos como: farmacovigilancia. (Hazell L, 2009)

La **farmacovigilancia**, conforme a su definición, son las 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. (NOM 220-SSA1-2016)

Esta disciplina tiene como propósito general, mejorar el cuidado y seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos; sin embargo, la evolución de esta ciencia no ha sido fácil, lamentablemente diversos desastres históricos tuvieron que ocurrir para que el mundo se concientizara de la necesidad de salvaguardar la seguridad del paciente ante el uso de medicamentos.

3.2.1 Farmacovigilancia en México

El comienzo de la farmacovigilancia se ha situado en 1848, con la historia de un joven de 15 años, Hannah Greener, quien, tras acudir a consulta para extirpación de la uña de un pie, fue sometida a un procedimiento bajo anestesia general con **cloroformo**. (Castro P., 2011)

Desafortunadamente murió durante la anestesia. Este caso fue muy controvertido y preocupante entre los anesthesiólogos. Años más tarde, se conocieron 109 casos de muerte súbita asociadas al uso de cloroformo. Frente a este hecho, The Lancet invita a los médicos a reportar las muertes relacionadas con este anestésico, convirtiéndose en el primer intento de notificación voluntaria ante sospecha de una reacción adversa, es decir cualquier respuesta nociva no intencionada que se observa tras la administración de un fármaco. (Castro P., 2011)

El segundo caso histórico tuvo lugar aproximadamente en 1937. En esas épocas, muchos médicos y enfermos no contaban con muchas ofertas antimicrobianas y la terapéutica se limitaba a un solo fármaco de formulación oral sólida, la **sulfonamida**. Tras la necesidad de contar con una formulación para facilitar el uso en niños, el químico de Massengill Company of Bristol, logró una solución de sulfanilamidas, a la que denominó "Elixir de sulfanilamidas". En el transcurso del mismo año, se comunica la muerte inesperada de seis personas tras la ingestión del elixir. Ante el hecho la FDA solicitó al departamento de Farmacología de la Universidad de Chicago que determinara la causa de las muertes. El equipo determinó que este resultado fatal no se debía a una reacción adversa, sino al efecto tóxico del excipiente utilizado, el dietilenglicol. (Scublinsky D., 2016)

En EE. UU. fue retirado del mercado dejando detrás la muerte de 105 personas, entre ellas la del químico de la compañía Massengill, quien se suicidó. Este lamentable suceso sirvió para que la ley que regía a la FDA se reforzara, exigiendo al fabricante la seguridad de los medicamentos que vendía. (Scublinksky D., 2016)

Otro de los casos más sonados en la historia de la farmacovigilancia tuvo lugar en 1961 con los miles de malformaciones (focomelia) en bebés debido a la toma de **talidomida** por parte de las madres durante la gestación de estos niños. Se comercializó a mediados del siglo XX y se trataba de una mezcla racémica, es decir, formada por los dos enantiómeros de una molécula quiral. El enantiómero R es capaz de inducir el sueño, sin embargo, su imagen especular, el enantiómero L, posee actividad teratogénica y fue la responsable de la aparición de malformaciones en fetos. Dos años después, la Organización Mundial de la Salud (OMS) promovió la creación del Centro Mundial de Farmacovigilancia. (Parra M., 2016)

La farmacovigilancia se inicia desde 1989 en México, con el Programa Notificación Voluntaria de sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), con la participación de los laboratorios productores y la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Insumos para la Salud, actualmente la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (Rodríguez J., 2004) (Moreno L., 2013). El progreso en la cantidad de notificaciones reportadas desde que se inició el programa hasta fechas recientes se muestra en la figura 3.



Figura 3. Índice de notificaciones recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) desde 1995 hasta 2014. Imagen de COFEPRIS. Séptimo Boletín Informativo Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

Recuperado de: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>

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. (COFEPRIS, 2015) 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. (Moreno L., 2013) (Estrada L. 2013). Allí se reportan las notificaciones vía telefónica y mediante correo, dirigidas a la Dirección General de Epidemiología (DGE), de acuerdo con lo establecido en la NOM-220.

Durante el año 2013 se recibieron en el Centro Nacional de Farmacovigilancia un total de 35 368 notificaciones de RAM. Al observar la figura 1 se aprecia un registro de 20 004 notificaciones, que ingresaron al control de gestión del CNFV, hasta el corte realizado en el mes de agosto de año 2014. (COFEPRIS, 2015)

3.2.2 La farmacovigilancia en el mundo

Una década más tarde, en 1973, se publicó en España la “Orden del Ministerio de la Gobernación, del 12 de noviembre de 1973 sobre farmacovigilancia” por la que se empezó a diseñar un sistema de farmacovigilancia, proporcionando los primeros pasos de esta ciencia en el territorio español.

Posteriormente, la Unión Europea creó la European Medicines Agency (EMA) en 1995. Con este organismo se pretendía asegurar el uso óptimo de los recursos científicos para la evaluación y supervisión de los medicamentos en toda Europa. Así, para asegurar la correcta monitorización de los medicamentos una vez han sido comercializados, la EMA propuso la creación de las guías de buenas prácticas en farmacovigilancia (Good Pharmacovigilance Practices-GVP) en 2012. Estas establecen unas normas de carácter ético-legal para facilitar el proceso de seguimiento y prevención de riesgos con respecto a los medicamentos en la Unión Europea. (Fonseca Lazcano, Rivero S., Baltazar T., Domínguez C., 2009)

Alineado con la legislación en farmacovigilancia, se creó desde la EMA en el año 2012 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), que es el responsable de priorizar y evaluar las señales y emitir las consiguientes recomendaciones sobre los medicamentos autorizados en la Unión Europea, incluidos los autorizados a nivel nacional y centralizado. (González & Einarson, 2006).

3.2.3 La farmacovigilancia actual en México

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), provenientes de los profesionales de la salud, pacientes,

comercializadores y distribuidores de toda la República Mexicana. (Robertson J., 2013) (CNFV, 2017)

La farmacovigilancia en México se realiza a través de los siguientes participantes en las actividades de este tipo:

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia. (CNFV)
- Los Centros Estatales y Centros Institucionales de Farmacovigilancia. (CEFV y CIFV)
- Los Centros Institucionales Coordinadores de Farmacovigilancia (CICFV)
- Los profesionales de la salud.
- Los pacientes o consumidores.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios tiene por objeto organizar y armonizar las acciones en materia de regulación, control, vigilancia y fomento sanitario. A través del Sistema Federal Sanitario (SFS), coordina a nivel federal a las entidades federativas y cuenta con los Centros Estatales de farmacovigilancia para la ejecución de las actividades de farmacovigilancia, en apego a la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV).

En la República Mexicana, el Sistema Federal Sanitario funciona a partir de cuatro regiones; Norte, Centro-Occidente, Centro y la Sur-Sureste, como se indica en la figura 4.

División de regiones en las que se opera el sistema federal sanitario

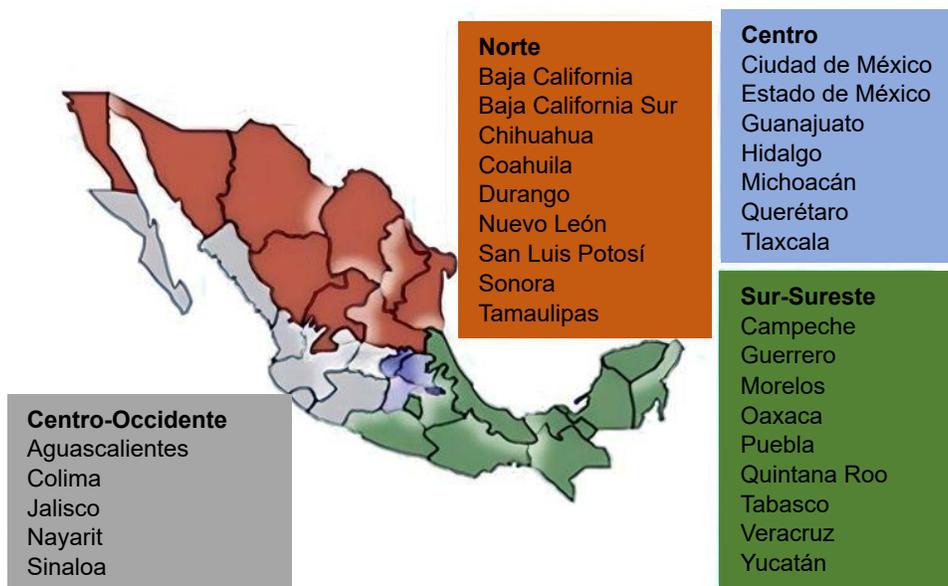


Figura 4. División de regiones en las que opera el Sistema Federal Sanitario. Imagen de Centro Nacional de Farmacovigilancia. Guía de Farmacovigilancia para el desarrollo de las actividades de los centros estatales de Farmacovigilancia. Recuperado de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/286659/05_NOM220_Gu_aCEFVVerFin_2017-12-06.pfd

3.3 Cáncer y su clasificación

El cáncer es una de las causas de mayor muerte en el mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 fue la segunda causa de mortalidad que ocasiono 9.6 millones de muertes, en México es la tercer causa de mortalidad. (OMS)

En países desarrollados, la introducción de estrategias de detección precoz y las mejoras en la terapia contra el cáncer han permitido disminuir, en algunos casos, la incidencia de cáncer y, además, mejorar la sobrevida de los pacientes afectados. Mejorar en estas áreas ha sido posible gracias al incremento en el número de proyectos de investigación llevados a cabo en las últimas dos décadas. La investigación científica ha permitido la descripción de las causas y mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad.

