

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL**

**UNIDAD ZACATENCO**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**

“Estudio de farmacovigilancia de no intervención, observacional y prospectivo de la solución inyectable de 5-Fluorouracilo Carebin® en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología”.

**TESIS**

Que presenta

**C.D. MARÍA EULALIA CASTILLO CAMPOS**

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.**

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) por su apoyo para realización de este trabajo.

## **Agradecimientos**

Agradezco al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV), por la oportunidad de realizar este trabajo y por brindarme una nueva visión sobre el esfuerzo, la disciplina y la ética que la ciencia siempre exige.

Agradezco al Departamento de Farmacología, a todo el cuerpo docente y el personal administrativo que se encarga de brindar una formación integral en los alumnos.

Agradezco a mis directoras de tesis, la Doctora Liliana Favari Perozzi por su apoyo, orientación, consejo, y por brindarme siempre un aliciente para la realización de este trabajo.

Agradezco a la Doctora Mireya López Gamboa por enseñarme sobre la importancia de ejecutar las actividades de Farmacovigilancia, tomando siempre en cuenta, la excelencia y la formación científica.

Agradezco a mis sinodales, la Doctora María del Carmen García García, el Doctor Jorge Alberto Sánchez Rodríguez y el Doctor Gilberto Castañeda Hernández, por compartir conmigo su experiencia y objetividad para el mejoramiento de este trabajo.

Agradezco al Instituto Nacional de Cancerología y a todos los que son parte de él, por abrirme sus puertas y brindarme su confianza para la ejecución de este proyecto.

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo a Quien me concedió el milagro de la vida, a mis amados padres, a mi amado hermano, a mis amigos y compañeros.

Dedico este trabajo a todos aquellos que creyeron en mí y me brindaron su confianza, y que de alguna forma contribuyeron a mi formación y aprendizaje.

Dedico este trabajo a todos aquellos hombres y mujeres, comprometidos y entregados a la ciencia, para el mejoramiento de la vida.

Dedico este trabajo de manera muy especial a aquellos valientes que están en la lucha por su vida, a aquellos que ya vencieron y a aquellos que han descansado de la lucha, mi admiración y reconocimiento a ustedes.

## Contenido

Lista de tablas	8
Lista de figuras	9
Lista de abreviaturas	10
Resumen	11
Abstract	12
1. Introducción	13
1.1. Farmacovigilancia	13
1.1.1. Farmacovigilancia en México: evolución y marco regulatorio	13
1.1.2. Métodos de Farmacovigilancia	14
1.2. Reacciones adversas a medicamentos	15
1.2.1. Causalidad de la RAM	16
1.2.2. Severidad de la RAM	17
1.3. El cáncer y su tratamiento	18
1.3.1. Epidemiología de los tipos de cáncer tratados con 5-FU	18
1.4. 5-Fluorouracilo	19
1.4.1. Farmacocinética	20
1.4.2. Farmacodinamia	20
1.4.3. Indicaciones terapéuticas del 5-FU autorizadas internacionalmente.	21
1.4.4. Indicaciones terapéuticas del 5-FU autorizadas en México	22
1.4.5. Posología de 5-FU recomendada	22
1.4.6. Interacciones con medicamentos que modifican la seguridad del 5-FU	23
1.4.7. Características genéticas del paciente que pueden alterar la toxicidad del 5-FU	23
1.4.8. Estudios de Farmacovigilancia del 5-FU	24
1.4.9. Reacciones adversas documentadas de 5-FU	24
1.5. Náuseas y vómito	25
1.6. Diarrea	25
1.7. Neutropenia	26
1.8. Mucositis	27
1.9. Cardiotoxicidad	28
2. Hipótesis	29
3. Justificación	30
4. Objetivos	31

4.1. Objetivo general	31
4.2. Objetivos específicos	31
5.-Metodología	32
5.1. Diseño y universo del estudio	32
5.2. Criterios de inclusión	32
5.3. Criterio de exclusión	32
5.4. Cálculo del tamaño de muestra	32
5.5. Consideraciones éticas	33
5.6. Descripción de la recolección de datos personales e información de los eventos adversos	33
5.7 Definición de variables	35
5.8 Análisis Estadístico	35
5.9 Análisis de Factores de Riesgo	35
5.10. Análisis de Comparación	36
6.- Resultados	37
6.1. Integración de la cohorte y desarrollo de la metodología	37
6.2. Diarios del paciente	37
6.3 Características demográficas de los pacientes incluidos	38
6.4. Reacciones adversas asociadas a 5-FU	41
6.5. Determinación de los factores de riesgo	47
6.6. Comparación del algoritmo de Naranjo y los criterios de causalidad de la OMS	52
6.7. Comparación de la incidencia de reacciones adversas con otras referencias	53
6.8. Comparación de la incidencia de las reacciones adversas asociadas a 5-FU y capecitabina	54
7. Discusión	57
8. Conclusiones	64
9. Perspectivas	65
10. Referencias Bibliográficas	66
11. Anexos	79
Anexo 1 Oficio de aprobación del Comité de Ética del INCan	79
Anexo 2 Oficio de aprobación del Centro Nacional de Farmacovigilancia	80
Anexo 3 Aviso de Privacidad	81
Anexo 4 Diario del Paciente	83
Anexo 5 Algoritmo de Naranjo	84

Anexo 6 Criterios de causalidad de la OMS	85
Anexo 7 Aviso de sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos.	86

## **Lista de tablas**

**Tabla 1.** Datos demográficos de los pacientes incluidos, agrupados de acuerdo al género

**Tabla 2.** Datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio agrupados de acuerdo al género

**Tabla 3.** Factores de Riesgo para presentar una RAM, neuropatía, neutropenia, vómito, diarrea y mucositis asociadas a la administración de 5-FU.

**Tabla 4.** Incidencia de las 10 reacciones adversas más frecuentes del estudio y de otras referencias bibliográficas, expresadas en término preferente MedDRA.

**Tabla 5.** Incidencia de las 10 reacciones adversas más frecuentes presentadas en pacientes del INCan tratados con 5-FU y capecitabina, expresadas en término preferente MedDRA.

## Lista de figuras

**Figura 1.** Métodos de Farmacovigilancia de acuerdo a la Guía ICH E2E

**Figura 2.** Estructura química del uracilo y del 5-fluorouracilo

**Figura 3.** Diagrama de las características de los diarios de los pacientes

**Figura 4.** Porcentaje de las 20 reacciones adversas más frecuentes definidas de acuerdo al término preferente MedDRA, subclasificadas de acuerdo a la severidad y causalidad de las reacciones

**Figura 5.** Incidencia de las 20 reacciones adversas más frecuentes, definidas por el término MedDRA preferente

**Figura 6.** Porcentaje de las reacciones adversas de acuerdo a su severidad, subclasificado en pacientes que requirieron hospitalización, pacientes que no la requirieron y pacientes cuyo manejo no se especifica

**Figura 7.** Reacciones adversas clasificadas como trastornos cardiacos (clasificación SOC-MedDRA), definidas en el término preferente MedDRA. Subclasificadas por severidad y causalidad

**Figura 8.** Reacciones adversas por esquema de tratamiento, agrupadas de acuerdo a la clasificación SOC-MedDRA

**Figura 9.** Clasificación de la RAMs de acuerdo algoritmo de Naranjo e introspección global por medio de los Criterios de causalidad de la OMS.

**Figura 10.** Severidad de las reacciones adversas asociadas a capecitabina y a 5-FU.

## Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracilo
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
CIS-FU	Fluorouracilo-Cisplatino
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
DPD	Dihidropirimidina Deshidrogenasa
EA	Evento Adverso
FAC	Fluorouracilo-Doxorrubicina-Ciclofosfamida
FDA	Food and Drug Administration
FOLFOX	Fluorouracilo-Ácido Folínico-Oxaliplatino
FOLFIRI	Fluorouracilo- Ácido Folínico-Irinotecan
FU-LV	Fluorouracilo-Ácido Folínico
IC	Intervalo de confianza
ICH	International Conference of Harmonization
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
NCI	National Cancer Institute
IV	Vía intravenosa
NOM	Norma Oficial Mexicana
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RR	Riesgo relativo
SRA	Sospecha de reacción adversa
SRAM	Sospecha de reacción adversa a medicamentos
T1/2	Tiempo de vida media
TPF	Paclitaxel-Cisplatino-Fluorouracilo
TS	Timidilato Sintasa
UMC	Uppsala Monitoring Centre
WHO-UMC	Uppsala Monitoring Centre- World Health Organization

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El 5-Fluorouracilo es una Fluoropirimidina análoga del uracilo endógeno, una vez que ha sido transportado al interior de la célula, ejerce su mecanismo de acción por medio de la inhibición de la enzima timidilato sintasa, la adición al ADN y la adición al ARN, lo cual interfiere con la replicación y transcripción activando mecanismo apoptóticos. El 5-FU es uno de los agentes antineoplásicos más utilizados para el tratamiento de cáncer de mama, cabeza y cuello, colon, recto y estómago. Se ha reportado que las reacciones adversas más frecuentes del 5-FU son las relacionadas al sistema gastrointestinal, seguidas de las hematológicas, dentro de las que destaca la neutropenia, la cual es la causa más frecuente de ajustes de dosis, aplazamiento de los ciclos de quimioterapia o suspensión definitiva del medicamento. Las notificaciones de las reacciones adversas asociadas a 5-FU en México son realizadas a través del método de reporte espontáneo, por lo que la información concerniente al perfil de seguridad de 5-FU en población mexicana no contiene información completa.

**OBJETIVO:** Determinar incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a la solución inyectable de 5-Fluorouracilo, administrado en pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cancerología

**METODOLOGÍA:** El estudio se llevó a cabo mediante el método Farmacovigilancia Intensiva, de no Intervención y observacional, de cohorte prospectiva. El protocolo de investigación fue sometido al CNFV y al Comité de Ética del INCan, después de obtener la aprobación, dio inicio la identificación de pacientes en marzo de 2015 y culminó en agosto de 2015. Se incluyeron pacientes tratados con 5-FU del Instituto Nacional de Cancerología, a los cuales se les entregó un diario de paciente para que registraran los eventos adversos ocurridos desde la identificación y hasta la administración del próximo ciclo de quimioterapia, además, se solicitó la autorización para la extracción y manejo de los datos personales y de salud del expediente clínico electrónico, mediante el consentimiento informado. Se obtuvieron los registros de eventos adversos del diario del paciente y del expediente electrónico. Se realizó la homologación de la terminología mediante el sistema MedDRA y posteriormente se clasificaron de acuerdo a su causalidad y severidad, para finalmente comparar los resultados con lo reportado en otras poblaciones y con la incidencia de reacciones adversas asociadas a capecitabina.

**RESULTADOS:** Después de determinar la causalidad de las reacciones adversas mediante el algoritmo de Naranjo, se definió que 10 fueron dudosas (0.92), 944 (87.48%) fueron posibles y 125(11.58) fueron probables, no se identificó ninguna cierta. Las reacciones adversas asociadas a 5-FU que presentaron mayor incidencia fueron las del tracto gastrointestinal como náusea (59.55%), fatiga (30.7%), neutropenia (21.72%), vómito (19.85%), diarrea (19.1%). La severidad de las reacciones adversas se determinó de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-SSA1-220-2012. La reacciones adversas moderadas fueron 539 (50.56%), 149 (13.98%) fueron reacciones leves y 1 fue (0.09%) severa. Como factores de riesgo para presentar un RAM asociada a 5-FU, se identificaron la administración de 5-FU en bolo e infusión [3.694 (1.308-10.438)] y la administración del primer ciclo de quimioterapia [3.191 (1.105-9.215)].

**CONCLUSIONES:** La incidencia de las reacciones adversas presentadas en los pacientes del INCan tratados con 5-FU fue similar a lo reportado en otras referencias.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** 5-Fluorouracil is a fluoropyrimidine analog of endogenous uracil, once it has been transported into the cell, causes the inhibition of the enzyme thymidylate synthase, addition to DNA and addition to RNA, which interferes with the replication and transcription activating apoptotic mechanism. 5-FU is one of the most widely used anticancer agents for the treatment of breast cancer, head and neck, colon, rectum and stomach. It has been reported that the most common adverse reactions of 5-FU are related to the gastrointestinal system, followed by haematological within which highlights the neutropenia, which is the most frequent cause of dose adjustment, deferral of chemotherapy cycles or permanent suspension of the drug. Notification of adverse reactions associated with 5-FU in Mexico are conducted through the method of spontaneous reports, so that information concerning to the safety profile of 5-FU in the Mexican population does not contain complete information.

**AIM:** To determine incidence and severity of adverse reactions associated with the injection solution of 5-fluorouracil, administered in Mexican patients at the Instituto Nacional de Cancerología.

**METHODS:** The study was conducted by the Pharmacovigilance intensive method of non-intervention and observational, prospective cohort. The research protocol was submitted to CNFV and INCAN Ethics Committee, after obtaining approval, began identifying patients in march 2015 and ended in august of 2015, included patients treated with 5-FU of the Instituto Nacional de Cancerología, to whom they are delivering a daily patient to record adverse events occurring from identification and to management the next cycle of chemotherapy, as well as the authorization for the extraction and handling personal data and health information were requested and obtained from the electronic medical record, with informed consent. Records of adverse events were obtained in the patient diary and the electronic medical record. Approval of terminology was performed by MedDRA system and subsequently classified according to their severity and causality, and finally the results were compared with those reported in other populations and incidence of adverse reactions associated with capecitabine.

