

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

“Estudio de farmacovigilancia de no intervención,  
observacional y prospectivo, de Capecitabina, en pacientes del  
Instituto Nacional de Cancerología”.

TESIS

Que presenta:

Q.F.I. ABRIL MAGDALENA BASTIDA NIÑO

Para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE

FARMACOLOGÍA

DIRECTORAS DE LA TESIS:

DRA. LILIANA FAVARI PEROZZI.

DRA. MIREYA LÓPEZ GAMBOA.

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2016.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo brindado, mediante la beca número 379197, para la realización de este trabajo.

Gracias...

A Dios, que alumbró siempre mi camino y nunca se olvida de mí.

A mis padres y hermanas... A la familia completa por el apoyo que siempre me ha brindado.

A mis directoras de tesis, Dra. Liliana Favari Perozzi y Dra. Mireya López Gamboa por su guía, el tiempo, el espacio y la atención dedicados a este proyecto y a mí.

A mis sinodales por su tiempo y por las observaciones hechas a lo largo de la realización de este trabajo.

Al CINVESTAV, por permitirme vivir esta experiencia. Al personal de los talleres de impresión, por su valiosa ayuda en la elaboración de los diarios y avisos empleados en el estudio. Al personal de la biblioteca, creo que todos en algún momento me ayudaron de cualquier forma. Gracias, en especial, a quienes forman parte del departamento de Farmacología y que en alguna ocasión intervinieron en mi vida para mejorarla. Doctores, alumnos, personal de apoyo, todos.

Al Instituto Nacional de Cancerología y al CIFV del INCan, en especial al quienes laboran en él, sin olvidar a los 'QFBs' de la UNAM con los que coincidimos en espacio-tiempo. Gracias al servicio de Quimioterapia Ambulatoria, personal de Farmacia, y personal de ProPharma por brindarnos la ayuda necesaria para concretar este trabajo.

Gracias a los pacientes y familiares que se mostraron interesados en el estudio, participantes y no participantes del mismo, que a pesar de la enfermedad y cansancio, nos mostraron fuerza para seguir viviendo. Gracias por compartir con nosotros su alegría cuando el tratamiento funcionaba y también por compartirnos sus debilidades y temores cuando no era así, por permitirnos estar para ustedes, aunque fuera solo un momento.

A mis compañeros de generación, Dulce, Karina, Yanahí, Susy, Erick, Lalo, Juan, Víctor, Jorge. Muchas gracias chicos, ya forman parte de mi vida y créanme, siempre los recordaré... ¡María! No te olvidé, gracias a ti por ser una increíble maestra, compañera de penas y alegrías, freno y apoyo incondicional durante prácticamente un año completo de mi vida, en verdad, no creo olvidarlo algún día.

# ÍNDICE

LISTA DE TABLAS	1
LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
FARMACOVIGILANCIA	6
FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO	7
FARMACOVIGILANCIA EN ONCOLOGÍA	8
REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	9
CÁNCER: ORIGEN Y GENERALIDADES	12
ESTADÍSTICA DEL CÁNCER	13
TRATAMIENTO DEL CÁNCER	14
CAPECITABINA	15
SEGURIDAD DE LA CAPECITABINA	18
EFFECTOS DE CLASE	18
REACCIONES ADVERSAS A LA CAPECITABINA	18
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	19
INTERACCIÓN CON ALIMENTOS	21
CONDICIONES FISIOPATÓLOGICAS QUE AFECTAN LA SEGURIDAD DE CAPECITABINA	21
IMPORTANCIA DE LA ENZIMA DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA (DPD) EN LA SEGURIDAD DE CAPECITABINA	22
IMPORTANCIA DEL GEN DE LA ENZIMA TIMIDILATO SINTASA (TYMS) EN LA SEGURIDAD DE CAPECITABINA	23
JUSTIFICACIÓN O PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27

HIPÓTESIS	28
METODOLOGÍA	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
DISEÑO DEL ESTUDIO	29
DESIGNACIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR	30
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y JUSTIFICACIÓN	31
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS	32
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	33
RESULTADOS	35
DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA ESTUDIADA	35
DE LAS SRAMs DETECTADAS	38
DE LOS FACTORES DE RIESGO	43
DISCUSIÓN	48
PACIENTES IDENTIFICADOS	48
SRAMs	49
CLASIFICACIÓN DE LAS SRAMs	49
TIPO DE SRAMs	52
FACTORES DE RIESGO	59
CONCLUSIONES	64
PERSPECTIVAS	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	76

## LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.
- Tabla 2. Causas de consulta externa en el Instituto Nacional de Cancerología durante el año 2013.
- Tabla 3. Características de los pacientes del estudio.
- Tabla 4. Tratamiento actual de los pacientes del estudio.
- Tabla 5. Diferencia de la incidencia de RAMs asociadas a capecitabina y a 5-fluorouracilo en pacientes del INCan. (Incidencia de RAM a capecitabina – Incidencia de RAM a 5-FU).
- Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollar diferentes RAMs.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Capacidades que permiten a una célula normal transformarse en una célula tumoral.
- Figura 2. Terapia dirigida a las capacidades funcionales de las células tumorales.
- Figura 3. Activación de la capecitabina y mecanismo de acción del 5-fluorouracilo.
- Figura 4. SRAMs detectadas, clasificadas por intensidad de la manifestación clínica y causalidad de acuerdo al algoritmo de Naranjo.
- Figura 5. Asignación de causalidad por dos algoritmos diferentes.
- Figura 6. RAMs asociadas a capecitabina clasificadas por órgano-sistema afectado.
- Figura 7. RAMs más frecuentes asociadas al uso de capecitabina.

## LISTA DE ABREVIATURAS

5'-DFCR	5'-Desoxi-5-fluorocitidina
5'-DFUR	5'-Desoxi-5-fluorouridina
5-FU	5- Fluorouracilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Área bajo la Curva
CIFV- INCan	Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DPD	Enzima Dihidropirimidina deshidrogenasa
FBAL	$\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina
FdUMP	Monofosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina
FdUTP	Trifosfato de 5-fluorodesoxiuridina
FUTP	Trifosfato de 5-fluorouridina
HB	Hemoglobina
IC	Intervalo de confianza
INCAN	Instituto Nacional de Cancerología
IPP	Información para prescribir
LV	Ácido Folínico
NP	Neuropatía periférica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de Momios
RAM	Reacción adversa a medicamento
RR	Riesgo Relativo
SMP o EPP	Síndrome Mano-Pie o Eritrodisestesia Palmoplantar
SRAM	Sospecha de reacción adversa a medicamento
TS	Timidilato Sintasa
TYMS	Gen de la Enzima Timidilato Sintasa
UTP	Uracil-Trifosfato



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La capecitabina es un antineoplásico que se clasifica como un agente citostático, precursor del antimetabolito citotóxico 5-Fluorouracilo (5-FU), cuyo mecanismo de acción consiste en interferir con la síntesis de ADN al inhibir a la enzima timidilato sintasa, o bien incorporar una base distinta al UTP durante la síntesis de ARN, interfiriendo con los procesos de interpretación de ARN y síntesis de proteínas. Está indicada en el tratamiento del cáncer de mama, de colon, colorrectal y gástrico, aunque se han realizado estudios clínicos para evaluar su actividad en otros tipos de cáncer. La capecitabina, como todos los medicamentos, puede generar reacciones adversas, entre ellas destacan alteraciones gastrointestinales, los trastornos en la piel, los trastornos generales y del metabolismo; y de forma poco frecuente, pero grave, los trastornos cardiacos. Debido a que los efectos secundarios y las reacciones adversas asociados a este medicamento son diversos, y considerando que no se cuenta actualmente con un análisis de ellos en la población mexicana, se propone realizar un estudio de farmacovigilancia sobre la capecitabina en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), para identificar nuevos datos acerca de estas reacciones adversas y prevenir daños en futuros pacientes.

**OBJETIVO.** Determinar la incidencia y la severidad de reacciones adversas a capecitabina en pacientes del INCan.

**MÉTODO.** El protocolo del estudio se sometió a evaluación ante el Comité de Ética en Investigación del INCan y ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia. Debido a que fue una investigación sin riesgos, no se requirió de Consentimiento informado, sin embargo, ya que se utilizaron datos de salud, se requirió Aviso de privacidad. De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México, se realizó un estudio de farmacovigilancia observacional. El estudio fue de no intervención y prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes que se encontraran en tratamiento con capecitabina y que desearon participar en el estudio. Se solicitó a los pacientes un registro de reacciones adversas en forma de diario previamente diseñado. Se consultaron los expedientes electrónicos de todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio. La información obtenida acerca de las reacciones adversas generadas por capecitabina, se clasificó como indica la norma correspondiente, dependiendo la intensidad de la manifestación clínica, el desenlace y la gravedad de la manifestación clínica, la calidad de la información y la causalidad por medio de los algoritmos de Naranjo y colaboradores, y Karch-Lasagna.

**RESULTADOS.** Se incluyó la información de 262 pacientes en el estudio, de los cuales el 92.7% presentaron al menos una sospecha de reacción adversa. Se registraron 1164 sospechas de reacciones adversas a capecitabina, de las cuales el 66.59%, 9.37%, 23.8% y 0.26% fueron incalificables, leves, moderadas y severas, respectivamente; 0.95%, 77.2% y 21.8% fueron improbables, posibles y probables, respectivamente; graves que requirieron hospitalización y no graves, con grado 1 y 2 de información. Se detectaron 205 RAMs diferentes. Las RAMs asociadas al uso de capecitabina en pacientes del INCan con mayor frecuencia fueron: astenia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, fatiga, cefalea, diarrea, neuropatía periférica, mareo, neutropenia, hemoglobina disminuida, apetito disminuido, artralgia y tos, con incidencias de 24.43%, 24.05%, 22.90%, 20.23%, 17.18%, 14.89%, 14.50%, 12.60%, 11.45%, 11.45%, 8.40%, 7.63% y 7.25%, respectivamente.

**CONCLUSIONES.** La incidencia de diferentes RAMs asociadas al uso de capecitabina en pacientes del INCan fue comparable con lo reportado en la IPP y la bibliografía internacional.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Capecitabine is an antineoplastic which is classified as a cytostatic agent, precursor of the cytotoxic antimetabolite 5-Fluorouracil (5-FU), which mechanism of action is to interfere with the DNA synthesis by inhibiting the thymidylate synthase enzyme, or by incorporating a different base from UTP for RNA synthesis, interfering with the processes of RNA translation and protein synthesis. It is indicated in the treatment of breast cancer, colon cancer, colo-rectal cancer and gastric cancer, although clinical trials have been made for evaluate its activity in other types of cancer. Capecitabine, like all drugs, can cause adverse reactions, including gastrointestinal, skin, general and metabolism disorders; and rare but serious cardiac disorders. Due to the side effects and adverse reactions associated with this drug are different, and considering that currently there is no analysis of them in the Mexican population, we intend to conduct a pharmacovigilance study on capecitabine in patients from the Insituto Nacional de Cancerología (INCan) to identify new data on these reactions and prevent damage to future patients.

**AIM.** To determine the incidence and severity of adverse capecitabine reactions in INCan patients.

**METHOD.** The study protocol was submitted to evaluation by the Committee on Ethics in Research INCan and to the National Pharmacovigilance Centre. Because it was an investigation without risks, no informed consent was required, however, because health data were used, were required privacy notice. According to NOM-220- SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia en México, an observational pharmacovigilance study was conducted. The study was prospective and noninterventional. All the patients that were in treatment with capecitabine and that wished to participate in the study were included. Patients were asked to record adverse reactions in a dairy previously designed. Electronic records of all patients who agreed to participate in the study were consulted. The information obtained about adverse reactions generated by capecitabine, was classified as specified by the NOM indicated, depending on the intensity of the clinical manifestations, outcome and severity of clinical manifestation, the quality of information and causality through the Naranjo and collaborators and Karch-Lasagna algorithms.

**RESULTS.** Information from 262 patients was included in the trial, 92.7% of which had at least one suspected adverse drug reaction. A total of 1164 suspected adverse reactions to capecitabine were recorded, of which 66.59%, 9.37%, 0.26% and 23.8% were unclassified, mild, moderate and severe, respectively; 0.95%, 77.2% and 21.8% were improbable, possible and probable, respectively; there were serious requiring hospitalization and non-serious, with grade 1 and 2 of information. There were detected 205 different ADRs. ADRs associated with the use of capecitabine in INCan patients most frequently were: asthenia, palmoplantar erythrodysesthesia syndrome, nausea, fatigue, headache, diarrhea, peripheral neuropathy, dizziness, neutropenia, decreased hemoglobin and appetite, arthralgia and cough, with incidence of 24.43%, 24.05%, 22.90%, 20.23%, 17.18%, 14.89%, 14.50%, 12.60%, 11.45%, 11.45%, 8.40%, 7.63% and 7.25%, respectively.

**CONCLUSIONS.** The incidence of different ADRs associated with the use of capecitabine in INCan patients was similar to that reported on the IPP and international literature.

## INTRODUCCIÓN

### FARMACOVIGILANCIA

Actualmente, la farmacovigilancia es parte de las actividades recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mejorar la seguridad del paciente por medio de la detección, la comprensión, la prevención y el manejo de las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs), pues permite la generación de información útil en la toma de decisiones, que asegure el mantenimiento de un equilibrio adecuado de la relación riesgo/beneficio del uso de un medicamento (1).

La farmacovigilancia se define como la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (2).

Existen diversos métodos para llevar a cabo la farmacovigilancia, entre ellos están (3, 4):

- Notificación espontánea: Es un método que recoge datos generados durante la utilización de los medicamentos, a través de un sistema que permite la comunicación de las observaciones de problemas de seguridad de los medicamentos de casos individuales, a un centro que las organiza y analiza, puede ser la compañía productora, una entidad regulatoria u otra organización.
- Farmacovigilancia intensiva: Es el método que consiste en obtener información de las sospechas de RAMs de manera sistemática, de calidad y completa, es decir, mediante un proceso pre-organizado, que se caracteriza por su alta calidad y fiabilidad; especialmente cuando es necesario determinar la frecuencia de RAMs, identificar factores

predisponentes y patrones de uso de medicamentos. Un ejemplo es el seguimiento a pacientes.

- Métodos epidemiológicos.
  - Estudios descriptivos. Los estudios descriptivos permiten definir los antecedentes de la frecuencia de RAMs y establecer la prevalencia de uso de los medicamentos en poblaciones definidas.
  - Estudios observacionales. Permiten validar señales provenientes de la notificación espontánea, así como realizar cálculos de incidencias de RAMs y riesgos relativos de presentar RAMs.

A nivel mundial, la farmacovigilancia se implementa mediante la notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos, proveniente del paciente, cuidador primario o personal médico, y por la detección de señales que sugieren alguna toxicidad al medicamento. Se considera al reporte espontáneo como la herramienta básica de la farmacovigilancia, en la recolección pasiva de información (5), sin embargo, el objetivo a nivel mundial, es pasar de una vigilancia pasiva a una vigilancia activa y más estructurada (6).

#### FARMACOVIGILANCIA EN MÉXICO

La farmacovigilancia en México inició oficialmente en el año 1995, con la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). En julio de 1998, México se integra al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos, siendo reconocido como miembro en 1999 (7).

En el año 2013, se recibieron en el CNFV un total de 35,386 notificaciones de sospechas de reacciones adversas, de las cuáles, el 66% procedían de la Industria Químico Farmacéutica, el 13% de Centros Estatales, el 8% de Centros Institucionales, 4% de ensayos clínicos, sólo el 1% de profesionales de la salud y menos del 1% de pacientes (8).

De los datos anteriores se puede observar que la notificación de sospechas de RAMs al CNFV por parte de los profesionales de la salud es muy baja, aunque en la práctica habitual, son ellos quienes están en contacto con una gran cantidad de este tipo de eventos (9, 10).

La infranotificación por parte de los profesionales de la salud, es el problema común que se presenta durante la vigilancia pasiva o el reporte espontáneo (6, 11 y 12). La sensibilidad de los profesionales de la salud hacia el reporte espontáneo de RAMs es diferente de país a país, y entre los sistemas de salud. La actitud, los hábitos y el conocimiento de los profesionales de la salud son determinantes para establecer la cantidad y la calidad del reporte espontáneo de las RAMs (13).

El problema de la infranotificación adquiere relevancia en oncología (6, 11).

#### FARMACOVIGILANCIA EN ONCOLOGÍA

En oncología, la percepción que poseen los médicos del riesgo/beneficio del uso de medicamentos y en general del tratamiento, suele ser condicionada por la severidad clínica y el pronóstico de la enfermedad a tratar (12, 14).

La frecuencia de reporte es baja dado que la mayoría de los pacientes con cáncer son considerados de alto riesgo y varios de los tratamientos son tóxicos; además, la toxicidad de los medicamentos antineoplásicos se considera frecuentemente como normal o inevitable, y usualmente no impacta en las estrategias terapéuticas. Aunque los médicos no reportan a los sistemas

de farmacovigilancia, registran todas estas manifestaciones en los expedientes de los pacientes (6, 12).

Otro actor importante en el reporte de las RAMs en oncología es el paciente. La necesidad de un seguimiento riguroso de los pacientes con cáncer, debido a la terapia cíclica y el monitoreo de la progresión de la enfermedad, convierte a la oncología clínica en una fuente de información valiosa para los propósitos de la farmacovigilancia (11).

En oncología, abundan las RAMs en diferentes intensidades considerando su manifestación clínica, generalmente las RAMs de intensidad leve, son bien conocidas y tienden a no reportarse, sin embargo, lo que motiva a pacientes y profesionales de la salud a notificarlas, son la severidad de la RAM y la necesidad de una intervención médica o terapéutica subsecuente (14).

En este sentido, se debe hacer hincapié en que la información de los pacientes es muy valiosa, dado que ellos describen el problema tal como lo experimentan en la vida real (11).

Desafortunadamente, su participación espontánea no es común, si no se les solicita a través de encuestas, cuestionarios o si no están en algún programa de investigación específico (15).

## REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Uno de los principios fundamentales dentro de la atención sanitaria es la seguridad del paciente. El uso de los medicamentos como proceso en la atención sanitaria implica un cierto nivel de riesgo, dicho riesgo, es el de presentar una RAM (1).

Una reacción adversa a los medicamentos de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia,

es cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica (2).

Las RAMs pueden clasificarse tomando en cuenta diferentes características como son la severidad o intensidad de la manifestación clínica, el desenlace o la gravedad de la manifestación clínica y la calidad de la información, como se muestra en la Tabla 1 (2).