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican en control y de manera autónoma, invadiendo los tejidos cercanos a ellas o incluso tejidos a distancia. (Salazar J., 2014)

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina **carcinogénesis**. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se originaba en alteraciones en el material genético (mutaciones) (Weinberg R., 2000)

Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permite generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente. (Mitrus I., 2012)

Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia (Valent P., 2012) (Vasely M.D., 2011)

- a) **Adenomas y Carcinomas:** Los tumores pueden ser malignos (carcinomas) o benignos (adenomas). Estos últimos son de crecimiento lento, no se propagan a otros tejidos y rara vez se reproducen o vuelven a crecer después de ser extirpados quirúrgicamente. Las células sanas al entrar en contacto con adenomas inhiben su multiplicación. Sucede todo lo contrario con los carcinomas, estas crecen rápidamente, no inhiben su crecimiento por

contacto, invaden localmente y a distancia otros órganos y tejidos lo que comúnmente se le llama metástasis viajando a través del sistema linfático (diseminación linfática) o del sistema circulatorio (diseminación hemática) y tiende a llevar a la muerte si no se controla. Actualmente se conocen como 200 tipos de cánceres diferentes de cáncer. Los más frecuentes son de mama, colon, recto, cérvix, pulmón, piel.

- b) Cáncer gástrico:** El cáncer gástrico o de estómago se origina por tumores en el estómago, es una de las neoplasias más frecuentes en todo el mundo y en México constituye la primera neoplasia maligna del tracto digestivo y es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Durante el periodo de 2005 al 2015 se registró un total de 21,761 defunciones secundarias por este mal, cabe mencionar que a nivel mundial la tasa de mortalidad global del cáncer gástrico ha presentado un descenso. (Salas R. y colaboradores 2012)

- c) Cáncer de esófago:** El cáncer de esófago es uno de los tumores digestivos más agresivos en el mundo occidental. La prevalencia no es muy alta en el mundo (es la octava neoplasia maligna más frecuente); en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) su frecuencia es de 1.5% de todos los tumores malignos y el 7% de los carcinomas gastrointestinales. Tiene una supervivencia a cinco años ($\leq 20\%$), (Naranjo C.A. y colaboradores, 1981)

- d) Cáncer colorrectal:** El cáncer colorrectal, está en tercer lugar como el cáncer más común y la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en EUA, en México representa el 2.68% de todos los tumores malignos. El riesgo de padecerlo según la dieta, estilo de vida y factores hereditarios, (Rovelo L. J., y colaboradores 2010).

- e) Cáncer de páncreas:** El cáncer de páncreas representa cerca de 38.4% a nivel mundial. La mayoría de los casos corresponden adenocarcinomas de células ductales, seguidos de otro tipo de tumores del tejido exocrino, mientras la minoría son células endocrinas. En México ocupa el 59.2% en hombres y el 61.1% en mujeres. El mayor impacto de cáncer de páncreas lo constituye el hecho de que fallecen casi el mismo número de casos que se diagnostican. La supervivencia a 5 años se ha reportado menor de 5% debido a que suele diagnosticarse en estadios avanzado. (Pérez R., 2011) (Rovelo L. J., y colaboradores 2010).

3.3.1 Características de los pacientes que predisponen a una SRAM

Además de las propiedades farmacéuticas del fármaco, algunas características del paciente predisponen a RAM.

- a) **Edad.** Las personas de edad muy avanzada y los muy jóvenes son más susceptibles a las RAM, debido a las variaciones farmacocinéticas. Los pacientes pediátricos tienen un mayor porcentaje de agua total corporal y muchos sistemas enzimáticos inmaduros, esto puede generar concentraciones tóxicas en plasma de muchos fármacos de metabolismo hepático. Contrariamente, los pacientes ancianos tienen un menor porcentaje de agua corporal total, lo que genera alteraciones en el volumen aparente de distribución de fármacos lipofílicos, además tienen muchos sistemas enzimáticos hepáticos y función renal disminuidos. (Lourdes G., 2013).
- b) **Género.** Se ha observado que las mujeres son ligeramente más susceptibles a padecer RAM que los hombres, aún no se ha dilucidado concretamente la causalidad de este hallazgo, sin embargo, se cree que están implicadas las diferencias hormonales y las diferencias farmacocinéticas para explicar esta situación. (Lourdes G., 2013).
- c) **Enfermedades intercurrentes.** Si además de la enfermedad que se está tratando, el paciente sufre otra enfermedad, como una alteración renal, hepática o cardíaca, se pueden requerir precauciones especiales para prevenir las RAM. Es preciso recordar también que, así como los factores anteriores, la estructura genética de cada paciente puede predisponer a las RAM. (Lourdes G., 2013).
- d) **Variación genética:** algunas personas son más propensas a padecer los efectos tóxicos de ciertos fármacos, debido a la diversidad genética de cada individuo que compone a la población. El hecho de que las cantidades y tipos de enzimas, así como la forma y el tipo de mecanismos que transportan a los fármacos sea diferente en una persona que, en otra, influye en la probabilidad de poder presentar una RAM. (Lourdes G., 2013).
- e) **Interacciones farmacológicas:** Se pueden producir interacciones entre fármacos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico. También se pueden producir de manera indirecta cuando una enfermedad de causa farmacológica o un cambio en el equilibrio hidroelectrolítico altera la respuesta a otro fármaco. Las interacciones se pueden producir cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la cantidad que llega a la zona de acción y causar toxicidades inesperadas. Las interacciones fármaco-fármaco son algunas de las causas más frecuentes de efectos adversos. (Lourdes G., 2013).

3.3.2 Medicamentos Oncológicos de grupo IV de acuerdo con la Ley General de Salud

En la tabla 4 se muestran algunos de los medicamentos oncológicos de grupo IV utilizados por los pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Cancerología:

Medicamento	Propiedades farmacodinámicas	Propiedades farmacocinéticas	Reacciones adversas
Ciclofosfamida	La ciclofosfamida es un profármaco que requiere de la activación hepática para ser citotóxica. La mostaza fosforamida y la acroleína se forman después de la activación celular y hepática. La mostaza fosforamida es la fracción alquilante activa responsable de los efectos citotóxicos. Al igual que con otros agentes alquilantes bifuncionales, la mostaza fosforamida forma enlaces cruzados intra e inter-cadenas ADN-ADN, que son responsables de la inactivación del ADN.	Se distribuye rápidamente tras su administración intravenosa por todo el organismo, incluidos encéfalo y LCR, pero en concentraciones que no son lo suficientemente altas para tratar la leucemia meníngea, cruza la placenta y es encontrado en la leche materna. Se une a proteínas en una proporción del 20% y sus metabolitos en una proporción de 60%.	<p>Sistema cardiovascular: Cardiotoxicidad con dosis altas y en combinación con doxorubicina, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva y tromboflebitis.</p> <p>Sistema endocrino y metabólico: Hipocalcemia, amenorrea, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiperuricemia, hipercalcemia, hiponatremia, oligospermia y esterilidad (interfiere en la ovogénesis y la espermatogénesis) que puede ser irreversible.</p> <p>Sistema gastrointestinal e hígado: Náuseas, vómitos, disgeusia, anorexia, diarrea y mucositis; también puede presentarse hepatotoxicidad dependiente de la dosis e ictericia.</p> <p>Sistema hematológico: Leucopenia con la cifra de leucocitos más baja entre 8 y 15 días, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipotrombinemia.</p> <p>Piel y anexos: Alopecia y erupciones. Diversos: Fiebre, anafilaxia y dermatitis. Anorexia, náusea, vómito, estomatitis aftosa, enterocolitis, ictericia, fibrosis pulmonar, cistitis hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia, azoospermia, amenorrea, alopecia, hepatitis, en mielosupresión, infecciones.</p>
Doxorrubicina	La doxorubicina (adriamicina) es un antibiótico que se intercala con el DNA, afecta muchas de sus funciones e inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. También inhibe la síntesis de proteínas. La doxorubicina y otras antraciclinas inducen citotoxicidad a través de varios mecanismos diferentes. El complejo de doxorubicina con el ADN intercalándose entre los pares de bases del ADN, causando cambios en la forma de la hélice. Este simple acto de cambiar la conformación del ADN puede interferir con el alargamiento de la cadena mediante la inhibición del ADN-polimerasa y puede inhibir la	La doxorubicina se une a las proteínas plasmáticas en un 75%. Pasa a leche materna, se metaboliza en hígado y se elimina como glucurónico o conjugados hidroxilados. La vida media alfa de la doxorubicina es de 10 minutos, con una vida media beta de 1-3 horas. La vida media terminal es de 30-50 horas. El fármaco inalterado y sus metabolitos son excretados principalmente en la bilis (50%) y las heces, con una pequeña cantidad (<10%) excretada en orina	Náuseas, vómito, estomatitis, esofagitis, leucopenia, trombocitopenia, hiperuricemia, cardiotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad. Leucopenia, agranulocitosis, arritmias cardíacas, cardiomiopatía irreversible. NOTA. Es irritante a los tejidos.