**RESULTS:** After determining causality of adverse reactions by Naranjo algorithm, the results indicate that 10 were questionable (0.92), 944 (87.48%) were possible and 125 (11.58) it was likely, no certain identified. Adverse reactions of the associated with 5-FU with the higher incidence were nausea (59.55%), fatigue (30.7), neutropenia (21.72%), vomiting (19.85%) and diarrhea (19.1%). The severity of adverse reactions was determined according to the criteria established in the NOM-SSA1-220-2012. The moderate adverse events were 539 (50.56%), 149 (13.98%) were mild reactions and one was severe (0.09%). As risk factors to present a RAM associated with 5-FU, were identified: bolus and infusion [3.694 (1.308-10.438)] and the administration of the first cycle of chemotherapy [3.191 (1.105-9.215)].

**CONCLUSIONS:** The incidence of adverse reactions presented in INCAN patients treated with 5-FU was similar to that reported in other references.

## **1.-INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Farmacovigilancia**

La Farmacovigilancia es la ciencia que se encarga 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 (1).

Es también conocida como la fase IV del desarrollo de medicamentos o etapa de postcomercialización y permite determinar la incidencia de reacciones adversas documentadas durante las etapas previas del desarrollo de los medicamentos, cuando estos son administrados en la población abierta, así como identificar nuevas reacciones adversas cuya aparición sea retardada o poco frecuente (2). Los objetivos de la Farmacovigilancia están enfocados en mejorar la seguridad del paciente mediante:

1. Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
2. Detección de aumentos en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
3. Identificación de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
4. Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.
5. La evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
6. La educación a los profesionales de la salud y a los pacientes (3).

#### **1.1.1 Farmacovigilancia en México: evolución y marco regulatorio**

La Farmacovigilancia en México, inició en el año de 1989 con el Programa de Notificación Voluntaria de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos, que dependía totalmente de la notificación voluntaria de los laboratorios productores (4).

En 1995 se creó el Centro Nacional de Farmacovigilancia como un organismo dependiente de la Secretaría de Salud que se encargaría de coordinar todas las actividades de Farmacovigilancia en el territorio nacional, pero fue hasta 1997 cuando dichas actividades se establecieron de manera oficial en el Programa Permanente de Farmacovigilancia y en el año de 1998, México fue incluido dentro del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos que lleva a cabo la OMS a través del UMC (5).

Las actividades de la Farmacovigilancia en México tienen su fundamento legal en el artículo 58 de la Ley General de Salud *V bis*, que hace referencia al derecho de la comunidad de informar a las autoridades sanitarias acerca de efectos secundarios y reacciones adversas por el uso de medicamentos y otros insumos para la salud (6).

Así mismo, el Reglamento de Insumos para la Salud en el artículo 38 establece que el titular del registro sanitario, los distribuidores o comercializadores de los Insumos para la salud son responsables de informar a la autoridad sanitaria sobre las reacciones adversas de los medicamentos u otros Insumos que se presenten durante la comercialización o uso de éstos, las notificadas por los profesionales de la salud, las publicadas en la literatura científica y las reportadas por los organismos sanitarios internacionales (7). De manera más específica la NOM-220-SSA1-2012 expone las competencias y obligaciones de todos los participantes de la Farmacovigilancia en México.

Desde 1989 y hasta la fecha, las notificaciones de SRA se obtienen principalmente a través del método de notificación espontánea.

La notificación espontánea consiste en la obtención de reportes de SRA por medio de notificaciones voluntarias, realizadas por profesionales de la salud, industria farmacéutica y pacientes (8).

#### 1.1.2. Métodos de Farmacovigilancia

Existen diversos métodos para llevar a cabo la Farmacovigilancia, algunos como el reporte espontáneo depende en su totalidad de la notificación voluntaria y otros son llevados a cabo de manera sistemática y requieren la participación de un investigador o profesional de salud para la obtención de la información.

Los Métodos de Farmacovigilancia reconocidos a nivel internacional se clasifican en 6 categorías (9) (Figura 1).

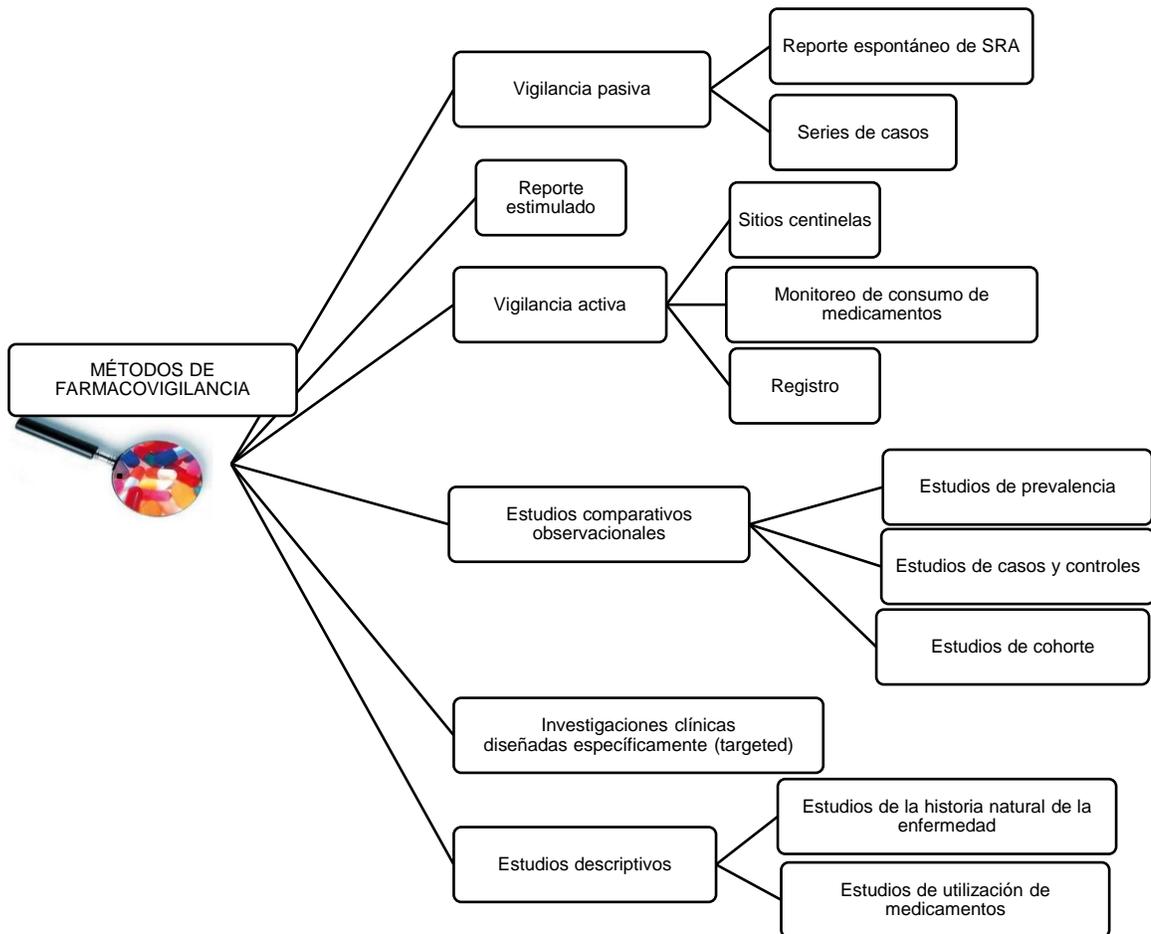


Figura 1. Métodos de Farmacovigilancia de acuerdo a la Guía ICH E2E.

## 1.2. Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son definidas por la NOM-220-SSA1-2012 como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica”.

Una reacción adversa debe diferenciarse de un evento adverso, ya que este último puede o no tener una relación causal con la administración del medicamento y ocurre siempre en un paciente o sujeto de estudio (1).

### 1.2.1. Causalidad de la RAM

La evaluación de la causalidad permite definir la probabilidad de que la administración de un medicamento ocasione un evento adverso (10). Existen diversos métodos para la evaluación de la asociación causal, los cuales pueden ser agrupados en tres categorías: Juicio de Expertos/Introspección Global, Algoritmos y Métodos Probabilísticos (11).

A nivel internacional, la OMS recomienda el sistema WHO-UMC para estandarizar la evaluación de causalidad, el cual se compone de una serie de criterios específicos para establecer cada categoría probabilística, sin embargo, debido a problemas de reproducibilidad y validez, ningún método está universalmente aceptado (12). Los algoritmos son frecuentemente utilizados por ser prácticos y fáciles de aplicar, dentro de esta clasificación se encuentra el Algoritmo de Naranja y cols., que es una escala probabilística conformada de 10 preguntas enfocadas en la relación temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición de la reacción adversa, la plausibilidad biológica y farmacológica, la recurrencia de la reacción adversa al readministrar el medicamento sospechoso y la existencia de causas alternativas que puedan explicar el origen de la reacción adversa (13).

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012, una RAM puede ser clasificada de acuerdo a la valoración de su causalidad en:

- *Cierta*. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- *Probable*. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable.

- *Posible*. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.
- *Dudosa*. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- *Condiciona-Inclasificable*. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- *No evaluable-Inclasificable*. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

### 1.2.2. Severidad de la RAM

La NOM-220-SSA1-2012, clasifica a las RAMS de acuerdo a su severidad en:

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

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

### 1.3. El cáncer y su tratamiento

La OMS define al cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación no controlado de las células. El diagnóstico correcto del cáncer es esencial para la elección del tratamiento, ya que este depende del tipo de cáncer, así como de la etapa clínica de la enfermedad (14). En la actualidad, el tratamiento del cáncer se compone de tres ejes fundamentales, la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, de manera independiente o en concomitancia.

Los objetivos del tratamiento son: curar el cáncer, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente (15).

La quimioterapia consiste en la administración de sustancias químicas específicamente fármacos antineoplásicos con fines terapéuticos. Los fármacos antineoplásicos convencionales se clasifican de acuerdo a su mecanismo de acción en: antibióticos antitumorales, agentes alquilantes y de unión al ADN, derivados naturales de las plantas, hormonas e inhibidores, agentes diversos y antimetabolitos.

Los antimetabolitos son fármacos sintéticos que actúan como inhibidores de las vías bioquímicas fundamentales para la formación de ADN o como sustitutos aberrantes de las bases naturales. Entre los fármacos antineoplásicos antimetabolitos se encuentra el 5-FU (16).

#### 1.3.1 Epidemiología de los tipos de cáncer tratados con 5-FU

En México, los tumores malignos representan la tercera causa de muerte (17). Según las estadísticas del proyecto GloboCan de la OMS en el 2012, el cáncer colorrectal (8.9%) y el cáncer de estómago (7.87%) representaban el tercer y cuarto tipo de cáncer más frecuente en la población masculina, mientras que el cáncer de mama (35.35%), el cáncer colorrectal (6.75%) y el cáncer de estómago (5.97%), representan el primer, tercer y cuarto tipo de cáncer más frecuente en mujeres (18).

En los hombres, el cáncer de estómago se encuentra entre las principales causas de morbilidad hospitalaria, siendo más frecuente en la población de 75 a 79 años (47 de cada 100 mil hombres), seguidos por la población de 65 a 74 años (38 de cada 100 mil hombres).

Entre las mujeres, la tasa de morbilidad hospitalaria más alta es debida a cáncer de mama, que tiene una frecuencia más alta en las mujeres de 60 a 64 años y a las de 50 a 59 años (158 y 156 de cada 100 mil mujeres de cada grupo de edad, respectivamente), mientras que para el cáncer de colon la frecuencia es más alta en mujeres de 75 a 79 años (28 casos de cada 100 mil mujeres).

En todos los grupos de edad, la tasa de letalidad es superior en los hombres que en mujeres, las diferencias más amplias se observan entre los 30 a 39 años, 40 a 49 años y 65 a 74 años de edad (19,20).

En el Instituto Nacional de Cancerología, las patologías tratadas con mayor frecuencia en la consulta externa son: cáncer de mama, cáncer de estómago y cáncer de colon, en primer, tercer y décimo lugar, respectivamente (21). De acuerdo a los datos publicados en la lista de Consumo de Medicamentos 2013 en el INCan se adquieren entre 1585 y 3408 ámpulas de 250 mg en 10ml de Solución inyectable de 5-Fluorouracilo cada mes. (22).

De acuerdo al NCI, la tasa relativa de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de mama, colon, recto y estómago, es más alta en las primeras etapas de la enfermedad ya que existe una mayor diversidad de esquemas antineoplásicos recomendados (23).

#### 1.4. Fluorouracilo

El 5-FU o 5-fluoro-2,4 (1H, 3H) pirimidindiona, es una Fluoropirimidina análoga del uracilo endógeno que difiere de su estructura únicamente por la sustitución de un átomo de flúor en el carbono 5 del anillo de pirimidina, lo que le permite ser transportado hacia el interior de la célula tumoral por medio del sistema acarreador transmembrana facilitador de pirimidinas para ejercer su mecanismo de acción (24) (Figura 2).

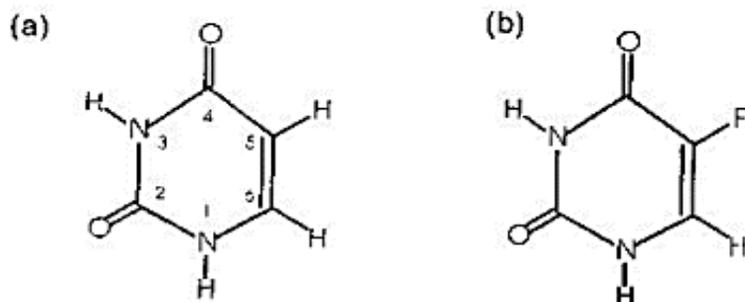


Figura 2.- Estructura química del uracilo (a) y del 5-Fluorouracilo (b). Modificado de *Thomas, 1998*.