Otro parámetro de clasificación de las RAMs, es en relación a la valoración de su causalidad. Para evaluar y asignar la causalidad de las RAMs existen 3 métodos (16):

- La introspección global o el juicio experto. Es una evaluación que se realiza de forma individual, basada en el conocimiento previo y la experiencia en el área sin usar una herramienta estandarizada para llegar a conclusiones referentes a la causalidad.
- El enfoque Bayesiano. Es un método probabilístico que usa hallazgos específicos en un caso para transformar una probabilidad primaria en una probabilidad posterior para calcular la probabilidad de causalidad. La primera probabilidad se calcula de datos epidemiológicos y la probabilidad posterior combina la información general con la evidencia del caso individual para proporcionar un estimado de causalidad.
- Los algoritmos. Son conjuntos de preguntas específicas asociadas a puntajes para calcular la probabilidad de una relación causa-efecto. Cada algoritmo posee un número de preguntas diferente y/o una metodología de llenado diferente, de la misma forma, las categorías resultantes de causalidad difieren en número y términos. Así del algoritmo de Karch y Lasgna con 5 preguntas, tiene 4 categorías: condicional, posible, probable y definida, mientras que el algoritmo de Naranjo y colaboradores tiene 10 preguntas y 4 categorías de causalidad: improbable, posible, probable y segura.

**Tabla 1. Clasificación de reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia.**

<b>De acuerdo a la severidad:</b>			
LEVE	Signos y síntomas fácilmente tolerados. No prolongan la hospitalización.	No necesitan tratamiento	No necesariamente requiere la suspensión del medicamento.
MODERADA	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente.	Requiere de tratamiento farmacológico	No necesariamente requiere la suspensión del medicamento.
SEVERA	Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares).	Requiere de tratamiento farmacológico	Requiere la suspensión del medicamento.
<b>De acuerdo al desenlace:</b>			
GRAVE (SERIA)	Cualquier manifestación clínicamente importante que: Causa la muerte del paciente. Pone en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presenta. Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.		
NO GRAVE	No cumple con los criterios de gravedad.		
<b>De acuerdo a la Calidad de la información:</b>			
GRADO 0	Solo incluye un paciente identificable.	Una RAM.	Datos del notificador.
GRADO 1	Además de los datos del Grado 0.	Fechas de inicio de la RAM.	Fechas de inicio y fin del tratamiento
GRADO 2	Además de los datos del Grado 1.	Denominación genérica y distintiva. Posología. Vía de administración.	Motivo de prescripción. Consecuencia del evento. Datos importantes de la historia clínica.
GRADO 3	Además de los datos del Grado 3.	Reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento.	Re-administración positiva.



## CÁNCER: ORIGEN Y GENERALIDADES

El cáncer comienza en una célula. La transformación de una célula normal en una célula tumoral es un proceso que implica que dicha célula adquiera capacidades funcionales, distintivas y complementarias, diferentes a las de cualquier otra célula normal, que le permitan crecer, proliferar, sobrevivir y diseminarse. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del individuo y agentes externos (17).

Las capacidades celulares requeridas para considerar a la célula como tumoral son: la señalización sostenida, la evasión de los supresores de crecimiento, la resistencia a la muerte celular, la capacidad de replicarse, la inducción de angiogénesis, la activación de la invasión o metástasis, la capacidad de alterar el metabolismo energético celular y la evasión de la respuesta inmune. La inestabilidad genómica o las mutaciones y la promoción de la inflamación, son dos características que le permiten a la célula adquirir estas habilidades (17) (Figura 1).



Figura 1. Capacidades que permiten a una célula normal transformarse en una célula tumoral. Modificado de Hanahan, 2011.

## ESTADÍSTICA DEL CÁNCER

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, desde 2008 se considera como la tercera causa de muerte a nivel global (18, 19).

De acuerdo con los datos más recientes del INEGI, durante el año 2011 en todo el territorio nacional, de las personas con cáncer, 24 de cada 100 hombres mayores de 20 años, lo padecían en órganos digestivos, mientras que 30 de cada 100 mujeres, presentaban cáncer de mama (19).

Para 2012, el cáncer de mama ocupaba el segundo lugar como causa de muerte entre las mujeres con algún tipo de cáncer (20).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), durante el año 2013, se aplicaron 42294 quimioterapias y se registraron 5594 casos nuevos de cáncer. Además, se detectaron dentro de las 10 causas más comunes de consulta externa los siguientes tipos de tumores malignos (21) (Tabla 2).

**Tabla 2. Causas de consulta externa en el Instituto Nacional de Cancerología durante el año 2013.**

Orden	Causa	Consulta externa
1°	Tumor maligno de la mama	23899
3°	Tumor maligno del estómago	7291
10°	Tumor maligno del colon	5468

Uno de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de estos 3 tipos de cáncer, es la capecitabina, cuyo nombre comercial en México es Xeloda® (22-24).

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER

De acuerdo al Centro de Prensa de la OMS, se tienen dos objetivos de tratamiento, el principal radica en curar el cáncer o prolongar la vida y el segundo objetivo consiste en mejorar la calidad de vida del paciente, mediante la atención paliativa y el apoyo psicológico. Para curar o prolongar la vida, las opciones de tratamiento consisten en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia (18).

Al enfocarse en la quimioterapia, se encuentran dos alternativas: la terapia dirigida y la quimioterapia sistémica (25).

Las terapias dirigidas, actúan preferentemente sobre las células tumorales. Si se considera que el tumor tiene capacidades diferentes a las células normales que le permiten sobrevivir, entonces al inhibir una de estas capacidades, se puede disminuir el crecimiento y la progresión tumoral (17). En la figura 2, se ilustran los grupos de medicamentos que actúan de forma dirigida contra alguna de las características de las células tumorales.

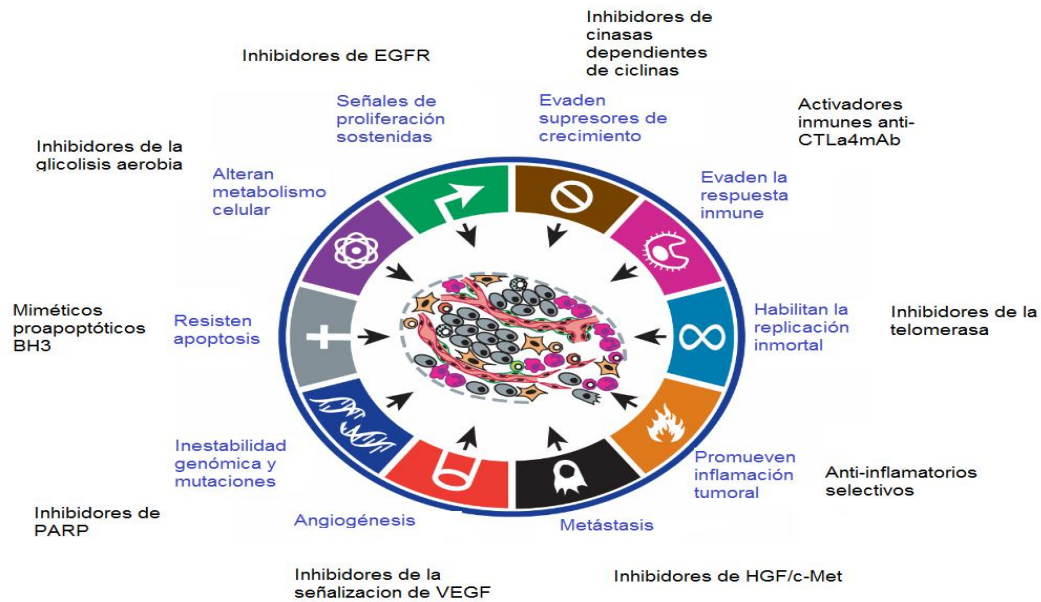


Figura 2. Terapia dirigida a las capacidades funcionales de las células tumorales. Modificado de Hanahan, 2011.

Por otra parte, la quimioterapia sistémica se utiliza debido a que las células tumorales crecen y se dividen rápidamente, sin embargo, este tipo de terapia, afecta no sólo a las células tumorales, sino que también afecta a las células normales que estén en fases de replicación o síntesis de material genético, de allí que se presenten RAMs que afectan al sistema linfático, la sangre, la piel y el sistema gastrointestinal (26).

Dentro de la quimioterapia sistémica, se tienen los fármacos específicos del ciclo celular, que actúan en diferentes fases del ciclo celular (los antimetabolitos, los inhibidores de los microtúbulos, los inhibidores de la topoisomerasa), los fármacos inespecíficos del ciclo celular, que no requieren que la célula esté en división para ejercer su mecanismo de acción (los agentes alquilantes, los antibióticos antitumorales, los complejos de platino) y otros fármacos (las hormonas esteroideas y sus antagonistas) (22-25).

#### CAPECITABINA

La capecitabina es parte de la quimioterapia sistémica. Se trata de un medicamento antiproliferativo de administración oral que se convierte *in vivo* al agente citotóxico 5-fluorouracilo (5-FU), un antimetabolito que frena o retarda el crecimiento de células tumorales (26, 27, 28).

La conversión ocurre a través de un proceso metabólico que consta de tres pasos e involucra tres enzimas: la carboxilesterasa, la citidina desaminasa y la timidina fosforilasa, presentes en el hígado y en el tejido tumoral (26, 27). En la figura 3 se ilustra el proceso.

La capecitabina se absorbe a nivel intestinal, posteriormente, llega al hígado, donde la carboxilesterasa la metaboliza a 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y esta a la vez, se metaboliza a 5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-DFUR) por la citidina desaminasa. La conversión final ocurre preferentemente en el sitio del

tumor, por la enzima timidina fosforilasa, donde el 5'-DFUR se metaboliza a 5-FU (27, 28). Con esto, se disminuye la exposición de tejidos sanos al compuesto citotóxico.

El 5-FU actúa inhibiendo la timidilato sintasa (29), lo que disminuye la producción de timidina, ocasionando la muerte de células cancerosas, debido a la falta de timidina para la replicación del ADN (30, 31). Para que el 5-FU ejerza su mecanismo de acción, debe ser metabolizado intracelularmente a forma de nucleótido. Se considera que el monofosfato de 5-fluoro-2'-desoxiuridina (FdUMP) y el trifosfato de 5-fluorodesoxiuridina (FdUTP) son los metabolitos encargados de la acción citotóxica del 5-FU en la exposición celular continua y a largo plazo, mientras que después de la administración por bolo intravenoso de 5-FU, el efecto citotóxico predominante es el del trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). El FdUMP forma un complejo ternario con la enzima encargada de la síntesis de timidina, mientras que el FdUTP y el FUTP se incorporan a las cadenas de ADN y ARN, respectivamente, ocasionando la inhibición de la síntesis y función de los ácidos nucleicos (29-31).

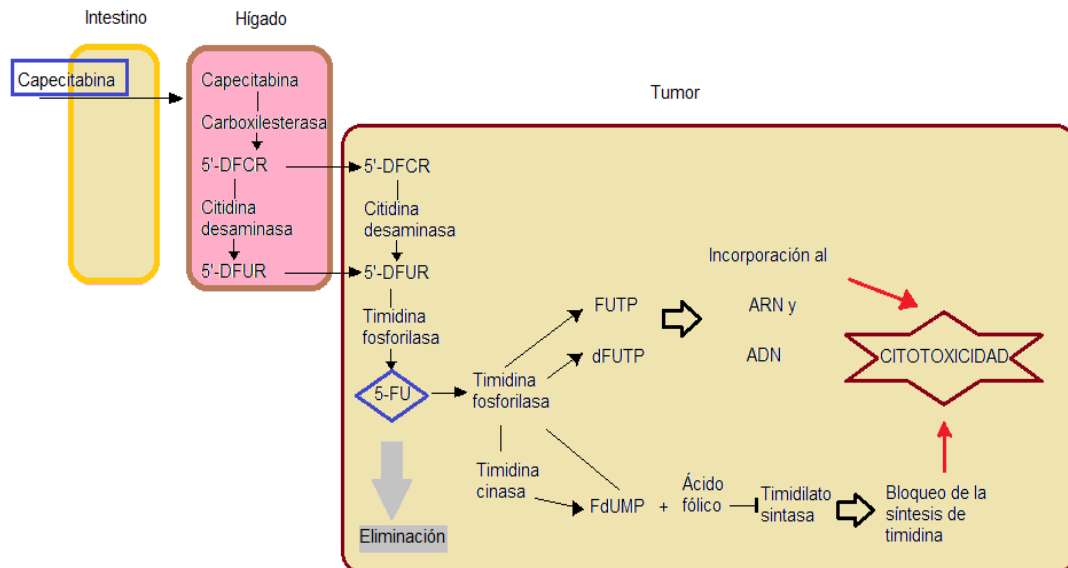


Figura 3. Activación de la capecitabina y mecanismo de acción del 5-fluorouracilo. Modificado de Walko, 2005.

La capecitabina se encuentra disponible en forma de comprimidos. Los ciclos de tratamiento los determina el médico y tienen una duración de tres semanas, en las que se administra dos veces al día, durante las primeras dos semanas (31).

De acuerdo a la información para prescribir (IPP) del 2013, su uso está indicado en el tratamiento de los cánceres que se muestran a continuación:

1. Cáncer de mama.
  - a. En combinación con docetaxel, para cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, después del fracaso de la quimioterapia citotóxica (antraciclina).
  - b. Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, después del fracaso de un esquema de quimioterapia de un taxano y una antraciclina o en quienes no está indicado un esquema de terapia subsecuente con antraciclina.
2. Cáncer colorrectal.
  - a. Adyuvante de pacientes con cáncer de colon estadio III.
  - b. Para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
3. Cáncer gástrico.
  - a. Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado en un régimen que incluya platino.

Además de los estudios que respaldan su indicación en cáncer de mama, colon (32), colorrectal (33), gástrico (31, 33), se han realizado estudios clínicos para evaluar su actividad en cáncer de próstata (34), ovario (35), páncreas (36) y esófago (37).

Recientemente, se ha solicitado la inclusión en la IPP para su uso en el tratamiento de pacientes pediátricos con glioma del tallo cerebral en combinación con radioterapia (38).

## SEGURIDAD DE LA CAPECITABINA

### EFFECTOS DE CLASE

Los efectos de clase de un medicamento se refieren a los efectos que se pueden presentar después de la administración del medicamento, conociendo los efectos de otros medicamentos del mismo grupo quimioterapéutico al que pertenece y a su mecanismo de acción (4).

La capecitabina pertenece al grupo de los medicamentos antineoplásicos, por su acción en el organismo se considera precursor del antimetabolito 5-FU, una fluoropirimidina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos (con efectos típicos en el sistema gastrointestinal, linfoide y hematopoyético), por lo tanto, sus efectos de clase se pueden distinguir en células sanas de división normal rápida, por ejemplo, médula ósea, epitelios y células de diversas capas mucosas. Las consecuencias que se presentan son: la disminución de la cuenta de componentes celulares (neutropenia, granulocitopenia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia y anemia); la pérdida de células epiteliales (como descamación de la piel o pérdida de cabello); y la inflamación en diversos tejidos por el adelgazamiento de las capas mucosas (gastritis, enteritis, sensibilidad nasal o bucal) (30).

### REACCIONES ADVERSAS A CAPECITABINA

Dentro de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas muy frecuentemente ( $\geq 1/10$ ) y frecuentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), se encuentran (31):

- **Alteraciones gastrointestinales**

Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis.

Hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca.

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar (SMP o EPP) en 3 grados de severidad (39).

1. Entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo o eritema de manos y/o pies.
2. Aparición de inflamación y eritema doloroso de manos y/o pies.
3. Descamación húmeda, ulceración, ampollas o dolor intenso de manos y/o pies.

Rash, alopecia, eritema, sequedad de la piel, prurito, hiperpigmentación de la piel, descamación cutánea, dermatitis.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

Fatiga, astenia.

Pirexia, edema periférico, malestar, dolor torácico.

- **Trastornos del metabolismo y la nutrición**

Anorexia, pérdida de apetito.

Deshidratación, disminución del peso

Otras reacciones poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) incluyen: cardiotoxicidad y trastornos vasculares (40), infecciones, neutropenia, granulocitopenia, leucopenia, ataques de pánico, alteraciones de la memoria, alteraciones del equilibrio y alteraciones sensoriales, trombosis/embolismo, cansancio o debilidad muscular inusuales, enrojecimiento, hinchazón, comezón o lagrimeo en los ojos y aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

A continuación se presentan algunos de los medicamentos que presentan o podrían presentar alguna interacción con la capecitabina.



Anticoagulantes derivados de la cumarina (warfarina o fenprocumon). Se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y sangrado en pacientes tratados con capecitabina y warfarina. Las reacciones se producen desde algunos días a varios meses después de iniciar la terapia y en pocos casos, dentro del primer mes después de finalizar el tratamiento (41). En la IPP se menciona que el tratamiento con capecitabina aumentó el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de la S-warfarina un 57%, sin afectar el metabolismo de la R-warfarina, lo que indica que la capecitabina inhibe la isoenzima 2C9 del citocromo-P450, pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. No se han realizado estudios formales de interacciones entre otros sustratos del CYP2C9.

Fenitoína. Según se reporta en la IPP, se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de la fenitoína durante el uso concomitante con capecitabina. Además, se han reportado casos de intoxicación por fenitoína durante la administración de fluoropirimidinas (42).

Ácido folínico/ácido fólico. Se ha demostrado que el ácido folínico (LV) no tiene efecto importante sobre la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos, sin embargo, lo tiene sobre el mecanismo de acción o la farmacodinamia (41), y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido folínico. La dosis máxima tolerada de capecitabina es menor cuando se combina con ácido folínico. Esto puede ser relevante cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Se debe tener precaución al usar suplementos de ácido fólico, debido a la similitud entre el ácido folínico y el ácido fólico (41).

Sorivudina y análogos. Se ha descrito una interacción clínicamente significativa entre el grupo y 5-FU, debido a que la sorivudina inhibe a la dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD). Esto provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, potencialmente fatal (40). La capecitabina no se debe administrar con sorivudina o sus análogos, como la brivudina. Debe

existir al menos un periodo de espera de 4 semanas entre el fin del tratamiento con sorivudina y el comienzo del tratamiento con capecitabina (40).

Antiácidos. Hay un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de la capecitabina y del metabolito 5'-DFCR; pero no hay efecto sobre los 3 principales metabolitos: 5'-DFUR, 5-FU y  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL) (43).

Alopurinol. Puede disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.

Interferón alfa. Disminuye la dosis máxima tolerada de capecitabina.

Radioterapia. La dosis máxima tolerada de capecitabina es menor cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal.

Oxaliplatino, bevacizumab, paclitaxel, docetaxel. No se producen efectos clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos (42).

#### INTERACCIÓN CON ALIMENTOS

Los datos de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, por lo que se recomienda administrar capecitabina con alimentos, pero la IPP y el estudio de farmacocinética clínica de capecitabina, indican que los alimentos disminuyen la absorción de capecitabina (43). No se encontraron otros estudios sobre la interacción de capecitabina con alimentos.

#### CONDICIONES FISIOPATÓLOGICAS QUE AFECTAN LA SEGURIDAD DE CAPECITABINA

El género, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas basales, la bilirrubina total, la albúmina sérica y las enzimas hepáticas no tuvieron un

efecto estadísticamente significativo sobre la farmacocinética de los metabolitos de la capecitabina. La edad solo aumenta el AUC del metabolito FBAL (15%), probablemente por un cambio en la función renal (40, 41, 43).

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (debida a metástasis hepática), la biodisponibilidad de capecitabina y la exposición a 5-FU puede aumentar en comparación con pacientes sin insuficiencia hepática (40).

