



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

Proyecto de Servicio Social:

Incidencia de reacciones adversas a Capecitabina como monoterapia y/o en combinación con otros medicamentos en pacientes con adenocarcinoma de páncreas del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

LUGAR DE REALIZACIÓN: Instituto Nacional de Cancerología

PERIODO DE REALIZACIÓN: Agosto 2022 - Febrero 2023

Alumna: Guadalupe del Carmen Valentín García

Matrícula: 2182032035

Carrera: Químico Farmacéutico Biólogo

Generación: 2018-2022

Tutores académicos:

Firma (tutor externo)

Dra. Mireya López Gamboa

Cédula profesional:

Firma (tutor interno)

Dra. Karina Sánchez Herrera

No. Económico: 29037

RESUMEN

Antecedentes: El páncreas es un órgano de forma alargada, encargado del metabolismo de energía. Sus funciones están reguladas por mecanismos y cualquier irregularidad puede traer consecuentes enfermedades como el cáncer pancreático de pronóstico malo. El principal tratamiento es la cirugía, aunque también se utiliza la quimioterapia, en este sentido, los esquemas con capecitabina son los de interés en esta investigación. **Objetivo:** determinar la incidencia de reacciones adversas a capecitabina en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en el Instituto Nacional de Cancerología. **Metodología:** Para llevar a cabo esto, se necesitó de una recolección de datos sistemática para obtener los resultados necesarios (SRAM) siguiendo los procedimientos normalizados de operación activos del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan. **Resultados y discusión:** Se identificaron a 9 pacientes que presentaron reacciones adversas a capecitabina, de los cuales el 56% fueron hombres y el 44% fueron mujeres. El grupo etario más prevalente fue el de 60 a 69 años (56% de los pacientes), con una edad promedio de 63 años. La SRAM identificada más frecuente fue el síndrome mano-pie, seguida de la fatiga y por último, la estomatitis, estreñimiento, náuseas y diarrea. **Conclusión:** La seguridad de un medicamento es fundamental, ya que evalúa el balance beneficio-riesgo al que se somete un paciente, particularmente fundamental en un campo como la oncología.

Palabras clave: adenocarcinoma, páncreas, cáncer, capecitabina, reacciones adversas a medicamentos, SRAM, tratamiento del cáncer.

1. Introducción

El cáncer de páncreas es una enfermedad donde las células crecen descontroladamente. El más común es el adenocarcinoma ductal ya que representa alrededor del 80% de todos los cánceres pancreáticos. Suele surgir de lesiones precursoras llamadas neoplasias intraepiteliales pancreáticas que afectan a los conductos pancreáticos (American Cancer Society-b, 2019) (Leung-b, 2010) (Yachida & Iacobuzio-Donahue, 2013) (Kleeff, et al., 2016).

El cáncer de páncreas tiene una tasa de mortalidad extremadamente alta. Alrededor del 23% de los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas exócrino sobreviven un año. En México, representa la doceava causa de cáncer con 4,489 casos por año y representa el 4.9% de las defunciones oncológicas (Leung-b, 2010) (Morales, et al., 2021).

El tratamiento del cáncer de páncreas incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia y cuidados paliativos (Kamisawa, et al., 2016).

Entre las opciones de quimioterapia se encuentra la capecitabina, la cual es un profármaco sistémico que se convierte en 5-fluorouracilo. Actualmente, se ha aprobado por la FDA para su uso en pacientes con cáncer pancreático-biliar, tanto como monoterapia como en regímenes combinados. Es relativamente no citotóxica in vivo, sin embargo, se han evidenciado reacciones adversas como alteraciones gastrointestinales incluyendo diarrea, náuseas, vómitos, entre otros, síndrome mano-pie, fatiga, anorexia, cardiotoxicidad y trombosis/embolismo (Siddiqui, et al., 2019) (Mikhail, et al., 2010) (AEMPS, 2021).

La disciplina que se encarga de la identificación, recolección, seguimiento, valoración y evaluación de la información de reacciones adversas relacionadas a los medicamentos, es la farmacovigilancia y tiene como objetivo establecer un uso racional de los medicamentos, además de la optimización de la relación beneficio-riesgo (García, et al., 2016) (Maza, et al., 2018).

La farmacovigilancia está destinada a monitorear la seguridad de los medicamentos y es particularmente importante en oncología, debido a la toxicidad de los agentes antineoplásicos, sus ventanas terapéuticas estrechas y los regímenes rígidos de tratamiento (Baldo, et al., 2018).

Es por ello que el objetivo de la presente investigación es determinar la incidencia de reacciones adversas a capecitabina como monoterapia o en combinación con otros medicamentos en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

2. ANTECEDENTES

2.1 Fisiología del páncreas

Es un órgano de forma alargada, situado en la zona retroperitoneal al nivel de la vértebra L1 y L2 con bordes externos bien definidos. Mide de 14-18 cm de largo, 2-9 cm de ancho y 2-3 cm de grosor con un peso de 50-125 g (Dolenšek, et al., 2017).

Está rodeado de una cápsula fibrosa que se extiende sobre la glándula dividiendo el parénquima en distintos lóbulos que miden de 1-10 mm de diámetro. Normalmente se divide en la cabeza, cuerpo y cola (Figura 1). La región de la cabeza es de forma relativamente plana y está situada dentro del primer bucle o "curva" del duodeno, seguida del cuerpo con forma que se asemeja a un prisma y finalmente está la zona de la cola, cerca del hilio del bazo, la única parte que produce hormona peptídica (Dolenšek, et al., 2017) (Leung, 2010).

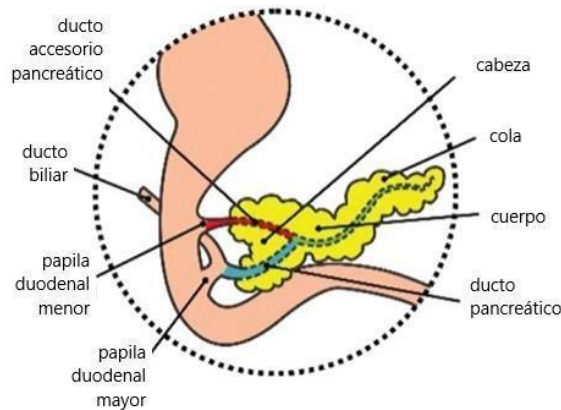


Figura 1. Anatomía del páncreas humano (Dolenšek, et al., 2017).

Desde el punto de vista estructural, el páncreas consiste en dos partes: una glándula exócrina y otra endócrina (Figura 2) (Leung, 2010).

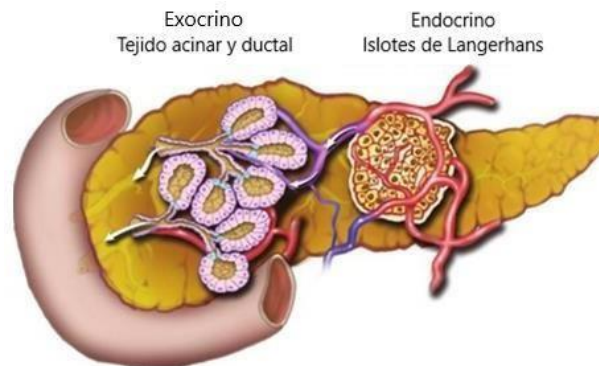


Figura 2. Páncreas exocrino y endocrino (Pandol, 2011).

La parte exócrina ocupa del 96 al 99% del volumen total del páncreas, cada lóbulos está compuesto de acinos o racimos de células acinares piramidales con glóbulos zimógenos. El restante 1 al 4% del volumen del páncreas se atribuye a la parte endócrina formada por

islotes de Langerhans de 100 μm y contiene células endócrinas de 5 tipos diferentes (Pandiri, 2014) (Dolenšek, et al., 2017).

El páncreas cuenta con ductos intralobulares (dentro de los lóbulos) que desembocan en unos ductos interlobulares (entre o en medio de cada lóbulo) y estos dos ductos en un ducto pancreático principal. Las partes finales de estos ductos constituyen la ampolla (papila) hepatopancreática que comunica con el lumen duodenal (Dolenšek, et al., 2017).

Principalmente, la glándula exócrina formada por las células acinares y células conductuales, se encarga de secretar fluido pancreático postprandialmente, parecido al plasma sanguíneo y enzimas digestivas, además de proenzimas inactivas (zimógenos) producidas por las células acinares responsables de la digestión, absorción y asimilación de nutrientes (Leung, 2010) (Dolenšek, et al., 2017) (Morales, et al., 2008) (Bakhti, et al., 2018).

Por otra parte, la glándula endócrina está formada por 5 tipos de células islotes secretoras conocidas como células alfa, beta, delta, polipeptídicas pancreáticas y épsilon que secretan hormonas peptídicas (glucagón, insulina, somatostatina, polipéptido pancreático y grelina) que regulan los niveles de glucosa en sangre (Leung, 2010) (Bakhti, et al., 2018).

De manera general, todas las funciones están reguladas por mecanismos neuroendócrinos, paracrinos e intracrinos, y cualquier irregularidad en estas vías pueden traer consecuentes enfermedades, por ejemplo, defectos en el compartimiento exócrino resulta en pancreatitis y cáncer pancreático (Chang & Leung, 2014) (Bakhti, et al., 2018).

2.2 Cáncer

El cáncer es una enfermedad en la que algunas de las células del cuerpo se multiplican sin control y se diseminan a otras partes, es posible que comience en cualquier parte de éste (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

El cáncer (tumores malignos) se extiende a tejidos y órganos cercanos emigrando e infiltrando directamente las áreas contiguas, este proceso se denomina “invasión local” o “tumor primario”. Cuando invaden vasos sanguíneos y linfáticos, y viajan hasta otros órganos o tejidos distantes, este proceso es llamado “metástasis” o enfermedad “diseminada” o “secundaria”. Por otro lado, los tumores benignos no se diseminan y generalmente no vuelven a aparecer (Puente & Velasco, 2019) (American Cancer Society, 2020) (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Es una enfermedad genética. Los cambios en los genes que controlan la división celular causan el cáncer, por ejemplo, errores en la multiplicación, daños en el ADN y por herencia (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

El cáncer se agrupa por el tejido u órgano que les dio origen (Instituto Nacional del Cáncer, 2021) (Puente & Velasco, 2019):

- Carcinoma

Los *carcinomas* son cánceres originados a partir de células epiteliales de órganos, glándulas o estructuras corporales y son el tipo de cáncer más común representando más del 80% de los cánceres. Además, se subclasifican de acuerdo con el tipo de célula epitelial donde se inician. Este tipo de cáncer incluye los más comunes como: de pulmón, mama, colon, próstata, **páncreas** y estómago, etc. (Puente & Velasco, 2019) (Instituto Nacional del Cáncer, 2021):

- **Adenocarcinoma:** cáncer que se forma en las células epiteliales que producen líquido o moco.