#### 1.4.1 Farmacocinética

Después de la administración intravenosa de una dosis de 5-FU (370-560 mg/m<sup>2</sup>), la concentración plasmática máxima alcanzada es de 13-130 mg/L. La vida media de eliminación es bifásica, consta de una fase alfa de 10 a 20 minutos y una fase beta prolongada de aproximadamente 20 horas, esto debido a la acumulación de los metabolitos en los tejidos y puede variar entre pacientes. El volumen de distribución oscila entre 13 a 18 litros y corresponde al compartimento extracelular.

El 5-FU sufre metabolismo de primer paso, siendo catabolizado en un 80% por la enzima citosólica DPD a Dihidrofluorouracilo, el cual entra a la circulación enterohepática para ser eliminado posteriormente en la orina. El 20% restante permanece en el organismo teniendo mayor captación por células que se encuentran en la fase S del ciclo celular debido a que en ellas se encuentra una mayor cantidad de la enzima Timidilato Sintasa, que es el principal blanco farmacológico del 5-FU (25,26).

La depuración de 5-FU es saturable, resultando en una disminución al incrementarse la dosis, por lo cual es más rápida cuando el 5-FU se administra en infusión continua que en bolo (27).

#### 1.4.2. Farmacodinamia

Una vez que el 5-FU es captado al interior de la célula, es transformado por una serie de reacciones enzimáticas que resultan en la formación del Trifosfato de Fluoruridina (FUTP) y el Trifosfato de Fluorodeoxiuridina (FdUTP), los cuales son incorporados al ARN y al ADN, respectivamente. La integración de FUTP en la cadena de RNA es

dependiente del ciclo celular y parece correlacionarse con la concentración máxima plasmática más que con la duración de la exposición (28).

Un tercer metabolito, el Monofosfato de Fluorodeoxiuridina (FdUMP) actúa como inhibidor irreversible formando un enlace covalente con la enzima TS, la cual se encuentra hasta 20 veces más concentrada en las células durante la fase S del ciclo celular y se encarga de la conversión del Monofosfato Deoxiuridina (dUMP) a Monofosfato Deoxitimidina (dTMP) mediante la transferencia de un grupo metilo del 5,10-Metilentetrahidrofolato (29).

La inhibición de la TS resulta en la disminución de la disponibilidad de Desoxitimidina 5'-trifosfato (dTTP) en el núcleo celular, que es necesario para la correcta síntesis y reparación del ADN. La depleción de dTTP y la adición de FdUTP a la cadena de ADN ocasionan la activación de vías de señalización que involucran a P53 y Bcl12, entre otras, que no se han dilucidado completamente, esto da inicio a procesos apoptóticos, causando la muerte celular tanto de células cancerígenas como de células proliferantes, ya que el 5-FU no posee selectividad (30, 31, 32).

#### 1.4.3. Indicaciones terapéuticas del 5-FU autorizadas internacionalmente.

La Food and Drug Administration (FDA) aprueba la indicación de 5-Fluorouracilo como tratamiento paliativo en pacientes que sean diagnosticados con:

- Carcinoma de colon y recto.
- Carcinoma de mama.
- Carcinoma de páncreas.
- Carcinoma de estómago (33)

La European Medicines Agency de la Unión Europea, la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency del Reino Unido y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprueban el uso del 5-Fluorouracilo en el tratamiento de los siguientes cánceres y contextos de enfermedades:

- Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.
- Tratamiento adyuvante en cáncer de colon y recto.
- Tratamiento del cáncer gástrico avanzado.
- Tratamiento del cáncer de páncreas avanzado.
- Tratamiento del cáncer de esófago avanzado.

- Tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico.
- Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama invasivo primario operable.
- Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello inoperable y avanzado en pacientes no tratados previamente.
- Tratamiento del carcinoma de células escamosas localizado y recurrente (34,35,36)

#### 1.4.4. Indicaciones terapéuticas del 5-FU autorizadas en México

El 5-Fluorouracilo en solución inyectable está indicado como monoterapia o terapia combinada en el tratamiento paliativo, adyuvante y coadyuvante en pacientes clasificados como incurables por medios quirúrgicos o con otras formas de tratamiento, en los siguientes diagnósticos:

- Cáncer de mama
- Cáncer de esófago y estómago
- Cáncer de hígado (tumor primario)
- Cáncer colorrectal
- Carcinoma de pulmón
- Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza y cuello
- Tratamiento paliativo del cáncer de riñón
- Tratamiento paliativo del cáncer de próstata
- Tratamiento paliativo del cáncer de cérvix
- Tratamiento paliativo del cáncer de endometrio
- Tratamiento paliativo del cáncer de ovario
- Tratamiento paliativo del cáncer de páncreas (37,38).

#### 1.4.5. Posología de 5-FU recomendada

La dosis recomendada de 5-FU depende del diagnóstico, la etapa clínica de la enfermedad, el esquema de antineoplásicos utilizado y el modo de administración. En México, la posología recomendada de manera oficial, es la que se encuentra indicada en la Información para Prescribir Ampliada del producto, ya que bajo esos términos de uso, el laboratorio fabricante garantiza la seguridad y eficacia del medicamento. El uso del medicamento de acuerdo a los criterios recomendados es esencial para

diferenciar una reacción adversa que ocurre a dosis terapéuticas y una manifestación clínica asociada a toxicidad.

A nivel internacional, entidades como la American Cancer Society, la American Society of Clinical Oncology, el National Cancer Institute, la European Society for Medical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network, han desarrollado guías de práctica clínica que permiten la inclusión de la experiencia médica y el conocimiento científico para estandarizar los tratamientos del cáncer, dentro de los cuales es frecuente encontrar al 5-FU como primera línea de tratamiento.(39, 40,41.42, 43,44,45)

#### 1.4.6. Interacciones con medicamentos que modifican la seguridad del 5-FU

La interacción de 5-FU y Brivudina es una de las más conocidas debido a que es potencialmente mortal (45). La Brivudina es un análogo nucleósido capaz de unirse a la DPD de manera irreversible aumentando el tiempo de vida media del 5-FU, lo que trae como resultado una toxicidad hematológica y gastrointestinal severa (46,47). Dentro de los fármacos que disminuyen la eliminación de 5-FU se encuentra el Alopurinol, Metronidazol, Cimetidina y Griseofulvina. De manera contraria 5-FU aumenta la concentración plasmática de Warfarina y Fenitoina (48,49).

Las interacciones de 5-FU con otros antineoplásicos como Ácido Fólico, Metotrexato, Cisplatino, Ciclofosfamida son comúnmente denominadas biomodulaciones, ya que al administrarse de manera concomitante se mejora la actividad citotóxica de 5-FU *in vitro* e *in vivo* (50,51). A pesar de que el objetivo de combinar estos fármacos en esquemas es lograr una mayor eficacia en el paciente, de manera inherente se aumenta el riesgo de producir RAM (52).

No se ha documentado interacciones de alimentos con el 5-FU administrado por vía intravenosa.

#### 1.4.7. Características genéticas del paciente que pueden alterar la toxicidad del 5-FU

Las características genéticas del paciente que pueden disminuir o aumentar la toxicidad de 5-fluorouracilo están directamente relacionadas con la expresión deficiente de las enzimas que participan en el metabolismo y eliminación de 5-fluorouracilo.

El principal blanco terapéutico del 5-fluoruracilo es la enzima TS. Se ha documentado el desarrollo de mecanismos que alteran la expresión de la enzima ocasionando alteraciones en la eficacia del 5-Fluorouracilo (53,54).

Los pacientes que presentan deficiencia parcial DPD tienen un mayor riesgo de desarrollar neutropenia grado IV al recibir una dosis estándar de 5-FU. Se ha documentado que la aparición de toxicidad se produce dos veces más rápido en comparación con los pacientes con una actividad normal DPD. De manera contraria, los pacientes con aumento en la actividad de la enzima presentan inefectividad de la terapia (55, 56,57).

#### 1.4.8. Estudios de Farmacovigilancia del 5-FU

Se han realizado estudios para determinar la incidencia de RAM asociadas al antineoplásico en pacientes hospitalizados. Las principales reacciones adversas asociadas al 5-Fluorouracilo fueron gastrointestinales y hematológicas (58). La mayoría de los estudios realizados se llevaron a cabo en pocos pacientes, entre los cuales no se incluyeron pacientes de origen mexicano (59,60).

En el año 2012, Kaori Kadayoma *et al.*, realizó una comparación de la frecuencia de aparición y tipo de reacción adversa originada por la administración de 5-fluorouracilo y capecitabina, el análisis se basó en los datos disponibles en el Sistema de Reporte de Reacciones Adversas de la Food and Drug Administration (FDA), en este estudio se identificó que las reacciones adversas más frecuentes del 5-Fluorouracilo son diarrea, vómito y náusea (61). Sin embargo, no existe un estudio de Farmacovigilancia sobre el perfil de reacciones adversas del 5-Fluorouracilo en pacientes mexicanos (62,63).

#### 1.4.9. Reacciones adversas documentadas de 5-FU

De acuerdo a lo reportado en Vigiacces®, la base mundial del UMC, hasta Noviembre del 2015 se habían registrado 39373 reportes de reacciones adversas asociadas a la administración de 5-FU, de las cuales 13,171 pertenecen al sistema gastrointestinal, siendo la diarrea la más frecuente, seguida de las reacciones adversas hematológicas con 9,218 reportes, dentro de las cuales destaca la neutropenia (64).

Por el contrario, se ha identificado que las reacciones adversas que se presentan de manera muy rara son el síndrome cerebeloso agudo y la muerte cardíaca súbita que

se presentan aproximadamente en 1 paciente por cada 100,000 tratados con 5-FU (65, 66).

Debido al amplio periodo de comercialización se han documentado diversas reacciones adversas, incluso aquellas que presentan baja incidencia y aparición retardada.

### 1.5. Náuseas y vómito

EL 5-FU se encuentra clasificado dentro del nivel 2 de potencial emetógeno, es decir, que entre el 10 y el 30% de los pacientes a los que se les administra el medicamento presentarán náusea (67). Sin embargo, la probabilidad de que un paciente presente náusea después de la administración de un antineoplásico depende de diversos factores como la edad, el género y el empleo de medicamentos concomitantes (68).

El control de la náusea y vómito inducidos por quimioterapia es esencial para la calidad de vida del paciente, ya que constituyen un factor debilitante con impacto sobre la adherencia terapéutica (69). De acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events, la náusea y el vómito se categorizan en grados de acuerdo a la frecuencia y características de los episodios, en los cuales se puede presentar pérdida de apetito sin alteraciones de los hábitos alimenticios hasta una ingesta calórica inadecuada y desequilibrio electrolítico que hacen necesaria la hospitalización e involucran consecuencias potencialmente mortales (70)

La comprensión del origen multifactorial ha permitido la optimización del tratamiento de náusea y vómito (71). Actualmente, los esquemas de tratamiento comprenden fármacos con diferentes mecanismos de acción como los corticosteroides, los antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), los antagonistas de los receptores NK<sub>1</sub> y la olanzapina (72).

### 1.6. Diarrea

La Diarrea es una de las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la administración de 5-FU, la incidencia fluctúa de 5 al 47% dependiendo de los fármacos concomitantes administrados (73). La diarrea inducida por 5-FU se presenta generalmente entre el tercer y el décimo día posterior a la administración del tratamiento, se ha documentado que el 5-FU origina un daño agudo a las

microvellosidades intestinales, lo que ocasiona un desequilibrio entre la absorción y la secreción en el intestino delgado (74,75).

El tratamiento de la diarrea tiene como objetivo evitar complicaciones como deshidratación, acidosis metabólica y falla renal aguda, ya que pueden ocasionar aplazamiento en la administración de los ciclos de quimioterapia, reducción de dosis o suspensión del medicamento, lo que impacta directamente en la efectividad de la terapia (76).

La terapia farmacológica es la principal herramienta para tratar la diarrea inducida por quimioterapia (77). Es frecuente la administración de los fármacos opioides, ya que se unen a receptores en el tracto gastrointestinal, provocando la inhibición de la motilidad intestinal, la reducción en la secreción intestinal y el mejoramiento de la absorción intestinal. La Loperamida es el opioide más utilizado, debido que tiene poco efecto sobre la cognición (78). Otro fármaco comúnmente utilizado es el Octreótido que actúa a través la disminución del péptido intestinal vasoactivo, semejando el efecto ocasionado por los opioides (79).

### 1.7. Neutropenia

El número absoluto de neutrófilos es de 2,500 a 7, 000 células por milímetro cúbico de sangre y constituyen entre el 50 al 70% de las células blancas de la sangre circulante (80). Se considera que un paciente presenta neutropenia cuando los niveles caen por debajo de 500 neutrófilos / mm<sup>3</sup> de sangre.

Las infecciones en el paciente con cáncer se asocian frecuentemente a la neutropenia y son causa de hospitalizaciones, que generan un costo para el paciente o para las instituciones de salud. Se estima que la mortalidad por complicaciones de la neutropenia es de 2.5% y que aumenta si existen comorbilidades hasta en un 10.3 % (81, 82).

De acuerdo a la American Society of Clinical Oncology guidelines el uso de factores estimulantes de colonias como profilaxis de neutropenia están indicados cuando la probabilidad de neutropenia es mayor o igual al 40%; después un episodio de neutropenia en un ciclo de quimioterapia previa, para evitar complicaciones infecciosas y mantener la dosis en ciclos de tratamiento subsiguientes, cuando la reducción de la dosis de los antineoplásicos no es recomendada (83).