	síntesis de proteínas, debido a efectos en la RNA-polimerasa.		
Dacarbazina	El mecanismo exacto de acción de la dacarbazina es desconocido. Puede inhibir la síntesis de DNA actuando como un análogo de purina. La acción de la dacarbazina puede también ser debido a su acción como agente alquilante y su interacción con los grupos SH.	Después de su administración intravenosa el volumen de distribución excede el contenido de agua corporal total, lo que sugiere la localización en tejidos tales como el riñón. Aproximadamente el 40% de una dosis IV es excretada por el riñón sin cambios dentro de un período de 6 horas, en su mayoría por una secreción tubular renal vs filtración glomerular.	Serios: Fotosensibilidad, mielosupresión, Necrosis hepática, Trombosis hepática venosa, hepatotoxicidad, anafilaxis, hemorragia cerebral, convulsiones. Comunes: hipotensión, alopecia, pérdida del apetito, náusea y vómito, dolor de cabeza, polineuropatía, enfermedad tipo influenza
Fluorouracilo	Es un antimetabolito del tipo de los análogos de pirimidina. El Fluorouracilo es considerado a ser específico al ciclo celular en la fase S de la división celular. Su actividad es resultado de su conversión a un metabolito activo en los tejidos, e incluye la inhibición de la síntesis de DNA y RNA	Después de la infusión arterial hepática (HAI) de 5-FU, de un 19-51% de la dosis sufre un aclaramiento por metabolismo de primer paso. El 5-FU puede ser administrado por la ruta intraperitoneal. La ventaja de la administración regional es que productos de bajo peso molecular, tales como el 5-FU son absorbidos principalmente a través del portal de circulación, pasando a través del hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. El fármaco se distribuye ampliamente a través de los tejidos del cuerpo y atraviesa la barrera hematocerebral a un grado significativo	Serios: Angina, cardiotoxicidad, arterioesclerosis coronaria, tromboflebitis, ulcera gastrointestinal, sangrado, mielosupresión, anemia, leucopenia, trombocitopenia, anafilaxis, reacción de hipersensibilidad inmune, síndrome cerebeloso, nistagmo agudo, hallazgo de ojo/visión, hallazgo de lagrimeo, fotofobia, estenosis del sistema lagrimal.
Cisplatino	El cisplatino se une con el ADN para formar enlaces entrecruzados y aductos que causan cambios en la conformación del ADN, que afectan a la replicación del ADN. En la sangre, el cisplatino se encuentra en un estado sin carga inactiva, debida a la alta concentración de iones cloruro. El cisplatino entra en las células por difusión pasiva. Intracelularmente, el cisplatino pierde sus dos grupos cloruro y se convierte en compuesto electrofílico con carga positiva.	Se administra por vía intravenosa. El cisplatino se distribuye ampliamente en todo los tejidos del cuerpo, con elevadas concentraciones en la próstata, el hígado y los riñones. Se une extensamente a las proteínas plasmáticas y a la superficie de los glóbulos rojos. Más del 90% del fármaco se presenta durante la segunda fase y se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Alcanza concentraciones altas y relativamente estables en hígado, riñón, intestino y testículos.	Náusea y vómito que comienzan de una a cuatro horas después de la administración y duran un día, sabor metálico, estomatitis, neuritis periférica, cefalea, convulsiones, tinnitus, disminución de la capacidad auditiva, leucopenia, trombocitopenia, anemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, reacción anafiláctica, nefrotoxicidad intensa. Insuficiencia renal aguda, sordera central, leucopenia, neuritis periférica, depresión de la médula ósea.
Carboplatino	Complejo coordinado de platino con propiedades citotóxicas. En el interior de las células sufre una serie de reacciones electrofílicas con diversos grupos químicos que ocasionan uniones de tipo covalente. La actividad citotóxica del carboplatino es similar a la del cisplatino, ya que se une con el	Se administra por vía intravenosa y no se une a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina. La vida media del platino libre es de unas 5 horas. Una dosis IV de carboplatino se distribuye ampliamente en los tejidos del	Neuropatía periférica, leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vómito, diarrea, desequilibrio hidroelectrolítico, anemia hemolítica, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad. Mielosupresión, ototóxico; reacciones anafilácticas, alopecia, hepatotoxicidad

	ADN para formar conductos de enlaces entrelazados y aductos que causan cambios en la conformación del ADN y afectan a la replicación del ADN. El carboplatino atraviesa fácilmente la membrana celular	cuerpo, y la distribución es igual al total del agua corporal. La farmacocinética del cisplatino y el carboplatino son muy distintas. El carboplatino se distribuye en el líquido pleural y ascitis.	
Irinotecan	Es un derivado de la campotecina, de la clase de los inhibidores de la topoisomerasa 1, previene la religación del rompimiento de la cadena simple al enlazarse al complejo 1-DNA topoisomerasa. Su acción citotóxica es debida al daño en la doble cadena del DNA cuando las enzimas de replicación actúan sobre el complejo ternario formado.	En plasma, tanto el irinotecan como su metabolito activo SN-38, existen en una forma lactona y un forma inactiva del anión ácido hidroxilo. El equilibrio entre las dos formas es dependiente del pH. Un pH ácido promueve la formación de la forma lactona y un pH básico favorece la forma aniónica ácido hidroxilo. El enlace a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 30-68% para el irinotecan, sin embargo, el SN-38 está enlazado en aproximadamente un 95%.	Serias: Desorden del sistema cardiovascular, diarrea grado 3 y 4, perforación gastrointestinal, anemia grado 3 y 4, neutropenia febril, enfermedad infecciosa, leucopenia grado 3 y 4, neutropenia grado 3 y 4, trombocitopenia grado 3 y 4, desorden tromboembólico reacción de hipersensibilidad y enfermedad pulmonar intersticial. Comunes: Alopecia, disminución de peso (30%), dolor abdominal, constipación, diarrea, pérdida del apetito, náusea y vómito. Anemia en todos los grados (60 al 97.2%), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. Aumento del nivel de bilirrubina. Astenia. Tos. Fiebre, enfermedad infecciosa, dolor, envenenamiento de fármacos para simpaticomiméticos.

Tabla 4. Cuadro de algunos medicamentos oncológicos del grupo IV de la clasificación de la Ley General de la Salud. Elaboración propia.

salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/20182024/medicamentos/FICHAS%20TECNICAS/Oncol%20Ed.%202018.pdf

3.3.3 Sistema de clasificación de eventos adversos en el INCan: CTCAE “Common Terminology Criteria for Adverse Events”

La forma de clasificar y reportar las SRAM's en farmacovigilancia, se usa el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) o también llamado criterios comunes para la evaluación de las reacciones adversas en la terapia del cáncer, se trata de un sistema de evaluación de la gravedad de los que tienen lugar durante el tratamiento del cáncer, ya sea durante o después de cirugía, radioterapia o quimioterapia.

La gravedad de las reacciones adversas se gradúa desde el 1 (asintomática o muy leve) hasta el 5 (muerte). (CTCAE, 2017).

- **Grados**

De acuerdo con la versión 5.0 año 2017 del CTCAE; el grado se refiere a la gravedad de la sospecha de reacción adversa. El CTCAE muestra los grados 1 a 5 con descripciones clínicas únicas de gravedad para cada una basadas en la siguiente guía general.:

- **Grado 1 (Leve):** asintomático o síntomas leves, observaciones clínicas o de diagnóstico únicamente; no indica intervención.
- **Grado 2 (Moderado):** mínimo, local o intervención no invasiva. Limitar las actividades de la vida diaria apropiadas para la edad.
- **Grado 3 (Grave):** Medicamento significativo, pero no inmediatamente amenazante para la vida; indica hospitalización o prolongación de la hospitalización, limitar actividades de la vida diaria de autocuidado.
- **Grado 4 (Severo):** Consecuencias que ponen en peligro la vida, se indica intervención urgente.
- **Grado 5 (Muerte):** muerte relacionada con la SRAM

Esta clasificación tiene por objeto unificar criterios a la hora de evaluar la tolerancia de los tratamientos en los ensayos clínicos de manera que esta pueda ser categorizada mediante los resultados combinados de los ensayos realizados en diferentes centros.

Los CTCAE han sido desarrollados por el National Institute of Cancer siendo la versión 3.0 de los mismos, publicada en 2003, la que se utiliza actualmente. La última revisión de la CTCAE es de agosto de 2006.