En pacientes con insuficiencia renal leve a grave no hay evidencia de que exista un efecto del aclaramiento de creatinina sobre la farmacocinética del medicamento intacto y el 5-FU. Sin embargo, se observó aumento de las AUC's de los metabolitos 5'-DFUR y FBAL (35% y 114%, respectivamente, cuando el aclaramiento de creatinina disminuyó en 50%), por lo que se recomienda reducir la dosis de capecitabina en pacientes con depuración de creatinina disminuida (41).

Factores étnicos. Con respecto a capecitabina y FBAL, los pacientes japoneses tuvieron una concentración máxima y un AUC inferiores (C<sub>max</sub>: 36% y 25%; AUC: 24% y 34%), que los pacientes caucásicos, sin que se observaran diferencias significativas en otros metabolitos. A la fecha, hay estudios que mencionan que no hay diferencias entre grupos étnicos e indican que se requiere más información (44).

#### IMPORTANCIA DE LA ENZIMA DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA (DPD) EN LA SEGURIDAD DE CAPECITABINA.

La DPD es la enzima limitante de la degradación de pirimidinas. En el catabolismo del 5-FU, da origen a los metabolitos inactivos dihidrofluorouracilo (FUH<sub>2</sub>) y FBAL (31). Una actividad aumentada de la DPD ocasionaría una falta de eficacia en el tratamiento con capecitabina o 5-FU, mientras que una

actividad disminuida de la enzima, podría provocar un aumento en la toxicidad del 5-FU (30).

Raramente, se ha asociado al 5-FU con una toxicidad grave e inesperada por una deficiencia de DPD, sin embargo, existe una relación entre los niveles bajos de DPD, o la deficiencia en la actividad de la enzima y el aumento de los efectos tóxicos y potencialmente graves del 5-FU (44). Los pacientes con deficiencia comprobada de DPD no deben ser tratados con capecitabina.

Los pacientes con deficiencia no probada de DPD y tratados con capecitabina, pueden sufrir toxicidades potencialmente mortales, como una sobredosis aguda, en cuyo caso, el tratamiento debe ser interrumpido inmediatamente hasta que se resuelva la toxicidad observada. Una interrupción permanente se debe considerar evaluando el inicio, la duración y la gravedad de la toxicidad que se ha observado.

No existen estudios de frecuencia de deficiencia de la enzima DPD en la población mexicana (45).

#### IMPORTANCIA DEL GEN DE LA ENZIMA TIMIDILATO SINTASA (TYMS) EN LA SEGURIDAD DE CAPECITABINA.

La enzima timidilato sintasa (TS) es la enzima blanco de la acción del metabolito FdUMP del 5-FU, a la vez metabolito de la capecitabina. El FdUMP se une irreversiblemente a la TS, resultando en la falta de la timidina necesaria para la síntesis del ADN, lo que dirige a la célula hacia la apoptosis (29).

El gen que codifica para la TS, TYMS, es polimórfico, con repeticiones dobles (2R) o triples (3R) de una secuencia de 28 pares de bases. El genotipo del TYMS predice la respuesta y la toxicidad al tratamiento con fluoropirimidinas, Pacientes con el genotipo 3R/3R presentan menor respuesta y toxicidad a una quimioterapia basada en 5-FU en comparación con pacientes con el genotipo

2R/2R o 2R/3R. Además, se ha observado que los bajos niveles de expresión de RNA mensajero de TYMS se asocian con una mayor probabilidad de respuesta a este tipo de tratamiento (46).

## JUSTIFICACIÓN O PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una enfermedad que año tras año, se ubica dentro de las primeras causas de muerte a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres de todas las edades.

En México, existe un número importante y creciente de pacientes con tumores malignos de mama, estómago, colon y recto, además de otros con localizaciones diversas. En el tratamiento contra el cáncer de estos pacientes se emplean diferentes medicamentos antineoplásicos, entre los que se encuentran los citostáticos y a la vez, los antimetabolitos.

Considerando esto, es posible que como medicamento, la capecitabina, que es un profármaco del 5-FU, sea prescrita ampliamente en una extensa variedad de tratamientos, pues presenta varias ventajas en comparación con el último, entre las cuales destacan las que ofrece su vía de administración (oral frente a intravenosa), la comodidad del paciente, menor costo para el hospital, puesto que no se requiere un espacio específico, ni personal especializado para la administración; y las debidas a su mecanismo de acción, particularmente, la menor toxicidad.

Como todos los medicamentos, la capecitabina puede generar reacciones adversas que se detectan desde las primeras fases de los ensayos clínicos en pacientes controlados, o bien, una vez comercializada, se detectan reacciones adversas poco frecuentes o de inicio tardío. A pesar de ello y dada la condición clínica de los pacientes que la utilizan, sería deseable contar con la información de los efectos en esta población dinámica, para identificar, cuantificar y evaluar nuevos datos relevantes, que permitan prevenir daños potenciales en los pacientes.

Debido a que los efectos secundarios y las reacciones adversas asociados a este medicamento son diversos, considerando que no se cuenta actualmente con un análisis de ellos en la población mexicana (45) y dado que los reportes

espontáneos de reacciones adversas asociados al mismo en el Instituto Nacional de Cancerología en años recientes han sido escasos, a pesar de su amplio uso, se propone realizar un estudio de farmacovigilancia sobre la capecitabina en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.

Contar con información del perfil de seguridad de capecitabina en pacientes mexicanos podrá orientar sobre las medidas que se pueden tomar para optimizar el tratamiento en población mexicana.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas a capecitabina en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de aparición de las reacciones adversas por capecitabina, el grado de severidad y la causalidad de las mismas de acuerdo a lo establecido en el apartado 4 de la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, en pacientes con prescripción de capecitabina.
- Determinar la causalidad de las sospechas de reacción adversa a capecitabina empleando el algoritmo de Karch-Lasagna.
- Comparar con los perfiles de las reacciones adversas de capecitabina reportados en la IPP, y bibliografía internacional.
- Comparar con los resultados del estudio de farmacovigilancia observacional para 5-fluorouracilo.



## HIPÓTESIS

Por ser un estudio observacional en el que no se propone maniobra alguna, no se cuenta con una hipótesis preestablecida, sin embargo se propone la siguiente hipótesis:

No hay diferencias en la incidencia y severidad de reacciones adversas a capecitabina en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología y lo que se reporta en la información para prescribir de capecitabina.

## METODOLOGÍA

Se elaboró el protocolo del estudio y se sometió a evaluación ante el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología y ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia, mediante el número de trámite 153300EL710001, obteniéndose la aprobación el 12 de marzo de 2015 y el 31 de marzo del 2015, respectivamente (Ver anexos 1 y 2).

## ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos (47), se cataloga a la investigación como investigación sin riesgos, por lo que no se requiere consentimiento informado, sin embargo, de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares (48), dado que se utilizaron datos de salud, considerados datos sensibles, se requirió la firma del Aviso de privacidad por parte de los pacientes (Ver anexo 3).

Los datos que se solicitaron fueron los requeridos para el llenado del Formato de Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos de la COFEPRIS (Ver anexo 4).

## DISEÑO DEL ESTUDIO.

De acuerdo a la NOM-220- SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia en México, se realizó un estudio de farmacovigilancia observacional, en la que el método consiste en obtener información de las sospechas de reacciones a medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa. Se caracteriza por su alta calidad y fiabilidad; especialmente cuando es necesario determinar la frecuencia de reacciones adversas,

identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos, entre otros.

El estudio fue de no intervención, es decir, no se realizó ninguna maniobra en cuanto a la elección del tratamiento de los pacientes, y el estudio fue prospectivo, es decir, se consideró solo la información de los eventos adversos detectados en fechas posteriores a la fecha de identificación del paciente.

## DESIGNACIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIAR.

Inicialmente se propusieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### Criterios de inclusión.

- Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología que recibieran Capecitabina (Xeloda ®), en su primer ciclo, por primera vez, sin importar el tipo de cáncer diagnosticado.
- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.

NOTA: Los pacientes que aceptaran participar en el estudio deberían firmar y fechar el aviso de privacidad.

### Criterios de exclusión.

- Pacientes con ciclos de Capecitabina diferentes del primero, para evitar que el deterioro del paciente por características propias de la patología trajera como resultado un sesgo en la información buscada.

Sin embargo, una de las observaciones de COFEPRIS en la evaluación del protocolo, fue que al ser un estudio de farmacovigilancia, debíamos invitar a todos los pacientes que se encontraran en tratamiento con capecitabina, sin importar el ciclo de quimioterapia y tiempo de tratamiento que tuvieran con el medicamento.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA Y JUSTIFICACIÓN

Debido a que es un estudio observacional, el cálculo del tamaño de muestra no es necesario para la realización del estudio, sin embargo, para obtener datos con relevancia estadística, el tamaño de la muestra se calculó utilizando la fórmula para estimar una sola proporción (49).

Entre las reacciones severas o de grado 3-4 reportadas en la literatura asociadas con el uso de capecitabina como parte del tratamiento de diferentes tipos de cáncer, destacan la eritrodisestesia palmoplantar o el síndrome mano-pie (EPP o SMP) (32, 50, 51) y la diarrea (52, 53), por esta razón se eligió el enfoque en la segunda para realizar el cálculo.

A partir de un meta-análisis de estudios publicados, que determinó la incidencia y el riesgo relativo de diarrea grado 3/4 en pacientes con tratamiento de capecitabina o 5-FU (51), se consideró una incidencia a presentar diarrea severa del 17%, se asumió un nivel de confianza del 95% o un  $\alpha=0.05$  y se consideró una precisión (d) del 8% (49).

Con estos datos, el tamaño de muestra necesario para observar que el 17% presentan diarrea severa inducida por capecitabina con un IC95% del 9 al 25% fue de 85 pacientes.

Debido al volumen de pacientes que el INCan tiene, se superó el tamaño de muestra, por lo que para el análisis estadístico se tomaron en cuenta los resultados de todos los pacientes a los que se les entregó por lo menos un diario, independientemente del cálculo antes mencionado.

## DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y LAS SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS.

Para la recolección de información, fue necesario realizar la búsqueda de pacientes con indicación de capecitabina como parte de su quimioterapia.

La identificación de pacientes se realizó en el área de farmacia a partir de las recetas de los pacientes y en el área de quimioterapia a partir de los expedientes.

Una vez identificados los pacientes, se realizó la invitación a participar en el estudio. Se explicaron los objetivos del estudio y en qué consistía el mismo. Se les dio a conocer el aviso de privacidad, conforme a lo establecido en la legislación y se les solicitó su firma al aceptar participar en el estudio (47, 48, 55).

Dentro de la información que se les solicitó a los pacientes, se encontraba un registro de reacciones adversas. Para ello se les entregó un formato de diario de paciente previamente diseñado (Ver anexo 5).

Se le explicó a cada paciente, cómo debía realizar el llenado del diario. Se les indicó a los pacientes que deberían regresar el diario debidamente llenado en su próxima cita a las oficinas del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan (CIFV-INCan), o entregarlo al personal del CIFV-INCan participante en el estudio, o colocarlo en los buzones diseñados exclusivamente para la concentración de los diarios del estudio.

Como segunda fuente de información para obtener datos de las reacciones adversas, se consultaron los expedientes electrónicos de todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio,

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El análisis de la información se llevó a cabo en tres pasos: selección y evaluación de la información, clasificación de la información y análisis estadístico.

### **1. Selección y evaluación de la información.**

Se consideró la información proveniente de registros confiables.

Se generó la base de datos para el análisis de las reacciones adversas con el software especializado PPROVigi®.

Se utilizó este programa para el envío de las notificaciones al CNFV.

### **2. Clasificación de la información.**

La información obtenida acerca de las reacciones adversas generadas por capecitabina, se clasificó como indica la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia:

1. Eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas dependiendo la intensidad de la manifestación clínica en leves, moderadas y severas.
2. Eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas dependiendo del desenlace y la gravedad de la manifestación clínica en graves y no graves.
3. Eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas dependiendo la calidad de la información en grados 0, 1, 2, 3 y 4.
4. La causalidad de las reacciones adversas se determinó por dos algoritmos diferentes, el de Naranjo y colaboradores (Ver anexo 6), y el de Karch-Lasagna (Ver anexo 7), pudiendo clasificarse como cierta, probable, posible, dudosa, condicional-inclasificable o no evaluable-inclasificable.

### **3. Análisis de la información.**

Después de la clasificación, se realizó el análisis estadístico de la información, que incluyó el análisis de frecuencias de las reacciones

adversas. Empleando estadística descriptiva se determinaron medidas de tendencia central para las variables cuantitativas, mientras que para las variables cualitativas, se calcularon frecuencias y porcentajes.

Se realizó el análisis para determinar los posibles factores de riesgo para presentar una reacción adversa al medicamento, que consistió en el cálculo de riesgo relativo a presentar alguna RAM (análisis bivariado) y en un modelo de regresión logística múltiple, tomando en cuenta las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado. Se consideraron estadísticamente significativos los factores con una  $p < 0.05$  y cuyos intervalos de confianza no atravesaban la unidad.

Se comparó y contrastó la información obtenida contra la publicada en la IPP y la bibliografía, así como la obtenida en el estudio de farmacovigilancia observacional para 5-fluorouracilo.

## RESULTADOS

### DESCRIPTIVOS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

Se identificaron 363 pacientes con prescripción de capecitabina, de los cuales 264 (72.7%) pacientes aceptaron participar en el estudio. Se realizó la revisión de 264 expedientes. Se eliminaron 2 debido a que los pacientes abandonaron el tratamiento antes de concluir el primer ciclo de quimioterapia. Se entregaron 329 diarios en total, de los cuáles se recuperaron 107 (32.5%) diarios.

A continuación se presentan las características clínicas de los pacientes que integraron la cohorte del estudio (Tabla 3).

**Tabla 3. Características de los pacientes del estudio**

	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Total</b>
<b>Total</b>	<b>228 (87%)</b>	<b>34 (13%)</b>	<b>262</b>
<b>Variable</b>			
Edad (años)	54 (23-94)	58.5 (26-75)	55 (23-94)
Talla (cm)	154.5 (136-170)	167 (155-179)	155 (136-179)
Peso (Kg)	63.95 (35-102)	70 (49-100.5)	64.75 (35-102)
<b>Localización del tumor</b>			
Mama	197 (75.19%)		197 (75.19%)
Recto	17 (6.48%)	21 (8.02%)	38 (14.5%)
Colon	13 (4.96%)	12 (4.58%)	25 (9.54%)
Otro	1 (0.38%)	1 (0.38%)	2 (0.76%)
<b>Comorbilidades</b>			
Ninguna	117 (44.65%)	19 (7.25%)	136 (51.9%)
Otra(s)	61 (23.28%)	2 (0.76%)	63 (24.04%)
Hipertensión	25 (9.54%)	3 (1.15%)	28 (10.69%)
Diabetes	17 (6.49%)	6 (2.29%)	23 (8.78%)
Diabetes e Hipertensión	8 (3.05%)	4 (1.53%)	12 (4.58%)
<b>Esquemas de QT previos</b>			
Con 5-FU	142 (54.20%)	6 (2.29%)	148 (56.48%)
Otra Quimioterapia	62 (23.66%)		62 (23.66%)
Ninguno	24 (9.16%)	28 (10.69%)	52 (19.85%)



Del total de los pacientes identificados, el 87% fueron mujeres, mientras que el 13% fueron hombres.

En cuanto a la localización del tumor, 75% de los pacientes tenían tumor de mama, 14.5% en recto y 9.5% en colon, mientras que 0.76% tenía tumor en otros sitios.

El 51.9% de la muestra de pacientes no tenía ninguna comorbilidad, mientras que el 48.1% tenía al menos una comorbilidad. Las más frecuentes como comorbilidad única fueron hipertensión (10.7%) y diabetes mellitus (8.8%) y en combinación 4.5%. Otras comorbilidades únicas o en combinación (también con diabetes e hipertensión) incluyeron: osteoporosis, hipotiroidismo, trastornos psiquiátricos, asma, psoriasis, vitiligo y vértigo (24%).

El 80.2% había tenido alguna quimioterapia previa, el 56.5%, alguna quimioterapia que incluyera 5-FU, y 23.6% con quimioterapia distinta. El 19.8% de los pacientes no había tenido quimioterapia previa, sin embargo, pudo haber tenido un tratamiento diferente, como radioterapia, hormonoterapia o cirugía.

Dentro de los tratamientos actuales (Tabla 4), se encontraba el uso de capecitabina como monoterapia (14.9%), o bien en concomitancia con otro medicamento o radioterapia (50.8%), siendo los más comunes los pertenecientes al grupo de los inhibidores de la aromatasa (14.9%), seguidos del oxaliplatino (13%) y otros compuestos con platino, como el carboplatino o el cisplatino (6.5%). El 33.6% de los pacientes utilizaba esquemas con tres o más medicamentos.

En cuanto al tratamiento actual, se encontró que el 58.4% de la muestra se encontraba cursando del primero al décimo ciclos de quimioterapia con capecitabina, mientras que el 41.6% restante, formado sólo por mujeres, se encontraba en un ciclo mayor al décimo.

**Tabla 4. Tratamiento actual de los pacientes del estudio**

Localización del tumor	Mama	Recto		Colon		Otro		Total
	197 (75.19%)	38 (14.51%)		25 (9.54%)		2 (0.76%)		262 (100%)
Género	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	
Total	197 (75.19%)	17 (6.49%)	21 (8.02%)	13 (4.96%)	12 (4.58%)	1 (0.38%)	1 (0.38%)	262 (100%)
<b>Esquema actual del paciente</b>								
Tres o más	88 (33.59%)		1 (0.38%)		1 (0.38%)			90 (34.35%)
Inhibidores de la aromatasa	39 (14.89%)							39 (14.89%)
Monoterapia	20 (7.63%)	7 (2.67%)	6 (2.29%)	3 (1.15%)	2 (0.76%)	1 (0.38%)		39 (14.89%)
XELOX		7 (2.67%)	9 (3.44%)	9 (3.44%)	8 (3.05%)		1 (0.38%)	34 (12.98%)
Platinos	17 (6.49%)							17 (6.49%)
Bifosfonatos	9 (3.44%)							9 (3.44%)
RT Concomitante		2 (0.76%)	5 (1.91%)		1 (0.38%)			8 (3.05%)
Taxanos	7 (2.67%)							7 (2.67%)
Antiestrogénicos	7 (2.67%)							7 (2.67%)
Alcaloides de la vinca	6 (2.29%)							6 (2.29%)
Inhibidores de factores de crecimiento	4 (1.53%)				1 (0.38%)			5 (1.91%)
XELIRI		1 (0.38%)						1 (0.38%)
<b>Ciclo en el que se identificó al paciente</b>								
1 al 10	89 (33.97%)	16 (6.11%)	21 (8.02%)	13 (4.96%)	12 (4.58%)	1 (0.38%)	1 (0.38%)	153 (58.40%)
Después del 10	108 (41.22%)	1 (0.38%)						109 (41.60%)
<b>Duración del esquema de administración de Capecitabina</b>								
14x7	102 (38.93%)	17 (6.49%)	21 (8.02%)	13 (4.96%)	10 (3.82%)	1 (0.38%)	1 (0.38%)	165 (62.98%)
21x7	74 (28.24%)							
7x7	10 (3.82%)				1 (0.38%)			
No indicado	6 (2.29%)				1 (0.38%)			
Otro	5 (1.91%)							

En cuanto al uso del medicamento, 63% lo hacía con una duración de esquema acorde a lo indicado en la IPP (14x7); 32.4 % lo hacía de una forma previamente conocida (21x7 o 7x7), 2% haciendo uso de otros esquemas, y en un 2.7% no estaba indicada la duración de la administración.