Los cánceres más comunes son: el cáncer de mama, cáncer de pulmón y bronquios, cáncer de próstata, cáncer de colon y recto, melanoma, cáncer de vejiga, linfoma no Hodgkin, cáncer de riñón y pelvis renal, cáncer de endometrio, leucemia, **cáncer de páncreas**, cáncer de tiroides y cáncer de hígado (Instituto Nacional de Cáncer-b, 2021).

Generalmente, el diagnóstico comienza con la exploración física con pruebas de imagen como radiografía o marcadores tumorales. Sin embargo, es imprescindible la confirmación histológica con biopsia (Puente & Velasco, 2019).

De manera general, las opciones de tratamiento incluyen cirugía, medicamentos oncológicos y/o radioterapia, administrados por separado o en combinación. Además, un equipo multidisciplinario de oncólogos recomendará el mejor plan terapéutico en función del tipo de tumor, la fase del cáncer, los factores clínicos y de otra índole (OMS, 2022).

2.3 Adenocarcinoma de páncreas

Es una enfermedad oncológica, en la que las células comienzan a crecer de forma descontrolada originado en el páncreas, siendo el tipo de cáncer más común el adenocarcinoma pancreático. Normalmente, se clasifica en tumores exócrinos (adenocarcinoma ductal) y endócrinos (glucagonoma, gastrinoma, etc.) (American Cancer Society-b, 2019) (Leung-b, 2010).

El adenocarcinoma ductal representa aproximadamente el 80% de todos los cánceres de páncreas. En contraparte, los tumores endócrinos de páncreas son raros representando menos del 2% de las neoplasias pancreáticas diagnosticadas (Leung-b, 2010).

Las manifestaciones clínicas del cáncer de páncreas son inespecíficas e incluyen generalmente ictericia, pérdida de peso inexplicable, dolor epigástrico que se irradia a la espalda, náuseas, diabetes mellitus de nueva aparición y, en raras ocasiones, tromboflebitis migratoria (inflamación de la pared venosa) (Kleeff, et al., 2016).

El cáncer de páncreas suele clasificarse en resecable (posible cirugía completa: estadíos hasta IIB), localmente avanzado (contacto focal con las arterias viscerales u oclusión de un corto segmento venoso que permita una reconstrucción: algunos estadíos II), irresecable (afectación arterial mayor sin reconstrucción posible: estadío III) y metastásico (diseminación a distancia) (Gordo, et al., 2017).

Los estadíos en los que se divide el progreso del cáncer de páncreas son (Gordo, et al., 2017):

- Estadío 0: tumor in situ
- Estadío IA / IB: tumor confinado al páncreas, menor o igual a 2 cm o mayor a 2 cm, respectivamente.
- Estadío II: invade otras estructuras diferentes al páncreas.
- Estadío III: invasión de eje celíaco o arteria mesentérica.
- Estadío IV: metástasis a distancia.

Fisiopatología

El cáncer de páncreas surge a partir de lesiones precursoras denominadas neoplasias intraepiteliales pancreáticas (PanIN o NIPP) o lesiones preneoplásicas clásicas, estas lesiones afectan a los pequeños conductos del páncreas exócrino (Yachida & Iacobuzio-Donahue, 2013) (Kleeff, et al., 2016).

Dependiendo del grado de atipia citológica, pueden clasificarse como (Yachida & Iacobuzio-Donahue, 2013):

- Lesiones PanIN-1: displasia de bajo grado, en la cual las mutaciones activadoras del gen KRAS son relativamente tempranas.
- PanIN-2: displasia moderada, mutaciones genéticas en el gen CDKN2A.
- PanIN-3: displasia de alto grado, mutaciones en los genes TP53 y SMAD4.

Pero también el cáncer de páncreas puede surgir a partir de lesiones precursoras de mayor tamaño, las cuales son (Kleeff, et al., 2016) (Kamisawa, et al., 2016):

- Neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI): quistes mucinosos que afectan al sistema de conductos pancreáticos, de más de un centímetro de tamaño. Aproximadamente un tercio de estas neoplasias representan un adenocarcinoma invasivo asociado en el momento de la resección.
- Neoplasias quísticas mucinosas (MCN): se dan casi exclusivamente en mujeres y son mucho más frecuentes en el cuerpo y la cola del páncreas, y no afectan los conductos pancreáticos.

El cáncer de páncreas presenta complejas cascadas de señalización autocrinas y paracrinas aberrantes que promueven la proliferación, migración, invasión y metástasis de las células cancerosas pancreáticas. Muchas moléculas de señalización como el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α), el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y sus respectivos receptores, activan múltiples vías que potencian la autosuficiencia mitogénica de las células del cáncer de páncreas y promueven la migración e invasión. Estas cascadas de señalización se activan junto con la activación de vías antiapoptóticas y prosupervivencia, como el transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3), el factor nuclear- κ B (NF- κ B) y AKT. Los genes que normalmente están activos durante el desarrollo, como WNT, SHH y NOTCH, también se reactivan en algunos cánceres de páncreas. La señalización en el cáncer de páncreas es compleja, con múltiples nodos y vías cruzadas aberrantes (Kleeff, et al., 2016).

El cáncer de páncreas también presenta anomalías metabólicas e insensibilidad a las vías inhibitoras del crecimiento. La pérdida de restricciones negativas del crecimiento se ejemplifica mejor mediante la señalización aberrante de TGF β que favorece la progresión tumoral (Kleeff, et al., 2016).

Por otro lado, la patología molecular está dominada por mutaciones activadoras de KRAS, presente en más del 90% de los tumores. Las mutaciones inactivadoras de TP53, CDKN2A y SMAD4 se dan en el 50-80% de los cánceres de páncreas, mientras que otros genes, como ARID1A, MLL3 y TGFBR2, están mutados en ~10% de los tumores. Aunque las mutaciones puntuales de genes individuales revelan algunos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad, otros eventos genéticos contribuyen a la carcinogénesis como las alteraciones del número de copias en el ADN (Kleeff, et al., 2016).

Los cánceres de páncreas presentan característicamente un estroma colágeno abundante y denso, lo que se conoce como desmoplasia, lo que da lugar a un entorno considerablemente hipóxico para las células cancerosas. Este estroma se compone de proteínas de la matriz extracelular (MEC) como colágenos, fibronectina y laminina, así como proteínas no colágenas como glicoproteínas, proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Otros factores del estroma que posiblemente intervengan en la interacción de las células cancerosas con la MEC son los factores de crecimiento, la osteopontina, la periostina y la proteína serina ácida y rica en cisteína (Kleeff, et al., 2016).

Los elementos celulares del estroma incluyen las células estrelladas pancreáticas (Figura 3), una célula con un papel importante en estados patológicos, la cual es una célula delgada con forma de estrella que se coloca alrededor de las estructuras acinares y ductales, así como de los islotes de Langerhans. En las enfermedades como el cáncer de páncreas, esta célula se transforma en una célula miofibroblástica proliferante que sintetiza y secreta proteínas de la matriz extracelular, citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, que son fundamentales en procesos procarcinógenos para el cáncer de páncreas (Pandol, 2011).

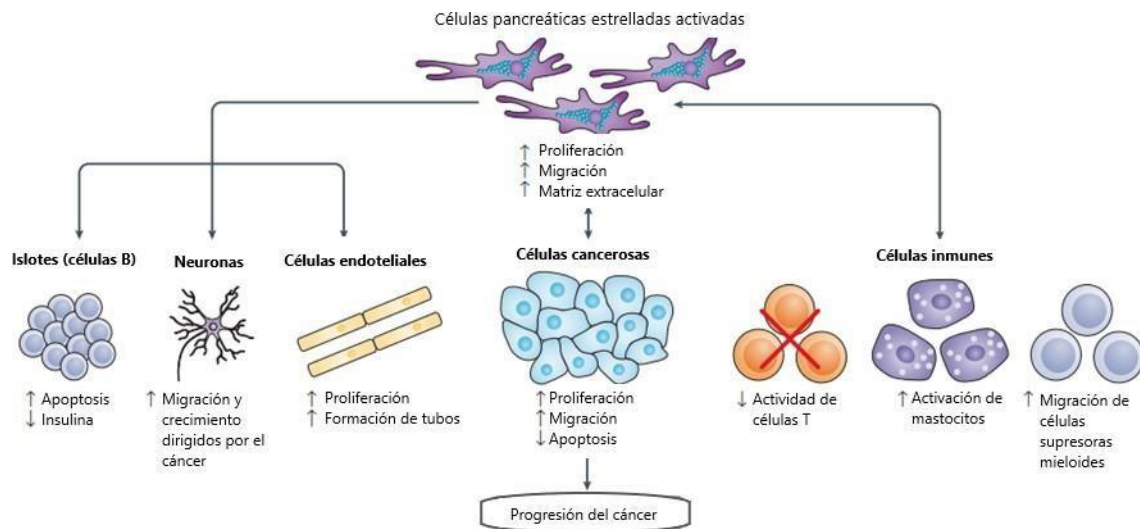


Figura 3. Células estrelladas activadas en el cáncer pancreático (Kleeff, et al., 2016).

De hecho, el estado miofibroblástico transformado de las células estrelladas es un participante clave tanto en la tasa de crecimiento del cáncer como en el desarrollo de la resistencia a la quimioterapia (Pandol, 2011).