Los CTCAE han alcanzado tal difusión que se están utilizando ampliamente en la evaluación de tratamientos diferentes del cáncer. Por ejemplo, en muchos de los estudios clínicos que se llevan a cabo durante la fase de I+D de nuevos medicamentos, se está sustituyendo la típica graduación de los efectos adversos de "ligeros - moderados - graves" por los CTCAE. (CTCAE ANEXO A)

4. Planteamiento del problema y Justificación

El cáncer se vincula con la multiplicación de células anormales de algún órgano o sistema de cuerpo, que se extienden más allá de sus límites habituales invadiendo otras partes del cuerpo, es por ello por lo que se ha vuelto una amenaza nacional y hasta nivel mundial (OMS, 2021)

De acuerdo con la base de datos en el Instituto Nacional de estadística y Geografía (INEGI); en 2021, en México se registraron 1 122 249 defunciones, de las cuales el 8% fue por tumores malignos. La tasa de defunciones por esta causa aumento de forma constante al pasar de 6.09 defunciones por cada 10 mil personas en 2010, a 7.06 en 2021. (INEGI, 2021)

Las entidades federativas que presentaron la tasa más alta de defunciones por tumores malignos en 2021 fueron Ciudad de México, Colima, Veracruz, Sonora, Chihuahua, Morelos con una tasa de 7.8 a 9.3 defunciones por cada 10 mil habitantes. En contraste, las entidades más baja de defunciones por tumores malignos en 2021 fueron Quintana Roo, Tlaxcala, Guerrero, Puebla, Querétaro y México con una tasa de 4.7 a 6.2 defunciones por cada 10 mil habitantes. (INEGI, 2021)

En cuanto a la morbilidad del cáncer en México, existe un registro en la base de datos del INEGI de 89 141 defunciones por tumores malignos de personas con 12 años a más edad; de los cuales el 51% atribuye a fallecimientos de mujeres mientras que en los hombres 49% se le atribuye. (INEGI, 2021).

Ahora bien, desde mediados de los años cuarenta la practica medica ha cambiado. Se fueron introduciendo en la terapéutica numeroso tratamientos para estos tumores malignos y para un sinfín de enfermedades o bien, para tratamiento de síntomas comunes. Se tratan de medicamentos que son capaces de modificar profundamente la fisiología del organismo. Para el año 2008 el consumo de medicamentos a nivel mundial creció vertiginosamente y en los últimos 20 años se ha triplicado. (García A. 2008).

El uso de los medicamentos depende del criterio médico, de las comorbilidades del paciente y del progreso de las enfermedades, todos estos factores son claves para el establecimiento del tratamiento farmacológico que en condiciones ideales no debería generar implicaciones secundarias al paciente, sin embargo, los fármacos al ser moléculas exógenas que modifican las funciones biológicas tienen el potencial de generar la aparición de signos o síntomas no deseados clínicamente que aquejan la seguridad de los medicamentos, lo anterior se traduce en la aparición de las ya conocidas SRAM o RAM.

Como ejemplo muy claro las RAM pueden ser responsables de un 10% de los ingresos hospitalarios y de estancias hospitalarias prolongadas. La cifra de pacientes afectos se eleva a un 35% si consideramos todos los que padecen efectos secundarios a fármacos incluso en algunos estudios se observa un 60% si se prolonga la estancia hospitalaria más de dos semanas en pacientes geriátricos siendo una población susceptible. (O'Malley & Duggan, 2003).

El objetivo de la farmacovigilancia hospitalaria es proporcionar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos y con ello brindarle la seguridad al paciente con el manejo de tratamientos y contribuir en la evaluación, los beneficios, daños y riesgos que conlleva los medicamentos. Así mismo, el farmacéutico será un profesional caracterizado por el comportamiento profesional y ético en la farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), tendrá la capacidad de adoptar, manejar, utilizar información de confidencialidad del campo para contribuir en la búsqueda de datos de investigación clínica de reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos y reportarlos para la

base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, y con ello, exista información nueva acerca de los medicamentos utilizados para pacientes oncológicos.

4.1 Aporte en la sociedad

Con la información identificada en cada una de las sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos (SRAM's) de cada uno de los pacientes del INCan nos permite levantar información relacionada a los daños que ocasionan los medicamentos o la interacción que puede haber con otros medicamentos que forman parte de tratamientos de los pacientes oncológicos.

No informar o reportar oportunamente las sospechas reacciones adversas relacionados a los medicamentos nos hace pensar que los medicamentos aparentemente son inocuos en la población y esto es un impacto a nivel poblacional, es por ello por lo que al existir una base de datos de las SRAM's podemos tener un mayor control de las reacciones adversas asociadas a medicamentos.

5. Objetivo general

- Identificar, analizar y notificar las sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos en pacientes oncológicos en el Instituto Nacional de Cancerología.

6. Objetivos específicos

- Identificar las sospechas de reacciones adversas a través de expedientes de pacientes oncológicos encontrados en cada uno de los servicios como Dermatología, Urología, Hematología, Atención Inmediata, Neumología, Ginecología en el periodo de noviembre 2023 – abril 2024
- Analizar la evidencia de la SRAM y evaluar mediante el algoritmo de Naranjo y de acuerdo con la NOM-SSA1-220, la relación de la causalidad entre la sospecha de reacción adversa y el medicamento sospechoso administrado en los pacientes oncológicos del Instituto Nacional de Cancerología
- Notificar la sospecha de reacción adversa a medicamento en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (VigiFlow) para facilitar la transferencia de información a la base de datos a nivel mundial (OMS).

7. Metodología

- A) Identificar sospechas de reacciones adversas: acudir a cada uno de los servicios del INCan e identificar los casos a partir del seguimiento de tratamiento oncológico a los pacientes. Como se muestra en el diagrama 1.
- B) Analizar la evidencia bibliográfica de la SRAM mediante la búsqueda bibliográfica de información en plataformas como Micromedex, Pubmed, fichas técnicas y evaluar la SRAM de acuerdo con la NOM-SSA1-220 y algoritmo de naranjo, evaluar con escala y los criterios de gravedad, causalidad y severidad cada caso como se observa en el diagrama 2 del punto 7.2
- C) Notificar la SRAM al CNFV: Después de identificar la SRAM, se deberá notificar al CNFV desde la plataforma VigiFlow dándole seguimiento como se observa en la tabla 3 del punto 7.3

7.1 Identificación de sospechas de reacciones adversas

Se realizó un seguimiento de expedientes mediante la identificación de sospechas de SRAM's a pacientes del INCan como se muestra en el diagrama 1.

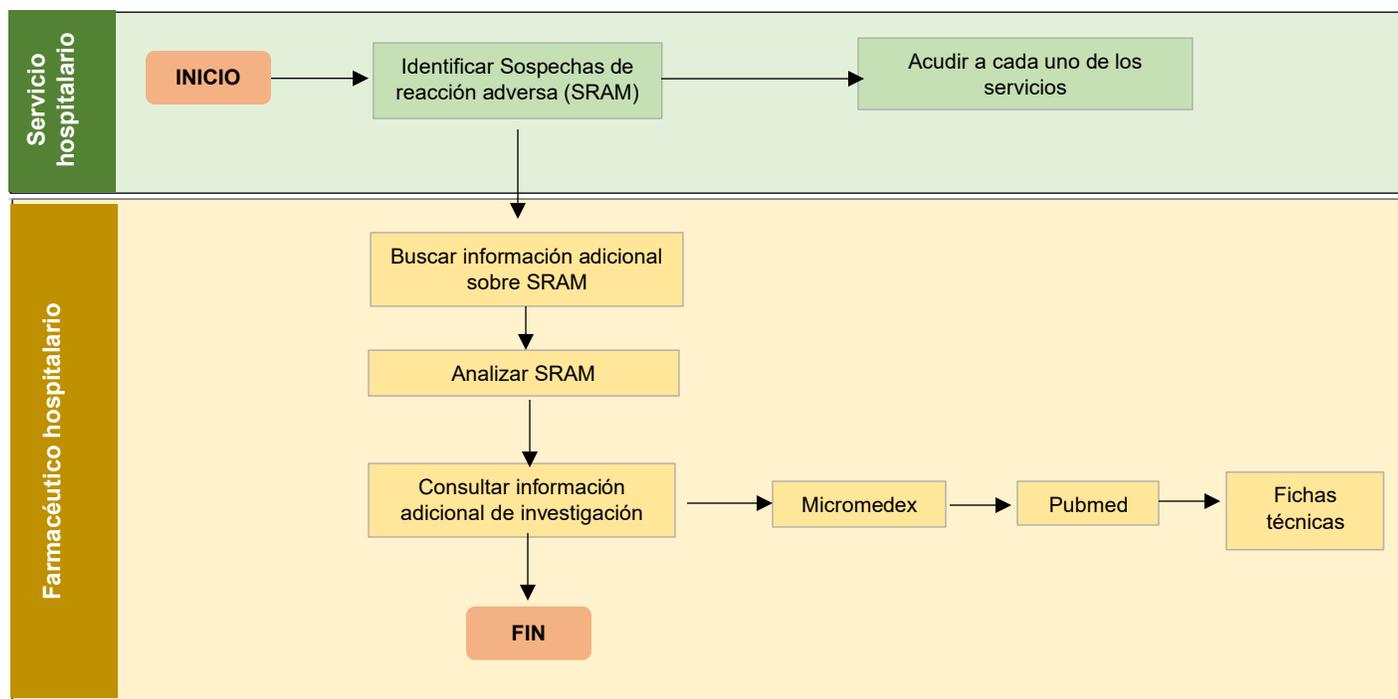


Diagrama 1. Proceso de identificación de sospechas de SRAM en el Instituto Nacional de Cancerología. Procedimiento interno del INCan.