De los 262 pacientes que aceptaron participar en el estudio, 19 (7%) pacientes, todas mujeres, no desarrollaron ninguna sospecha de reacción adversa durante el periodo del estudio.

#### DE LAS SRAMs DETECTADAS

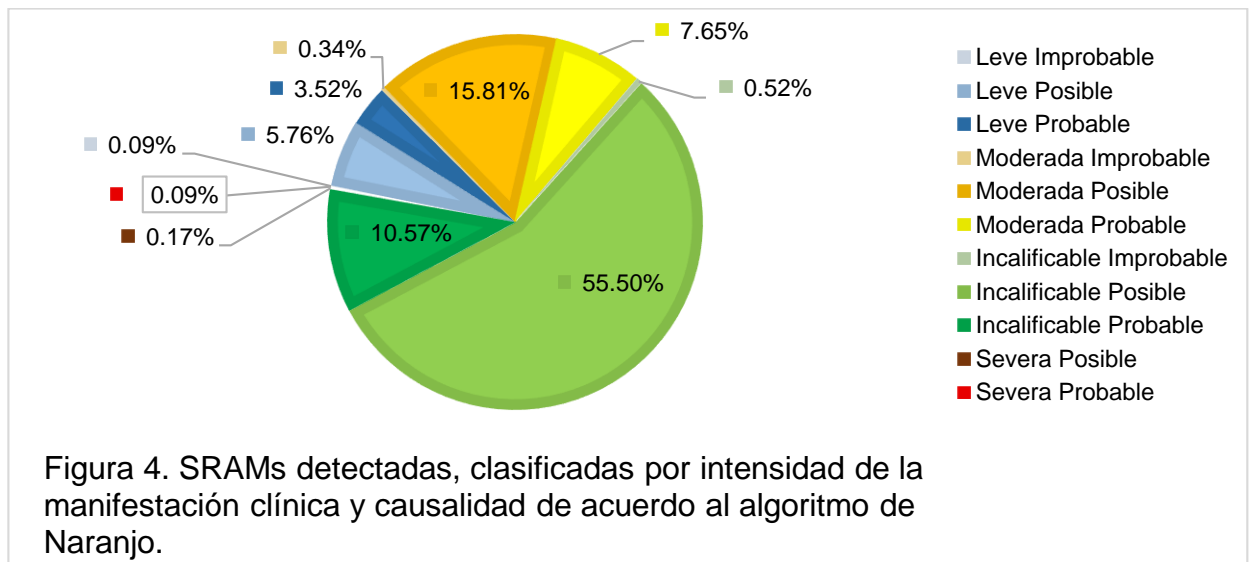
De los 262 pacientes, 243 (92.7%) presentaron al menos una sospecha de reacción adversa a la capecitabina. Cada paciente podía presentar una sospecha de reacción adversa más de una vez, por lo que se registraron 1164 sospechas de reacciones adversas a capecitabina.

Una vez que se normalizaron los términos de la información de las sospechas de reacción adversa a capecitabina, haciendo uso del sistema MedDRA, se analizó la información, encontrándose una variedad de 205 sospechas de reacción adversa a capecitabina.

Las sospechas de reacción adversa a capecitabina se clasificaron electrónicamente, como indica la NOM-220-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, de acuerdo a la intensidad de la manifestación clínica en leves, moderadas y severas y de acuerdo al algoritmo de Naranjo en improbables, posibles, probables y seguras.

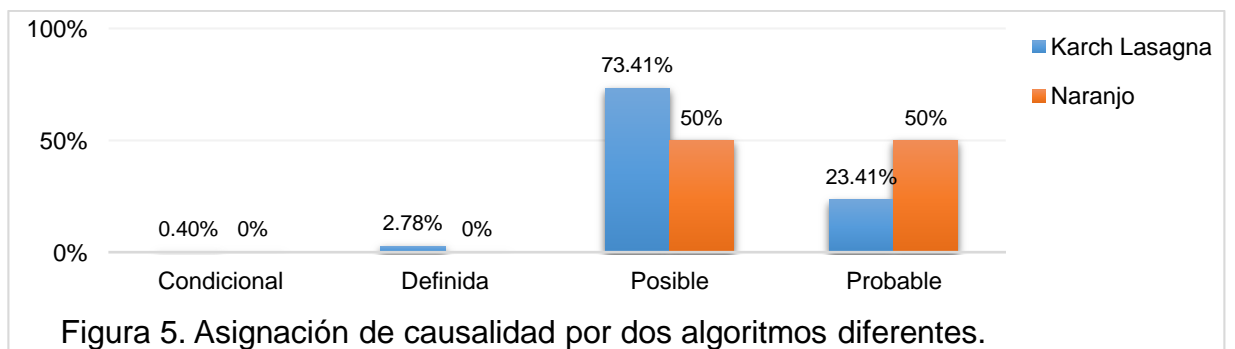
Del total de las SRAMs, las graves se clasificaron como tales, debido a que requirieron hospitalización. De acuerdo a la calidad de información, sólo se tuvieron 2 categorías: grado 1 y grado 2.

En la figura 4 se muestra el porcentaje de sospechas de reacción adversa clasificadas por intensidad y causalidad de acuerdo al algoritmo de Naranjo.



Se detectaron 11 SRAMs clasificadas como improbables (1 leve, 4 moderadas y 6 incalificables en términos de intensidad).

Al hacer la asignación de causalidad para los casos con el algoritmo de Karch-Lasagna, se obtuvieron categorías diferentes a las de Naranjo, que incluyeron las categorías de condicional, posible, probable y definida. Se estableció como caso, al conjunto de RAMs presentadas por un paciente. Se consideró para cada caso la RAM con el mayor valor de causalidad (Figura 5).



En la figura 6 se muestra la frecuencia de reacciones observadas, clasificadas por órgano-sistema afectado, de acuerdo al sistema MedDRA, considerando también la clasificación por intensidad de la manifestación clínica y la valoración de causalidad por el algoritmo de Naranjo.

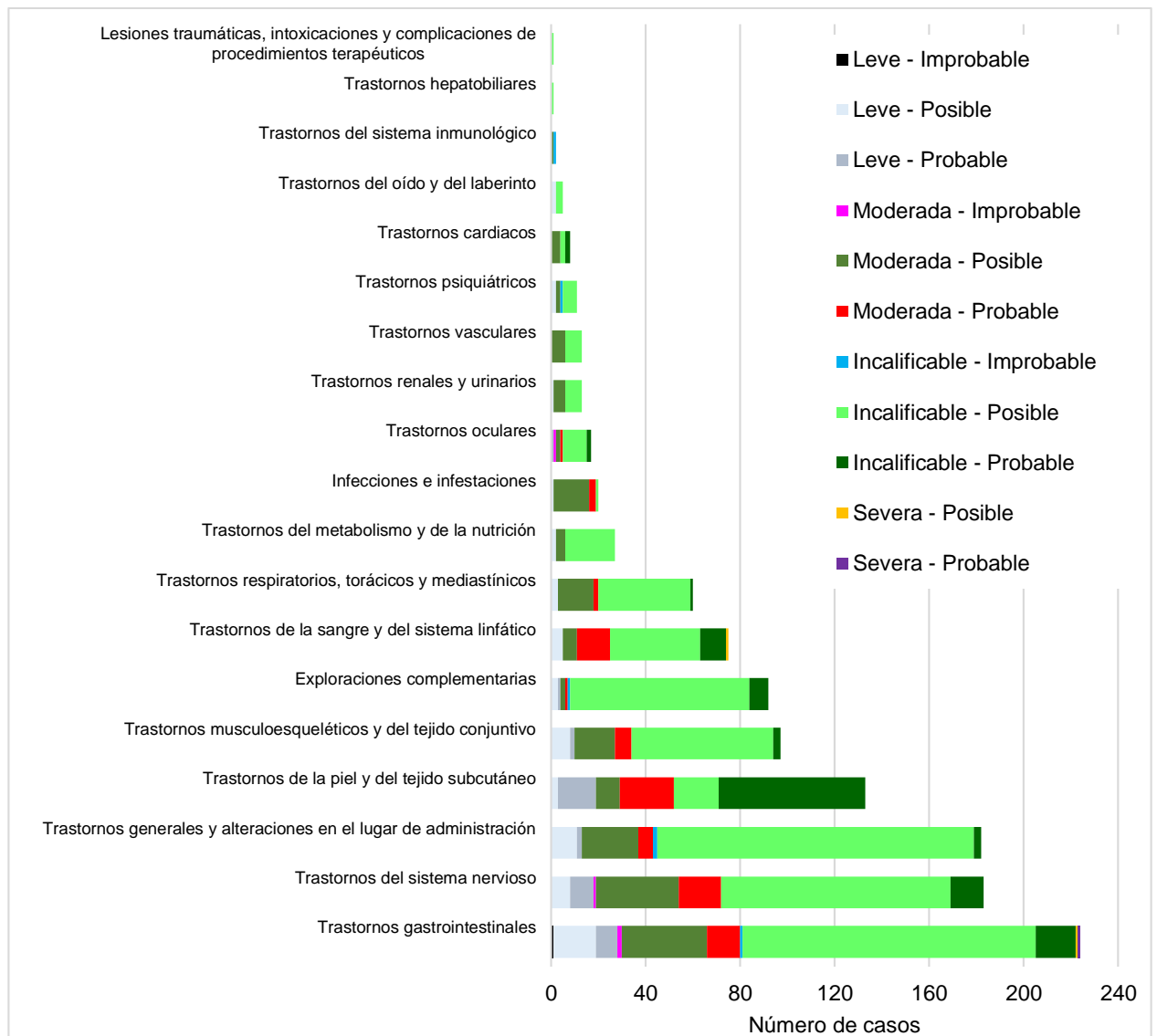


Figura 6. RAMs asociadas a capecitabina clasificadas por órgano sistema afectado

Cuando se utilizó el sistema MedDRA para la clasificación de RAMs de acuerdo al órgano-sistema más afectado, se demostró que las reacciones más frecuentes fueron las gastrointestinales, seguidas por las que afectan el sistema nervioso y los trastornos generales, en tercer lugar aparecen los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, continuando con las alteraciones músculo-esqueléticas y del tejido conjuntivo.

Se encontró una elevada frecuencia en las exploraciones complementarias, que incluyen alteraciones en las pruebas de laboratorio y parámetros físicos, como por ejemplo, la disminución de la hemoglobina (HB), la elevación de las enzimas hepáticas, las alteraciones en las cuentas de componentes celulares (cuando no eran clasificadas por el médico pero se mencionaba la alteración en los valores de laboratorio) y las alteraciones del peso.

Otros trastornos frecuentes fueron los de la sangre y el sistema linfático, así como los respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Para determinar la incidencia de las RAMs se consideró el número de pacientes que desarrollaron cada una de las RAMs y se dividió entre los 262 pacientes que integraron la cohorte del estudio.

Las RAMs de mayor incidencia fueron la astenia (24.43%), el SMP o EPP (24.05%), las náuseas (22.9%), la fatiga (20.23%), la cefalea (17.18%), la diarrea (14.89%), la neuropatía periférica (14.5%), el mareo (12.6%), la neutropenia (11.45%), la hemoglobina disminuida (11.45%), el apetito disminuido (8.4%) , la artralgia (7.63%), la tos (7.25%), los vómitos (6.87%) y el estreñimiento (6.87%).

En la figura 7 se muestran las RAMs con incidencia mayor al 3.7%.

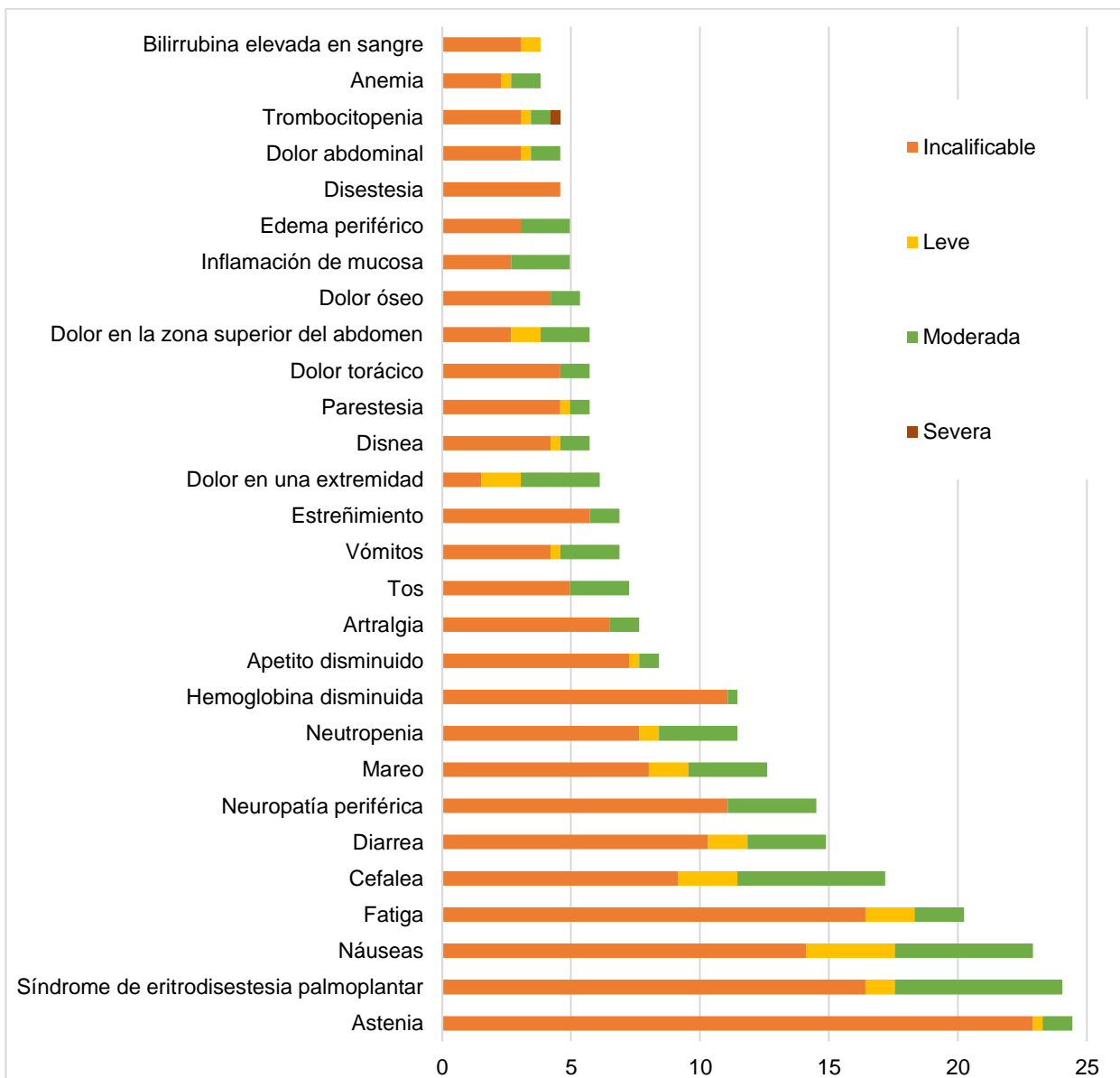


Figura 7. RAMs más frecuentes asociadas al uso de capecitabina.

Comparando las RAMs a capecitabina con las RAMs a 5-FU, se observó que 65 reacciones fueron comunes entre ambos medicamentos, que incluyeron trastornos gastrointestinales, trastornos generales y del sitio de administración, trastornos de la sangre y el sistema linfático, músculo-esqueléticos, de la piel y del tejido subcutáneo, entre otros. La tabla 5 muestra la diferencia de las

incidencias de RAMs al utilizar capecitabina y 5-FU. Se observa que en los pacientes que utilizaron capecitabina, la incidencia de náuseas, vómitos, fatiga, neutropenia, diarrea, inflamación de la mucosa y apetito disminuido, fue menor que en pacientes que utilizaron 5-FU, mientras que las incidencias del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, mareo, tos, astenia, cefalea, dolor en una extremidad y parestesia fueron mayores en los pacientes que emplearon capecitabina.

**Tabla 5. Diferencia de la incidencia de RAMs asociadas a capecitabina y a 5-fluorouracilo en pacientes del INCan. (Incidencia de RAM a capecitabina – Incidencia de RAM a 5-FU).**

RAM	Diferencia	RAM	Diferencia
Náuseas	-37.02%	SMP o EPP	23.30%
Vómitos	-14.85%	Mareo	8.48%
Fatiga	-13.85%	Tos	6.50%
Neutropenia	-13.27%	Astenia	6.45%
Inflamación de mucosa	-7.77%	Cefalea	6.31%
Diarrea	-6.09%	Dolor en una extremidad	5.36%
Apetito disminuido	-5.84%	Parestesia	5.35%

Se muestran los resultados de la diferencia de incidencias de RAM de Capecitabina y 5-FU, mayores al 5%.

#### DE LOS FACTORES DE RIESGO

Para determinar los posibles factores de riesgo asociados a las 10 reacciones adversas con mayor incidencia, se realizó el cálculo de riesgo relativo (RR) (análisis bivariado) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Posteriormente, para ajustar el efecto de variables confusoras, se realizó un modelo de regresión logística múltiple considerando las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado. Se consideraron



estadísticamente significativos los factores con una  $p < 0.05$  y cuyos intervalos de confianza no atravesaban la unidad.

Durante el análisis bivariado no se encontraron factores estadísticamente significativos para la cefalea. Para las náuseas, el género femenino, el tumor en mama y el tratamiento con inhibidores de la aromatasa ( $RR=0.528$  [IC95%, 0.320-0.869],  $RR=0.449$  [IC95%, 0.291-0.692] y  $RR=0.306$  [IC95%, 0.101-0.930], respectivamente), mostraron una asociación protectora; mientras que para el mareo, el tumor en mama y la presencia de metástasis viscerales y no viscerales ( $RR=5.114$  [IC95%, 1.258-20.784] y  $RR=2.103$  [IC95%, 1.120-3.950]) mostraron una asociación de riesgo, sin embargo, en el análisis multivariado, no mostraron ningún efecto estadísticamente significativo.

En la tabla 6 se muestran los resultados del análisis de factores de riesgo para presentar diferentes RAMs, solo se incluyeron los resultados de las variables que resultaron estadísticamente significativas en cada caso. Se resaltan los valores significativos de RR e IC95%, que se obtuvieron del análisis bivariado y los valores de OR e IC95% del análisis multivariado.