En particular, se ha demostrado una interacción bidireccional activa entre las células estrelladas estromales y las células cancerosas en la que cada tipo celular estimula las funciones de proliferación y migración del otro. Además, las células estrelladas pueden inhibir la apoptosis de las células cancerosas, aumentando así su supervivencia, y también facilitar la formación de un nicho de células madre cancerosas. Además, pueden desplazarse a zonas metastásicas distantes, donde podrían contribuir a la siembra y crecimiento de células cancerosas metastásicas (Kleeff, et al., 2016).

Otros de los elementos celulares del estroma incluyen células inmunitarias infiltrantes, células endoteliales y células neuronales. Dentro de las células inmunitarias en el cáncer de páncreas incluye células T, en su mayoría, las de subtipo reguladores CD4+, células supresoras derivadas de mieloides, macrófagos y mastocitos. En general, la infiltración de células inmunitarias sugiere un fenotipo inmunosupresor, incluso en las fases más tempranas del cáncer de páncreas (PanIN e IPMN) (Kleeff, et al., 2016).

Otras interacciones de las células estrelladas pancreáticas con otras células estromales son por ejemplo, células estrelladas que aumentan la proliferación de células endoteliales y la formación de tubos endoteliales, efectos mediados por factores de crecimiento. También podrían contribuir a la evasión inmunitaria secuestrando células T CD8+ supresoras de tumores en el estroma, induciendo la apoptosis de células T mediante secreción de galectina 1 y estimulando su migración al estroma. Lo anterior, induce la desgranulación de mastocitos, lo que conduce a la liberación de triptasa e IL-3 estimulando la proliferación de células estrelladas y tumorales. Aunque la desgranulación de mastocitos también induce la producción de citocinas por los macrófagos, conduciendo a más células estrelladas activadas (Kleeff, et al., 2016).

Aunque la influencia del estroma puede depender en gran medida del contexto y del momento en que participa, por ejemplo, durante la carcinogénesis temprana, la regulación al alza del estroma producido por las células estrelladas podría participar para aislar las células tumorales, pero en fases posteriores de desarrollo tumoral, las células cancerosas podrían subvertir las células estrelladas del estroma en células que permitan el crecimiento del cáncer (Kleeff, et al., 2016).

Un rasgo distintivo de la carcinogénesis son los cambios en el metabolismo celular. La adaptación al microentorno y los oncogenes son factores clave en este proceso puesto que el cáncer de páncreas se caracteriza por un microambiente severamente hipóxico y privado de nutrientes y por mutaciones oncogénicas de KRAS en la gran mayoría de los casos (Kleeff, et al., 2016).

Además, las células cancerosas presentan niveles elevados de autofagia, un proceso de autodegradación de orgánulos y macromoléculas celulares para activar el sistema autofagia-lisosoma con el fin de mantener los niveles de aminoácidos intracelulares. La macropinocitosis es una vía importante por la que las proteínas extracelulares son

transportadas a las células de cáncer de páncreas transformadas por KRAS. De hecho, la captación macropinocítica de proteínas y la degradación lisosomal son necesarias para satisfacer las necesidades de glutamina, así como de otros aminoácidos, de las células del cáncer de páncreas, reduciendo así la dependencia de la glutamina extracelular libre (Kleeff, et al., 2016).

Pronóstico

El cáncer de páncreas, como enfermedad maligna, tiene una tasa de mortalidad extremadamente alta. Alrededor del 23% de los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas exócrino sobreviven un año, mientras que aproximadamente el 4% de los pacientes sobreviven 5 años (Leung-b, 2010).

Es un cáncer muy agresivo sumado al diagnóstico tardío que caracteriza a muchos de los casos dado que la mayoría de los pacientes son asintomáticos hasta que la enfermedad alcanza un estadio avanzado, además sólo un 10-15% de los pacientes se consideran aptos para el tratamiento quirúrgico e incluso después de la resección quirúrgica eventualmente presentarán recurrencia del cáncer (Leung-b, 2010) (Kamisawa, et al., 2016).

Si nos enfocamos en el tipo de tumores, los neuroendocrinos pancreáticos tienden a ser de crecimiento lento y suelen tratarse mejor quirúrgicamente. Por el contrario, los carcinomas adenoescamosos y los indiferenciados suelen ser de crecimiento rápido y suelen ser ampliamente metastásicos. El pronóstico de un paciente con un carcinoma coloide es mejor que el de un paciente con un adenocarcinoma ductal típico, pero parte de este mejor resultado podría deberse a que estas neoplasias tienden a presentarse en un estadio temprano. Por último, los carcinomas medulares se asocian a un buen pronóstico y suelen ser sensibles a algunas inmunoterapias (Kleeff, et al., 2016).

Sin embargo, a pesar de las mejoras en el tratamiento, el pronóstico de los pacientes sigue siendo malo, lo cual es la razón de la elevada tasa de mortalidad de esta enfermedad (Leung-b, 2010).

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar cáncer de páncreas es mucho mayor a partir de los 50 años, por lo tanto, la edad es el principal factor determinante y es más frecuente entre la población masculina. Entre los factores de riesgo se encuentran los antecedentes familiares, tabaquismo, infección por *Helicobacter pylori*, hepatitis B, el consumo de café, dieta rica en grasas y carne, la exposición a sustancias química y pacientes con diabetes mellitus, pancreatitis crónica y cirugías gástricas son más susceptibles de padecerlo (Leung-b, 2010) (Kleeff, et al., 2016) (Gordo, et al., 2017) (Kamisawa, et al., 2016).

Principalmente, el abuso de alcohol y el tabaquismo son factores de riesgo clave y también son prevenibles, en donde, el tabaquismo es el más importante, ya que, los fumadores tienen entre el doble al triple de riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. En el caso del abuso del alcohol, el aumento del riesgo de cáncer de páncreas se produce en gran medida por el efecto del abuso del alcohol que provoca formas crónicas de pancreatitis, el cual

multiplica más de diez veces el riesgo de cáncer de páncreas (Pandol, 2011) (Kleeff, et al., 2016).

Otros factores son los asociados a los factores nutricionales y dietéticos, entre ellos, la obesidad y la escasa actividad física también están relacionadas, asimismo, la ingesta elevada de grasas (saturadas), la ingesta escasa de verduras y frutas, y el consumo de carnes rojas y procesadas, también se asocian al riesgo aumentado de padecer cáncer de páncreas (Kleeff, et al., 2016).

La diabetes mellitus es tanto un factor de riesgo de la enfermedad como una consecuencia del cáncer de páncreas en estadios tempranos y duplica el riesgo de cáncer de páncreas. Adicionalmente, la úlcera gastrointestinal y la gastrectomía se asocian a un modesto aumento del riesgo de cáncer de páncreas (Kleeff, et al., 2016).

Incluso se ha demostrado que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático está asociado con diferentes grupos sanguíneos ABO, en el que en comparación con los pacientes con el grupo sanguíneo O, los pacientes con el grupo sanguíneo A, AB o B tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollarlo (McGuigan, et al., 2018).

El 10% de los pacientes tienen antecedentes familiares de cáncer de páncreas. De hecho, algunas condiciones hereditarias conllevan un cáncer de páncreas, como el síndrome de Peutz-Jeghers. Por último, las mutaciones detectadas en los genes BRCA2, BRCA1, CDKN2A, ATM, STK11, PRSS1, MLH1 y PALB2 se asocian al cáncer de páncreas (Kleeff, et al., 2016) (Kamisawa, et al., 2016).

Epidemiología

El cáncer de páncreas está clasificado como el decimocuarto cáncer más común y la séptima causa más alta de mortalidad por cáncer en el mundo (McGuigan, et al., 2018).

En 2015, se estimó que se diagnosticaron 367,000 nuevos casos de cáncer de páncreas en todo el mundo, de los cuales más del 50% se produjeron en países de ingresos altos. En Estados Unidos, las tasas más altas se registraron entre individuos de raza negra (12-15 casos por 100,000 hombres y 8-10 casos por 100,000 mujeres); estas tasas son 30-50% más altas que en sus homólogos blancos. En Oceanía, las poblaciones indígenas son las más afectadas, con un exceso superior al 30% (Kleeff, et al., 2016).

Las tasas más bajas, en las que probablemente influye el infradiagnóstico, se registraron en la India y en África septentrional y central (menos de 2 casos por 100,000 hombres y 1 caso por 100,000 mujeres). La incidencia del cáncer de páncreas también difiere entre géneros, ya que es un 50% mayor en hombres que en mujeres (Kleeff, et al., 2016) (Kamisawa, et al., 2016).

En México, representa la doceava causa de cáncer con 4,489 casos diagnosticados por año y representa el 4.9% de las defunciones oncológicas de acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del año 2015 (Morales, et al., 2021).

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es extremadamente difícil, debido a los síntomas inespecíficos de la enfermedad y a la falta de pruebas diagnósticas precisas, por lo que más del 80% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados, normalmente, estadios II a IV (Leung-b, 2010).

Cuando se sospecha el diagnóstico de un cáncer de páncreas, deben realizarse pruebas de imagen. La tomografía computarizada multidetector (TCMD) proporciona excelente resolución del páncreas y su vasculatura, y puede utilizarse para evaluar otros órganos en busca de diseminación de la enfermedad, es el patrón oro actual para evaluar la resecabilidad de cualquier lesión (Kleeff, et al., 2016).

La resonancia magnética puede proporcionar una excelente resolución de los conductos pancreáticos y de cualquier quiste que pueda estar presente, puede ser más sensible que la tomografía computarizada para detectar y evaluar las metástasis hepáticas (Kleeff, et al., 2016).

La mayoría de los pacientes se someterán a una ecografía endoscópica con biopsia por aspiración con aguja fina. La ecografía endoscópica proporciona una excelente resolución del páncreas y de los vasos y ganglios linfáticos peripancreáticos, y puede utilizarse para obtener tejido para el diagnóstico definitivo. La tomografía por emisión de positrones o PET puede complementar estas tecnologías, especialmente cuando se evalúan ganglios linfáticos agrandados y masas más grandes de significado clínico incierto, como una masa persistente después de la terapia (Kleeff, et al., 2016).