7.2 Evaluación de la SRAM mediante el algoritmo de Naranjo y la NOM-SSA1-220

Una vez identificado el caso, se realizó el desarrollo de este y se evaluó mediante el algoritmo de naranjo, como se muestra en el diagrama 2 y finalmente se notificó al CNFV siguiendo el procedimiento del diagrama 3.

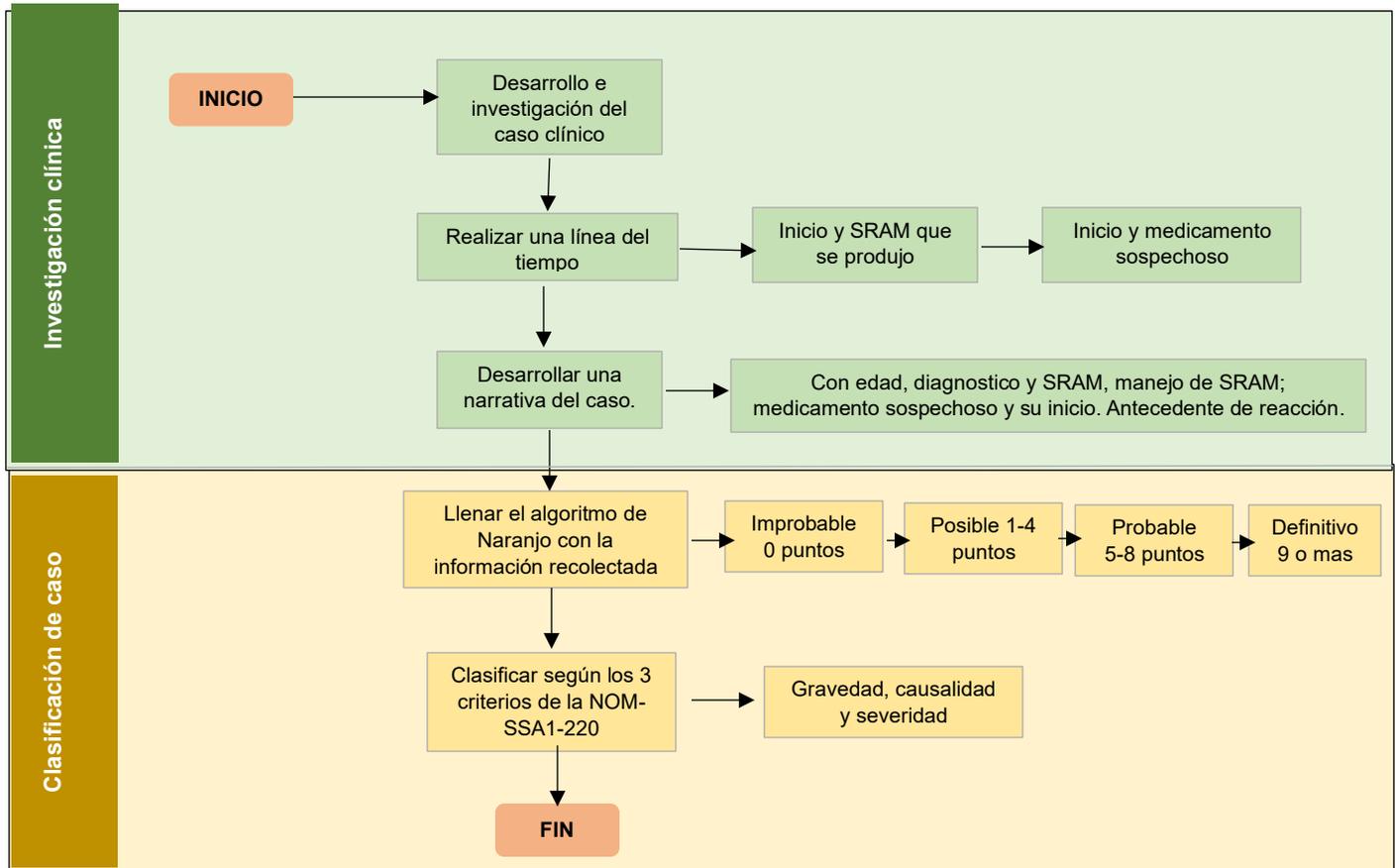


Diagrama 2. Proceso de Evaluación de sospechas de SRAM en el Instituto Nacional de Cancerología
Procedimiento interno del INCan

7.2 Notificación de sospecha de reacción adversa al CNFV

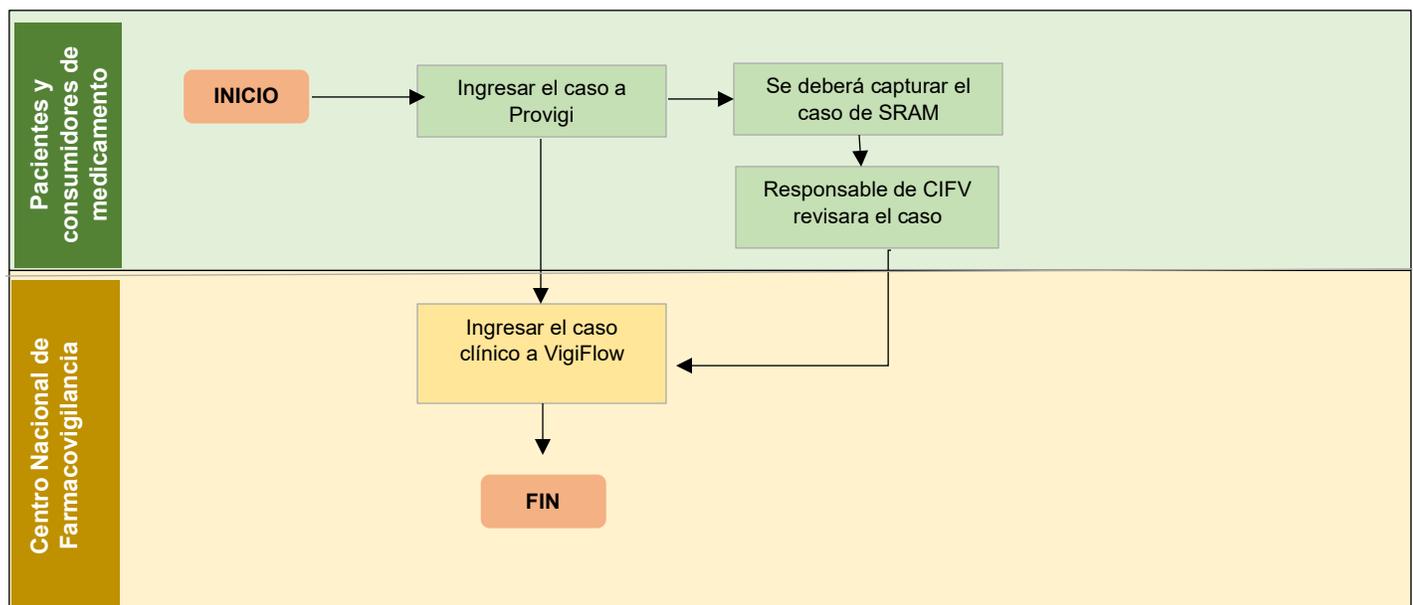


Diagrama 3. Notificación de evaluación de sospechas de SRAM en el Instituto Nacional de Cancerología. Procedimiento interno del INCan

8. Resultados y análisis de resultados

Se identifico un total de 153 casos dentro del Instituto Nacional de Cancerología de pacientes con un diagnóstico oncológico que reciben algún tipo de tratamiento oncológico entre ellos hombres y mujeres de un rango de edad de 21 a 90 años edad y se encontró los siguientes resultados:

8.1 Identificación de sospechas de reacciones adversas

De los 153 casos identificados, el 77.7% (119 casos) afecta al sexo femenino; mientras que para el 22.22% (34 casos) son correspondientes al sexo masculino, mostrándose mayor afectación del cáncer en mujeres como se muestra en la tabla y figura 5. De acuerdo con un artículo publicado en 2010 Laboratorio de Farmacogenómica y Biomedicina Molecular y el Centro Estatal de Cancerología coincide que hay mayor probabilidad de afectación del cáncer en mujeres que en hombres. (Lares I., García Hernández, Sosa M., Loera V. 2010).

Cantidad de hombres y mujeres con cáncer en el INCan		
Sexo	No. De casos	% de casos
Mujeres	119	77.77
Hombres	34	22.22
Total	153	100

Tabla 5. Cantidad de hombres y mujeres con cáncer dentro del Instituto Nacional de Cancerología. Elaboración propia.