## 1.8. Mucositis

La mucositis se define como la inflamación de la mucosa del tracto intestinal (70). Comienza como eritema, y puede progresar hasta ulceración y necrosis que impide la ingesta oral. Las lesiones de la mucositis oral suelen ser muy dolorosas y comprometen la nutrición, la higiene bucal y aumentan el riesgo de infección local y sistémica (84).

El desarrollo de la mucositis comprende 4 etapas:

Fase 1: Inflamatoria / vascular. Poco después de la administración 5-FU ocurre una liberación de citoquinas (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleucina-1 e interleucina-6), que da lugar al aumento de vascularización e inflamación.

Fase 2: Epitelial. Los fármacos que actúan preferentemente en la fase S del ciclo celular como el 5-FU, causan daño directo sobre células en proceso de división del epitelio oral, lo que resulta en la reducción de la renovación epitelial, la atrofia y la ulceración.

Fase 3: Ulcerativa/ bacteriana. La fase ulcerosa es el más sintomático y tal vez el más complejo. Las áreas ulceradas se convierten en una cubierta fibrinosa. La colonización bacteriana secundaria a la lesión se produce con una flora mixta, que favorece la liberación de citoquinas e intensifican la condición del paciente. Es común que esta fase ocurra en el nadir.

Fase 4: Curación. Consiste en la renovación de la proliferación epitelial y la diferenciación, la normalización del recuento de células blancas de sangre periférica y reestablecimiento de la flora microbiana local (85,86).

Se estima que el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia desarrollan mucositis (87). El intervalo de incidencia de la mucositis para los pacientes tratados con 5-FU oscila entre el 8 y el 84% (88, 89,90). Los factores de riesgo de la mucositis inducida por 5-FU son la xerostomía y la neutropenia (91)

No existe un consenso aceptado a nivel internacional sobre el tratamiento y la profilaxis de la neutropenia inducida por la quimioterapia, sin embargo se enfoca en el manejo del dolor, por lo cual es común el empleo de analgésicos opioides, anestésicos locales y más recientemente se ha empleado la crioterapia (92,93).

## 1.9. Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es una reacción adversa grave, cuya fisiopatología no se ha dilucidado completamente, se presenta con baja incidencia en pacientes tratados con 5-FU (94). Se ha documentado que tiene una incidencia de entre el 1.2 al 7.6% y que puede caracterizarse por una amplia gama de manifestaciones clínicas que comprenden arritmias cardiacas, cambios asintomáticos en el electrocardiograma, infarto del miocardio y muerte súbita cardíaca, (95, 96,97).

La administración de 5-FU en infusión continua favorece la aparición de manifestaciones sintomáticas, siendo el dolor torácico de tipo anginoso el que se presenta con mayor frecuencia (98).

## **2. HIPÓTESIS**

La incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a 5-Fluorouracilo en pacientes mexicanos es semejante a lo reportado en las referencias internacionales.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El 5-Fluorouracilo fue prescrito por primera vez hace más de cuarenta años, actualmente se ha documentado con detalle el mecanismo molecular por el cual ejerce su acción antineoplásica y se conocen diversos aspectos de su farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad. La capacidad del 5-Fluorouracilo para ocasionar apoptosis en células de rápida y continúa división, así como, su efectividad comprobada lo hacen el medicamento de elección para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, razón por la cual, es incluido en la mayoría de los esquemas para tratar a pacientes oncológicos (48, 49, 50).

A pesar de que se ha caracterizado el perfil de reacciones adversas del 5-Fluorouracilo no se ha reportado la frecuencia y tipo de las reacciones adversas en pacientes mexicanos de manera sistemática, los reportes de sospechas de reacciones adversas o eventos adversos asociados a la administración del 5-Fluorouracilo en México, se obtienen mediante el reporte espontáneo, el cual no siempre cuenta con las características necesarias, para ser tomado como fuente de información sobre la seguridad del medicamento.

Debido a que los pacientes oncológicos presentan sintomatología y complicaciones propias de la enfermedad que ponen en riesgo la integridad física del paciente o disminuyen su calidad de vida, es necesario contar con información obtenida mediante estudios de Farmacovigilancia, que permitan la optimización del tratamiento farmacológico en la población mexicana.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

El objetivo general de este estudio es determinar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas asociadas a la solución inyectable de 5-Fluorouracilo, administrado en pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Cancerología.

### **4.2. Objetivos específicos**

1.-Determinar la severidad de las reacciones adversas asociadas a 5-Fluorouracilo de acuerdo a los criterios establecidos por el Uppsala Monitoring Centre (The WHO-UMC system for standardized case causality assessment) (12).

3.-Comparar la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a 5-Fluorouracilo, reportadas en la literatura con la incidencia y severidad de las reacciones adversas obtenidas mediante el presente estudio.

4.-Comparar la incidencia y severidad de las reacciones adversas de 5-Fluorouracilo y su profármaco Capecitabina.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Diseño y Universo del Estudio**

Estudio de Farmacovigilancia Intensiva, de No Intervención y Observacional, de Cohorte Prospectiva. En pacientes tratados con 5-FU, en el periodo de Marzo de 2015 a Agosto de 2015, en el Instituto Nacional de Cancerología.

### **5.2. Criterios de Inclusión**

- 1.- Pacientes afiliados al instituto Nacional de Cancerología a los cuales se les incluya en el esquema terapéutico la solución inyectable de 5-Fluorouracilo.
- 2.-Pacientes mexicanos mayores de 18 años.
- 3.-Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el aviso de privacidad.

### **5.3. Criterio de exclusión**

- 1.- Pacientes que no firmen el aviso de privacidad.
- 2.- Pacientes a los que se les administre 5-Fluorouracilo de una marca comercial que no sea Carebin®
- 3.- Pacientes a los que se les haya administrado esquemas de quimioterapia con 5-FU previos al esquema actual, con al menos 1 mes de anticipación.

### **5.4. Cálculo del tamaño de muestra.**

El tamaño de la muestra se obtuvo utilizando la fórmula para estimar una sola proporción (99). Se consideró una incidencia a presentar cardiotoxicidad del 8.5% (100), asumiendo un  $\alpha=0.05$  o nivel de confianza del 95% y se consideró una precisión (d) del 8%. Con estos datos, el tamaño de muestra necesario fue de 47 pacientes para observar que el 8.5% de los pacientes presentaran cardiotoxicidad inducida por 5-Fluorouracilo con un IC95% del 1.5 al 16.5%.

## 5.5. Consideraciones éticas.

El Protocolo de investigación del Estudio de Farmacovigilancia de no Intervención, Observacional y Prospectivo, de la Solución Inyectable de 5-Fluorouracilo Carebin®, en Pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, se sometió a la aprobación del Comité de Ética en Investigación del INCan y recibió la aprobación el 12 de Marzo del 2015 (ANEXO 1).

Posteriormente, se presentó ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia y se registró con el número de trámite 143300EL710013, recibió aprobación el 13 de Marzo del 2015 (ANEXO 2).

De acuerdo al artículo 23 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se puede prescindir del uso del consentimiento informado en caso de que el protocolo a realizar sea categoría I de riesgo, es decir, durante el estudio no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio (101).

Sin embargo, al requerir datos sensibles y datos de salud de los pacientes se hizo uso del aviso de privacidad, en donde se especificó el objetivo del tratamiento de los datos y se especificó la información que se obtendría del expediente y con cuales instituciones se compartiría (102).

## 5.6. Descripción de la recolección de datos personales e información de los eventos adversos

Para la recolección de datos sobre los eventos adversos y de los pacientes, se ejecutó la siguiente Metodología:

- 1) Se identificó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos para los fines del presente estudio en el área de farmacia y en quimioterapia ambulatoria desde el 3 de Marzo hasta el 14 de Agosto del 2015.
- 2) Se informó al paciente sobre la existencia del estudio, sobre los objetivos y la metodología del mismo.

- 3) Se solicitó la firma del paciente en el aviso de privacidad, para poder obtener del expediente clínico datos de salud así como datos personales (ANEXO 3).
- 4) Se entregó el Formato de Diario al paciente (ANEXO 4), así mismo se le proporcionó una explicación clara y sencilla sobre el llenado del Diario, se le solicitó autorización para copiar los datos de la receta, el lote y la fecha de caducidad del medicamento en el formato de registro de diarios entregados.
- 5) Se recolectaron los diarios del paciente en buzones ubicados en las instalaciones del Instituto Nacional de Cancerología o mediante la entrega directa del paciente. La información de los diarios regresados fue copiada en la base de datos del estudio y el formato físico fue archivado.
- 6) Se llevó a cabo el análisis del expediente Clínico para obtener información que permitió la evaluación de la intensidad y la causalidad de los eventos adversos. Los datos que se obtuvieron del expediente clínico fueron: Datos adicionales del paciente (edad, estatura y peso), tratamiento farmacológico concomitante, patologías concomitantes, resultados de pruebas de laboratorio, registro o ausencia del registro del reporte de sospecha de eventos adversos. Todos los datos obtenidos se integraron a la base de datos del estudio.
- 7) Se identificaron todos los eventos adversos que presentaron los pacientes de acuerdo a lo registrado en el expediente clínico y el diario del paciente durante los meses de seguimiento. Se unificaron los términos de los eventos adversos obtenidos en el expediente en MedDRA®, para lograr la homogeneidad de los datos.
- 8) Se determinó la causalidad de las reacciones adversas mediante el algoritmo de Naranjo de manera manual y posteriormente mediante el software PProviggi® (ANEXO 5)
- 9) Se determinó la causalidad de las reacciones adversas mediante los criterios de Causalidad de la Organización Mundial de la Salud (ANEXO 6).
- 10) Se clasificaron las reacciones adversas de acuerdo a su grado de información, severidad y causalidad de acuerdo a lo establecido por la NOM-SSA-220-2012 en el numeral 4.
- 11) Se integró el reporte de Sospecha de reacciones adversas de acuerdo a la información descrita en el expediente clínico y se adicionó información reportada por el paciente en el diario. El reporte fue enviado al Centro Nacional

de acuerdo a lo establecido por medio del Aviso de sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos. (ANEXO 7).

- 12) Se llevó a cabo el cálculo de los estadísticos descriptivos.
- 13) Se llevó a cabo el análisis de los factores de riesgo.
- 14) Se comparó la incidencia de reacciones adversas del presente estudio con la incidencia de reacciones adversas asociadas al medicamento que ha sido reportada en otras poblaciones.
- 15) Se comparó la incidencia de reacciones adversas del presente estudio con la incidencia de reacciones adversas asociadas a Capecitabina

### 5.7. Definición de variables

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se mostraron en frecuencias y porcentajes, con excepción de la edad que se expresó en media e intervalo.

Las variables cuantitativas tomadas en cuenta fueron la edad, y el número del ciclo. Las variables cualitativas tomadas en cuenta fueron: esquema de tratamiento, género, tipo de tumor, etapa clínica de la enfermedad y quimioterapia concomitante.

### 5.8. Análisis Estadístico.

Se realizó estadística descriptiva usando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango) para las variables cuantitativas. Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas (esquema de tratamiento, género, tipo de tumor, etapa clínica de la enfermedad y quimioterapia concomitante).

Las SRA se clasificaron de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012. De acuerdo a su causalidad en cierta, probable, posible, dudosa e inclasificable. De acuerdo a su severidad en leve, moderada y severa. De acuerdo al grado de información en grado 0, 1, 2 y 3.

### 5.9. Análisis de Factores de Riesgo

El análisis de factores de riesgo se determinó mediante el cálculo de Riesgo Relativo (RR) (análisis bivariado) tomando en cuenta intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Posteriormente, se realizó un modelo de regresión logística múltiple, para evitar

el efecto de las posibles variables confusoras. Se consideraron factores de riesgo a las variables que tuvieran significancia estadística ( $p < 0.05$ ).

#### 5.10. Análisis de Comparación

Se comparó la incidencia obtenida en el estudio con la incidencia de reacciones adversas reportadas en otras publicaciones y con la incidencia de reacciones asociadas a capecitabina, obtenida de un estudio llevado a cabo de manera paralela al estudio de 5-FU, en pacientes del INCan. Los estudios utilizados para realizar la comparación de incidencias se eligieron en base al número de pacientes incluidos en un solo seguimiento, descartando así a los metaanálisis, estudios donde no se incluyera información sobre el perfil de seguridad del 5-FU, así como estudios que incluyeran menos de 267 pacientes.

## 6. RESULTADOS.

### 6.1. Integración de la cohorte y desarrollo de la metodología.

Para determinar la incidencia y la severidad de las reacciones adversas asociadas a 5-FU, se llevó a cabo un sistema de Farmacovigilancia intensiva centrado en el medicamento. Se identificaron 279 pacientes tratados con 5-FU en el Instituto Nacional de Cancerología que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, 12 pacientes no fueron incluidos ya que no aceptaron firmar el aviso de privacidad, por lo cual la cohorte se integró con 269 pacientes, de los cuales 2 fueron eliminados debido a que adquirieron un medicamento con denominación distintiva diferente a Carebin®.

### 6.2. Diarios del paciente.

Se entregaron un total de 403 diarios a 267 pacientes. Se recuperaron 191 (47.39%) diarios de los cuales 186 (97.38%) fueron analizables y 5 (2.61%) no lo fueron. En el registro de los diarios se encontró que 116 (62.36%) contenían la descripción de al menos un evento adverso, mientras que en 70 (37.63%) diarios se encontró el registro en el que los pacientes referían no haber presentado ningún evento adverso. Se obtuvo un total de 371 registros de eventos adversos, mismos que fueron adicionados a los identificados en el expediente electrónico que fueron 708 (Figura 3).