Al igual que en otros órganos, el diagnóstico de cáncer suele establecerse mediante la evaluación de las características nucleares como la forma, el tamaño y la intensidad de la tinción de los núcleos de las células en una muestra de tejido obtenido mediante una biopsia. Además de establecer el diagnóstico de cáncer, la histopatología puede utilizarse para definir el grado tumoral y el tipo de tumor (Kleeff, et al., 2016).

Los niveles de CA19-9 de miles de UI (unidades internacionales) por mL son indicativos de enfermedad metastásica, mientras que un descenso significativo de los niveles tras el tratamiento sugiere una buena respuesta al tratamiento (Kleeff, et al., 2016).

Tratamiento y manejo

El tratamiento del cáncer de páncreas incluye cirugía, quimioterapia, radioterapia y cuidados paliativos, y se selecciona entre estas opciones en función del estadio del cáncer de páncreas en un enfoque multidisciplinar (Kamisawa, et al., 2016).

La mayoría de los pacientes presentan una enfermedad localmente avanzada y técnicamente irresecable debido a la afectación vascular o con enfermedad metastásica generalizada, generalmente en el hígado y el peritoneo (Kleeff, et al., 2016).

El tratamiento potencialmente curativo disponible para los pacientes es la resección quirúrgica de la cabeza del páncreas y de los tejidos pancreáticos izquierdos. En algunos casos determinados (10-25% de los pacientes), la pancreatometomía total es una opción. Sin embargo, menos del 20% de los pacientes presentan enfermedad resecable y, de los que

se someten a resección seguida de terapia adyuvante, aproximadamente el 80% de los pacientes recaen y finalmente morirán de su enfermedad (Leung-b, 2010) (Kleeff, et al., 2016).

Aproximadamente, la mitad de los pacientes son tratados con terapias adyuvantes. Las principales terapias adyuvantes, dicho más propiamente, quimioterapias, son monoterapias o combinaciones con 5-fluorouracilo, cisplatino, oxaliplatino, mitomicina C y doxorrubicina. Además, de otras como la gemcitabina, taxanos o capecitabina (Leung-b, 2010) (American Cancer Society, 2019).

Históricamente, se han identificado muy pocos fármacos eficaces debido a que esta enfermedad se asocia a un estroma profundamente desmoplásico que impide la liberación de fármacos. Además, en casi todos los casos se produce la activación de KRAS, un factor de mal pronóstico en el cáncer en general y que suele asociarse a la resistencia al tratamiento. No obstante, se han logrado algunos avances positivos en el panorama terapéutico (Kleeff, et al., 2016).

Los tres regímenes de quimioterapia que han dado resultados positivos son el esquema FOLFIRINOX, gemcitabina + paclitaxel unido a albúmina y gemcitabina + erlotinib (aprobadas por la FDA) utilizadas como de primera línea para el tratamiento del cáncer de páncreas en etapas más tempranas de la enfermedad. Estos esquemas han probado su eficacia en innumerables estudios clínicos, así como, su mejora en la supervivencia general de los pacientes. Sin embargo, la toxicidad, en especial del FOLFIRINOX, es considerable, aunque tolerable lo que lleva al ajuste de la dosis por los oncólogos o a la administración de su variante mFOLFIRINOX (sin el bolo de 5-FU), aunque se suma el esquema erlotinib + gemcitabina con toxicidades moderadas lo que lleva a que su uso sea controversial y hace que los esquemas preferidos sean FOLFIRINOX y gemcitabina + paclitaxel (Valsecchi, et al., 2014).

El estándar de atención actual se rige por el estado físico postoperatorio y mFOLFIRINOX se utiliza para pacientes muy aptos con tumores de la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas, mientras que en pacientes menos aptos o con contraindicaciones para este régimen, se puede administrar una terapia con gemcitabina en combinación con o sin **capecitabina** (McGuigan, et al., 2018) (Mizrahi, et al., 2020).

La elección de la terapia de segunda línea depende principalmente del régimen que se utilizó inicialmente; y debe contemplarse en pacientes en buen estado funcional que podrían beneficiarse (Kleeff, et al., 2016) (Kamisawa, et al., 2016).

La enfermedad localmente avanzada e irreseccable se ha tratado tradicionalmente con quimiorradiación. La resección tumoral macroscópica completa y las terapias adyuvantes dan lugar a tasas de supervivencia a 5 años del 20% con una supervivencia global $\geq 40\%$ (Kleeff, et al., 2016).

Dado que la cirugía por sí sola no es suficiente para lograr una supervivencia a largo plazo, el tratamiento adyuvante es habitual tras la resección del tumor. El tratamiento postoperatorio con gemcitabina o 5-fluorouracilo y leucovorina ha demostrado una mejora

significativa de la supervivencia global a 5 años, aunque la terapia preoperatoria o neoadyuvante puede llegar a ser más efectiva (Kleeff, et al., 2016) (Kamisawa, et al., 2016).

Los cuidados paliativos son tan importantes como otras terapias, porque pacientes con cáncer de páncreas necesitan paliativos en algún momento (Kamisawa, et al., 2016).

2.4 Capecitabina

La capecitabina (Figura 4) es un profármaco sistémico de 5-deoxi-5-fluorouridina (5-DFUR) que se convierte en 5-fluorouracilo (5-FU), esta forma activa dificulta la síntesis de ARN, bloquea la actividad de la timidilato sintasa y se incorpora al ADN para causar alteraciones. Este medicamento es administrado vía oral y está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas (Siddiqui, et al., 2019).

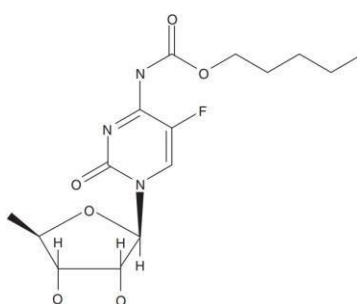


Figura 4. Estructura química de la capecitabina (Mikhail, et al., 2010).

Es un carbamato de fluoropirimidina diseñado racionalmente, asociado a una menor incidencia y gravedad de las toxicidades en comparación con el 5-FU intravenoso (Siddiqui, et al., 2019).

Actualmente, se ha aprobado por la FDA para su uso en pacientes con cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer pancreático-biliar y cáncer gástrico, tanto como monoterapia como en regímenes combinados. Para otros tipos de tumores, incluyendo el cáncer de páncreas, se ha demostrado que es una opción viable para sustituir al 5-FU (Siddiqui, et al., 2019) (Mikhail, et al., 2010).

Mecanismo de acción

La capecitabina se absorbe intacta a través de la pared intestinal y se convierte en 5-FU en tres reacciones catalizadas por diferentes enzimas. Durante la tercera reacción, la enzima timidina fosforilasa (TP) (presente mayormente en las células cancerosas) convierte la 5-desoxi-5-fluorouridina en 5-FU a nivel tisular, lo que puede suponer una ventaja potencial para el tratamiento de tumores con una mayor selectividad, produciendo una mayor concentración intratumoral de 5-FU y evitar muchas de las toxicidades sistémicas asociadas al 5-FU (Siddiqui, et al., 2019).

Farmacocinética

La semivida de la capecitabina original y el 5-FU es de aproximadamente 45 minutos. La capecitabina alcanzó los niveles máximos en sangre (T_{máx}) en aproximadamente 1.5 horas, mientras que los niveles máximos de 5-FU se produjeron a las 2 horas. Menos del 60% de la capecitabina y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas, y el 35% se une a la albúmina. Esta unión es independiente de los niveles de fármaco en sangre. La capecitabina se encuentra casi 100% biodisponible (Siddiqui, et al., 2019) (Mikhail, et al., 2010).

Al ser un profármaco del 5-FU, la capecitabina también es metabolizada por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), que convierte el 5-FU en la forma mucho menos tóxica conocida como 5-fluoro-5,6-dihidro-fluorouracilo (FUH2) en ácido 5-fluoro-ureido propiónico (FUPA) y finalmente, en los metabolitos finales, principalmente alfa-fluoro-beta-alanina (FBAL). Aproximadamente el 95% del FBAL se elimina por la orina, mientras que la excreción fecal es inferior al 3%. La capecitabina se metaboliza ampliamente en el hígado (Siddiqui, et al., 2019).

Además, la disfunción renal grave provoca un aumento drástico de la concentración de los niveles plasmáticos de capecitabina y sus metabolitos, lo que ha dado lugar a recomendaciones contra el uso de capecitabina en pacientes con disfunción renal grave, junto con una reducción de la dosis del 25% en pacientes con disfunción renal moderada (Siddiqui, et al., 2019).

Terapias con capecitabina

Terapias adyuvantes

Para los tumores resecables, la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante (gemcitabina más capecitabina o mFOLFIRINOX) es el estándar de atención; la mediana de supervivencia en estos pacientes tratados con gemcitabina + capecitabina es de 26 meses con una supervivencia a 5 años del 30%, demostrando una ventaja de supervivencia en los pacientes con cáncer de páncreas resecado (Neoptolemos, et al., 2018) (Roth, et al., 2020) (García y Odaimi, 2017).

Capecitabina de mantenimiento en adenocarcinoma pancreático localmente avanzado no resecable

La radioterapia con capecitabina, seguida de capecitabina de mantenimiento en dosis de 1000 mg o 1500 mg dos veces al día durante 2 semanas, mostró un aumento en la tasa de supervivencia global significativa. Las toxicidades de grado 3 de 4 se observan raramente, salvo diarrea y neuropatía periférica pero no hubo muertes relacionadas con el tratamiento (Siddiqui, et al., 2019).

Capecitabina en el tratamiento del adenocarcinoma pancreático avanzado/metastásico

Como monoterapia ha demostrado ser segura y eficaz, mostrando una respuesta clínica beneficiosa definida como mejoría del dolor, del uso de analgésicos y del estado funcional, claramente un importante beneficio en los síntomas relacionados con el tumor, lo que proporciona una justificación para seguir explorando el papel de la capecitabina en el cáncer de páncreas. También se puede administrar junto con la gemcitabina demostrando que los pacientes experimentan una mejoría de los síntomas clínicos sin aumento significativo en la toxicidad relacionada al esquema de tratamiento (Siddiqui, et al., 2019).