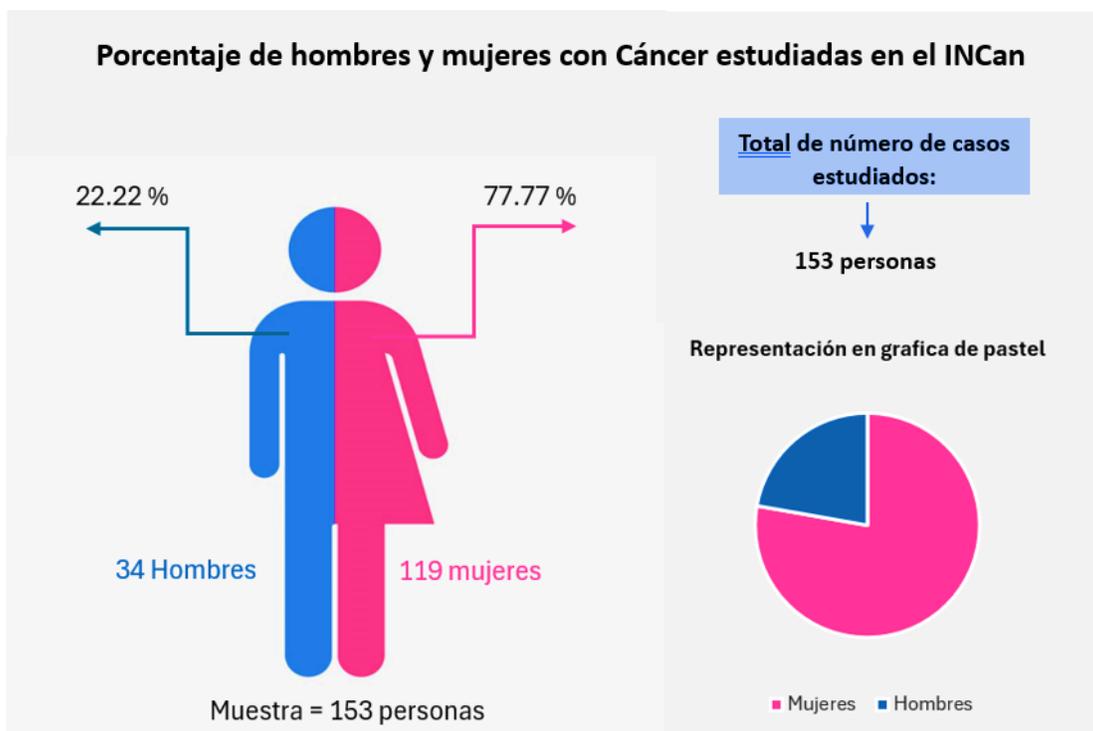


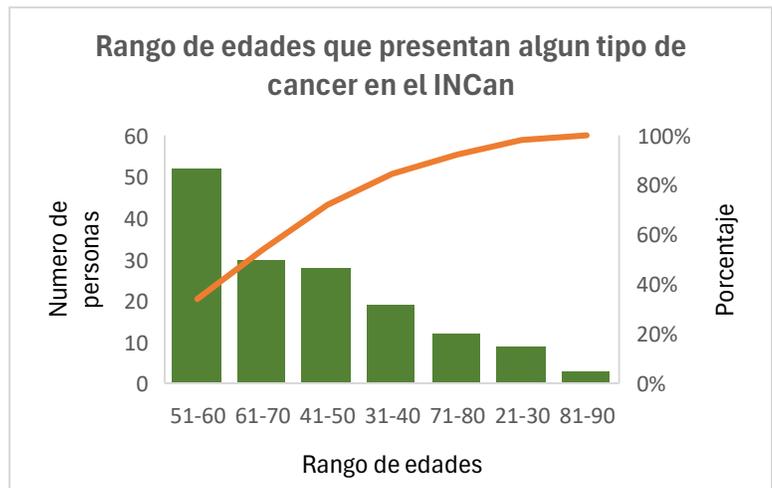
Figura 5. Porcentaje de hombres y mujeres con cáncer que se encontraron de 153 casos estudiados en el INCan. Elaboración propia.

Se encontró en el INCan que el rango de edad que más afecta el cáncer es de los 51 a 60 años con un porcentaje de afectación de 33.98%. Sin embargo, desde los 41 a 50 años de edad ya hay incremento de afectación con un 18.30% y el rango de edad que menos se ve afectada es de 81 a 91 años con un porcentaje de 1.96% como se muestra en la gráfica 1. Así mismo, en la tabla 6 se observa el número de personas que pertenecen a cada uno de los rangos, teniendo mayor afectación en una edad de 51 a 60 años con un total de 52 personas.

El Instituto Nacional del Cáncer menciona que la tasa de afectación con un diagnóstico de cáncer afecta entre los 45 y 49 y va aumentando en mayor porcentaje a las personas con 60 años (NCI, 2021). Con respecto a los datos estadísticos más recientes del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), la mediana de edad en que se recibe un diagnóstico de Cáncer es de 66 años mientras en el INCan la mediana de edad encontrada para un diagnóstico de cáncer es de 60 años.

Rango de edades	Número de personas
51-60	52
61-70	30
41-50	28
31-40	19
71-80	12
21-30	9
81-90	3
Total	153

Tabla 6. Rango de edades de hombres y mujeres que presentan cáncer dentro del INCan. Elaboración propia



Gráfica 1. Rango de edades de hombres y mujeres que presentan algún tipo de cáncer en el INCan. Elaboración propia

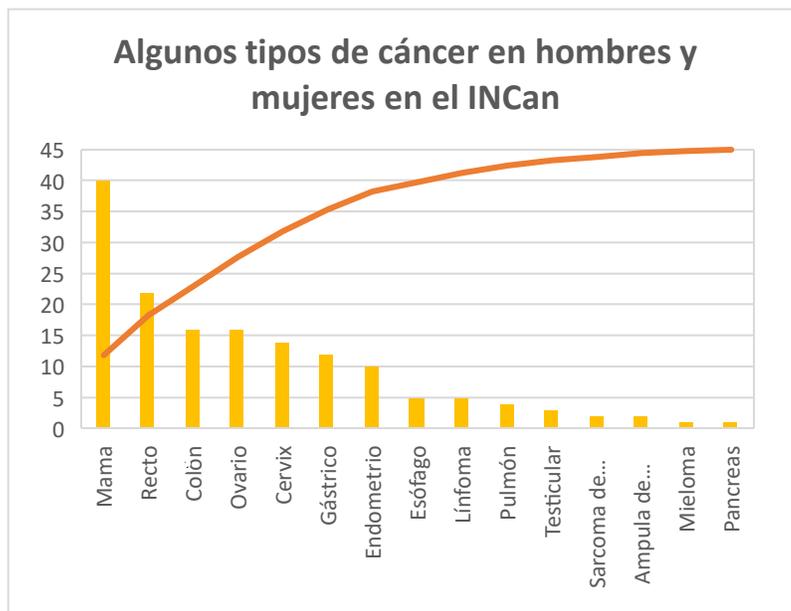
Se visitaron 5 servicios diferentes en donde tratan de manera específica el tumor según donde se encuentre el tumor del paciente, en la tabla 7 se muestra la cantidad de casos encontrados cada uno de los servicios.

Servicio	# de casos	% de casos
Atención inmediata	10	6.54
Tumores mamarios	13	8.50
Ginecología	25	16.34
Gastroenterología	42	27.45
Quimioterapia Ambulatoria	63	41.18
TOTAL	153	100

Tabla 7. Cantidad de pacientes oncológicos encontrados en cada uno de los servicios visitados en el INCan

En cada uno de los servicios se identificó el 26.14% (40 casos) corresponde a cáncer de mama seguido de un 14.37% (22 casos) para cáncer de recto; mientras que el cáncer con menos casos encontrados fue el de páncreas y mielomas ambos con un porcentaje de 1.30% como se muestra en el gráfico 2.

Cáncer	Hombres	Mujeres	Total
Colon	9	7	16
Gástrico	6	6	12
Recto	5	17	22
Esófago	3	2	5
Pulmón	3	1	4
Testicular	3	0	3
Linfoma	2	3	5
Sarcoma de Kaposi	2	0	2
Ámpula de váter	1	1	2
Cérvix	0	14	14
Endometrio	0	10	10
Mama	0	40	40
Mieloma	0	1	1
Ovario	0	16	16
Páncreas	0	1	1
Total			153