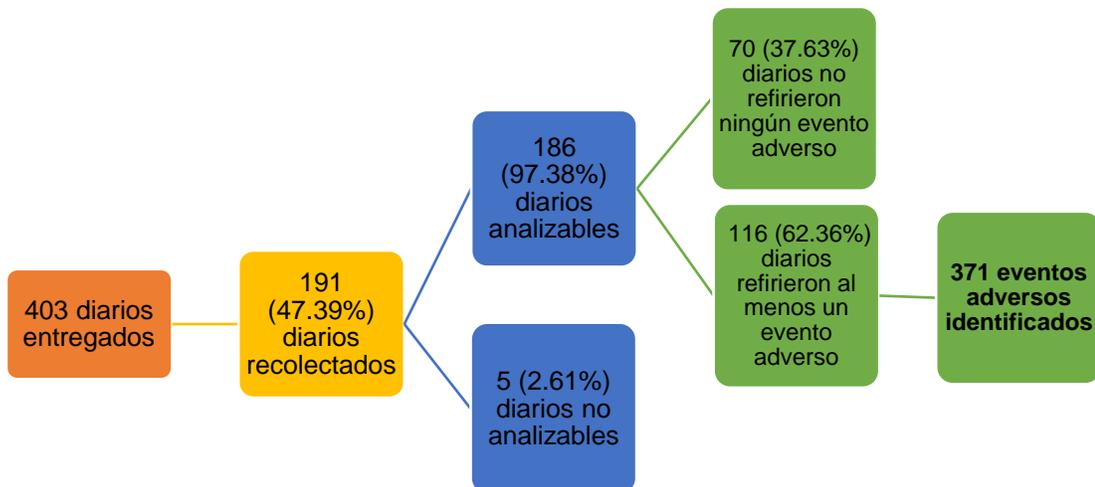


Figura 3. Diagrama de las características de los diarios de los pacientes.

### 6.3. Características demográficas de los pacientes incluidos.

Se obtuvieron características demográficas y clínicas de los 267 pacientes incluidos mediante la búsqueda en el expediente clínico electrónico, de los cuales 164 (61.42%) fueron del género femenino y 103 (38.57%) del género masculino. La media de edad fue 53 años. Los diagnósticos más frecuentes fueron cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, y cáncer de recto. De los 267 pacientes totales, 135 (50.56%) no tenían ninguna metástasis y 132 (49.43%) tenían metástasis en otros órganos, los sitios más frecuentes de la metástasis fueron hígado, pulmón y hueso. El 70.03% (187) de los pacientes no tenían ninguna comorbilidad, el 7.86% (21) de los pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus, el 11.98% (32) de los pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial, se identificaron otras comorbilidades de menor prevalencia como artritis reumatoide (1.49%), asma (0.37%), trombosis venosa profunda (1.12%) y VIH (0.74%). Sólo el 2.62% (7) de los pacientes recibieron radioterapia concomitante durante el estudio y las notas de consulta médica del área de radioterapia únicamente hacían referencia a radiodermatitis y dolor en el sitio de radiación, estos eventos adversos fueron descartados debido a que el médico las asoció directamente con otra causa diferente al medicamento (Tabla1, 2).

**Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes incluidos, agrupados de acuerdo al género.**

<b>GÉNERO</b>	<b>FEMENINO (%)</b>	<b>MASCULINO (%)</b>
	164 (61.42)	103 (38.57)
<b>TOTAL</b>	267 (100)	
<b>INTERVALO DE EDAD (Media)</b>	25-77 (51)	24-83 (56)
<b>DIAGNÓSTICOS</b>		
<i>Mama</i>	85 (51.82)	0 (0)
<i>Estómago</i>	21 (12.80)	22 (21.35)
<i>Recto</i>	16 (9.75)	14 (13.59)
<i>Colon</i>	13 (5.2)	22 (21.35)
<i>Cabeza y Cuello</i>	11 (6.70)	7 (6.79)
<i>Esófago</i>	2 (1.21)	25 (24.27)
<i>Páncreas</i>	1 (0.60)	2 (1.94)
<i>Primario Desconocido</i>	3 (1.82)	3 (1.82)
<i>Otros</i>	12 (7.31)	8 (7.76)
<b>ETAPA CLÍNICA</b>		
<i>I</i>	3 (1.82)	0 (0)
<i>II</i>	37 (22.56)	5 (4.85)
<i>III</i>	27 (16.46)	12 (11.65)
<i>IV</i>	71 (43.29)	61 (59.22)
<i>Desconocido</i>	26 (15.85)	25 (24.27)
<b>METÁSTASIS</b>		
<i>Ninguna</i>	99 (60.36)	42 (40.77)
<i>Pulmón</i>	17 (10.36)	12 (11.65)
<i>Hígado</i>	12 (7.31)	20 (19.41)
<i>SNC</i>	0 (0)	2 (1.94)
<i>Hueso</i>	5 (3.04)	2 (1.94)
<i>Tejido Blando</i>	30 (18.29)	22 (21.35)
<b>OTRAS</b>	1 (0.60)	3 (1.82)
<b>COMORBILIDADES</b>		
<i>Ninguna</i>	109 (66.46)	78 (75.72)
<i>aDiabetes Mellitus</i>	12 (7.31)	9 (8.73)
<i>Hipertensión Arterial</i>	23 (14.02)	9 (8.73)
<i>Diabetes e Hipertensión</i>	6 (9.37)	4 (3.88)
<i>Otras</i>	14 (8.53)	3 (1.82)

**Tabla 2. Datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio agrupados de acuerdo al género.**

	<b>FEMENINO</b> 164 (61.42%)	<b>MASCULINO</b> 103 (38.57%)
<i>Ninguno</i>	73 (44.51)	81 (78.64)
<i>Paclitaxel</i>	63 (38.41)	1 (0.60)
<i>Capecitabina</i>	10 (6.09)	8 (7.76)
<i>Cisplatino</i>	4 (2.43)	4 (3.88)
<i>Otros</i>	14 (21.87)	9 (8.73)
<b>NÚMERO DE CICLO</b>		
1	80 (48.78)	50 (48.54)
2	14 (8.53)	9 (8.73)
3	22 (13.41)	13 (12.62)
4	16 (9.75)	9 (8.73)
Más de 5 ciclos	32 (19.51)	22 (21.35)
<b>FORMA DE ADMINISTRACIÓN</b>		
<i>Bolo</i>	76 (46.34)	1 (0.97)
<i>Infusión</i>	52 (31.70)	64 (62.13)
<i>Infusión y Bolo</i>	36 (21.95)	38 (36.89)
<b>FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN</b>		
<i>Semanal</i>	5 (3.04)	1 (0.97)
<i>2 Semanas</i>	57 (34.75)	42 (40.77)
<i>3 Semanas</i>	99 (60.36)	57 (55.33)
<i>Mensual</i>	3 (1.82)	3 (2.91)
<b>POSOLOGÍA DE ACUERO A IPPA</b>		
<i>Si</i>	3 (1.82)	3 (2.91)
<i>No</i>	161 (98.17)	100 (97.08)
<b>DOSIS MÁXIMA CONSIDERADA</b>		
<i>Si</i>	102 (62.19)	26 (25.249)
<i>No</i>	62 (37.80)	77 (74.75)

#### 6.4. Reacciones adversas asociadas a 5-FU.

Durante el estudio se identificó un total de 1079 eventos adversos, agrupados en al menos 150 términos distintos, los cuales se normalizaron de acuerdo a la terminología MedDRA resultando sólo 93 términos preferentes. El grado de información de las reacciones adversas fue 1 y 2. Después de determinar la causalidad mediante el algoritmo de Naranjo en el Software PproVigi®, se definió que 10 fueron dudosas (0.92), 944 (87.48%) fueron posibles y 125(11.58) fueron probables, no se identificó ninguna cierta. No se incluyó a los 10 eventos adversos clasificados como improbables en el cálculo de incidencia de reacciones adversas.

Se estimó el porcentaje de las reacciones adversas tomando en cuenta todas las reacciones adversas reportadas a lo largo del estudio, tanto en el diario del paciente como en el expediente clínico electrónico. Para evitar la duplicidad de las reacciones se tomó en cuenta la fecha de inicio y término de las mismas. Las reacciones adversas con mayor porcentaje durante los 6 meses de seguimiento fueron las del tracto gastrointestinal como náusea (26.0%), diarrea (8.99%) y vómito (7.99%), seguidas de la fatiga (10.65%) y de la neutropenia (7.55%) (Figura 4).

Todos los eventos adversos asociados a 5-FU identificados durante el estudio fueron reportados al CNFV, mediante el formato de aviso de sospecha de reacciones adversas a los medicamento.

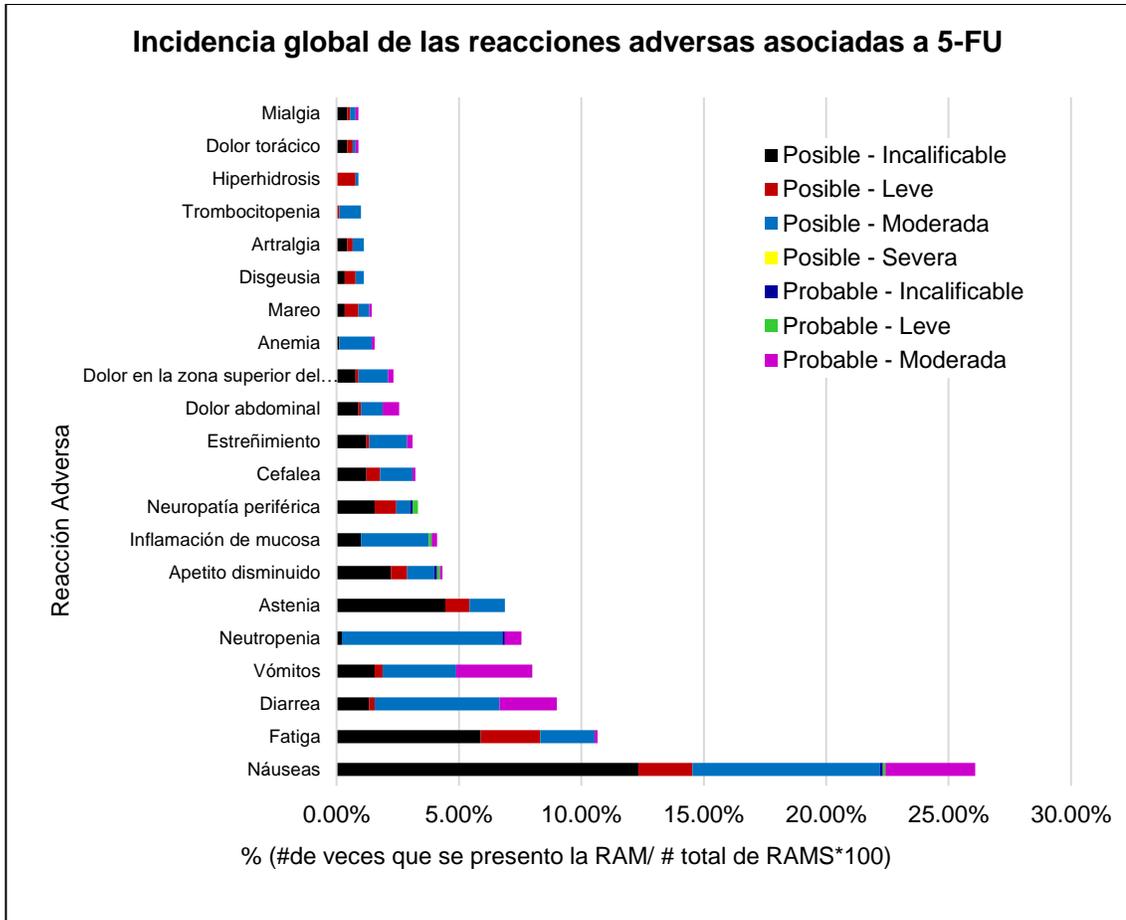


Figura 4. Porcentaje de las 20 reacciones adversas más frecuentes definidas de acuerdo al término preferente MedDRA, subclasificadas de acuerdo a la severidad y causalidad de las reacciones

El 86.14% (230) de los pacientes incluidos presentó al menos una reacción adversa y el 13.85% (37) de los pacientes permaneció asintomático. La incidencia de las reacciones adversas por paciente, indica que 159 (59.55%) pacientes presentaron náusea al menos en una ocasión y que 53 pacientes presentaron vómito (8.61%) (Figura 5).

Dentro de las reacciones adversas reportadas en sólo una ocasión se encuentra el dolor ocular, los eructos, la hipoestesia oral, la hipotensión, las enzimas hepáticas elevadas, el vértigo, la cistitis y la hipersensibilidad.