Para presentar una RAM, la edad mayor o igual a 55 años ( $OR=0.186$  [IC95%, 0.048-0.725]), y haber recibido una quimioterapia previamente que no incluyera al 5-FU ( $OR=0.041$  [IC95%, 0.003-0.625]) fueron factores protectores, mientras que el presentar metástasis de tipo no visceral ( $OR=6.040$  [IC95%, 1.226-29.762]) fue un factor de riesgo.

Para presentar SMP o EPP, se identificaron como factores de riesgo la edad mayor o igual a 55 años ( $OR=2.257$  [IC95%, 1.145-4.452]), y el uso concomitante de taxanos ( $OR=12.531$  [IC95%, 1.481-105.997]). Como factores protectores se encontraron el haber recibido una quimioterapia previamente que no incluyera al 5-FU ( $OR=0.145$  [IC95%, 0.032-0.652]), el uso concomitante de inhibidores de la aromatasa ( $OR=0.204$  [IC95%, 0.063-0.660]) y el tener un esquema con tres o más medicamentos ( $OR=0.377$  [IC95%, 0.149-0.952]).

**Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollar diferentes RAMs.**

<b>Factores de Riesgo para RAM</b>	<b>Con RAM N=243</b>	<b>Sin RAM N=19</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Edad ≥ 55 años</b>	120 (49.4%)	14 (73.7%)	<b>0.932</b>	<b>0.871</b>	<b>0.997</b>	<b>0.186</b>	<b>0.048</b>	<b>0.725</b>
<b>Género femenino</b>	209 (86.0%)	19 (100%)	<b>0.917</b>	<b>0.881</b>	<b>0.953</b>	0.000	0.000	
<b>Tumor en mama</b>	180 (74.1%)	17 (89.5%)	<b>0.943</b>	<b>0.887</b>	<b>1.002</b>	0.000	0.000	
<b>Metástasis no visceral</b>	56 (23.0%)	3 (15.8%)	1.030	0.959	1.107	<b>6.040</b>	<b>1.226</b>	<b>29.762</b>
<b>Otra QT anterior</b>	53 (21.8%)	190 (78.2%)	<b>0.900</b>	<b>0.808</b>	<b>1.002</b>	<b>0.041</b>	<b>0.003</b>	<b>0.625</b>
<b>Con RT</b>	8 (3.3%)	0	<b>1.081</b>	<b>1.044</b>	<b>1.119</b>	0.092	0.000	
<b>Inhibidores de la aromatasa</b>	29 (11.9%)	10 (52.6%)	<b>0.775</b>	<b>0.643</b>	<b>0.933</b>	0.226	0.045	1.143
<b>Tres o más</b>	87 (35.8%)	3 (15.8%)	<b>1.066</b>	<b>1.002</b>	<b>1.133</b>	2.627	0.436	15.846
<b>Taxanos</b>	7 (2.9%)	0	<b>1.081</b>	<b>1.044</b>	<b>1.119</b>	181484749	0.000	
<b>Compuestos de Platino</b>	17 (7.0%)	0	<b>1.084</b>	<b>1.045</b>	<b>1.124</b>	90108483	0.000	
<b>Factores de Riesgo para SMP</b>	<b>Con SMP N= 63</b>	<b>Sin SMP N=199</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Edad ≥ 55</b>	37 (58.7%)	97 (48.7%)	1.359	0.876	2.109	<b>2.257</b>	<b>1.145</b>	<b>4.452</b>
<b>Metástasis no visceral</b>	21 (33.3%)	38 (19.1%)	<b>1.720</b>	<b>1.112</b>	<b>2.661</b>	2.177	0.874	5.425
<b>Otra QT anterior</b>	9 (14.3%)	53 (26.6%)	0.538	0.282	1.025	<b>0.145</b>	<b>0.032</b>	<b>0.652</b>
<b>Inhibidores de la aromatasa</b>	7 (11.1%)	32 (16.1%)	0.715	0.352	1.451	<b>0.204</b>	<b>0.063</b>	<b>0.660</b>
<b>Tres o más</b>	18 (28.6%)	72 (36.2%)	0.764	0.471	1.240	<b>0.377</b>	<b>0.149</b>	<b>0.952</b>
<b>Taxanos</b>	5 (7.9%)	2 (1.0%)	<b>3.140</b>	<b>1.867</b>	<b>5.284</b>	<b>12.531</b>	<b>1.481</b>	<b>105.997</b>
<b>Con posibilidad de interacción</b>	6 (9.5%)	45 (22.6%)	<b>0.436</b>	<b>0.199</b>	<b>0.954</b>	0.131	0.015	1.158
<b>Factores de Riesgo para Diarrea</b>	<b>Con Diarrea N=39</b>	<b>Sin Diarrea N=233</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Edad ≥ 55 años</b>	27 (69.2%)	107 (48.0%)	<b>2.149</b>	<b>1.139</b>	<b>4.057</b>	1.938	0.835	4.495
<b>Género femenino</b>	26 (66.7%)	202 (90.6%)	<b>0.298</b>	<b>0.170</b>	<b>0.522</b>	1.554	0.512	4.715
<b>Tumor en mama</b>	14 (35.9%)	183 (82.1%)	<b>0.185</b>	<b>0.102</b>	<b>0.334</b>	<b>0.041</b>	<b>0.004</b>	<b>0.378</b>
<b>5-FU en QT anterior</b>	12 (30.8%)	136 (61.0%)	<b>0.342</b>	<b>0.181</b>	<b>0.646</b>	0.790	0.243	2.564
<b>Ciclos iniciales</b>	32 (82.1%)	121 (54.3%)	<b>3.257</b>	<b>1.493</b>	<b>7.105</b>	1.506	0.459	4.944
<b>Con RT</b>	5 (12.8%)	3 (1.3%)	<b>4.669</b>	<b>2.509</b>	<b>8.691</b>	3.452	0.574	20.766
<b>XELOX</b>	12 (30.8%)	22 (9.9%)	<b>2.980</b>	<b>1.674</b>	<b>5.305</b>	0.740	0.134	4.085
<b>Con posibilidad de interacción</b>	16 (41.0%)	35 (15.7%)	<b>2.878</b>	<b>1.644</b>	<b>5.039</b>	1.926	0.453	8.196

<b>Tabla 6. Factores de riesgo para desarrollar diferentes RAMs (continuación).</b>								
<b>Factores de Riesgo para NP</b>	<b>Con NP N=38</b>	<b>Sin NP N=224</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Género femenino</b>	27 (71.1%)	201 (89.7%)	<b>0.366</b>	<b>0.201</b>	<b>0.668</b>	1.022	0.306	3.415
<b>Tumor en mama</b>	18 (47.4%)	179 (79.9%)	<b>0.297</b>	<b>0.168</b>	<b>0.526</b>	0.304	0.036	2.536
<b>Ciclos iniciales</b>	29 (76.3%)	124 (55.4%)	<b>2.296</b>	<b>1.133</b>	<b>4.652</b>	1.717	0.571	5.166
<b>XELOX</b>	16 (42.1%)	18 (8.0%)	<b>4.877</b>	<b>2.860</b>	<b>8.317</b>	<b>7.923</b>	<b>1.008</b>	<b>62.287</b>
<b>Con posibilidad de interacción</b>	18 (47.4%)	33 (14.7%)	<b>3.724</b>	<b>2.130</b>	<b>6.509</b>	0.863	0.159	4.702
<b>Factores de Riesgo para Neutropenia</b>	<b>Con Neutropenia N=30</b>	<b>Sin Neutropenia N=232</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Etapa clínica avanzada</b>	23 (76.7%)	136 (58.6%)	2.128	0.948	4.779	<b>2.750</b>	<b>1.051</b>	<b>7.194</b>
<b>Tres o más</b>	18 (60.0%)	72 (31.0%)	<b>2.867</b>	<b>1.446</b>	<b>5.684</b>	<b>4.819</b>	<b>1.109</b>	<b>20.932</b>
<b>Factores de Riesgo para Astenia</b>	<b>Con Astenia N=64</b>	<b>Sin Astenia N=198</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Compuestos de Platino</b>	8 (12.5%)	9 (4.5%)	<b>2.059</b>	<b>1.183</b>	<b>3.583</b>	<b>4.182</b>	<b>1.168</b>	<b>14.970</b>
<b>14x7</b>	31 (48.4%)	134 (67.7%)	<b>0.552</b>	<b>0.362</b>	<b>0.842</b>	0.623	0.202	1.916
<b>21x7</b>	27 (42.2%)	47 (23.7%)	<b>1.854</b>	<b>1.222</b>	<b>2.813</b>	1.399	0.455	4.301
<b>Factores de Riesgo para Fatiga</b>	<b>Con Fatiga N=53</b>	<b>Sin Fatiga N=209</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Género femenino</b>	41 (77.4%)	187 (89.5%)	<b>0.510</b>	<b>0.299</b>	<b>0.868</b>	0.550	0.170	1.779
<b>Tumor en mama</b>	34 (64.2%)	163 (78.0%)	<b>0.590</b>	<b>0.363</b>	<b>0.960</b>	0.759	0.140	4.101
<b>Etapa clínica avanzada</b>	39 (73.6%)	120 (57.4%)	<b>1.805</b>	<b>1.033</b>	<b>3.153</b>	<b>2.470</b>	<b>1.189</b>	<b>5.129</b>
<b>Inhibidores de la aromatasa</b>	2 (3.8%)	37 (17.7%)	<b>0.224</b>	<b>0.057</b>	<b>0.884</b>	<b>0.137</b>	<b>0.025</b>	<b>0.739</b>
<b>Xelox</b>	11 (20.8%)	23 (11.0%)	<b>1.756</b>	<b>1.006</b>	<b>3.067</b>	0.545	0.104	2.854
<b>Con posibilidad de interacción</b>	16 (30.2%)	35 (16.7%)	<b>1.789</b>	<b>1.085</b>	<b>2.951</b>	2.218	0.614	8.006
<b>Factores de Riesgo para HB disminuida</b>	<b>Con HB Disminuida N=30</b>	<b>Sin HB Disminuida N=232</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>		<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>Género femenino</b>	22 (73.3%)	206 (88.8%)	<b>0.410</b>	<b>0.199</b>	<b>0.846</b>	0.504	0.117	2.161
<b>Tumor en mama</b>	18 (60.0%)	179 (77.2%)	<b>0.495</b>	<b>0.252</b>	<b>0.972</b>	<b>0.102</b>	<b>0.011</b>	<b>0.941</b>
<b>Con RT</b>	3 (10.0%)	5 (2.2%)	<b>3.528</b>	<b>1.347</b>	<b>9.242</b>	2.822	0.374	21.320
<b>Compuestos de Platino</b>	5 (16.7%)	12 (5.2%)	<b>2.882</b>	<b>1.263</b>	<b>6.576</b>	<b>9.819</b>	<b>1.769</b>	<b>54.509</b>

Para presentar diarrea, se encontró una asociación protectora con el factor tumor en mama (OR=0.041 [IC95%, 0.004-0.378]).

Se encontró que el uso concomitante de oxaliplatino (OR=7.923 [IC95%, 1.008-62.287]) es un factor de riesgo para presentar neuropatía periférica (NP).

La etapa clínica avanzada de la enfermedad (OR=2.750 [IC95%, 1.051-7.194]) y el usar esquemas con tres o más medicamentos (OR=4.819 [IC95%, 1.109-20.932]), resultaron factores de riesgo para presentar neutropenia.

Como riesgo para presentar astenia, fue significativo el uso concomitante de compuestos de platino (OR=4.182 [IC95%, 1.168-14.970]); mientras que la etapa clínica de la enfermedad (OR=2.470 [IC95%, 1.189-5.129]) y el uso concomitante de inhibidores de la aromatasa (OR=0.137 [IC95%, 0.025-0.739]) fueron factores de riesgo y protección, respectivamente, para presentar fatiga.

El tener tumor en mama (OR=0.102 [IC95%, 0.011-0.941]) fue asociado como un factor de protección para presentar hemoglobina disminuida, siendo el uso concomitante de compuestos con platino un riesgo para esta reacción.

## DISCUSIÓN

### PACIENTES IDENTIFICADOS

Se identificó un total de 363 pacientes con prescripción de capecitabina, de los cuales 264 (72.7%) pacientes aceptaron participar en el estudio. Dentro de las causas que mencionaron los pacientes para no participar en el estudio se encontraron: llevar tiempo usando el medicamento y sentirse bien, tener varias actividades que les impedían realizar cualquier otra, olvidar frecuentemente las cosas, no saber escribir o simplemente no desear participar.

Se hizo entrega de 329 diarios a la población que aceptó participar, recuperándose el 32.5% de los diarios entregados, lo que constituía un porcentaje de recobro bajo. En un estudio realizado en Alemania con el objetivo de documentar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama metastásico, tratadas con capecitabina como monoterapia o en combinación, se hizo uso de cuestionarios validados (58). Al final del estudio se obtuvo una disponibilidad de al menos un cuestionario por paciente del 85%. Los autores explican que puede existir un sesgo de selección que afecte la disponibilidad de los cuestionarios al final, debido a que es muy probable que los pacientes que se sienten bien durante el tratamiento, sean los que contesten más frecuentemente en comparación con los pacientes que no lo hacen. En este estudio, considerando lo anterior, se evaluaron los diarios recibidos y se realizó la revisión de expedientes.

Del total de la población identificada, el 87% fueron mujeres, debido a que el diagnóstico más frecuente que se atiende en el INCan es el cáncer de mama (21), siendo este el diagnóstico del 75% de la población de este estudio y el del 86.4% de las mujeres que aceptaron participar.

En cuanto a los otros diagnósticos identificados, cáncer de colon, de recto y de otros sitios, la población de hombres y mujeres fue de proporciones semejantes

En relación a comorbilidades, la mitad de la muestra tenía al menos una comorbilidad.

El 80% ya había tenido alguna experiencia con quimioterapia previa.

En cuanto al tratamiento actual, un 53% de los pacientes se encontraron del primero al décimo ciclos de quimioterapia con capecitabina, es decir que están en las primeras fases del tratamiento con el medicamento, mientras que el 42% restante, se encontraba en un tratamiento paliativo avanzado o de mantenimiento.

Sólo el 14.9% de los pacientes hacía uso de capecitabina como monoterapia, el 85.1% restante, tuvieron factores adicionales que podrían afectar la probabilidad de la asociación causal entre una reacción adversa y el uso de capecitabina, pues dichos factores también podrían explicar la presencia de una reacción adversa.

## SRAMs

De los 262 pacientes, 19 mujeres (7.25%) no presentaron ninguna SRAM, dos de ellas con diagnóstico de cáncer de colon y el resto con diagnóstico de cáncer de mama.

## CLASIFICACIÓN DE LAS SRAMs

Un factor muy importante cuando se realiza la valoración de causalidad, es la subjetividad del médico o investigador, pues el juicio clínico es también válido para hacer esta determinación (3, 59).

Al emplear el software especializado PPROVigi ® para realizar la asignación de causalidad por el algoritmo de Naranjo, se asegura que esta subjetividad no esté presente en la clasificación final de las SRAMs, pues el investigador no tiene contacto con las preguntas una vez que se respondieron.

Cuando se realizó la valoración de causalidad de cada caso por el Algoritmo de Naranjo, se obtuvieron tres categorías (sólo se consideró la de mayor jerarquía para cada caso): improbable, posible y probable, de las cuatro posibles.

Al realizar la valoración de causalidad de cada caso por el Algoritmo de Karch y Lasagna, se obtuvo todo el espectro de categorías de causalidad: definida, probable, posible y condicional.

La categoría en la que se obtuvo una mayor concordancia fue la de posible con el 50%, mientras que de las probables solo 23.41%; el 25.39% de casos posibles de acuerdo al algoritmo de Karch-Lasagna, resultaron probables al emplear el algoritmo de Naranjo.

El algoritmo más empleado en farmacovigilancia es el algoritmo de Naranjo (3), que es el algoritmo modificado de Karch y Lasagna (57, 59), ambos contemplan la secuencia temporal entre el inicio de la administración del fármaco sospechoso y la aparición del evento, el conocimiento previo de eventos relacionados, la presencia de explicaciones alternativas, la respuesta al retiro del medicamento y el resultado de la re-exposición al medicamento. El algoritmo de Naranjo, además, contempla la relación entre la aparición del evento y el uso de placebo, la detección del medicamento en algún fluido, la dependencia de la dosis, y la experiencia con medicamentos similares, aspectos que durante la práctica clínica habitual pueden resultar en un tiempo de espera adicional para determinar la relación entre el evento y el medicamento.

Dado que tienen el mismo origen, resultaría más fácil de usar el algoritmo de Karch y Lasagna, con menos preguntas, más fáciles de responder, sin embargo, el algoritmo de Naranjo es el más ampliamente usado en farmacovigilancia. No se debe perder de vista que aún en nuestros días no hay consenso sobre la mejor metodología para probar causalidad y que cada metodología tiene sus propias limitaciones (59). Con estas consideraciones y de acuerdo a los resultados obtenidos en la valoración de causalidad, se descarta la posibilidad de poder hacer comparaciones entre la información obtenida de ambos, pues las discrepancias en la asignación de causalidad son notorias. Al obtener estas diferencias con dos algoritmos diseñados para el mismo fin, se evidencia la necesidad de contar con una herramienta que permita realizar la valoración de causalidad de una forma más fácil y certera, que a la vez permita realizar comparaciones de las reacciones adversas a medicamentos en farmacovigilancia.

En cuanto a la clasificación de las SRAMs por la intensidad de la manifestación clínica, se encontraron 4 variedades, leve, moderada, severa e incalificable, siendo los casos incalificables, el 66% de las SRAMs detectadas.

Para realizar la clasificación por intensidad es de relevancia saber si la reacción interfirió con las actividades del paciente, si se dio tratamiento y si se suspendió el medicamento sospechoso (2).

En los expedientes revisados se encontró que existía información acerca de la suspensión del medicamento sospechoso, la información sobre el tratamiento de la reacción no siempre estuvo registrada, y la información sobre las actividades del paciente era escasa o nula, sin embargo, en el diseño de los diarios se contempló que los pacientes pudieran incluir esta información, y en la mayoría de los diarios recuperados, esta información estuvo presente, lo que permitió realizar la clasificación por intensidad de las SRAMs.

En varios países, no en el caso de México, la notificación espontánea de RAMs hasta el 2007 se limitaba a la realizada por los profesionales de la salud, sin



embargo, debido a la infranotificación de RAMs y en aras del desarrollo de la farmacovigilancia (60), la notificación por parte de los pacientes o los consumidores se ha incorporado a los sistemas de farmacovigilancia en el mundo, sin embargo, la contribución de los pacientes o consumidores, no se limita al aspecto cuantitativo, es decir, no se limita a aumentar el número de reportes, sino que provee de información acerca de la “experiencia real” de las reacciones adversas, sin el filtro de los profesionales de la salud, en términos de la naturaleza de la reacción adversa, la relevancia personal y las consecuencias. También se obtiene mayor información acerca de los efectos de las reacciones en la calidad de vida de los pacientes (61).