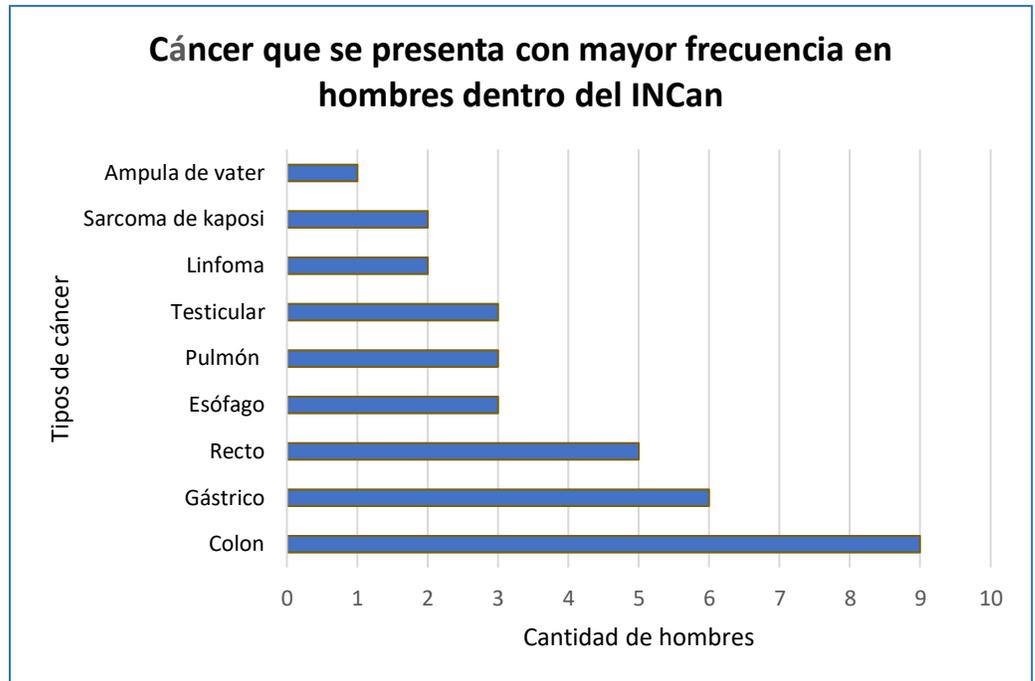


Gráfica 2. Tipos de cáncer en hombres y mujeres dentro del INCan. Elaboración propia

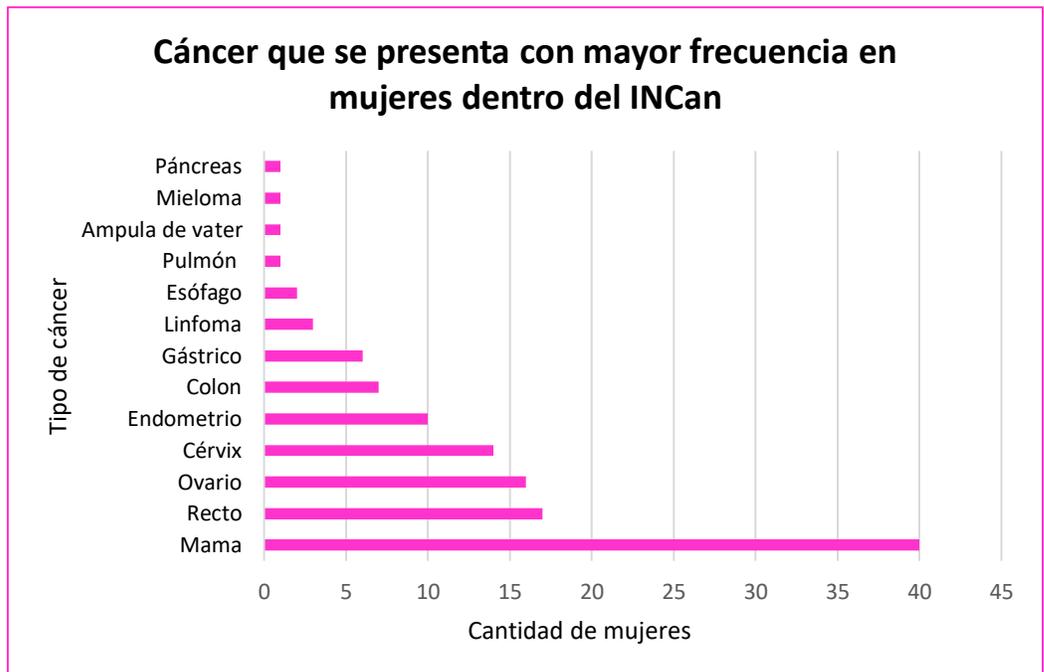
Tabla 8. Tipos de cáncer que presentaron los 153 pacientes que se estudiaron en el INCan. Elaboración propia

En la Tabla 8 se puede observar que el cáncer que se presenta con mayor frecuencia es el de mama con un total de 40 personas afectadas mientras que el cáncer de páncreas y mielomas ocupan 1 persona afectada.

En hombres el cáncer que más afecta es el de colon con un 26.47% y el que menos se presenta es el de ámpula de váter con un 2.94% como se observa en la gráfica 3. Mientras que en mujeres el cáncer que más afecta es el cáncer de mama con un 33.61% y con un porcentaje bajo de 2.94% presentan cáncer de páncreas como se observa en el gráfico 4. Según datos estadísticos de la INEGI reportados en febrero 2024 el cáncer que más destaca en hombres de 30 a 59 años edad es el de colon, recto y ano con una tasa de defunción de 5.86 por cada 100 mil habitantes, mientras que para mujeres del mismo grupo de edad la tasa con afectación de 49.09 defunciones corresponde a cáncer de mama. (INEGI, 2024)



Grafica 3. Cáncer que se presenta con mayor frecuencia en hombres dentro del INCan. Elaboración propia



Grafica 4. Cáncer que se presenta con mayor frecuencia en mujeres dentro del INCan. Elaboración propia

8.2 Evaluación de la SRAM mediante el algoritmo de Naranja y la NOM-SSA1-220

De los 153 casos identificados, evaluados y reportados al CNFV, el 92.81% se reportaron con grado de información 2, mientras que el 7.18% fueron grado de información 1. Como se observa en la tabla 9.

El número de casos reportados con base en la clasificación de severidad según la NOM-220-SSA1-2016, fueron reportados con 5.88% (9) casos leves, 88.88% (136) moderados y 2.61% (4) severos. Teniendo mayor número de reportes para casos moderados de los 153 reportados, como se muestra en la tabla 10.

Con base en la clasificación de gravedad, fueron reportados 96.73% (148) no graves, mientras que 3.26% (5) fueron graves como se observa en la tabla 11. Ahora bien, en las estadísticas en el CNFV reportadas en el periodo de enero a junio 2019, de las 1761 notificaciones de sospechas de RAM a medicamentos que se generaron durante el primer semestre 2019, 86 medicamentos sospechosos estuvieron relacionados con 138 reportes de reacciones adversas, el 8% (138) fueron clasificados como reacciones adversas graves y el 87% (1536) fueron no graves. Y el 5% (85) de las notificaciones provenientes de los Establecimientos de salud no reportó criterio de gravedad. (CNFV Base de datos, 2019).

Con respecto al número de casos determinados según su causalidad, fueron reportados al CNFV 2.61% (4) definidos, 89.54% (137) probables y 7.84% (12) posibles. Como se muestra en la tabla 12.

Número de casos reportados con base en la calidad de información de la NOM-220-SSA1-2016		
Grado de información	# Casos	% de casos
Grado 1	11	7.18
Grado 2	142	92.81
Total	153	100

Tabla 9. Número de casos reportados con base en la calidad de información de la NOM-220-SSA1-2016. Datos recopilados de 153 casos recopilados dentro del INCan. Elaboración propia.

Número de casos reportados con base en la clasificación de severidad de la NOM-220-SSA1-2016		
Severidad	# de casos	% de casos
Leve	9	5.882352941
Moderado	136	88.88888889
Severo	4	2.614379085
Total	153	100

Tabla 10. Número de casos reportados con base en la clasificación de severidad de la NOM-220-SSA1-2016. Datos recopilados de 153 casos recopilados dentro del INCan. Elaboración propia.

Número de casos reportados con base en la clasificación de gravedad de la NOM-220-SSA1-2016		
Gravedad	# de casos	% de casos
Grave	5	3.267973856
No grave	148	96.73202614

Tabla 11. Número de casos reportados con en la clasificación de gravedad de la NOM-220-SSA1-2016. Datos recopilados de 153 casos recopilados dentro del INCan. Elaboración propia.

Número de casos determinados según la causalidad		
Causalidad	# de casos	% de casos
Definida	4	2.614379085
Probable	137	89.54248366
Posible	12	7.843137255
Dudosa	0	0

Tabla 12. Número de casos determinados según la causalidad de la NOM-220-SSA1-2016. Datos recopilados de 153 casos recopilados dentro del INCan. Elaboración propia.