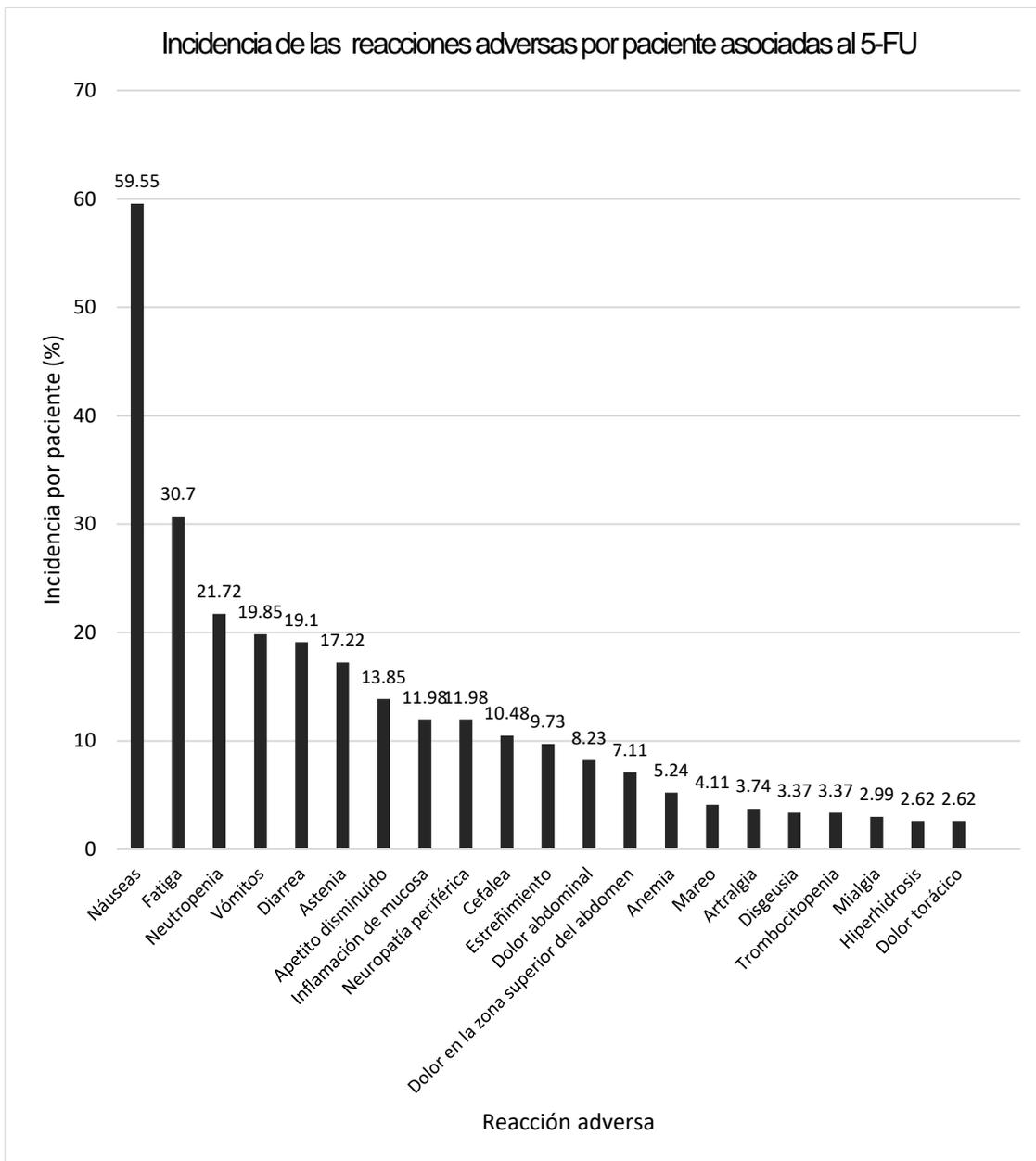


Figura 5. Incidencia de las 20 reacciones adversas más frecuentes definidas por el término MedDRA preferente.

En lo que respecta a la severidad de las reacciones adversas, se determinó de acuerdo a los criterios establecidos en la NOM-SSA1-220-2012. Si la reacción adversa no cumplía con la mayoría de las características para ser clasificada en alguna de las categorías previamente definidas, se le asignó el término de incalificable (Figura 6).

Las reacciones adversas moderadas fueron 539 (50.56%), es decir, que requirieron tratamiento, 446 (41.57%) reacciones fueron manejadas de manera ambulatoria, mientras que 94 (41.57%) se manejaron en hospitalización.

Se presentaron 149 (13.98%) reacciones leves y 1 (0.09%) severa, ya que sólo un paciente requirió la suspensión definitiva del medicamento y fue hospitalizado para el manejo de la hemorragia gastrointestinal (causalidad-posible). El 35.32% de las reacciones adversas se clasificaron como severidad incalificable.

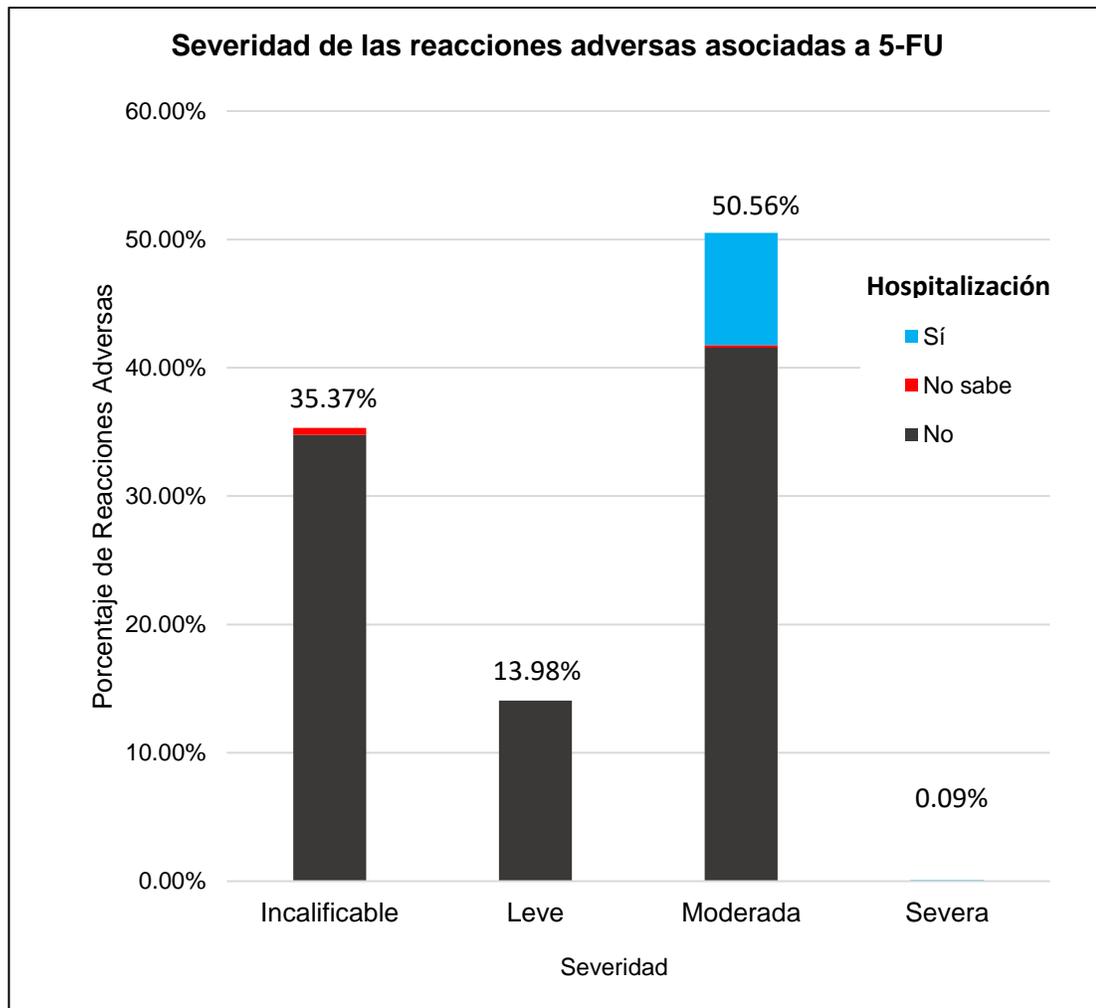


Figura 6. Porcentaje de reacciones de acuerdo a su severidad, subclasificado en pacientes que requirieron hospitalización, pacientes que no la requirieron y pacientes cuyo manejo no se especifica.

La incidencia de los trastornos cardiacos en este estudio (clasificación SOC-MedDRA) fue de 4.49% (12). Se observó que el 2.62% (8) de los pacientes

presentaron dolor torácico de tipo anginoso y el 1.49% (4) presentaron taquicardia después de la administración de 5-FU. Ocho pacientes fueron mujeres y 4 fueron hombres, sólo 2 pacientes tenía antecedentes de hipertensión, el resto no tenía ninguna comorbilidad. Las 12 reacciones reportadas fueron clasificadas de acuerdo a su causalidad como probables y posibles, la severidad fue moderada y leve e incalificable (Figura 7).

No se contó con electrocardiograma reciente que permitiera la evaluación objetiva de las reacciones. Sin embargo, se contó con el diagnóstico médico acerca del origen cardíaco de las reacciones.

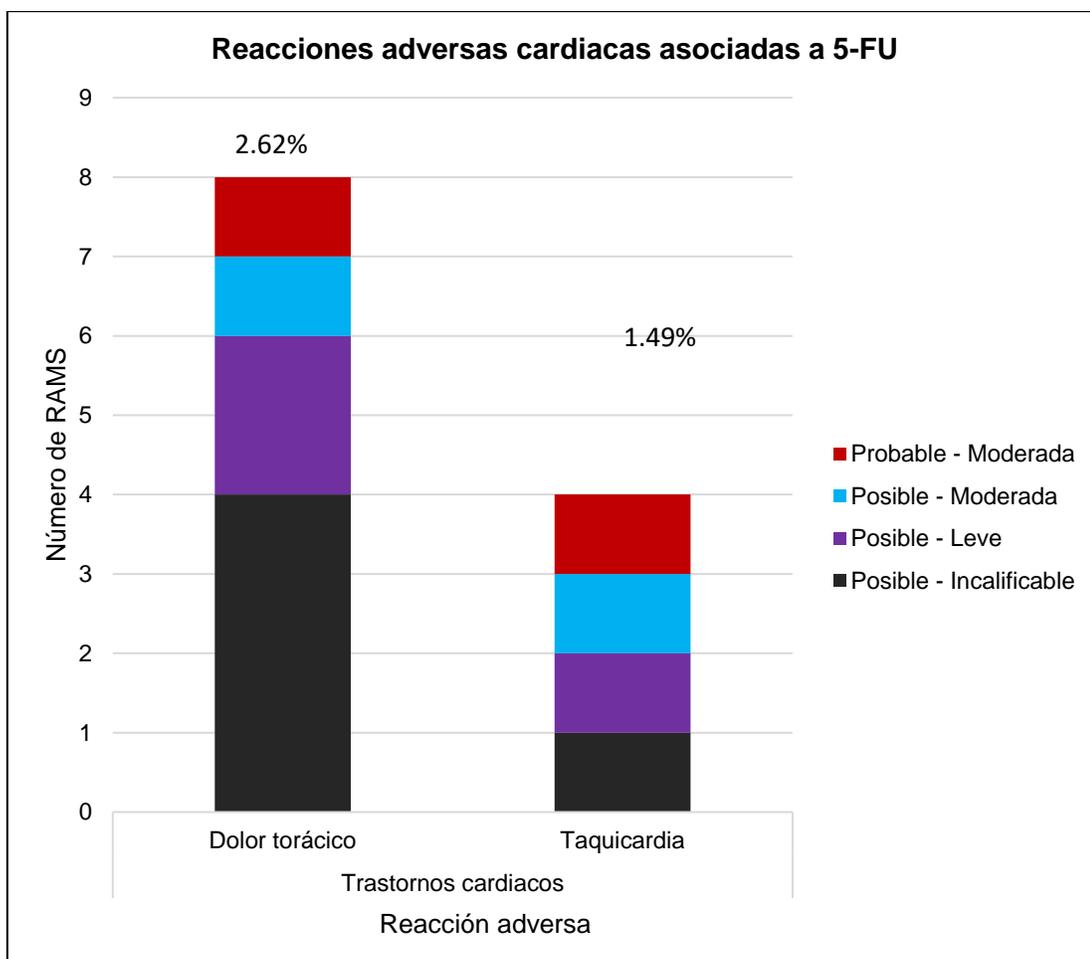


Figura 7. Reacciones adversas clasificadas como trastornos cardíacos (clasificación SOC-MedDRA), definidas en el término preferente MedDRA. Subclasificadas por severidad y causalidad.

Se identificó que el patrón de reacciones adversas del 5-FU fue diferente en relación a los esquemas administrados (Figura 8). Los pacientes tratados con el esquema FOLFOX presentaron un mayor número de reacciones adversas clasificadas como trastornos del sistema nervioso en comparación con otros esquemas de tratamiento, siendo astenia y neuropatía las más frecuentes. Las reacciones adversas gastrointestinales se asociaron a todos los esquemas de tratamiento. Se identificaron sólo 2 pacientes tratados con monoterapia, en los cuales, el 100% de las reacciones reportadas pertenecían al sistema gastrointestinal.