Aun así, los pacientes reportan RAMs distintas a las que reportan los profesionales de la salud, pues pueden reportar eventos que en su opinión son relevantes, pero que los profesionales de la salud pueden considerar como no relacionados con el medicamento (62).

Se ha visto que los reportes de los pacientes o consumidores se enfocan en el impacto que las reacciones adversas generan en ellos, mientras que los reportes de profesionales de la salud se enfocan en la información clínica (63), esto sugiere que la información proveniente de los pacientes es en realidad un complemento a la de los profesionales de la salud (62). En relación con lo observado en el estudio, esta asociación es evidente cuando se realiza la clasificación de las reacciones por su severidad, pues la información que permite llevar a cabo este proceso, es la que proviene del paciente.

## TIPO DE RAMS

Al agrupar las reacciones por órgano-sistema afectado, por medio del sistema MedDRA, se encontró que los trastornos más comunes se presentaron en el sistema gastrointestinal, en concordancia con lo reportado en un estudio realizado en la población venezolana que evaluaba retrospectivamente la

experiencia institucional de 5 años del tratamiento adyuvante en cáncer de colon, donde se vio que las reacciones gastrointestinales con el uso de fluoropirimidinas fueron las más frecuentes (64). También se encontró correlación con lo reportado en un estudio que comparaba los perfiles de seguridad de fluoropirimidinas orales y 5-FU usando los reportes de eventos adversos enviados al sistema de reporte de la FDA en Estados Unidos (65).

A los trastornos gastrointestinales, les siguieron los trastornos del sistema nervioso, los generales, los de la piel y tejido subcutáneo, los músculo-esqueléticos, los de la sangre y el sistema linfático. También se registraron alteraciones en exploraciones complementarias (pruebas de laboratorio, por ejemplo).

Se determinó la incidencia de las SRAMs detectadas. Inicialmente se calculó un tamaño de muestra que permitiera observar la presencia de diarrea con una incidencia del 17% (9-25%), de acuerdo a un meta-análisis que buscaba determinar la incidencia y el riesgo relativo a presentar diarrea de grados 3 y 4 (54) de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE, por sus siglas en inglés) (66).

Se encontró que la incidencia de diarrea en los pacientes del Instituto que aceptaron participar en el estudio fue del 14.89%; en otros estudios, con pacientes con cáncer de colon y mama se ha visto que la incidencia de diarrea es del 11.9 y 12.2%, respectivamente (67, 68). Hubo concordancia con lo indicado en la IPP en lo referente a la incidencia de diarrea (13% vs 14.89%), sin embargo, en la IPP se reporta la incidencia cuando capecitabina se usa como monoterapia, siendo así, entre los pacientes con capecitabina como monoterapia se observó una incidencia de diarrea del 17.94%. La diarrea es una reacción relevante pues afecta la calidad de vida de los pacientes, y en el caso de pacientes con enfermedad a nivel gastrointestinal, puede repercutir

en el proceso de tratamiento no solo quimioterapéutico, sino también quirúrgico y radiológico (54).

La incidencia de diarrea en pacientes con tratamiento a base de capecitabina fue 6.09% menor con respecto al 5-FU. Estos resultados son esperados de acuerdo a lo que se ha reportado en diferentes estudios (33, 46, 54, 64) y en la IPP. En un estudio retrospectivo que evaluó la seguridad y eficacia de la radioterapia preoperatoria en combinación con 5-FU o capecitabina en pacientes chinos con cáncer rectal avanzado, se observó una incidencia de diarrea moderada a severa del 25.9% y 17%, respectivamente (69). En otro estudio realizado en la misma población, se observó que los pacientes con cáncer gastrointestinal que usaron un régimen con capecitabina experimentaron menos diarrea que aquellos que usaron un esquema con 5-FU (70). En contraste, en el estudio realizado a partir de los reportes de eventos adversos enviados a la FDA, se observó que las reacciones de tipo gastrointestinal como la diarrea, la náusea y el vómito, se asociaron más frecuentemente a capecitabina que a 5-FU (65).

En este estudio se observó que la incidencia de náuseas fue 37.02% menor en pacientes que utilizaron capecitabina. Para las náuseas, en la experiencia reportada en pacientes venezolanos, se determinó una incidencia del 10.2% en pacientes con tratamiento que incluyera 5-FU y capecitabina (64), mientras que en los pacientes mexicanos que utilizaron capecitabina se encontró una incidencia del 22.9%, más del doble. Sin embargo, en un estudio de fase II que comparó el uso de Xeloda con el uso del esquema ciclofosfamida-metotrexato-5-FU como primera línea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico o avanzado, se encontró una incidencia de náusea de todos los grados del 56%, mientras que la incidencia de náusea moderada a severa fue del 7% (53). Un estudio realizado en Francia que evaluó la farmacocinética de capecitabina y la relación exposición-efecto en pacientes ancianos con cáncer de mama o colorrectal que participaron en el estudio CAPAGEC, mostró que un 20% de pacientes presentaron náuseas (71). En pacientes chinos se ha

visto una incidencia de náusea y vómito del 4 al 31.3% en el tratamiento de primera línea para cáncer colorrectal metastásico que incluya capecitabina; en el tratamiento de segunda línea se ha observado una incidencia del 10.5%; en pacientes ancianos la incidencia de náusea y vómito, dependiendo el esquema empleado, oscila entre el 16 y el 44.8% (72). En un estudio que comparó la eficacia de dos regímenes de tratamiento para cáncer gástrico entre caucásicos y asiáticos a través de la revisión de artículos disponibles en diferentes bases de datos, se observó que los pacientes asiáticos presentaron mayor toxicidad gastrointestinal en esquemas con 5-FU que en esquemas con capecitabina, mientras que no se observaron diferencias entre los pacientes caucásicos (73).

En el estudio de Venezuela, la incidencia de neuropatía periférica reportada en pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas fue del 14.5% (64), mientras que la encontrada en este estudio para pacientes en tratamiento con capecitabina fue del 17.8%. La diferencia de la incidencia de esta reacción entre pacientes que utilizaron capecitabina y 5-FU no fue mayor al 5%. En diferentes estudios que comparan esquemas que contienen capecitabina y 5-FU en combinación con oxaliplatino para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon o colorrectal, se ha observado que la neuropatía periférica en diferentes grados de intensidad es frecuente, y no es diferente en términos de incidencia (64, 67, 74), por ejemplo, en un estudio realizado en Italia para comparar la infusión intravenosa de 5-FU con oxaliplatino y el esquema XELOX como primera línea de tratamiento en cáncer colorrectal, se observaron incidencias correspondientes del 18.5% y 24.6% que no mostraron diferencias significativas (74). En lo que se refiere a la neuropatía periférica crónica, puede ser más común en los pacientes que utilizan capecitabina que en los que utilizan 5-FU (67). En pacientes de Tailandia con cáncer de mama metastásico en tratamiento de primera línea con paclitaxel y capecitabina se encontró una incidencia de neuropatía del 25% (75).

La incidencia de neutropenia se ha reportado del 9.3%, hallándose en este estudio del 11.45%. Solo se clasificó como neutropenia si el médico lo indicaba de forma explícita en el expediente. Las cuentas bajas de neutrófilos no clasificadas por los médicos se manejaron como alteraciones de laboratorio. En pacientes tailandeses se observó una incidencia del 45% de neutropenia de todos los grados, con una incidencia del 15% de neutropenia grados 2/3 (moderada) (75). Un estudio que evaluó a eficacia y seguridad del esquema XELOX con bevacizumab en población japonesa que incluyó pacientes ancianos, reportó una incidencia de neutropenia grado 3/4 del 10.6% (76). En población china se han reportado incidencias de neutropenia grado 3/4 del 5.4% al 39.3% e incidencias de neutropenia grado 1/2 del 37.9% (72).

Se observó una diferencia del 13.27% en la incidencia de neutropenia con respecto a pacientes que utilizaron 5-FU. Esta diferencia puede deberse principalmente a que la capecitabina se transforma en sus metabolitos activos, preferentemente en el sitio del tumor, y estos actúan primero en este sitio antes de dirigirse hacia las células sanas de división rápida (26-28). En el estudio de Kadoyama, se observó que el reporte de neutropenia y otras reacciones hematológicas se asoció más al uso de 5-FU que al de capecitabina (65).

Se ha reportado que en pacientes que usan quimioterapia metronómica a base de capecitabina, la incidencia de EPP o SMP es del 31.7% (68), en este estudio fue del 24.05%. Con relación a esta reacción en pacientes con 5-FU, se encontró que los pacientes con capecitabina tuvieron una incidencia 23.3% mayor, lo que concuerda con una variedad de estudios.

En la IPP se indica un 17% de incidencia para la EPP en pacientes que usan capecitabina como monoterapia, en este estudio se observó una incidencia del 35.89% bajo esta premisa. En un estudio realizado en Australia que buscaba determinar el efecto de los perfiles fármaco-metabonómicos del suero en la toxicidad en pacientes con monoterapia de capecitabina se observó una incidencia de SMP del 22% (77). En un estudio realizado en Alemania, que

buscaba determinar la asociación entre el SMP y la sobrevida en pacientes alemanes, de forma prospectiva, con datos provenientes de estudios fase II y III, se observó una incidencia de SMP de todos los grados del 29.3% (78), que contrasta con el 61% identificado en el estudio X-ACT (32), los autores refieren que dicha diferencia puede deberse a que las dosis de capecitabina empleadas en ambos estudios fueron diferentes, siendo mayores en el X-ACT. En contraste, un estudio español aleatorizado, fase II, que incluía análisis farmacogenético y probó no inferioridad entre diferentes regímenes de administración de capecitabina como monoterapia en cáncer de mama metastásico, empleando diferentes dosis diarias pero una misma dosis acumulada de capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup>/2 veces al día por 14 días con 7 días de descanso o 14x7 y 800 mg/m<sup>2</sup>/2 veces al día durante 21 días), mostró que la incidencia de SMP grado 3/4 en cada grupo fue del 41.1% y 42.3%, respectivamente (79). En un estudio realizado en Italia se determinó que la incidencia de SMP con una dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup>/2 veces al día 14x7 fue del 24%, con una incidencia de SMP grado 3/4 del 16.6% (80).

Cuando se han comparado las reacciones adversas a fluoropirimidinas, se ha observado que es precisamente la EPP o el SMP, la reacción adversa más frecuente en pacientes que utilizan capecitabina en comparación con los que usan 5-FU (32, 33, 39, 53, 65).

En otros estudios se menciona la aparición de otras reacciones adversas durante el tratamiento con capecitabina, como por ejemplo la fatiga, la astenia, los dolores de cabeza, el mareo, el dolor muscular, los trastornos de la piel, las alteraciones del sueño y las alteraciones en los parámetros de laboratorio, como por ejemplo la concentración de bilirrubina en sangre o la hemoglobina disminuida, sin embargo, el foco está sobre reacciones como el SMP, la diarrea, náuseas, vómitos, mucositis/estomatitis e hiperbilirrubinemia (81-83).

De las reacciones anteriores, el SMP y la diarrea (68), así como la neutropenia, son las que pueden retrasar el tratamiento dependiendo de su intensidad. Se

recomienda que se readministre el medicamento hasta que haya disminuido la intensidad de la reacción y la readministración puede requerir un ajuste de dosis, en caso de que no sea la primera vez que aparece la reacción.

En un estudio retrospectivo realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI por Segura-González y Quintana-Quintana, cuyo objetivo principal fue determinar la eficacia de la terapia de mantenimiento con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico, se determinó la frecuencia de toxicidad limitante de dosis. Dentro de esta toxicidad se evaluaron de forma conjunta diarrea y SMP de grados 3/4, en dos grupos de pacientes, uno con terapia de mantenimiento que no incluyera capecitabina y otro que sí la incluyera. El resultado fue que 40% de los pacientes del primer grupo y 16.6% del segundo grupo presentaron toxicidad limitante de dosis (84). El estudio no mostró la frecuencia de aparición de cada RAM ni la incidencia de menores grados u otras reacciones adversas asociadas al uso de capecitabina.

Las reacciones que pueden requerir tratamiento adicional son la EPP, con cremas o emolientes y antisépticos; la diarrea, con loperamida y la reposición de electrolitos, ya sea orales o intravenosos dependiendo de la severidad de la reacción; el estreñimiento y los vómitos, con corticoesteroides o metoclopramida; la neutropenia, con factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso antibióticos; así como la neuropatía periférica, la cefalea y la artralgia, lo que implica un costo adicional para los pacientes del Instituto.

Las reacciones que pueden requerir hospitalización dependiendo de su intensidad son la diarrea, la neutropenia, y los vómitos (76, 81, 83). Son reacciones que por el mecanismo de acción del fármaco, no se pueden evitar, sin embargo se puede tener un mejor control de las mismas en el hospital.

Las reacciones que se pueden prevenir con la profilaxis adecuada son la EPP (82), las náuseas y los vómitos.

Diferentes autores han empleado profilaxis para el SMP. Hofheinz refiere que en un estudio con pacientes chinos se utilizó celecoxib para reducir la incidencia de SMP de 74.6% a 57.4%, sin embargo el estudio presenta varias limitaciones (78). Otros autores han usado ungüentos heparinoides, o con vitamina A y petrolato blanco para la profilaxis del EPP (85) y se ha observado que el dexpanthenol puede ser eficaz para la profilaxis del síndrome mano-pie (56).

En cuanto a la profilaxis de las náuseas y el vómito, existen esquemas antieméticos que pueden emplearse efectivamente en la población (86).

#### FACTORES DE RIESGO

Previo al análisis de factores de riesgo se observó que los hombres presentaron una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales, del sistema nervioso, del metabolismo y de la nutrición, así como alteraciones de laboratorio. Las mujeres presentaron más trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo, que pueden asociarse con la progresión de la enfermedad a hueso, o bien con el uso de inhibidores de la aromatasa; y trastornos respiratorios. Las alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo se presentaron con la misma frecuencia en pacientes con tumores de mama y colon.

En el análisis de factores de riesgo se consideraron solo las 10 reacciones con mayor incidencia, y se encontraron factores solo para 7 de ellas.

Es importante remarcar que en la práctica, ninguno de los factores que se describen a continuación, se pueden evitar o retirar, pues todos ellos forman parte del paciente, de la evolución clínica del padecimiento, o de las alternativas terapéuticas más apropiadas para cada caso, sin embargo, la identificación de estos factores puede ser de utilidad en la prevención de la atención que pueden requerir los pacientes que usan capecitabina.



Para el riesgo de presentar una RAM (de cualquier tipo), la edad mayor o igual a 55 años y haber recibido una quimioterapia diferente de 5-FU previamente, mostraron asociación como factores de protección, mientras que el presentar metástasis de tipo no visceral, fue un factor de riesgo para presentar una RAM. Generalmente la edad mayor a 56 años se ha asociado como factor de riesgo para presentar una RAM, como refiere Yokokawa (85).

Dentro de las alteraciones gastrointestinales se encontraron las náuseas y la diarrea, en el análisis bivariado se encontró que para ambas reacciones, el género femenino y el tumor en mama mostraron una asociación protectora. Sin embargo, al realizar la regresión logística múltiple, sólo el sitio del tumor (mama) se mostró como factor protector contra estas reacciones, que es comparable con lo que se observó en los resultados previos.

Los pacientes con tumores de otros sitios (colon, recto y otros), presentaron mayor incidencia de reacciones gastrointestinales que las pacientes con tumores de mama, lo que se puede explicar en parte por las características propias de la patología.

Dentro de las reacciones de mayor incidencia, se encontró a la EPP, perteneciente al grupo de las alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo. Como factores de riesgo para presentarla se encontraron la edad mayor o igual a 55 años y el uso concomitante de taxanos. Se refiere que en estudios previos se ha reportado que la edad mayor a 56 años ha sido un factor de riesgo para la aparición de EPP, sin embargo hay estudios que consideran que este factor no tiene influencia para la aparición del mismo (85, 78). En población japonesa se ha determinado que los factores de riesgo asociados al empeoramiento de EPP son la diabetes, el uso previo de fluoropirimidinas, el desarrollo de EPP durante los primeros ciclos de tratamiento y el uso de bevacizumab (78).

En cuanto al uso del esquema paclitaxel-capecitabina, Chitapanarux encontró en pacientes tailandeses, una incidencia de toxicidad en piel y uñas de todos

los grados del 75%, sin embargo no distinguió entre SMP y otras (75). En el instituto, se observó que el riesgo de los pacientes que tienen un esquema con taxanos de presentar síndrome de mano pie es tres veces el de un paciente que tiene un esquema sin taxanos. Esto podría impactar en estrategias preventivas para la aparición de la reacción o bien para el tratamiento de la misma en pacientes que se sabe requerirán este tipo de esquemas.

Como factores protectores se encontraron el haber recibido una quimioterapia previamente que no incluyera al 5-FU, el uso concomitante de inhibidores de la aromatasa y el tener un esquema con tres o más medicamentos. La primera característica tiene lógica en la clínica, pues los pacientes no han sido expuestos a los metabolitos activos de capecitabina y 5-FU, el resultado se relaciona con las observaciones de Yokokawa, que determinó que el uso previo de fluoropirimidinas es un factor de riesgo para desarrollar SMP más grave (85). El uso concomitante de inhibidores de la aromatasa como factor protector es un punto de controversia, pues se ha visto en pacientes del instituto que la combinación de inhibidores de la aromatasa y capecitabina, el síndrome mano-pie es común en 65% de los pacientes (87), mientras que en este estudio, la incidencia fue de 17.95% en este grupo. Las pacientes que utilizan este tipo de esquemas, lo han usado por varios años, es probable que dentro de la población que no deseó participar en el estudio se encuentre la explicación a la diferencia observada. En cuanto al uso de esquemas con tres o más medicamentos, puede considerarse como factor de protección con la consideración de que el esquema no incluya taxanos.

Se encontró que el uso concomitante de oxaliplatino es un factor de riesgo para presentar neuropatía periférica. El esquema capecitabina con oxaliplatino (XELOX o Capox) se ha asociado a una elevada incidencia de neuropatía periférica. La neuropatía crónica se ha asociado a la dosis acumulada de oxaliplatino en esquema XELOX, y no se ha asociado a la edad, ni al género (66). El riesgo de los pacientes con esquema XELOX en este estudio para

presentar esta reacción, fue más de 4 veces el riesgo de los pacientes con otros esquemas.

La etapa clínica avanzada de la enfermedad y el usar esquemas con tres o más medicamentos, resultaron factores de riesgo para presentar neutropenia. El reto posterior consiste en identificar exactamente qué medicamentos integran el esquema para determinar cuál de ellos posee mayor peso para desencadenar esta reacción.

Se realizó el análisis de riesgos para la astenia y la fatiga, pertenecientes al grupo de las alteraciones generales. Como factores de riesgo fueron significativos el uso concomitante de compuestos de platino (cisplatino y carboplatino) y la etapa clínica de la enfermedad, respectivamente.