2.5 Reacciones adversas más comunes a capecitabina

La capecitabina es relativamente no citotóxica in vivo, sin embargo, se han evidenciado RAM como alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis o mucositis), síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar), fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo (Siddiqui, et al., 2019) (AEMPS, 2021).

Algunas otras RAM pueden ser, por ejemplo, leucopenia, anemia, rash, comezón en la piel, elevación de la bilirrubina, trombocitopenia, irritación de ojos, estreñimiento y raramente se puede presentar neuropatía periférica y encefalopatía (Siddiqui, et al., 2019).

2.6 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia (FV) es la disciplina que se encarga de la identificación, recolección, seguimiento, valoración y evaluación de la información de reacciones adversas relacionadas a los medicamentos, después de su aprobación y registro, con el fin de determinar la causalidad, frecuencia y gravedad de estas para establecer medidas preventivas y establecer un uso más racional de los medicamentos y la optimización de la relación beneficio-riesgo. Todas estas actividades están sustentadas científicamente para vigilar los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales (García, et al., 2016) (Maza, et al., 2018).

La FV ha tomado importancia en las últimas cinco décadas derivado de trágicos acontecimientos relacionados con algunos medicamentos que han ocasionado reacciones adversas graves. Como ejemplo, el caso de la talidomida que ocasionó alteraciones congénitas en miles de niños a nivel mundial. Es por esto por lo que el conocimiento de la seguridad de un medicamento es fundamental para evaluar el balance entre la eficacia y los riesgos a los que se somete al paciente al prescribir un medicamento. Es importante recabar esta información durante la fase postcomercialización, ya que antes de esta es inevitable que la información resulte incompleta debido a las limitaciones como, por ejemplo, el número de pacientes limitados y la diferencia de uso en los ensayos clínicos respecto a la práctica clínica real (Maza, et al., 2018) (García, et al., 2016).

En la práctica clínica se puede dificultar la detección de las reacciones adversas producidas por medicamentos, ya que pueden ocurrir muy raramente y pasar inadvertida o se puede confundir con síntomas de la enfermedad del paciente. Además, el personal que realiza los reportes expresa que no alcanza a percibir un beneficio cercano, ya que no recibe ninguna

retroalimentación; asimismo, considera que es un proceso tedioso y muy burocrático (García, et al., 2016) (Maza, et al., 2018).

Principalmente, se basa en la declaración espontánea de los efectos adversos, cuando se sospecha una relación sin que necesariamente sea seguro, y se rige por los códigos de salud pública y buenas prácticas de farmacovigilancia (BPF) (Gouverneur, 2020).

En el caso de México, la FV se inició en 1995 cuando se inauguró el Centro Nacional de Farmacovigilancia, integrándose al programa internacional en 1998. En el 2004 fue regulada con la NOM-220 (Norma Oficial Mexicana), reformada en 2012 y finalmente en el 2017 (actual y vigente). Las acciones de FV involucran a todos aquellos relacionados con el proceso de los medicamentos, desde su creación hasta su disposición y distribución, hasta los pacientes y sus familiares (Maza, et al., 2018).

Según las estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), los porcentajes de reporte de sospecha de reacciones adversas son en su mayoría producidos en la industria quimicofarmacéutica, seguido, por centros estatales, centros institucionales y estudios clínicos, y es prácticamente nulo por parte del personal de salud, unidades de FV hospitalaria, estudios de bioequivalencia y pacientes, entre otros (Maza, et al., 2018).

La terminología estandarizada es fundamental para gestionar la notificación y el intercambio de datos en los registros de farmacovigilancia. En general en la práctica oncológica, la notificación de eventos adversos se realiza de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), utilizado por médicos junto con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). El sistema CTCAE considera la severidad de un evento adverso, donde el grado 1 indica toxicidad leve y el grado 5 indica muerte, mientras que MedDRA se enfoca en la denominación y clasificación clínico-patológica y si se aplica correctamente, permite la notificación precisa de la reacción adversa a medicamentos (RAM) (Baldo, et al., 2018) (Crestan, et al., 2020).

Cabe mencionar que los efectos secundarios de la terapia del cáncer son uno de los problemas más importantes que enfrentan los pacientes con cáncer durante su enfermedad. La farmacovigilancia está destinada a monitorear la seguridad de los medicamentos y es particularmente importante en oncología, debido a la toxicidad biológica intrínseca de los agentes antineoplásicos, sus ventanas terapéuticas estrechas y las dosis altas y el tiempo rígido de los regímenes de tratamiento. Es por esto que su importancia en oncología debe resaltarse con esfuerzo para mejorar la seguridad y ofrecer a los pacientes la ayuda posible para mejorar su calidad de vida durante un período tan crítico de sus vidas (Baldo, et al., 2018).

2.6.1 Reacciones adversas a medicamentos

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, un evento adverso (EA) es cualquier evento médico adverso que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Cuando existe una relación causal con el tratamiento, un EA se clasifica como reacción

adversa a un medicamento (RAM), la cual es una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce a las dosis normalmente utilizadas en humanos (Crestan, et al., 2020).

De acuerdo con la NOM-220 de la regulación vigente mexicana, un *evento adverso* es cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la **etapa de investigación clínica** de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo. Mientras que una *reacción adversa a medicamentos (RAM)* es la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente **atribuible**. Además, una sospecha de RAM o SRAM es **cualquier** manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurra **después de la administración** de uno o más medicamentos (DOF, 2017).

Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo con la NOM-220

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con las categorías probabilísticas, las cuales son (DOF, 2017):

- **Cierta:** un acontecimiento clínico que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento y al retiro de éste, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias.
- **Probable:** se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración y retiro del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias.
- **Posible:** se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado 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:** 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 notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada.
- **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.

Criterios para determinar el grado de información (DOF, 2017):

- **Grado 0:** incluye un paciente identificable, al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o problema de seguridad relacionado con medicamentos y vacunas, un medicamento sospechoso y un notificador identificado.

- Grado 1: con los datos del Grado 0, aparte de fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI, fecha de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).
- Grado 2: con los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento, datos importantes de historia clínica, número de lote y laboratorio fabricante.
- Grado 3: 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 (DOF, 2017)

- Graves (serias): toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que causan la muerte o ponen en peligro la vida del paciente, necesitan hospitalización o la prolongaron, son causa de alteraciones en el recién nacido (RN) y son considerados médicamente importantes.
- No Graves. todas aquellas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en las reacciones graves (serias).

Criterios para determinar la severidad del caso (DOF, 2017)

- 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.

Causalidad

Para que un acontecimiento sea realmente evaluable respecto a su asociación con un medicamento determinado en un paciente determinado, es necesario conocer las características del paciente, del medicamento y del evento, así como, la certeza diagnóstica y la exclusión de otras posibles causas del evento (Moore, et al., 2019).

Toda esta información es indispensable para un análisis de causalidad potencial y debe recopilarse lo antes posible y una vez reunidos, se puede aplicar cualquier método de evaluación de la causalidad que, a lo largo de los años, se han desarrollado varias docenas de métodos para este fin (Moore, et al., 2019).

El objetivo de la causalidad es identificar en un paciente dado qué fármaco sería el culpable más probable de la reacción adversa y que debería suspenderse en primer lugar. Es muy útil eliminar los medicamentos cuya causalidad es muy improbable, restringiendo el campo de investigación a un número limitado de posibles sospechosos y se limita a la imposibilidad cronológica (Moore, et al., 2019).

El criterio principal en la causalidad es la **secuencia cronológica**: el fármaco debe haber sido utilizado antes del inicio del evento. La ausencia de causas alternativas es otro criterio común de causalidad (Moore, et al., 2019).

Algoritmo de Naranjo

El Algoritmo de Naranjo es un cuestionario diseñado por Naranjo y colaboradores para determinar la probabilidad de que una RAM se deba realmente al medicamento y no al resultado de otros factores. También se le denomina escala de Naranjo o puntuación de Naranjo. Este método es sencillo de aplicar y se ha utilizado ampliamente para evaluar la probabilidad verdadera de las RAM (Doherty, 2009) (Murayama, et al., 2018).

La probabilidad se asigna mediante la puntuación obtenida y se clasifican como definitiva, probable, posible o dudosa (Doherty, 2009).

Es una herramienta tradicional que consta de una serie de 10 preguntas (Anexo 1) donde cada pregunta se puntúa con valores de -1 a +2 en función de los hallazgos de cada evento respondiendo como “Sí”, “No” o “No se sabe/Desconocido”. Esos puntos asignados al responder las 10 preguntas se interpretan de acuerdo con la puntuación final y se estratifican en las cuatro categorías (Murayama, et al., 2018) (Murali, et al., 2021):

- Definitiva: puntuación mayor a 9
- Probable: de 5 a 8 puntos
- Posible: de 1 a 4 puntos
- Dudosa: igual o menor a 0

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma representa más del 80% de los cánceres, incluyendo cánceres de pulmón, mama, **páncreas**, etc. En concreto, el adenocarcinoma de páncreas es el tipo de cáncer de páncreas más común representando el 95%. Además, es considerado uno de los más agresivos, ya que el pronóstico suele ser malo, puesto que menos del 2% de los pacientes sobrevive a los 5 años después del diagnóstico, porque muchos de ellos ya presentan la enfermedad avanzada al momento de éste (Puente & Velasco, 2019) (Sánchez, et al., 2020) (Nguyen, 2021).

A pesar del mal pronóstico, uno de los tratamientos disponibles es la quimioterapia combinada o como monoterapia, siendo los más comunes gemcitabina, 5-fluorouracilo, agentes del platino, taxanos o **capecitabina** (American Cancer Society, 2019).