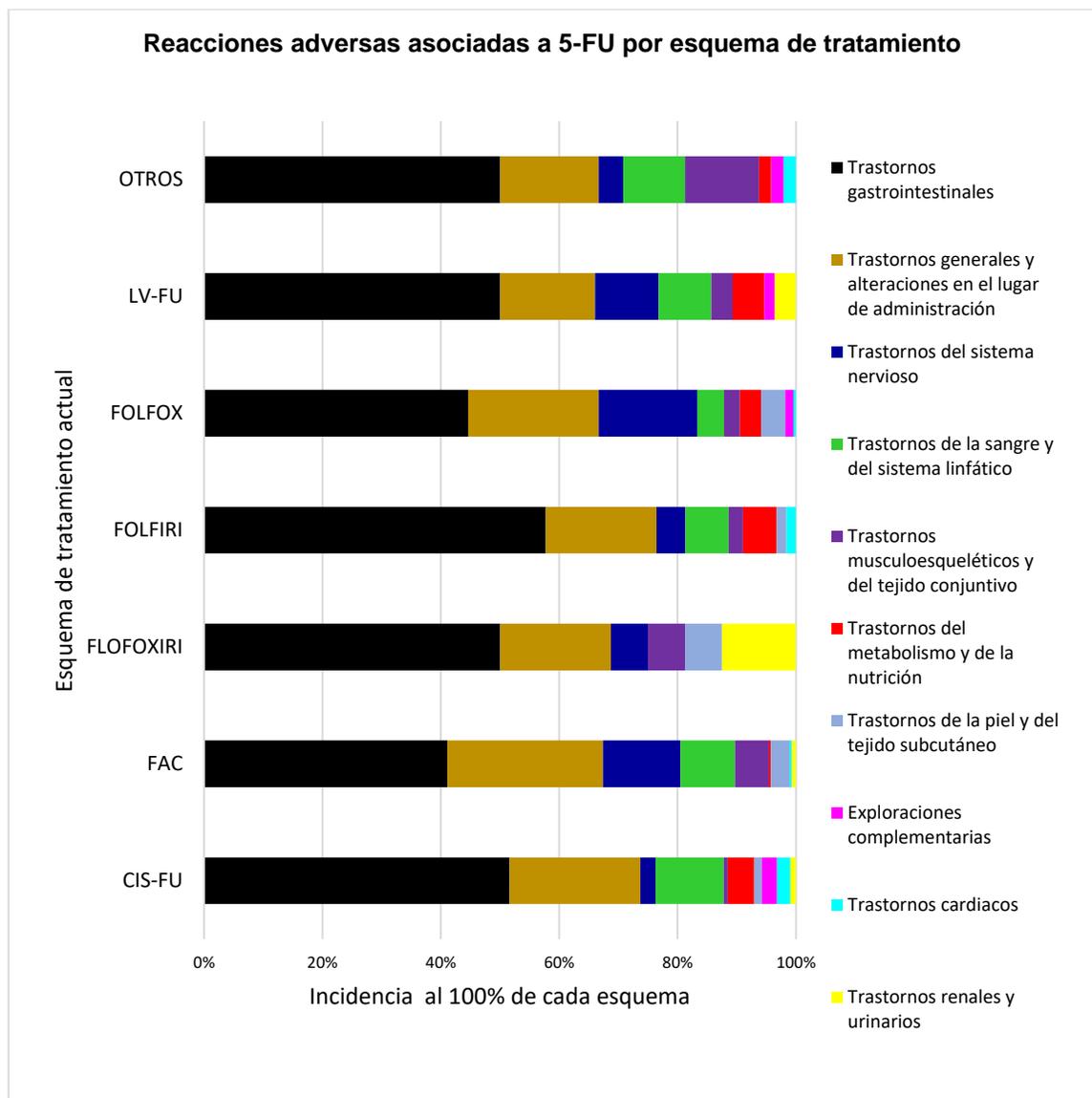


Figura 8. Reacciones adversas por esquema de tratamiento, agrupadas de acuerdo a la clasificación SOC-MedDRA.

## 6.5. Determinación de los factores de riesgo

Se llevó a cabo el cálculo del riesgo relativo para determinar los factores de riesgo para presentar al menos una RAM, neuropatía, neutropenia, vómito, diarrea e inflamación de la mucosa, debido a que se encuentran entre las 10 reacciones adversas con mayor incidencia, además de que las complicaciones de estas RAMs son la principal causa de hospitalización y aplazamiento en la administración de 5-FU, lo que repercute de manera directa en la eficacia de la terapia y en la calidad de vida del paciente con cáncer.

Se analizaron las variables edad, género, localización del tumor (mama, colon, recto, estómago, esófago), presencia o ausencia de metástasis, quimioterapia previa (capecitabina, paclitaxel, cisplatino), esquema de tratamiento actual (FAC, FOLFOX, FOLFIRI, CIS-FU, FU-LV, TPF), número de ciclo ( primer ciclo y más de 4 ciclos), forma de administración (bolo intravenoso, infusión intravenosa, bolo e infusión intravenosa), dosis máxima diaria de 800 mg, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipertensión arterial, ausencia de comorbilidades) y su efecto sobre la aparición cada reacción adversa (Tabla 3) .

En el análisis de factores de riesgo para presentar al menos una RAM, el cáncer de mama [0.857 (0.759-0.968)], la administración de paclitaxel en esquemas previos [0.089 (0.732-0.985)], el uso de FAC como esquema de tratamiento [0.87 (0.768-0.985)], la administración de 5-FU en bolo intravenoso [0.881 (0.784-0.990)] y la administración de 4 ciclos o más [0.84 (0.736-0.959)] se asociaron como factores que reducen el riesgo para presentar una RAM. De manera contraria, la administración de 5-FU en bolo e infusión intravenosa de forma conjunta [1.12 (1.026-1.222)] y la administración del primer ciclo de quimioterapia resultaron ser factores de riesgo [1.17 (1.062-1.289)]. Al realizar el modelo multivariado, sólo la administración de 5-FU en bolo e infusión [3.694 (1.308-10.438)] y la administración del primer ciclo [3.191 (1.105-9.215)] se comportaron como factor de riesgo.

**Tabla 3. Factores de riesgo para presentar al menos una reacción adversa, neuropatía, neutropenia, vómito, diarrea y mucositis.**

<b>FACTORES DE RIESGO RAM</b>		<b>CON</b>	<b>SIN</b>	<b>RR</b>	<b>Sig.</b>	<b>OR</b>	<b>Sig.</b>
		N=230 (%)	N=37 (%)				
<b>Localización del tumor</b>	Mama	69 (30)	20 (54.1)	0.857 (0.759-0.968)	0.007	1.493 (0.137-16.22)	0.742
<b>Quimioterapia previa</b>	Paclitaxel	47 (20.4)	15 (40.5)	0.089 (0.732-0.985)	0.013	2.901 (0.677-12.423)	0.151
<b>Esquema de tratamiento</b>	FAC	64 (27.8)	18 (48.6)	0.87 (0.768-0.985)	0.019	1.52 (0.049-47.337)	0.811
<b>Forma de administración</b>	Bolo intravenoso	72 (31.3)	19 (51.4)	0.881 (0.784-0.990)	0.028	1.339 (0.058-36.514)	0.863
	<b>Bolo e Infusión intravenosa</b>	<b>70 (30.4)</b>	<b>5 (13.5)</b>	<b>1.12 (1.026-1.222)</b>	<b>0.054</b>	<b>3.694 (1.308-10.438)</b>	<b>0.014</b>
<b>Número de ciclo</b>	Primer	121 (52.6)	9 (24.3)	1.17 (1.062-1.289)	0.003	3.191 (1.105-9.215)	0.032
	4 o más	60 (26.1)	19 (51.4)	0.84 (0.736-0.959)	0.003	0.389 (0.136-1.1169)	0.079
<b>FACTORES DE RIESGO NEUROPATÍA</b>		<b>CON</b>	<b>SIN</b>				
		N= 32 (%)	N=235 (%)				
<b>Localización del tumor</b>	Colon	9 (28.1)	26 (11.1)	2.594 (1.309-5.139)	0.016	2.767 (0.448-17.082)	0.273
	Recto	8 (25)	22 (9.4)	2.63 (1.302-5.326)	0.02	2.592 (0.397-16.923)	0.32
<b>Quimioterapia previa</b>	Capecitabina	6 (18.8)	12 (5.1)	3.19 (1.511-6.743)	0.012	0.258 (0.046-1.463)	0.126
<b>Esquema de tratamiento</b>	CIS-FU	1 (3.1)	82 (34.9)	0.072 (0.010-0.515)	0.001	2.335 (0.118-46.317)	0.578
	FOLFOX	17 (53.1)	23 (9.8)	6.43 (3.503-11.808)	0.001	0.15 (0.016-1.453)	0.102
<b>Forma de administración</b>	Infusión intravenosa	121 (52.6)	99 (42.1)	0.11 (0.027-0.449)	0.001	4.63 (122-175.079)	0.408
	<b>Bolo e Infusión intravenosa</b>	<b>2 (6.3)</b>	<b>54 (23)</b>	<b>4.88 (2.479-9.636)</b>	<b>0.002</b>	<b>3.543 (1.51-8.315)</b>	<b>0.004</b>

**Tabla 3. Continuación**

<b>FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA</b>		<b>CON</b>	<b>SIN</b>				
		N=58 (%)	N= 209 (%)				
<b>Localización del tumor</b>	Mama	26 (44.8)	63 (30.1)	1.62 (1.036-2.550)	0.0503	0.752 (0.092-6.152)	0.79
<b>Quimioterapia previa</b>	Paclitaxel	20 (34.5)	42 (20.1)	1.74 (1.098-2.759)	0.034	1.151 (0.386-3.438)	0.801
<b>Esquema de tratamiento</b>	FAC	25 (43.1)	57 (27.3)	1.709 (1.098-2.759)	0.032	1.054 (0.354-3.134)	0.925
	FOLFOX	3 (5.2)	37 (17.7)	0.31 (0.102-0.942)	0.031	1.263 (0.111-14.386)	0.851
<b>Forma de Administración</b>	Infusión Intravenosa	9 (15.5)	66 (31.6)	0.047 (0.243-0.909)	0.025	0.36 (0.156-0.83)	0.016
<b>Número de ciclo</b>	CICLO 1	39 (67.2)	91 (43.5)	2.163 (1.321-3.542)	0.002	3.247 (0.568-5.184)	0.047
	4 o más	8 (13.8)	71 (34)	0.381 (0.140-0.692)	0.005	1.563 (0.552-4.427)	0.4
<b>FACTORES DE RIESGO PARA VÓMITO</b>		<b>CON</b>	<b>SIN</b>				
		N=53 (%)	N=214 (%)				
<b>Localización del tumor</b>	Mama	6 (11.3)	83 (38.8)	0.255 (0.114-0.574)	0.001	0.53 (0.071-3.954)	0.535
	Esófago	11 (20)	13 (6.1)	2.652 (1.585-4.436)	0.002	0.45 (0.124-1.633)	0.225
<b>Quimioterapia previa</b>	Paclitaxel	5 (9.4)	57 (26.6)	0.344 (0.143-0.827)	0.008	0.658 (0.102-4.243)	0.66
<b>Esquema de tratamiento</b>	FAC	5 (9.4)	77 (36)	0.235 (0.097-0.569)	0.001	5.346 (0.158-180.597)	0.351
	CIS-FU	24 (45.3)	59 (27.6)	1.835 (1.141-2.949)	0.02	1.057 (0.236-4.723)	0.943
<b>Modo de Administración</b>	Bolo intravenoso	6 (11.3)	85 (39.7)	0.247 (0.110-0.556)	0.001	1.064 (0.07-16.255)	0.964
<b>Género</b>	Hombr	29 (54.7)	74 (34.6)	1.92 (1.189-3.114)	0.011	1.018 (0.454-2.283)	0.965
<b>FACTORES DE RIESGO DIARREA</b>		<b>CON</b>	<b>SIN</b>				
		N=51 (%)	N=216 (%)				
<b>Localización del tumor</b>	Mama	7 (13.7)	82 (38)	0.318 (0.149-0.678)	0.002	0.654 (0.047-9.13)	0.752
<b>Edad</b>	Mayor de 50	39 (76.5)	112 (51.9)	2.49 (1.370-4.550)	0.002	1.479 (1.068-7.975)	0.009

**Tabla 3. Continuación**

<b>Quimioterapia previa</b>	Capecitabina	9 (17.6)	9 (4.2)	2.964 (1.731-5.007)	0.002	0.819 (0.217-3.098)	0.769
	Paclitaxel	5 (9.8)	57 (26.4)	0.359 (0.149-0.865)	0.02	1.998 (0.374-10.672)	0.418
<b>Esquema de tratamiento</b>	FAC	6 (11.8)	76 (35.2)	0.301 (0.134-0.677)	0.002	0.898 (0.024-34.164)	0.954
	CIS-FU	9 (17.6)	74 (34.3)	0.475 (0.243-0.930)	0.033	5.768 (0.857-38.8359)	0.072
	FOLFOX	14 (27.5)	26 (12)	2.14 (1.283-3.594)	0.011	1.932 (0.382-9.768)	0.426
	FOLFIRI	14 (27.5)	10 (4.6)	3.83 (2.443-6.007)	0.001	0.968 (0.163-5.739)	0.972
<b>Modo de Administración</b>	Bolo intravenoso	7 (13.7)	84 (38.9)	0.308 (0.114-0.656)	0.001	11.276 (0.701-181.319)	0.087
	Infusión intravenosa	12 (23.5)	89 (41.2)	0.506 (0.278-0.920)	0.03	2.888 (0.301-27.672)	0.358
	<b>Bolo e infusión intravenosa</b>	<b>32 (62.7)</b>	<b>43 (19.9)</b>	<b>4.312 (2.612-7.116)</b>	<b>0.001</b>	<b>8.93 (3.643-21.89)</b>	<b>0.002</b>
<b>FACTORES DE RIESGO PARA INFLAMACION DE LA MUCOSA</b>		<b>CON</b>	<b>SIN</b>				
		N=32 (%)	N=235 (%)				
<b>Localización del tumor</b>	Estómago	10 (31.3)	33 (14)	2.36 (1.209-4.639)	0.026	0.473 (0.118-1.896)	0.291
<b>Quimioterapia previa</b>	Paclitaxel	2 (6.3)	60 (25.5)	0.22 (0.054-0.896)	0.028	0.204 (0.021-1.957)	0.168
<b>Esquema de tratamiento</b>	<b>CIS-FU</b>	<b>17 (53.1)</b>	<b>66 (28.1)</b>	<b>2.521 (1.319-4.785)</b>	<b>0.008</b>	<b>5.374 (0.856-44.135)</b>	<b>0.073</b>
<b>Modo de Administración</b>	Infusión IV	21 (65.6)	80 (34)	3.138 (1.58-6.232)	0.001	2.244 (0.114-44.135)	0.595
<b>Dosis</b>	Mayor a 800 mg/día	24 (75)	109 (46.4)	3.023 (1.409-6.485)	0.004	2.413 (0.793-7.339)	0.121

En el análisis de factores de riesgo para presentar neuropatía, el cáncer de colon [2.594 (1.309-5.139)] y recto [2.63 (1.302-5.326)], la administración de capecitabina en esquemas previos [3.19 (1.511-6.743)] el uso de FOLFOX [6.43 (3.503-11.808)] como esquema de tratamiento, la administración de 5-FU en bolo e infusión [4.88 (2.479-9.636)], se asociaron como factores que aumentaron el riesgo para presentar neuropatía. La administración de 5-FU en infusión intravenosa [0.11 (0.027-0.449)] y

el uso de CIS-FU como esquema de tratamiento [0.072(0.010-0.515)] resultaron ser factores que disminuyeron el riesgo. Al realizar el modelo multivariado se observó que sólo la administración de 5-FU en bolo e infusión [3.543 (1.51-8.315)] se comportó como factor de riesgo.