El uso de inhibidores de la aromatasa fue factor de protección para presentar fatiga, sin embargo, con esta reacción ocurre algo semejante al síndrome de mano-pie, la frecuencia de fatiga en pacientes con este esquema fue del 52% (87) y en este estudio, para ese grupo, la incidencia de fatiga fue del 5.3%.

Por último, para presentar hemoglobina disminuida, el tener tumor en mama fue asociado como un factor de protección, mientras que el uso concomitante de compuestos con platino se consideró como factor de riesgo para esta reacción.

Las tres últimas reacciones están relacionadas entre sí. Considerada como evento adverso, la fatiga se define como un desorden caracterizado por un estado de debilidad generalizada (astenia) con una pronunciada inhabilidad para reunir energía suficiente para realizar las actividades diarias, de acuerdo al CTCAE (66). Se dice que la fatiga tiene un origen multifactorial y uno de estos factores es la anemia (88). La reducción de la cantidad de hemoglobina en 100 mililitros de sangre se relaciona directamente con la anemia y la clasificación de la misma. Por ello es de remarcar que el factor de riesgo

identificado para estas tres sea el mismo, el uso concomitante de compuestos con platino (carboplatino y cisplatino) (89).

Este factor se explica por la naturaleza misma de los compuestos. Dentro de las reacciones adversas más comunes a los compuestos derivados del platino se encuentran las alteraciones de la sangre y del sistema linfático, así como las alteraciones generales, 26.4 y 26.5% de reportes a nivel mundial para carboplatino y 26.5 y 22.5% para cisplatino, de acuerdo a la base de datos pública del Uppsala Monitoring Centre (Vigiaccess™) (90).

## CONCLUSIONES

Las incidencias, mayores del 7%, para las diferentes RAMs asociadas al uso de capecitabina en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología fueron: astenia 24.43%, EPP 24.05%, náuseas 22.90%, fatiga 20.23%, cefalea 17.18%, diarrea 14.89%, neuropatía periférica 14.50%, mareo 12.60%, neutropenia 11.45%, hemoglobina disminuida 11.45%, apetito disminuido 8.40%, artralgia 7.63%, tos 7.25%.

De acuerdo a la severidad o intensidad de la manifestación clínica, las RAMs se clasificaron como leves (9.37%), moderadas (23.8%) y severas (0.26%), el 66.59% fueron incalificables en términos de severidad. De acuerdo a la causalidad por el algoritmo de Naranjo 0.95% fueron improbables, 77.2% posibles, 21.8% probables, ninguna se consideró como cierta. Al hacer la asignación de causalidad para cada caso con el algoritmo de Karch-Lasagna, 0.40% fueron condicionales, 2.78% definidos, 23.41% probables y 73.41% posibles. En cuanto a la gravedad, las RAMs se clasificaron como graves, que requirieron hospitalización y no graves. De acuerdo a la calidad de información, las RAMs fueron grado 1 y grado 2.

Las incidencias de diferentes RAMs asociadas al uso de capecitabina, como la diarrea, la náusea, la neuropatía periférica, la neutropenia y la EPP, en pacientes del INCan, fueron comparables con lo reportado la bibliografía internacional y la IPP.

La incidencia de náuseas, vómito, fatiga y neutropenia en pacientes que utilizaron capecitabina fue menor, en comparación con pacientes que utilizaron 5-FU.

La incidencia de eritrodisestesia palmoplantar, mareo, tos, astenia y cefalea en pacientes que usaron capecitabina fue mayor en comparación con pacientes que utilizaron 5-FU.

## PERSPECTIVAS

Dado que se ha realizado el estudio de eficacia entre Capecitabina y 5-FU en el Centro Médico Siglo XXI, así como estudios de farmacovigilancia para ambos medicamentos en el Instituto Nacional de Cancerología, pueden llevarse a cabo dos estudios de la misma naturaleza que permitan completar la información faltante de cada institución, para completar el perfil en población mexicana.

De esta forma se establecerían las bases que permitirían realizar el análisis farmacoeconómico para estos dos medicamentos, que ayudaría en la toma de decisiones acerca de que terapia conviene usar a nivel poblacional.

Permanecen pendientes los estudios farmacogenéticos que consigan identificar los factores de pronóstico y de riesgo asociados al uso de fluoropirimidinas a nivel de sujeto, que den paso al uso de terapias individualizadas.

## REFERENCIAS

- 1 Organización Mundial de la Salud. Temas de salud. Seguridad del Paciente. Disponible en: [http://www.who.int/topics/patient\\_safety/es/](http://www.who.int/topics/patient_safety/es/)
- 2 NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, (7 Enero 2013). Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013)
- 3 ICH-E2E. Pharmacovigilance planning. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2004.
- 4 Herrera C.,R, Alesso, L., Bignone, I., Bowring, G., Jones, J. K., Lindquist, M., Meyboom, R., Sollenbring, E. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Raquel Herrera Comoglio Ediciones, 342pp. (2012).
- 5 Rosete, A. Farmacovigilancia en Instituciones de Salud. Revista de Investigación Médica Sur. 2011; 18(3): 102-110.
- 6 Baldo, P., De Paoli, P. Pharmacovigilance in oncology: Evaluation of current practice and future perspectives. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2014; 20: 550-559.
- 7 6° Boletín Informativo Farmacovigilancia. México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2014). Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>
- 8 7° Boletín Informativo Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2014). Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Boletin-Informativo.aspx>
- 9 Davies E.C., Green, C.F., Taylor S., Williamson P.R., Mottram D.R., Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. PLoS ONE. 2009; 4(2): e4439.
- 10 Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C., Scott, A.K., Walley T., Farrar K., Park B.K., Breckenridge A. Adverse drug reactions as cause of

admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004; 329:15-19.

- 11 Visacri, M.B., de Souza, C.M., Pimentel, R., Barbosa, C.R., Shibata Sato, C.M., Granja, S., de Marialva, M., Passos Lima, C.S., Mazzola, P.G., Morie, P. Pharmacovigilance in oncology: Pattern of spontaneous notifications, incidence of adverse drug reactions and under-reporting. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 50(2): 411-422.
- 12 Athié Rubio, J.A. Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015; 14(2): 71-74.
- 13 Hazell L., Shakir S.A.W. Under-reporting of adverse drug reactions. A systematic review. *Drug Safety*. 2006; 29(5): 385-396.
- 14 Lau, P.M, Stewart K., Dooley M., The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer*. 2004; 12(9): 626-33.
- 15 Avery A.J., Anderson C., Bond C.M., Fortnum H., Gifford A., Hannaford P.C., Hazell L., Krska J., Lee A.J., McLernon D.J., Murphy E., Shakir S., Watson M.C. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technology Assessment*. 2011; 15(20) 1-234, iii-iv.
- 16 Agbabiaka, T.B., Savovic J., Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*. 2008; 31(1): 21-37.
- 17 Hanahan, D., Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144, 646-674.
- 18 Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Notas descriptivas. 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- 19 Instituto Nacional de Geografía y Estadística [INEGI]. Estadísticas a propósito de día mundial contra el cáncer (4 de febrero). (2014). Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/aPropositom.asp?s=inegi&c=2900&ep=149>
- 20 Instituto Nacional de Geografía y Estadística [INEGI]. Estadísticas a propósito de día mundial contra el cáncer de mama. (2013). Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2013/mama0.PDF>



- 21 Instituto Nacional de Cancerología. Disponible en: [http://incan-mexico.org/incan/incan.jsp?iu\\_p=/incan/pub/estatico/direccion/incan-numeros.xml](http://incan-mexico.org/incan/incan.jsp?iu_p=/incan/pub/estatico/direccion/incan-numeros.xml)
- 22 Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma gástrico en pacientes adultos. Evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud. 2009.
- 23 Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud. 2009.
- 24 Cáncer de colon. Gaceta de Oncología. Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. 2008; 7(S4), 76pp.
- 25 Arce C., Bargalló E., Villaseñor Y., Gamboa C., Lara F., Pérez Sánchez V., Villarreal P. Oncoguía: Cáncer de mama. Cancerología. 2011; 6:77-86.
- 26 Ishikawa T., Utoh M., Sawada N., Nishida M., Fukase Y., Ishitsuka H., Sekiguchi F. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. Biochemical Pharmacology. 1998; 55(7): 1091-1097.
- 27 Miwa M., Ura M., Nishida M., Sawada N., Ishikawa T., Ishitsuka H., Mori K., Shimma N., Umeda I. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5 fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. European Journal of Cancer. 1998; 34(8): 1274-1281.
- 28 Shimma N., Umeda I., Arasaki M., Murasaki C., Masubuchi K., Horii I., Kochi Y., Miwa M., Ura M., Sawada N., Tahara H., Kuruma I., Ishitsuka H. The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, Capecitabine. Bioorganic And Medicinal Chemistry. 2000; 8(7): 1697-1706.
- 29 Rose M., Farrell M., Schmitz J. Thymidylate Synthase: A critical target for cancer chemotherapy. Clinical Colorectal Cancer. 2002; 1(4): 220.
- 30 De Bono J., Twelves C. The Oral Fluorinated Pyrimidines. Investigational New Drugs. 2001; 19(1): 41.
- 31 Walko C., Lindley C. Capecitabine: A review. Clinical Therapeutics. 2005; 27(1): 23-44.

- 32 Twelves C. Xeloda (R) in adjuvant colon cancer therapy (X-ACT) trial: Overview of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Clinical Colorectal Cancer*. 2006; 6(4): 278-287.
- 33 Cassidy J., Saltz L., Twelves C., Van cutsem E., Hoff P., Cunningham D., Kang Y., Saini J.P., Gilberg F. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: A meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Annals of Oncology*. 2011; 22(12): 2604-2609.
- 34 Spicer J., Plunkett T., Somaiah N., Chan S., Kendall A., Pandha H., Bolunwu N. Phase II study of oral capecitabine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Prostate Cancer And Prostatic Diseases*. 2005; 8(4): 364-368.
- 35 Vasey P, McMahon L, Reed N, Kay S, Miller B. A phase II trial of capecitabine (Xeloda®) in recurrent ovarian cancer. *Women's Oncology Review*. 2004; 4(1): 29.
- 36 Roxburgh P., Lumsden G.R., Paul J., Harden S., Sweeting L., McDonald A.C., James A., Crellin A., Morrison R., Evans T.R. A phase I and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with radiotherapy in patients with localised inoperable pancreatic cancer. *Cancer Chemotherapy And Pharmacology*. 2014; (1): 131.
- 37 Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer*. 2006; 107(2): 221-231.
- 38 Kilburn L., Chintagumpala M, Thompson P, Blaney S, Kocak M, Kun L, Stark, F.S., Meneses-Lorente G., Brownstein C., Hussain S., Gururangan S., Banerjee A., Paulino A.C., Boyett, J.M.. Phase I trial of capecitabine rapidly disintegrating tablets and concomitant radiation therapy in children with newly diagnosed brainstem gliomas and high-grade gliomas. *Neuro-Oncology*. 2013; 15(6): 759-766.
- 39 Gómez-Martin C., Sánchez A., Irigoyen A., Llorente B., Pérez B., López R., Serrano R., Safont M.J., Falcó E., Lacasta A., Reboredo M., Aparicio J., Dueñas R., Muñoz M.L., Requeiro P., Sánchez-Viñes E. Incidence of hand-foot syndrome with capecitabine in combination with chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced and/or metastatic gastric cancer suitable for treatment with a fluoropyrimidine-based regimen. *Clinical And Translational Oncology*. 2012; 14(9): 689-697.

- 40 Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen D. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews*. 2013; 39(8): 974-984.
- 41 Giunta G. Adverse interaction between capecitabine and warfarin resulting in altered coagulation parameters: A review of the literature starting from a case report. *Case Reports In Medicine*. 2010; 2010426804: 4 pp.
- 42 Brickell K, Porter D, Thompson P. Phenytoin toxicity due to fluoropyrimidines (5FU/capecitabine): Three case reports. *British Journal Of Cancer*. 2003; 89(4): 615-616.
- 43 Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2001; 40(2): 85-104.
- 44 Ciccolini J, Gross E, Dahan L, Lacarelle B, Mercier C. Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope?. *Clinical Colorectal Cancer*. 2010; 9(4): 224-228.
- 45 Registro Nacional de Ensayos Clínicos. <http://189.254.115.250/Resoluciones/Consultas/ConWebRegEnsayosClinicos.asp> Consulta: 12 Septiembre 2014.
- 46 Shahrokni A, Rajebi M, Saif M. Toxicity and efficacy of 5-fluorouracil and capecitabine in a patient with TYMS gene polymorphism: A challenge or a dilemma?. *Clinical Colorectal Cancer*. 2009; 8(4): 231.
- 47 Secretaría de Salud [SSA]. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*, (Última reforma 2 Abril 2014). Disponible en: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php>
- 48 Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. *Diario Oficial de la Federación*, (5 Julio 2010). Disponible en: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php>
- 49 Talavera J.O., Rivas-Ruiz R., and Bernal-Rosales L.P., Investigación clínica V. Tamaño de muestra. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2011; 49(5):517-22.
- 50 Mol L., Punt C., Koopman M., Ottevanger P. A prospective monitoring of fatal serious adverse events (SAEs) in a Dutch Colorectal Cancer Group

(DCCG) phase III trial (CAIRO) in patients with advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2009; 21(2): 415-418.

- 51 Fumoleau P., Largillier R., Namer M., Clippe C., Dièras V., Mouri Z., Orfeuvre H., Lesimple T., Culine S., Audhuy B., Serin D., Curé H., Vuillemin E., Morère J.F., Mentestruc F. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2004; 40(4): 536-542.
- 52 Lee S.H., Lee J., Park J., Park S.H., Lee K.E., Lee S.I., Nam E., Park J.O., Kim K. Jung C.W., Park Y.S., Yoon S.S., Kang W.K., Lee, M.H., Park, K. Im Y.H. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Medical Oncology*. 2004; 21(3): 223-231.
- 53 O'Shaughnessy J.A., Blum J., Jones S.E., Moiseyenko V., Miles D., Bell D., Rosso R., Mauriac L., Osterwalder B., Burger H.U., Laws S. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda®) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2001; 12(9): 1247-1254.
- 54 Iacovelli R., Pietrantonio F., Palazzo A., Maggi C., Ricchini F., de Braud F., Di Bartolomeo M. Incidence and relative risk of grade 3 and 4 diarrhea in patients treated with capecitabine or 5-fluorouracil. A meta-analysis of published trials. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2014; 78(6): 1228-1237.
- 55 Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación, (Última reforma 4 Junio 2014). Disponible en: <http://www.ordenjuridico.gob.mx/leyes.php>
- 56 IPP Xeloda: <http://mx.privademecum.com/producto.php?producto=6434>  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a699003-es.html>
- 57 Naranjo C, Busto U, Sellers E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981; 30(2): 239-245.
- 58 Müller V., Fuxius S., Steffens C.-C., Lerchenmüller C., Luhn B., Vehling-Kaiser U., Hurst U., Hahn L.-J., Soeling U., Wohlfarth T., Zaiss M. Quality of life under capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast

- cancer: Data from a German non-interventional surveillance study. *Oncology Research and Treatment*. 2014; 37:748-755.
- 59 Jones, J.K., Kingery, E. How we assess causality, in: *Mann's Pharmacovigilance*. Andrews, E.B., Moore, N. (Eds.). (2014). John Wiley & Sons, 872 pp.
- 60 The Erice Manifesto: For global reform of the safety of medicines in patient care. *Drug Safety*. 2007; 30(3):187–190.
- 61 Ekins-Daukes S, Irvine D, Wise L, Fiddes S. The Yellow Card Scheme: Evaluation of patient reporting of suspected adverse drug reactions [abstract]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2006; 15:S1–316.
- 62 Harmark, L. van Hunsel, F., Grundmark, B. ADR reporting by the general public: Lessons learnt from the Dutch and Swedish Systems. *Drug Safety*. 2015; 38:337–347.
- 63 Rolfes L, van Hunsel F, Wilkes S, van Grootheest K, van Puijenbroek E. Adverse drug reaction reports of patients and healthcare professionals-differences in reported information. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015; 24(2): 152-158.
- 64 Meza, C., Pérez M.A., Fuentes M.B., Cabello A., Rodríguez J.J., Colón V., Oblitas G., Romero M.C., Thomas E., Villegas C., García C., Chen L.M., Lion L., Palacios L.E., Mariño J.C., Paz C. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon. Nuestra experiencia. *Revista Venezolana de Oncología*. 2011; 23(2):66-75.
- 65 Kadoyama K., Miki I., Tamura T., Brown J.B., Sakaeda T., Okuno Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. *International Journal of Medical Sciences*. 2012; 9(1): 33-39.
- 66 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 Published: June 14, 2010. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.
- 67 Storey D.J., Sakala M., McLean C.M., Phillips H.A., Dawson L.K., Wall L.R., Fallon M.T., Clive S. Capecitabine combined with oxaliplatin (CapOx) in clinical practice: How significant is peripheral neuropathy?. *Annals of Oncology*. 2010; 21(8):1657-61.