De ahí que surja la importancia de considerar los beneficios y riesgos hacia los pacientes de cualquier tratamiento farmacológico, cuya actividad se centra en lo que se conoce como **farmacovigilancia** con el fin de fortalecer la racionalización del tratamiento, asimismo, esto es lo que hace relevante la detección y comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos por los profesionales de la salud contribuyendo al conocimiento extenso y preciso del perfil de “toxicidad” de los medicamentos en las condiciones de uso habitual de estos (Villegas, et al., 2018) (Borja & Souto, 2006).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la incidencia de reacciones adversas a capecitabina como monoterapia o en combinación con otros medicamentos en pacientes con adenocarcinoma de páncreas en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

4.2 Objetivos particulares

- Recopilar casos relacionados con sospechas de reacciones adversas (SRAM) a capecitabina y a su combinación con otros medicamentos.
- Estudiar la causalidad de las sospechas de reacciones adversas.
- Analizar la frecuencia (incidencia) de las reacciones adversas a capecitabina reportadas por el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan.

5. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este proyecto, se necesitó de una recolección de datos precisa y sistemática para obtener los resultados necesarios que para llevarla a cabo se siguieron los procedimientos normalizados de operación activos del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan, los cuales se resumen en la siguiente secuencia de pasos que fueron utilizados para la obtención de casos de SRAM que sean de calidad para su uso en este proyecto.

5.1 Recolección de casos de sospechas de reacciones adversas (SRAM)

Se recolectaron los casos de SRAM mediante las consultas médicas o por preguntas directas hacia los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, por las cuales se obtuvieron los datos de las reacciones adversas al esquema terapéutico de quimioterapia como lo son, el nombre del paciente, el esquema de tratamiento, el síntoma presentado, las fechas de inicio y término de la SRAM, y tratamiento de ésta. Posteriormente, se registraron esos datos en el formato interno de Recolección de Información de SRAM y en la bitácora interna del Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del INCan para su control y archivo de la reacción adversa.

5.2 Análisis de casos de SRAM

Para el análisis de casos de SRAM recolectados durante las consultas médicas, se hizo uso de la línea de tiempo para determinar que agente de la quimioterapia era el sospechoso y antecedentes del paciente que sustentará el criterio establecido, así como, también se utilizó el expediente electrónico para consultar la información del paciente para el correcto llenado del formato interno de Recolección de Información de SRAM, una vez analizado esto, se procedió a determinar la causalidad de la SRAM a capecitabina mediante el algoritmo de Naranja.

5.3 Registro de casos en PProVigi

Se registraron los casos analizados correctamente en la plataforma digital PProVigi, base de datos utilizada por el INCan. Los casos se subieron a la plataforma al llenar la información recolectada, con el fin de enviarlos, en donde fueron revisados y aceptados por el revisor médico y verificador internos del CIFV del INCan.

5.4 Envío de casos de SRAM a COFEPRIS

Finalmente, y una vez los casos se encontraron revisados internamente, se generó un formato en PDF de los casos verificados en la plataforma digital PProVigi, el cual se descargó y se utilizaron los datos contenidos para subir los casos a la plataforma digital VigiFlow de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Cuando se completaron todas estas acciones, el revisor médico del CIFV descargó la base de datos de PProVigi en un archivo Excel para su análisis en este proyecto, donde utilizando este mismo software, se aplicó estadística básica, así como se determinó la frecuencia de las SRAM mediante gráficos y tablas.

5.5 Calendario de actividades

Actividades	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
<i>Recolección y análisis de casos de SRAM</i>	X	X	X	X	X	
<i>Registro de casos en PProVigi</i>		X	X	X	X	
<i>Envío de casos de SRAM a COFEPRIS</i>						X
<i>Análisis de resultados</i>						X

6. RESULTADOS

De acuerdo con los datos recolectados durante las consultas médicas acerca de las reacciones adversas a capecitabina, se recolectaron de un total de 223 casos presentados una suma de 9 casos de SRAM reportadas con agente causal identificado como capecitabina en pacientes con cáncer de páncreas.

Cabe mencionar que se obtuvo un número bajo de casos, ya que en el área de gastroenterología no había presencia activa del personal de farmacovigilancia debido a la contingencia por COVID-19, por lo que los casos eran los meramente reportados y anotados en el expediente electrónico por los médicos tratantes que los identificaron, diferenciándolos de los síntomas propios de la enfermedad oncológica lo cual limitó aún más los casos a tomar en cuenta, puesto que al ser un cáncer gastrointestinal, los síntomas más comunes también coinciden con las RAM más frecuentes. Adicionalmente, el número de casos se ve influenciado por el número de pacientes con cáncer de páncreas que reciben tratamiento quirúrgico y que se encontraban en vigilancia antes de tomar la decisión de utilizar quimioterapia como tratamiento.

Asimismo, se debe considerar que los pacientes tendían a comunicar a su médico solo las reacciones adversas más complicadas o las fácilmente detectadas por ellos, algunas veces omitiéndolas debido a que muchas de ellas ya se encontraban recuperadas al momento de su consulta médica, así como, probablemente muchas veces los médicos no los anotaban en el expediente médico excluyéndose de los probables escenarios de SRAM.

Los datos recolectados durante la estancia en el CIFV se muestran a continuación:

Se identificaron a 9 pacientes que presentaron reacciones adversas a capecitabina, de los cuales 5 de los pacientes fueron hombres y los 4 restantes fueron mujeres representando el 56% y 44%, respectivamente, de la población estudiada (Figura 5).

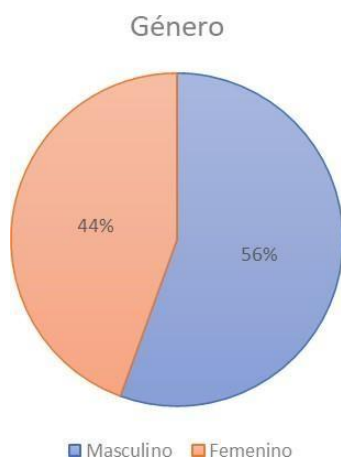


Figura 5. Género de los pacientes con cáncer de páncreas que presentaron una SRAM.

Mientras que el grupo etario más prevalente fue el de 60 a 69 años (56% de los pacientes), con una edad promedio de 63 años, además, la edad mínima de la población estudiada fue 39 años y la máxima 76 años (Tabla 1; Figura 6).

Tabla 1. Grupos etarios y distribución de edades en los pacientes con cáncer de páncreas con SRAM presentes.

Edad mínima	39 años
--------------------	---------

Edad máxima		76 años			
Edad promedio		63 años			
Grupo etario	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años
Número de pacientes	1	0	1	5	2

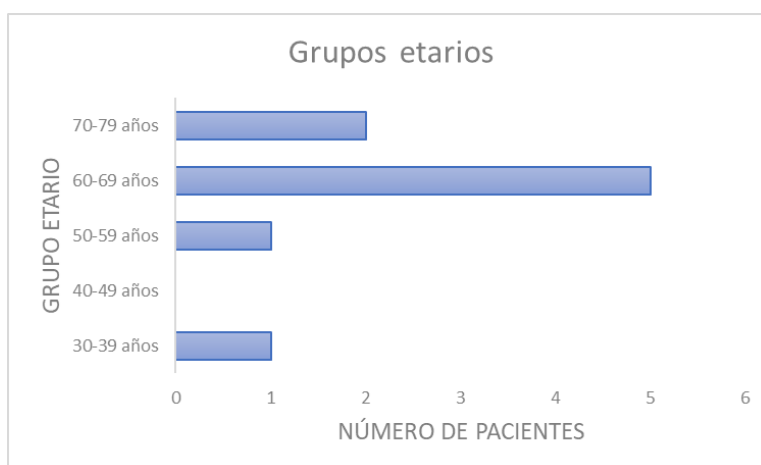


Figura 6. Grupos etarios en pacientes con cáncer de páncreas identificados con SRAM

La mayoría de los pacientes, a excepción de uno, se encontraban en monoterapia con capecitabina indicada por sus médicos tratantes para el cáncer de páncreas. El único paciente identificado se encontraba en terapia combinada con temozolomida igualmente, indicados para el tratamiento del cáncer de páncreas, además de los medicamentos concomitantes para tratar sus comorbilidades que presentaba (diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica).

Las reacciones adversas presentadas en este grupo de pacientes se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. SRAM identificadas en pacientes con cáncer de páncreas tratadas con capecitabina.

SRAM	Número
Síndrome Mano-Pie	3
Estomatitis	1
Fatiga	2
Estreñimiento	1

Náuseas	1
Diarrea	1
TOTAL	9

En la figura 7 se observa que la SRAM identificada más frecuente fue el síndrome mano-pie, seguida de la fatiga y por último, la estomatitis, estreñimiento, náuseas y diarrea. De estos, la gran mayoría fueron clasificados como reacciones adversas leves (7 de 9; 77.7 %) y las dos restantes (23.3%) como severas y corresponden a síndrome mano-pie G3 (de acuerdo con el CTCAE). Todos los casos en general fueron no graves y con el criterio hecho con el algoritmo de Naranjo se determinó que su causalidad, respecto a su relación con capecitabina, era probable.