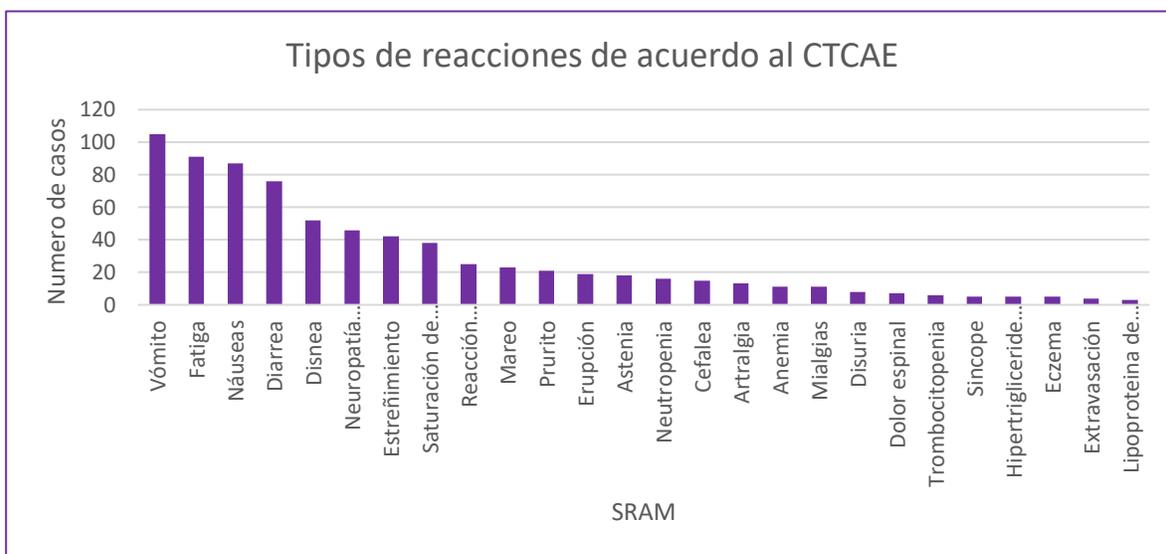
En el INCan se reportaron varias RAM en el periodo de noviembre 2023 a mayo 2024 algunas de ellas se presentan en la tabla 13. En un artículo publicado por el Departamento de Ciencias Farmacéuticas de la universidad ICESI, reporto que el 75% de sus pacientes que reciben quimioterapia en su unidad de cuidados intensivos presentan RAM. Y se reportan a nivel gastrointestinal las náuseas se encuentran entre las reacciones adversas más frecuentes con un 18 a 24% y a nivel cardiovascular la taquicardia es una reacción adversa frecuente 1% a 10%, mientras que existen reacciones como neutropenia, trombocitopenia y anemia que afectan a sus pacientes después de haber recibido su 2 tratamiento de esquema oncológico. (Yepes, E., 2017)

Yepes menciona en su artículo que la afectación de cada sistema esta mediada en cierta forma por el tipo de medicamento que se administre al paciente, ya que algunos medicamentos de quimioterapia pueden dañar las células del corazón, los riñones, la vejiga, los pulmones y el sistema nervioso (American Cancer Society, n.d., 2017). Sin embargo, el 78% de los casos reportados con un tratamiento oncológico presentan las reacciones más comunes como son las náuseas y fatiga.

Tipos de reacciones de acuerdo con el CTCAE	
SRAM	# de casos
Vómito	105
Fatiga	91
Náuseas	87
Diarrea	76

Disnea	52
Neuropatía periférica	46
Estreñimiento	42
Saturación de oxígeno disminuido	38
Reacción relacionada con la infusión	25
Mareo	23
Prurito	21
Erupción	19
Astenia	18
Neutropenia	16
Cefalea	15
Artralgia	13
Anemia	11
Mialgias	11
Disuria	8
Dolor espinal	7
Trombocitopenia	6
Sincope	5
Hipertrigliceridemia	5
Eczema	5
Extravasación	4
Lipoproteína de baja densidad elevada	3

Tabla 13. Algunas SRAM que presentaron los 153 pacientes oncológicos en el INCan. Elaboración propia



Grafica 5. Representación graficas de algunas SRAM's encontradas en los 153 pacientes que reciben algún tratamiento oncológico. Elaboración propia

9. Conclusiones

- Se identificaron 153 casos de sospechas de reacciones adversas en el periodo de noviembre 2023 - abril 2024 mostrando que el 77.77% de mujeres son afectadas por el cáncer y el más predominante es el de mama con un 33.61%, mientras que el que menos afecta es el cáncer de páncreas con un 2.94%. Por lo tanto, en hombres se encontró un porcentaje menor con el 22.22% afectado siendo el cáncer de colon más predominante con un 26.47% y con menor porcentaje el de ampolla de Vater con un 2.94%. El rango de edad con mayor afectación tanto en hombres como en mujeres está de los 51 a 60 años de edad.
- Se evaluaron 153 casos de SRAM's por medio del algoritmo de naranjo y por medio del sistema de clasificación CTCAE y se encontraron 148 casos no graves y 5 graves y determinando su causalidad de estos, 137 son catalogados como probables sospechas de reacciones adversas a medicamentos, 12 son posibles y finalmente 4 son definidas, y de acuerdo con el CTCAE, la reacción adversa mayor reportada al CNFV fue vómito con un 68.62% seguido de fatiga con un 59.47% y con un menor número de reportes se encuentra lipoproteína de baja densidad elevada con un 1.96% de reportes.
- Se notificaron al CNFV 142 casos con grado de información 2 y 11 con grado de información 1 y de acuerdo con la clasificación de severidad se reportaron 136 moderados, 9 leves y 4 severos. Así mismo se reportaron 148 no graves y 5 graves.

10. Bibliografía

- Arimone, Y., Bégaud, B., Miremont, G., Fourrier, A., Molimard, M., Moore, N., Miremont, G. (2006). "A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment". Journal of Clinical Epidemiology 59.
- Barlow, J., Wright, C., Sheasby, J., Turner, A., & Hainsworth, J. (2002). Self-management approaches for people with chronic conditions: a review. Patient Educ Couns.
- Bates, D. L. (2014). Adverse drug reactions. Revista Cubana de Salud Pública, 263-275.
- Bootman, J., & Harrison, D. (1997). Pharmacoeconomics and therapeutic drug monitoring. Pharm World Sci, 178-181.

- Bushardt, R., Massey, E., Simpson, T., Ariail, J., & Simpson, K. (2008). Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*.
- Castillo, M. (2014). Conocimiento de la farmacovigilancia y reporte de reacciones adversas institucional. Poza Rica, Veracruz: Instituto Mexicano de Seguro Social.
- Caughey GE, R. E. (2010). Comorbidity in the elderly with diabetes: identification of areas of potential treatment conflicts. *Diabetes Res Clin Pract*.
- Chavez, L. E., Del Bosque, G. J., & Ontiveros, U. (2007). Manual de psicofarmacología. México.
- COFEPRIS. Séptimo Boletín Informativo Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. [Internet] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/BoletinInformativo.aspx>.
- Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Secretaría de Salud. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- Estrada Hernández LO, Morales Enríquez ML, Ríos Smith MD, Estrada Hernández MR, Rivera Zetina DJ (2003). “La Farmacovigilancia en México: Una necesidad Imperante. *Medicina Interna de México*”.
- Fonseca Lazcano, J., Rivero Sigarrosa, E., Baltazar Torres, J., Ñamendys Silva, S., & Domínguez Cherrit, G. (2009). Auditoría médica. *Med Int Mex*
- García Arnao O, A. H. (2008). Identificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) en adultos mayores con polifarmacia, ingresados en el Hospital Calixto García durante mayo 2006 - 2007. *GEROINFO*
- Geneva. OMS. (2017). Medication Without Harm Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva.
- Hernández G, Moreno A, Zaragoza F, Porrás A. (2010) “Tratado de medicina farmacéutica”. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- JD Ross C, Visscher H, Rassekh SR, Castro Pastrana LI, Shereck E, Carleton B, Hayden H. (2011) “Pharmacogenomics of Serious Adverse Drug Reactions In Pediatric Oncology”. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. Mar 21;18(1):134-51.
- Moreno L. (2013) *Epidemiología clínica*. 3a. ed. México Distrito Federal: McGraw-Hill.
- Naranjo CA, Shear NH, Busto U. (2002) “Reacciones medicamentosas adversas”. En: Kalant H, Roschlau WHE. *Principios de Farmacología médica*. 6ª edición. Oxford university press. Cap. 63, ps. 787-796. México.

- Novoa G, Asbún J, Sevilla ML. (2016) “Responsabilidad profesional aplicada a la farmacovigilancia: un estudio de caso en México”. Acta Bioethica. 269-80.
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/abioeth/v22n2/art14.pdf>
- O’Malley, K., & Duggan, J. (2003). The pharmacology of ageing. British Journal of Clinical Pharmacology.
- OMS. (2002). Why health professionals need to take action. Safety of medicines –A guide to detecting and reporting of adverse drug reactions.
- Parra MA. (2013) “La responsabilidad civil por medicamentos y productos sanitarios a la luz del caso de la talidomida”. Revista CESCO de Derecho de Consumo.
<https://revista.uclm.es/index.php/cesco/article/view/410/352>
- Ricra, L., & Marlene, L. (2014). Relación entre polifarmacia y reacciones adversas medicamentosas en pacientes hospitalizados en el servicio de cirugía de tórax, corazón y vascular periférica, del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-Essalud en el periodo de marzo-mayo de 2013. Lima, Perú: Universidad Privada Norbert Wiener.
- Robertson J, Newby DA. (2013) “Low awareness of adverse drug reaction reporting systems: a consumer survey.” 684
- Rodríguez JL, García JL, Giral C, Hernández D y Jasso L. (2004) “Farmacovigilancia I. El inicio”,
<http://salud.edomexico.gob.mx/html/descarga.php?archivo=Medica/FARMACO%20VIGILANCIA-I.PDF>
- Scublinsky D. (2016) “Sobre los efectos adversos en la vida real”. Rev Arg Reumatol. 9-12. http://revistasar.org.ar/revistas/2016/n1/2_editorial.pdf

11. ANEXO A “Cronograma de Actividades en el Instituto nacional de Cancerología” y CTCAE.

CTCAE Documento completo en el enlace:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

- **Cronograma de Actividades en el INCan**