- 68 Alagizy H.A., Shehata M.A., Hashem T.A., Abdelaziz K.K., Swiha M.M. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. *Hematology, Oncology and Stem Cell Therapy*. 2015; 8(1): 22–27
- 69 Chen C.-F., Huang M.-Y., Huang C.-H., Wu C.-H., Yeh Y.-S., Tsai H.-L., Ma C.-J., Lu C.-H., Chang M.-J., Wang J.-Y. A observational study of the efficacy and safety of capecitabine versus bolus infusional 5-fluorouracil in pre-operative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2012; 27:727-736.
- 70 Gao H., Huang X., Zhu J. Continuous-infusion 5-Fluorouracil versus Xeloda for gastrointestinal cancer: A safety and efficacy observation. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology*. 2007; 6(5): 447-449.
- 71 Daher Abdi Z., Lavau-Denes S., Prémaud A., Urien S., Sauvage F.L., Martin J., Leobon S., Marquet P., Tubiana-Mathieu N., Rousseau A. Pharmacokinetics and exposure-effect relationships of capecitabine in elderly patients with breast or colorectal cancer. 2014; 73(6):1285-1293.
- 72 Wang F., Wang F.-H., Bai L., Xu R.-H. Role of capecitabine in treating metastatic colorectal cancer in Chinese patients. *OncoTargets and Therapy*. 2014; 7:501-511.
- 73 Ma,Y., Tang L., Wang H.-Y., Xu Y.-C., Ma Y., Zhang F.-C. Capecitabine for the treatment for advanced gastric cancer: efficacy, safety and ethnicity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2012; 37:266-275.
- 74 Martoni A.A., Pinto C., Di Fabio F., Lelli G., Rojas F.L., Gentile A.L., Mutri V., Ballardini PL., Giaquinta S., Piana E. Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) versus protracted 5-fluorouracil venous infusión plus oxaliplatin (pvifox) as first-line treatment in advanced colorectal cancer: A GOAM phase II randomised study (FOCA trial). *European Journal of Cancer*. 2006; 42; 3161-3168.
- 75 Chitapanarux I., Kamnerdsupaphon P., Thaeavichtkul E., Lorvidhaya V., Trakultivakorn H., Srissukho S., Somwangprasert A., Watcharachan K., Sukthomya V. Capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy in Thai patients with metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2012; 8:76-82.
- 76 Ogata Y., Shimokawa M., Tanaka T., Emi Y., Oki E., Saeki H., Sedanaga N., Kusumoto T., Toumaya T., Kimura M., Baba H., Akagi Y., Shirouzu K.,

- Maehara Y. A prospective study of XELOX plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (KSCC 0902). *International Journal of Clinical Oncology*. 2015
- 77 Backshall A., Sharma R., Clarke S.J., Keun H.C. Pharmacometabonomic profiling as a predictor of toxicity in patients with inoperable colorectal cancer treated with capecitabine. *Clinical Cancer Research*. 2011;17:3019-3028.
- 78 Hofheinz R.-D., Heinemann V., von Welkersthal L.F., Laubender R.P., Burkholder I., Hochhaus A., Stintzing S. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2012; 107: 1678-1683.
- 79 Martín M., Martínez N., Ramos M., Calvo L., Lluch A., Zamora P., Muñoz M., Carrasco E., Caballero R., García-Saenz J.A., Guerra E., Caronia D., Casado A., Ruiz-Borrego M., Hernando B., Chacón J.I., De La Torre-Montero J.C., Jimeno M.A., Heras L., Alonso R., De La Haba J., Pita G., Constela M., González-Neira A. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): A randomized, noninferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. *The Oncologist*. 2015; 20:111-112.
- 80 Rossi D., Alessandroni P., Catalano V., Giordani P., Fedeli S.L., Fedeli A., Baldelli A.M., Casadei V., Ceccolini M., Catalano G. Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2007; 7(11):857-860.
- 81 Pernham, M. J., Bruinvels, J. *Drugs affecting growth of tumours. (Milestones in Drug Therapy)*. Birkhäuser Basel. 2006. 237pp.
- 82 Marséa, H., Van Cutsema, E., Grothey, A., Valverde, S. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda®). *European Journal of Oncology Nursing*. 2004; 8(S1): S16–S30.
- 83 Lassere, Y., Hoff, P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®). *European Journal of Oncology Nursing*. 2004; 8(S1): S31–S40.
- 84 Segura-González M., Quintana-Quintana M. Systemic treatment with capecitabine as maintenance therapy in patients with recurring or

metastatic breast cancer: Experience in the Oncology Hospital, National Medical Center Siglo XXI, Mexican Social Security Institute. *Medical Oncology*. 2015; 32(4):93.

- 85 Yokokawa T., Kawakami K., Mae Y., Sugita K., Watanabe H., Suzuki K., Suenaga M., Mizunuma N., Yamaguchi T., Hama T. Risk factors exacerbating hand-foot skin reaction induced by capecitabine plus oxaliplatin with or without bevacizumab therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015; 49(10): 1120-1124.
- 86 Morse, M.A., Supportive Care in the management of colon cancer. *Supportive Cancer Therapy*. 2006; 3(3): 158–170.
- 87 Alvarado Miranda A., Limon J., Lara Medina F., Arce C., Wolfgang Zinser J., Bargallo Rocha E., Villarreal-Garza C.M. Abstract. Combination treatment with aromatase inhibitor and capecitabine as first- or second-line treatment in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(Supplement; abstract e11016).
- 88 Lipman A.J., Lawrence D.P.. The management of fatigue in cancer patients. *Oncology*. 2004; 18(12):1527-1535.
- 89 Schneider B., El-Rayes B., Muler J.H., Kalemkerian G.P., Griffith K.A., Philip P.A., Zalupski M. Phase II trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site. *Cancer*. 2007; 110(4):770-775.
- 90 VigiAccess TM. Base de datos pública del Uppsala Monitoring Centre. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org>



## ANEXOS

1. Oficio de aprobación del Comité de Ética del INCAn.
2. Oficio de autorización del Centro Nacional de Farmacovigilancia.
3. Aviso de privacidad
4. Formato de Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos
5. Formato del Diario del paciente.
6. Algoritmo de Naranjo y colaboradores.
7. Algoritmo de Karch y Lasagna.
8. Datos de origen de la tabla 5.

Anexo 1. Oficio de aprobación del Comité de Ética del INCan.



Instituto Nacional de Cancerología



Dom. Av. San Fernando 2, Puerta 1  
Col. Barrio del Niño Jesús,  
Tlalpan, D.F. C.P. 14080

Comité de Ética en Investigación  
Gestión 2013-2016  
Registrado ante COFEPRIS 12 CEI 09 014 11  
Registrado ante CONASEDETICADNCE201620130424  
Office For Human Research Protections (OHRP)  
DHQ0006230  
IRB00007348  
FWA00019235

"2015 Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

12 de Marzo del 2015

**Dra. Mireya López Gamboa**  
Investigador Principal  
**Presente**

Estimada Dra. López


En relación con su oficio del 05 de Marzo del 2015, recibido el 06 de Marzo del 2015; el Comité de Ética en Investigación, revisó la documentación relacionada al estudio titulado: "Estudio de farmacovigilancia de no intervención, observacional y prospectivo, de capecitabina, en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología.


1. Cuestionario para aplicar a pacientes de estudio de farmacovigilancia observacional, descriptivo de no intervención.

El contenido de dicho documento cumple con los requisitos establecidos por lo que el comité decidió **APROBAR** el documento arriba señalado.

El documento estará vigente hasta 11 de Marzo del 2016. Al vencimiento de la vigencia deberá someterlo para ser re-aprobado, con un informe de los resultados obtenidos a esa fecha. También será necesario informar al comité cualquier información derivada del estudio que deba ser informada a los participantes.

Atentamente

  
**Dra. Myrna G. Candelaria Hernández**  
Presidente del Comité de Ética en  
Investigación

  
**Dr. Noel Castañeda Soto**  
Secretario Técnico

www.incan.edu.mx

MGCH/NCS\*ser

## Anexo 2. Oficio de autorización del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**Cofepris**   
Comisión Federal para la Protección  
contra Riesgos Sanitarios

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

**OFICIO No. CEMAR/CNFV/DEFFV/OR/02/153300EL710001/2015**

México, D.F. a 31 de Marzo del 2015

**Dra. Mireya López Gamboa**

Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia  
del Instituto Nacional de Cancerología  
Av. San Fernando N° 22  
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan  
14080 México, D.F.

**PRESENTE**

En respuesta a su escrito con número del CIS **153300EL710001** del 11 de febrero del año en curso, donde solicita la aprobación del Estudio de fase IV de No Intervención Observacional titulado: "**ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE NO INTERVENCIÓN, OBSERVACIONAL Y PROSPECTIVO, DE CAPECITABINA, EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.**", ha sido **autorizado** y registrado en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, teniendo una duración de un año y con el siguiente código de identificación:

**CNFV/EFV/00321/2015**

Dónde:

EFV, se refiere a un estudio de Farmacovigilancia de No Intervención Observacional **00321**, número de codificación otorgado por el CNFV a su estudio

Las notificaciones resultantes de dicho estudio deberán estar codificadas de la siguiente forma:

**CNFV/EFV/00321/#/2015**

**#**, se refiere al número consecutivo de las notificaciones

En caso de realizar algún cambio al estudio (enmiendas o modificaciones) debe notificarlo a este Centro Nacional de Farmacovigilancia y enviar los reportes semestrales de los resultados obtenidos durante el desarrollo de las actividades descritas en este estudio

Asimismo se le informa que si los resultados presentados no proporcionan información suficiente para llevar a cabo una evaluación de la seguridad del producto, el Centro Nacional de Farmacovigilancia podrá solicitar que las actividades sean replanteadas

Sin otro particular, le envió un saludo

**SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN.**

**DIRECTORA EJECUTIVA DE FARMACOPEA Y FARMACOVIGILANCIA**

**Q. MA. DEL CARMÉN BÉCERRIL MARTINEZ**

MCBM/ALBG  
N°INTERNO:5194 No. CIS: 153300EL710001

Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles, Del. Benito Juárez, México D.F., C.P. 03810  
Tel. 5080-5200 Ext. (1494) y 01 800 033 50 50 www.cofepris.gob.mx

### Anexo 3. Aviso de Privacidad

#### La identidad y domicilio del responsable

**El Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología**, con domicilio en Av. San Fernando 22, Tlalpan, Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México, Distrito Federal, es responsable del uso y protección de sus datos personales, y al respecto le informa lo siguiente:

#### Las finalidades del tratamiento

Los datos personales que recabamos de usted, los utilizaremos para las siguientes finalidades:

- **Realizar estudios de farmacovigilancia observacional de Capecitabina y 5-Fluorouracilo.**
- **Organizar y analizar la información relacionada con el uso de Capecitabina o 5-Fluorouracilo.**

De manera adicional, utilizaremos su información personal para las siguientes finalidades que **no son necesarias** para llevar a cabo el estudio, pero que nos permiten y facilitan brindarle una mejor atención:

- **Contactar de forma directa y efectiva al paciente para recordar algunos puntos necesarios para el estudio.**
- **Mejorar la calidad de la información requerida para el estudio.**

#### El mecanismo para manifestar negativa previa al tratamiento

En caso de que no desee que sus datos personales sean tratados para estos fines adicionales, desde este momento usted nos puede comunicar lo anterior.

---

La negativa para el uso de sus datos personales para estas finalidades no podrá ser un motivo para que se le niegue atención y servicio médico en el Instituto Nacional de Cancerología.

#### Los datos personales tratados y los datos personales sensibles tratados

Para llevar a cabo las finalidades descritas en el presente aviso de privacidad, utilizaremos los siguientes datos personales:

**Nombre completo, fecha de nacimiento, edad, sexo, estatura, peso, dirección, teléfono, correo electrónico, diagnóstico, tratamiento prescrito, información adicional recabada en el diario.**

Además de los datos personales mencionados anteriormente, para las finalidades informadas en el presente aviso de privacidad utilizaremos los siguientes datos personales considerados como sensibles, que requieren de especial protección:

**Datos de salud. Información relacionada con la valoración, preservación, cuidado, mejoramiento y recuperación de su estado de salud físico o mental, presente, pasado o futuro, así como información genética.**

#### Las transferencias de datos personales

Le informamos que sus datos personales son compartidos con las siguientes organizaciones distintas a nosotros, para los siguientes fines:

- **Centro Nacional de Farmacovigilancia, México, Sector Salud.**
- **Con la finalidad de mantener los datos obtenidos como archivos fidedignos de los eventos ocurridos.**

**Los medios y el procedimiento para ejercer los derechos ARCO**

Usted tiene derecho a conocer qué datos personales tenemos de usted, para qué los utilizamos y las condiciones del uso que les damos (Acceso). Asimismo, es su derecho solicitar la corrección de su información personal en caso de que esté desactualizada, sea inexacta o incompleta (Rectificación); que la eliminemos de nuestros registros o bases de datos cuando considere que la misma no está siendo utilizada conforme a los principios, deberes y obligaciones previstas en la normativa (Cancelación); así como oponerse al uso de sus datos personales para fines específicos (Oposición). Estos derechos se conocen como derechos ARCO.

Para el ejercicio de cualquiera de los derechos ARCO y para atender cualquier duda que pudiera tener respecto al tratamiento de su información, usted deberá presentar la solicitud respectiva al Centro Institucional de Farmacovigilancia.

**Los mecanismos y procedimientos para revocar el consentimiento**

Usted puede revocar el consentimiento que, en su caso, nos haya otorgado para el tratamiento de sus datos personales. Sin embargo, es importante que tenga en cuenta que no en todos los casos podremos atender su solicitud o concluir el uso de forma inmediata, ya que es posible que por alguna obligación legal requiramos seguir tratando sus datos personales. Asimismo, usted deberá considerar que para ciertos fines, la revocación de su consentimiento implicará que no pueda seguir participando en el estudio, o la conclusión de su relación con nosotros.

Para revocar su consentimiento deberá presentar su solicitud en el Centro Institucional de Farmacovigilancia.

**Los procedimientos y medios por los cuales el responsable comunicará a los titulares los cambios en el aviso de privacidad**

El presente aviso de privacidad puede sufrir modificaciones, cambios o actualizaciones derivadas de nuevos requerimientos legales; de nuestras propias necesidades por los productos o servicios que ofrecemos; de nuestras prácticas de privacidad; de cambios en nuestro modelo de negocio, o por otras causas.

Nos comprometemos a mantenerlo informado sobre los cambios que pueda sufrir el presente aviso de privacidad, a través de **correo electrónico, vía telefónica o personalmente.**

El procedimiento a través del cual se llevarán a cabo las notificaciones sobre cambios o actualizaciones al presente aviso de privacidad es el siguiente: **mediante el envío de correo electrónico.**

*He leído y acepto los términos del aviso de privacidad*

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

### Anexo 3. Formato de Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos.



## Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

### AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



**SALUD**

No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.  
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS:		
No. DE NOTIFICACIÓN ( de acuerdo a origen)	No. DE NOTIFICACIÓN (general)	No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)

2 DATOS DEL PACIENTE:						
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
						ESTATURA (cm)
						PESO (kg)

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:	
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	_____
	DÍA                      MES                      AÑO
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)	
<p>CONSECUENCIAS DEL EVENTO</p> <input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA <input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> NO SE SABE <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA <input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO <input type="checkbox"/> NO RECUPERADO <input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO	

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:		
NOMBRE GENERICO	DENOMINACION DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO                      TÉRMINO DÍA MES AÑO                      DIA MES AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS? ¿CUÁNTO? _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA? ¿CUÁL? _____	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE	

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:							
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN	
			INICIO		TÉRMINO		
			DÍA	MES	AÑO		DÍA

**6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA:**

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio

**7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN:**

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL).

TELÉFONO

Fecha de recepción en el laboratorio ( a )

Día \_\_\_\_\_ Mes \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

¿ Informado en el periodo estipulado? ( a )

 SÍ  NO

¿ Informó esta reacción al laboratorio productor? ( b )

 SÍ  NO**ORIGEN Y TIPO DEL INFORME****LABORATORIO PRODUCTOR**TIPO DE INFORME: INICIAL SEGUIMIENTO ESTUDIOORIGEN:PROFESIONAL DE LA SALUD PACIENTE ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA HOSPITAL **PROFESIONAL**TIPO DE INFORME: INICIAL SEGUIMIENTOORIGEN:HOSPITAL ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA 

NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA.

( a ) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.

( b ) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SÍ

NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800

## Anexo 5. Formato del Diario del Paciente

Si presentas alguna molestia asociada con la administración de tus medicamentos o tienes alguna duda sobre el llenado de este diario, comunícate a:

Centro Institucional de Farmacovigilancia



Teléfono : 56-28-04-00 Ext. : 71062 o 71063  
Directo: 56-28-04-47

Responsable :  
Dra. Mireya López Gamboa

Atención:  
Asist. Victoria Julisa García González  
Q.F.I. Abril Magdalena Bastida Niño  
L.F. María Eulalia Castillo Campos

### INSTRUCCIONES PARA LLENAR ESTE DIARIO

- 1) Cada vez que tome SU MEDICAMENTO llenar en el renglón correspondiente la fecha de aplicación.
- 2) En caso de presentar alguna molestia, llenar la hoja 2 y 3.
- 3) En caso de estar tomando otros medicamentos el mismo día que tuvo la molestia, llenar la hoja 3.
- 4) Regresar este diario para la siguiente cita o visita al hospital.
- 5) Si tiene alguna duda, favor de comunicarse al teléfono que aparece al final con el personal autorizado.



## DIARIO DEL PACIENTE

NOMBRE:

NÚM. EXP.:

DIARIO NO.:

**Recuerde regresar este diario en su próxima cita**





Otros medicamentos que toma						
Nombre del medicamento	Dosis	Motivo	¿Con receta?		Fecha inicio	Fecha final
			Sí	No		

Cada vez que marque SI pasar a la hoja 2 y 3

Número de aplicación	Fecha	¿Después de tomar su medicamento presentó molestia?		Número de aplicación	Fecha	¿Después de tomar su medicamento presentó molestia?	
		Sí	No			Sí	No
1				13			
2				14			
3				15			
4				16			
5				17			
6				18			
7				19			
8				20			
9				21			
10				22			
11				23			
12				24			

Aplicación	Mencione y describa la molestia	Fecha de inicio del malestar	Fecha de fin del malestar	¿Cambió sus actividades debido al malestar?		¿Realizó algo para quitar el malestar?		¿Qué hizo para quitar el malestar?	¿Desapareció el malestar después de eso?		En caso de NO haber hecho nada, ¿el malestar desapareció o aumentó?	¿Continuó tomando su medicamento?		¿El malestar reapareció al tomar el medicamento?	
				Sí	No	Sí	No		Sí	No		Sí	No	Sí	No

## Anexo 6. Algoritmo de Naranjo y colaboradores

Para evaluar la reacción adversa a medicamentos, conteste el siguiente cuestionario y asigne el puntaje pertinente

	<b>PREGUNTAS</b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>NO SE SABE</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>1</b>	¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
<b>2</b>	¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
<b>3</b>	¿La reacción mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista?	+1	0	0	
<b>4</b>	¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
<b>5</b>	¿Hay causas alternativas que pudieron por si solas, haber causado la reacción?	-1	+2	0	
<b>6</b>	¿Reapareció la reacción cuando se administró un placebo?	-1	+1	0	
<b>7</b>	¿El medicamento se detectó en la sangre (u otro fluido) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
<b>8</b>	¿La reacción fue más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	+1	0	0	
<b>9</b>	¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	+1	0	0	
<b>10</b>	¿El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>TOTAL</b>					

## Anexo 7. Algoritmo de Karch y Lasagna

Para evaluar la reacción adversa a medicamentos, conteste el siguiente cuestionario y asigne el puntaje pertinente

	<b>PREGUNTAS</b>	<b>DEFINIDA</b>	<b>PROBABLE</b>	<b>POSIBLE</b>	<b>CONDICIONAL</b>
<b>1</b>	Secuencia temporal	Si	Si	Si	Si
<b>2</b>	Respuesta al fármaco conocida	Si	Si	Si	No
<b>3</b>	Presencia de una explicación alternativa	No	No	Si	No
<b>4</b>	Mejoría tras retirada	Si	Si	Si o No	Si o No
<b>5</b>	Reaparece al introducirlo	Si	¿?	¿?	¿?

### Anexo 8. Datos de origen de la tabla 5.

Se muestran las incidencias de las RAMs asociadas a Capecitabina y 5-fluorouracilo, de las que se obtienen las diferencias mostradas en la tabla 5.

RAM	Incidencia con Capecitabina	Incidencia con 5 FU
Náuseas	22.90%	59.93%
Vómitos	6.87%	21.72%
Fatiga	20.23%	34.08%
Neutropenia	11.45%	24.72%
Inflamación de mucosa	4.96%	12.73%
Diarrea	14.89%	20.97%
Apetito disminuido	8.40%	14.23%
SMP/EPP	24.05%	0.75%
Mareo	12.60%	4.12%
Tos	7.25%	0.75%
Astenia	24.43%	17.98%
Cefalea	17.18%	10.86%
Dolor en una extremidad	6.11%	0.75%
Parestesia	5.73%	0.37%