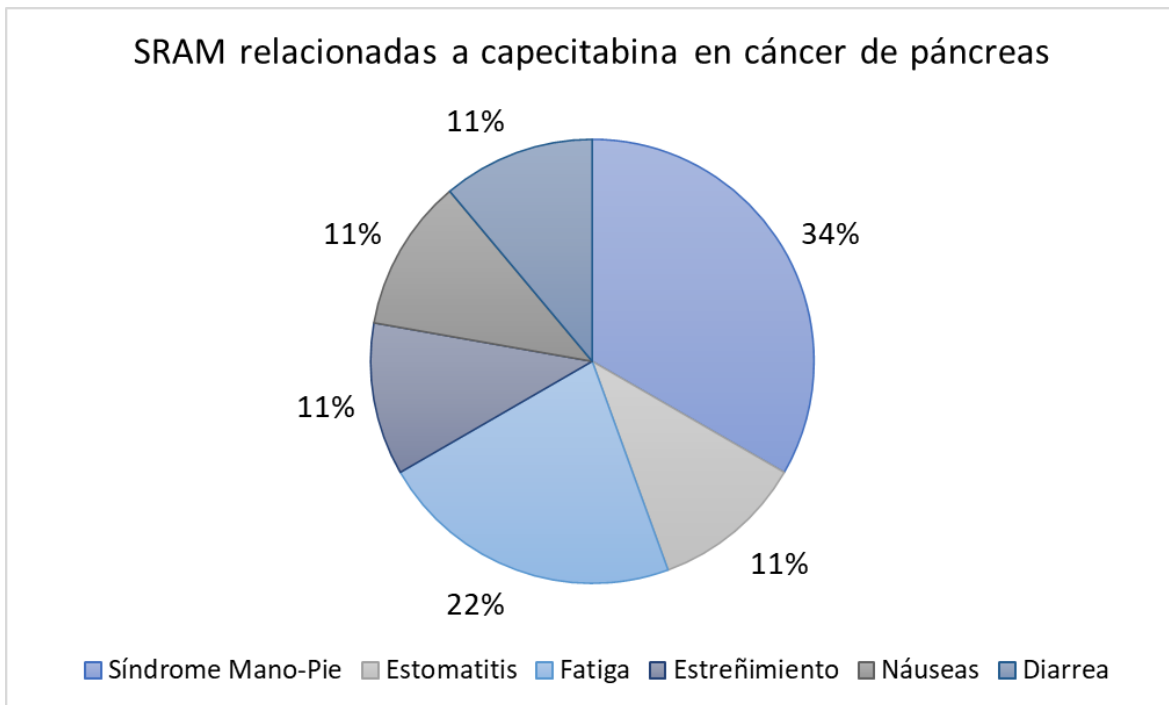


Figura 7. Frecuencia de SRAM con una relación causal probable en pacientes con cáncer de páncreas.

7. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, se obtuvo una mayor incidencia entre hombres que mujeres y en edades avanzadas, siendo la más prevalente, el grupo etario de entre 60 a 69 años, lo que corresponde a lo reportado en otros estudios, junto con los factores de riesgo antes mencionados, por ejemplo, un estudio realizado por Cabrera y colaboradores (2018) donde caracterizaron a los pacientes con cáncer de páncreas desde el punto de vista clínicoepidemiológico, demográfico e histológico, donde reportaron que los grupos de edades y el género más afectados por el cáncer de páncreas fue el grupo de 66-81 años (45.45 %) y al sexo masculino (63.64 %), además de que no se reportaron pacientes

menores de 34 años, demostrando resultados similares a esta investigación donde el paciente con menor edad identificado fue de 39 años.

De manera similar, en el estudio realizado por Iñiguez en el 2017, reportó una mayor incidencia de cáncer de páncreas en pacientes entre 61 a 80 años (30.2 %), sin embargo y contrario a esta investigación reportó al género femenino (52.4 %) como el más incidido.

Otro estudio que comprueba la incidencia mayor en hombres y en edades avanzadas, es el estudio realizado por Asombang y colaboradores (2017) en el que describieron las características demográficas (edad y género) del cáncer pancreático, y reportaron que la edad promedio de diagnóstico fue los 55.7 años en pacientes de origen africano, en comparación con los 66.7 años de la población afroamericana y el 63.0 % de los pacientes eran masculinos comparando el 48.1% de la población afroamericana, demostrando aun así la incidencia mayoritaria en hombres y adultos mayores.

Aunque también hay que tomar en cuenta que otros autores reportaron resultados similares o iguales respecto a la distribución en ambos géneros, sin embargo, el dato de la edad aún se mantiene en valores similares a los reportados (edad promedio de aproximadamente 61 años). Cabe mencionar que la distribución del género y la edad también difiere de acuerdo con la etiología de la enfermedad (Cabrera, et al., 2018) (Yadav & Lowenfels, 2013).

En la presente investigación se observó que la SRAM identificada más frecuente fue el síndrome mano-pie, seguida de la fatiga y por último, la estomatitis, estreñimiento, náuseas y diarrea. De estos, la gran mayoría fueron clasificados como reacciones adversas leves (7 de 9; 77.7 %) y las dos restantes (23.3%) como severas y corresponden a síndrome mano-pie G3 (de acuerdo con el CTCAE). Todos los casos en general fueron no graves y con el criterio hecho con el algoritmo de Naranjo se determinó que su causalidad, respecto a su relación con capecitabina, era probable. Adicionalmente, concordó con RAM reportadas en la ficha técnica del medicamento de la AEMPS.

Como se mencionó anteriormente, las reacciones adversas a la capecitabina más frecuentes fueron síndrome mano-pie (34%) y fatiga (22%), además de estomatitis, estreñimiento, náuseas y diarrea (11% para cada una). Estos resultados contrastan con estudios como el estudio clínico ESPAC-4, el cual fue publicado en 2017, comparando gemcitabina contra gemcitabina-capecitabina en pacientes con cáncer pancreático resecado. En este estudio, los principales eventos adversos relacionados con la capecitabina (junto con gemcitabina) fueron neutropenia (38%), diarrea (5%) y síndrome mano-pie (7%) de grado 3 a 4 que fueron manejables con la modificación de la dosis de capecitabina (Neoptolemos, et al., 2018) (Springfeld, et al., 2019).

Sin embargo, otro panorama del perfil de seguridad de la capecitabina es ofrecido en estudios como el realizado en 2009 por Sun y colaboradores en el que evaluaron la toxicidad de capecitabina dos veces al día de manera continua (1000 mg), en donde las toxicidades reportadas más comunes relacionadas al tratamiento fueron síndrome mano-pie (71%), fatiga (57%), diarrea (21%), anorexia (14%) y neutropenia (11%) en donde todas fueron grados 1 o 2 excepto un paciente con síndrome mano-pie grado 3. Estos resultados

son similares a los presentados en esta investigación al tener como principales reacciones adversas al síndrome mano-pie y la fatiga, demostrando que estas RAM son tan frecuentes como otras (diarrea, neutropenia, etc.) (Mikhail, et al., 2010).

De manera general, la toxicidad de capecitabina ha sido demostrada en múltiples estudios clínicos, sin embargo, todos presentaron resultados similares en el sentido del perfil de seguridad de la capecitabina reportando que los efectos “tóxicos” más comunes fueron diarrea, náusea, vómito, estomatitis y síndrome mano-pie, siendo este último el evento relacionado al tratamiento más frecuentemente reportado como grado 3 que a su vez puede llevar a la modificación de dosis o retiro de la capecitabina, algunas otras reacciones que pueden llevar a la modificación del régimen de tratamiento pueden ser las náuseas y diarrea (Mikhail, et al., 2010).

Adicionalmente, obviando los porcentajes de incidencia de las reacciones adversas presentados en los resultados de la presente investigación con aquellos reportados por diversos estudios clínicos, los resultados no se alejan tanto de lo reportado por estos, ya que se observaron las principales o más comunes reacciones adversas a la capecitabina, por lo cual, es evidente que aunque el número de población estudiada es poca y sumado al bajo índice de reporte de SRAM por pacientes y médicos pertenecientes al INCan, los resultados no son inconsistentes con los reportados en la bibliografía.

Cabe mencionar que aunque la prevalencia del cáncer de páncreas es relativamente alta, se observó un número mucho más prevalente de pacientes con cáncer en otros sitios del sistema gastrointestinal como pueden ser los de colon, recto, hepatobiliar, estómago, entre otros, en los pacientes que acuden a su cita médica en el INCan, tratados con capecitabina por lo que esto hace que los pacientes con cáncer de páncreas se conviertan en minoría, además muchos de los pacientes con este tipo de cáncer se encuentren en la unidad de cuidados paliativos repercutiendo en el reporte de SRAM del paciente al médico.

Dada la naturaleza del esquema de tratamiento especial de la capecitabina (frecuentemente se administra 2 semanas continuas con 2 semanas de descanso), la mayoría de las SRAM se presentan al mismo tiempo en el que el paciente se encuentra tomando la capecitabina a dosis “altas” (3500 mg aproximadamente) y debido a que sus citas de rutina están programadas al mes, es probable que la mayoría de las SRAM ya se hayan recuperado, por lo que, es probable que el paciente no las reporte durante su consulta, porque se recuperó o no se acuerda de ellas. Aunque también hay otras donde son tan severas que consultan con su médico el ajuste de dosis o el retiro del medicamento, como son los casos de síndrome mano-pie severos donde limita su día a día.

Es por esto, que la presencia del personal de farmacovigilancia en la consulta médica es importante, así como la colaboración con el médico y así reportar todas las SRAM que se presenten en sus pacientes, para que se siga obteniendo información de seguridad del medicamento verídica y a tiempo.

Sin embargo, como ya se mencionó, en el ambiente del INCan resultó inevitable la ausencia del personal de farmacovigilancia por la contingencia sanitaria. Por esto, todos los reportes

de SRAM fueron recabados por el expediente electrónico del paciente en donde el médico reportaba o anotaba lo mencionado por su paciente en la consulta médica, aunque muchos de los reportes se pudieron ver frustrados debido a que su ausencia del expediente o fueron confundidos por síntomas de la enfermedad y no por el medicamento.

8. CONCLUSIONES

La seguridad de un medicamento en comercialización es fundamental, ya que evalúa el balance beneficio-riesgo al que se somete un paciente, además no hay medicamentos que no conlleven riesgos de reacciones adversas. Lo anterior es particularmente fundamental en un campo como la oncología, donde los agentes terapéuticos conllevan muchas veces riesgos pero nunca mayores al beneficio que obtienen los pacientes en tratamiento, es por esto que la farmacovigilancia es uno de los pilares. junto con médicos y demás profesionales de la salud. en el manejo de pacientes que atraviesan un momento crítico en sus vidas buscando una mejor calidad y mayor expectativa de vida siempre comprometiéndose al apego y efectividad del tratamiento.

9. REFERENCIAS

1. AEMPS. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). FICHA TÉCNICA CAPECITABINA KERN PHARMA 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76109/FichaTecnica_76109.html#4-8-reacciones-adversas, consultado el 29 de enero del 2023.
2. American Cancer Society. (2019). Quimioterapia para el cáncer de páncreas. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/tratamiento/quimioterapia.html>, consultado el 22 de julio de 2022.
3. American Cancer Society. (2020). ¿Qué es el cáncer?. ¿Cómo se propaga el cáncer?. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>, consultado el 21 de noviembre del 2022.
4. American Cancer Society-b. (2019). ¿Qué es el cáncer de páncreas?. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/acerca/que-es-el-cancer-de-pancreas.html>, consultado el 29 de enero de 2023.
5. Asombang, A., Madsen, R., Simuyandi, M., Phiri, G., Bechtold, M., Ibdah, J., Lishimpi, K. & Banda, L. (2017). Pancreatic Cancer: Patterns in a Low- to Middle Income Population, Zambia. *Medical Journal of Zambia*, Vol. 44, No. 4, pp. 212-217.
6. Bakhti, M., Böttcher, A., & Lickert, H. (2018). Modelling the endocrine pancreas in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. doi:10.1038/s41574-018-0132-z
7. Baldo, P., Fornasier, G., Ciolfi, L. et al. Farmacovigilancia en oncología. *Int J Clin Pharm* 40 , 832–841 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>
8. Borja, J., & Souto, M. (2006). Importancia de la farmacovigilancia en la práctica del médico de familia. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 32(7), pp. 334–338. doi:10.1016/s1138-3593(06)73285-3.
9. Cabrera, A., Hernández, J., Hernández, F., González, Y., Noa, M. & Fernández, M. (2018). Caracterización clínico-epidemiológica, demográfica e histológica de los enfermos de cáncer pancreático avanzado diagnosticados mediante biopsia por tru-cut. *Revista médica MEDICIEGO* 2018, 24 (3), pp. 14-21.
10. Chang, E. B., & Leung, P. S. (2014). Pancreatic Physiology. *The Gastrointestinal System*, 87–105. doi:10.1007/978-94-017-8771-0_4

11. Crestan, D., Trojniak, M. P., Francescon, S., Fornasier, G., & Baldo, P. (2020). *Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges*. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1–11. doi:10.1080/14740338.2020.1772751
12. DOF. Diario Oficial de la Federación. (2017). NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0, consultado el 29 de enero del 2023.
13. Doherty, M. J. (2009). Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respiratory Medicine CME*, 2(2), 63–67. doi:10.1016/j.rmedc.2009.01.004
14. Dolenšek, J., Pohorec, V., Rupnik, M. S., & Stoier, A. (2017). *Pancreas Physiology. Challenges in Pancreatic Pathology*. doi:10.5772/65895
15. García Milián, Ana Julia, Galindo Reymod, Kenia, Morales Pérez, Mayasil, & León Cabrera, Pablo. (2016). Farmacovigilancia hospitalaria. *Revista Cubana de Oftalmología*, 29(4), 688-695. Recuperado en 29 de enero de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000400010&lng=es&tlng=pt.
16. Garcia, G., & Odaimi, M. (2017). *Systemic Combination Chemotherapy in Elderly Pancreatic Cancer: A Review*. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 48(2), 121–128. doi:10.1007/s12029-017-9930-0
17. Gordo, A. M. J., Gómez, M. L., Casado, E., & Molina, R. (2017). Actualización en cáncer de páncreas y de vías biliares. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(32), 1919–1928. doi:10.1016/j.med.2017.04.013
18. Gouverneur, A. (2020). Efectos adversos medicamentosos y farmacovigilancia, EMC - Tratado de Medicina, Volume 24, Issue 2, 2020, Pages 1-5, ISSN 1636-5410, [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(20\)43735-3](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(20)43735-3).
19. Instituto Nacional del Cáncer. (2021). ¿Qué es el cáncer?. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#definicion-del-cncer>, consultado el 22 de julio de 2022.
20. Instituto Nacional del Cáncer-b. (2021). Estadísticas del cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>, consultado el 30 de octubre del 2022.
21. Iñiguez, C. (2021). UTILIDAD DE SIGNOS TOMOGRÁFICOS EN LA RESECABILIDAD DEL CÁNCER DE PÁNCREAS [Trabajo de obtención de título en Especialista en Imagenología]. Universidad de Quayaquil.
22. Kamisawa, T., Wood, L. D., Itoi, T., & Takaori, K. (2016). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 388(10039), 73–85. doi:10.1016/s0140-6736(16)00141-0
23. Kleeff, J., Korc, M., Apte, M., La Vecchia, C., Johnson, C. D., Biankin, A. V., ... Neoptolemos, J. P. (2016). Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16022. doi:10.1038/nrdp.2016.22
24. Kosov, M., Riefler, J. & Belotserkovskiy, M. (2015). Facing Adversity. Causality Assessment. June 2015, disponible en: https://www.researchgate.net/publication/280011760_Facing_Adversity
25. Leung, P. S. (2010). Overview of the Pancreas. *The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas*, 3–12. doi:10.1007/978-90-481-9060-7_1
26. Maza Larrea, José Antonio, Aguilar Anguiano, Luz María, & Mendoza Betancourt, Julio Amadeo. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53. Epub 20 de agosto de 2019. Recuperado en 29 de enero de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047&lng=es&tlng=es.
27. McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*, 24(43), 4846–4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
28. Mikhail, S. E., Sun, J. F., & Marshall, J. L. (2010). Safety of capecitabine: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9(5), 831–841. doi:10.1517/14740338.2010.511610

29. Mizrahi, J. D., Surana, R., Valle, J. W., & Shroff, R. T. (2020). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 395(10242), 2008–2020. doi:10.1016/s0140-6736(20)30974-0
30. Moore, N., Berdaï, D., Blin, P., & Droz, C. (2019). Pharmacovigilance-The next chapter. *Therapies*. doi:10.1016/j.therap.2019.09.004
31. Morales, A., Robles, G. & Díaz, V. (2008). “El Páncreas” Fisiología. *REVISTA DE LA ESCUELA DE MEDICINA “DR. JOSÉ SIERRA FLORES” UNIVERSIDAD DEL NORESTE*, vol. 22, no. 1, enero-junio; 2008.
32. Morales, G. S., Valladares, R. M., Maza, J. F., Gutiérrez, U. C., Ramos, E. S. G., Rosado, I. D., & Núñez, L. C. (2021). Adenocarcinoma ductal de páncreas. Experiencia de 11 años en un centro de tercer nivel. *Revista de Gastroenterología de México*, 86(2), 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2020.04.004>
33. Murali M, Suppes SL, Feldman K, Goldman JL (2021) Utilization of the Naranjo scale to evaluate adverse drug reactions at a free-standing children’s hospital. *PLoS ONE* 16(1): e0245368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245368>
34. Murayama, H., Sakuma, M., Takahashi, Y., & Morimoto, T. (2018). *Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. Pharmacology Research & Perspectives*, 6(1), e00373. doi:10.1002/prp2.373
35. Neoptolemos, J. P., Kleeff, J., Michl, P., Costello, E., Greenhalf, W., & Palmer, D. H. (2018). Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(6), 333–348. doi:10.1038/s41575-018-0005-x
36. Nguyen, M. (2021). Cáncer de páncreas. *Fox Chase Cancer Center, Temple University*. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-gastrointestinales/tumores-del-aparato-digestivo/c%C3%A1ncer-de-p%C3%A1ncreas>, consultado el 22 de Julio de 2022.
37. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2022). Cáncer. Tratamiento. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_3, consultado el 30 de octubre del 2022.
38. Pandiri, A. R. (2014). Overview of Exocrine Pancreatic Pathobiology. *Toxicologic Pathology*. 2014;42(1):207-216. doi:10.1177/0192623313509907
39. Pandol, S. J. (2011). *The Exocrine Pancreas. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*, 3(1), 1–64. doi:10.4199/c00026ed1v01y201102is
40. Puente, J. & de Velasco, G. (2019). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>, consultado el 22 de Julio de 2022.
41. Roth, M. T., Cardin, D. B., & Berlin, J. D. (2020). Recent advances in the treatment of pancreatic cancer. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-131. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21981.1>
42. Sánchez, G., Moguel, R., Flores, J., Gutiérrez, U., Sánchez-García, E., Domínguez, I., & Chan, L. (2020). Adenocarcinoma ductal de páncreas. Experiencia de 11 años en un centro de tercer nivel. *Revista de Gastroenterología de México*. doi:10.1016/j.rgm.2020.04.004.
43. Siddiqui, N. S., Godara, A., Byrne, M. M., & Saif, M. W. (2019). *Capecitabine for the treatment of pancreatic cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1–11. doi:10.1080/14656566.2018.1560422
44. Springfield, C., Jäger, D., Büchler, M. W., Strobel, O., Hackert, T., Palmer, D. H., & Neoptolemos, J. P. (2019). Chemotherapy for pancreatic cancer. *La Presse Médicale*. doi:10.1016/j.lpm.2019.02.025
45. Valsecchi, M.E., Díaz-Cantón, E., de la Vega, M. et al. (2014). Recent Treatment Advances and Novel Therapies in Pancreas Cancer: A Review. *J Gastrointest Canc* 45, 190–201 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9561-z>
46. Villegas, F., Figueroa, D., Barbero, V., Juárez, E., Uribe, M., Chávez, N. & González, O. (2018). La importancia de la farmacovigilancia intrahospitalaria en la detección oportuna de los errores de medicación. *Gaceta Médica de México*. [/dx.doi.org/10.24875/GMM.18002549](https://doi.org/10.24875/GMM.18002549).

47. Yachida, S., & Iacobuzio-Donahue, C. A. (2013). Evolution and dynamics of pancreatic cancer progression. *Oncogene*, 32(45), 5253–5260. doi:10.1038/onc.2013.29

48. Yadav, D., & Lowenfels, A. B. (2013). The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 144(6), 1252–1261. doi:10.1053/j.gastro.2013.01.068

9. ANEXOS

Anexo 1. Preguntas a responder para la causalidad de RAM utilizando el Algoritmo de Naranjo (Kosov, et al., 2015).

Pregunta	Sí	No	No lo sé
1. ¿Existen informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿El evento adverso apareció después de la administración del medicamento sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro el evento adverso cuando se suspendió el fármaco o se administró un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció el evento adverso cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas que por sí solas podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó la droga en sangre u otros fluidos en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0
8. ¿La reacción fue más grave cuando se aumentó la dosis o menos grave cuando se disminuyó la dosis?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar a los mismos o similares medicamentos en alguna exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el evento adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0