En el análisis de factores de riesgo para presentar neutropenia, el cáncer de mama [1.62 (1.036-2.550)], la administración de paclitaxel en esquemas previos [1.74 (1.098-2.759)], el uso de FAC como esquema de tratamiento [1.709 (1.098-2.759)] y la administración del primer ciclo de quimioterapia [2.163 (1.321-3.542)] se asociaron como factores que aumentaron el riesgo para presentar neutropenia. El empleo de FOLFOX como esquema de tratamiento [0.31 (0.102-0.909)], la administración en infusión intravenosa [0.047(0.243-0.909)], así como la administración de 4 ciclos o más de quimioterapia [0.381 (0.140-0.692)] resultaron ser factores que disminuyeron el riesgo. Al realizar el modelo multivariado se observó que sólo la administración del primer ciclo de quimioterapia de 5-FU [3.247 (0.568-5.184)] se comportó como factor de riesgo y la administración en infusión intravenosa [0.36 (0.156-0.83)] como factor que disminuyó el riesgo de presentar neutropenia.

En el análisis de factores de riesgo para presentar vómito, el cáncer de esófago [2.652 (1.585-4.436)], el empleo de CIS-FU como esquema de tratamiento [1.835 (1.141-2.949)] y el pertenecer al género masculino [1.92 (1.189-3.114)] se asociaron como factores que aumentaron el riesgo para presentar neutropenia. El cáncer de mama [0.255 (0.114-0.574)], la administración de paclitaxel como esquema de tratamiento previo [0.334 (0.143-0.827)], la administración de FAC como esquema de tratamiento [0.235 (0.097-0.569)] y a administración de 5-FU en bolo [0.247 (0.110-0.556)] resultaron ser factores que disminuyeron el riesgo de presentar neutropenia. Al realizar el modelo multivariado se observó que ninguna variable se comportó como factor de riesgo para presentar vómito.

El análisis de factores de riesgo para presentar diarrea, el tener más de 50 años [2.49 (1.370-4.550)], la administración de capecitabina en esquemas previos [2.964 (1.731-5.007)], el uso de FOLFOX [2.14 (1.283-3.594)] y el uso de FOLFIRI [3.83 (2.443-6.007)] como esquema de tratamiento y la administración de 5-FU en bolo e infusión [4.312 (2.612-7.116)] se asociaron como factores que aumentaron el riesgo para presentar diarrea. El cáncer de mama [0.318 (0.149-0.678)], el empleo de paclitaxel en esquemas previos de tratamiento [0.359 (0.149-0.865)], la administración de los

esquemas FAC [0.301 (0.134-0.677)] y CIS-FU [0.475 (0.243-0.930)], así como, la aplicación de 5-FU en bolo [0.308 (0.114-0.656)] e infusión intravenosa [0.506 (0.278-0.920)] de manera independiente o más de quimioterapia resultaron ser factores de disminuyeron el riesgo de presentar diarrea. Al realizar el modelo multivariado se observó que sólo la administración de 5-FU en infusión y bolo [8.93 (3.643-21.89)], así como tener más de 50 años [1.479 (1.068-7.975)], se comportó como factor de riesgo.

En el análisis de factores de riesgo para presentar mucositis se identificó que, el cáncer de estómago [2.36 (1.209-4.639)], la administración de CIS-FU como esquema de tratamiento [2.521 (1.319-4.785)], la administración de 5-FU en infusión intravenosa [3.138 (1.58-6.232)] y el uso de más de 800 mg/día [3.023 (1.409-6.485)], se asociaron como factores que aumentan el riesgo para presentar neutropenia. La administración de paclitaxel como esquema previo de tratamiento [0.22 (0.054-0.896)] resultó ser un factor que disminuyó el riesgo de presentar mucositis. Al realizar el modelo multivariado se observó que sólo la administración de CIS-FU [5.374 (0.856-44.135)] y el empleo de dosis máximas a la recomendada en la IPPA de Carebin® [2.413(0.793-7.339)] se comportaron como factor de riesgo.

## 6.6. Comparación del algoritmo de Naranjo y los criterios de causalidad de la OMS.

Para la evaluación de la causalidad de las reacciones adversas identificadas durante el estudio se empleó el algoritmo de Naranjo mediante el software Pprovisi®. Se llevó a cabo la evaluación de las mismas reacciones a través de los criterios de causalidad de la OMS, las reacciones adversas se clasificaron en la categoría cuya descripción hiciera mejor referencia del caso, se clasificaron las reacciones adversas como no evaluable, si la información fue insuficiente o contradictoria.

De los 1079 eventos identificados, 944 (87.48%) fueron posibles con una puntuación que va de 1 a 4 y 125(11.58%) fueron probables con una puntuación que va de 4 a 8, 10 fueron dudosas (0.92%) y no se identificó ninguna reacción adversa cierta, de acuerdo al algoritmo de Naranjo.

Al efectuar la evaluación de acuerdo a los criterios de causalidad de la OMS se obtuvo que las reacciones se clasificaron con 32 (2.96%) ciertas, 188 (17.42%) probables, 849 (78.68%) posibles, 10 (0.92%) improbables, ninguna se categorizó como no evaluable (Figura 9).

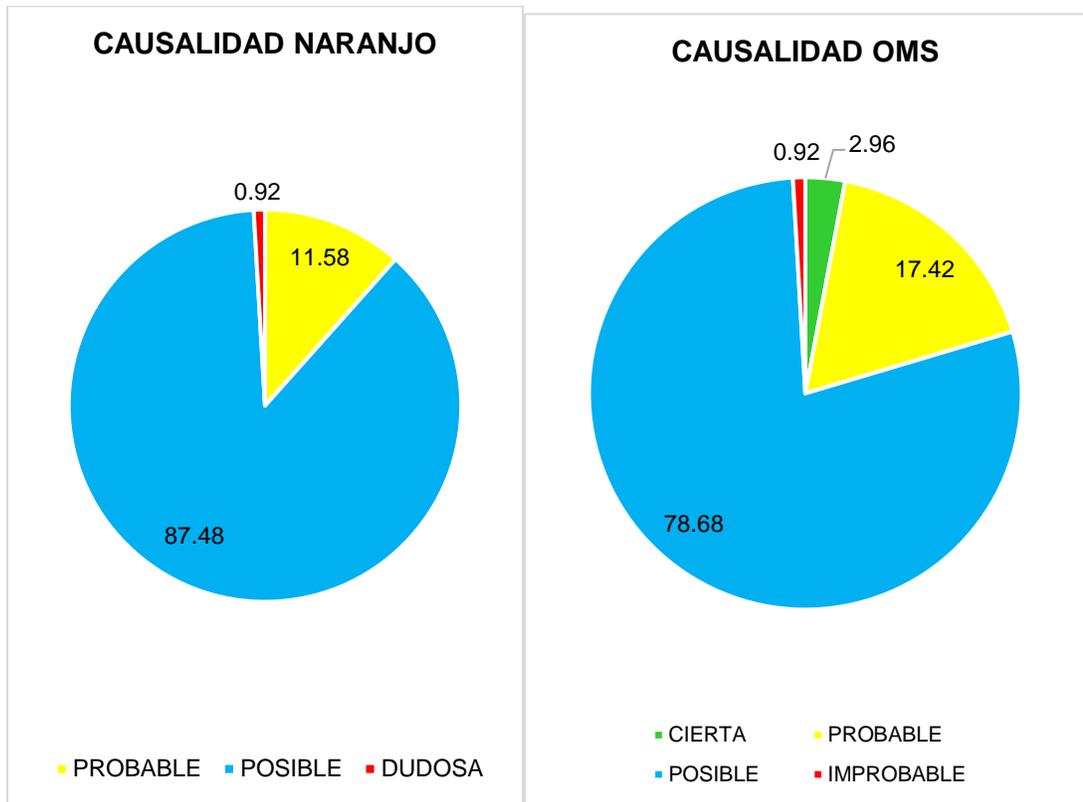


Figura 9. Clasificación de la RAMs de acuerdo a la causalidad determinada por medio del algoritmo de Naranjo y los Criterios de causalidad de la OMS

### 6.7. Comparación de la incidencia de reacciones adversas con otras referencias.

Se comparó la incidencia de las 10 reacciones adversas más frecuentes, con la incidencia reportada en otros estudios llevados a cabo en Estados Unidos y Francia (Tabla 4). Se observó que en todos los pacientes incluidos, la reacción adversa más frecuente fue náusea y que no todas las reacciones adversas incluidas entre las 10 más frecuentes de este estudio son consideradas como las más frecuentes en otras poblaciones. Se observó que en el estudio realizado por *Soveri et al., 2014*, la incidencia del síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar fue de 30% (n=1033), sin embargo, la incidencia encontrada en pacientes del INCan fue del 0.74 %.

**Tabla 4. Incidencia de las 10 reacciones adversas más frecuentes del estudio y de otras referencias bibliográficas, expresadas en término preferente MedDRA.**

REACCIÓN ADVERSA (PT)	Incidencia del estudio	Incidencia en Kadoyama et al. (61) (EUA)	Incidencia en Soveri et al. (59) (Francia)
Náuseas	59.55	7.87	54
Fatiga	30.7	NO INCLUIDO	NO INCLUIDO
Neutropenia	21.72	12.68	47
Vómitos	19.85	8.52	54
Diarrea	19.1	11.85	53
Astenia	17.22	3.76	NO INCLUIDO
Apetito disminuido	13.85	2.82	NO INCLUIDO
Inflamación de mucosa	11.98	3.78	42
Neuropatía periférica	11.98	NO INCLUIDO	NO INCLUIDO
Cefalea	10.48	NO INCLUIDO	NO INCLUIDO

#### 6.8. Comparación de la incidencia de las reacciones adversas asociadas a 5-FU y capecitabina.

Al comparar las reacciones adversas asociadas al 5-FU y a capecitabina, se observó que 65 reacciones fueron comunes entre ambos medicamentos, las cuales incluyeron trastornos gastrointestinales, generales y del sitio de administración, de la sangre y del sistema linfático, principalmente. Se observó que el 97% de los pacientes tratados con capecitabina presentaron una reacción adversa mientras que sólo el 86.14% de los pacientes tratados con 5-FU la presentaron (Tabla 5). A pesar de que el 13.85% de los pacientes tratados con 5-FU no presentaron ninguna reacción adversa, los pacientes que si la presentaron, mostraron mayor incidencia de la náusea, la fatiga, la neutropenia, los vómitos y la diarrea entre otros. La incidencia de las reacciones adversas fue menor en pacientes tratados con capecitabina, la única excepción fue el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar que en el caso de 5-FU se presentó en 2 pacientes, mientras que 2 de cada 10 pacientes tratados con capecitabina lo presentaron. Para ambos grupos de pacientes, la náusea fue la reacción más frecuente, aunque las incidencias fueron distintas ya que 6 de cada 10 pacientes

tratados como 5-FU presentaron náusea, mientras que sólo 3 de cada 10 tratados con capecitabina la presentaron.

**Tabla 5. Incidencia de las 10 reacciones adversas más frecuentes presentadas en pacientes del INCan tratados con 5-FU y capecitabina, expresadas en término preferente MedDRA.**

REACCIÓN ADVERSA (PT)	Incidencias del 5-FU 267 Pacientes	Incidencias de Capecitabina 262 pacientes
Pacientes con al menos una reacción adversa	230 (86.14%)	243 (92.7%)
Náuseas	59.55	26.71
Fatiga	30.75	20.97
Neutropenia	21.72	15.35
Vómitos	19.85	7.63
Diarrea	19.1	19.46
Astenia	17.22	25.19
Apetito disminuido	13.85	8.77
Inflamación de mucosa	11.98	NI
Neuropatía periférica	11.98	14.60
Cefalea	10.48	17.60

En relación a la comparación de la severidad de las reacciones adversas asociadas a capecitabina, el 66.59% fueron incalificables, mientras que sólo el 35.32% de las reacciones adversas asociadas a 5-FU se clasificaron en esta categoría. Las reacciones adversas más frecuentes en ambos grupos de pacientes fueron las moderadas, seguidas de las leves y las de menor incidencia fueron las severas (Figura 10).

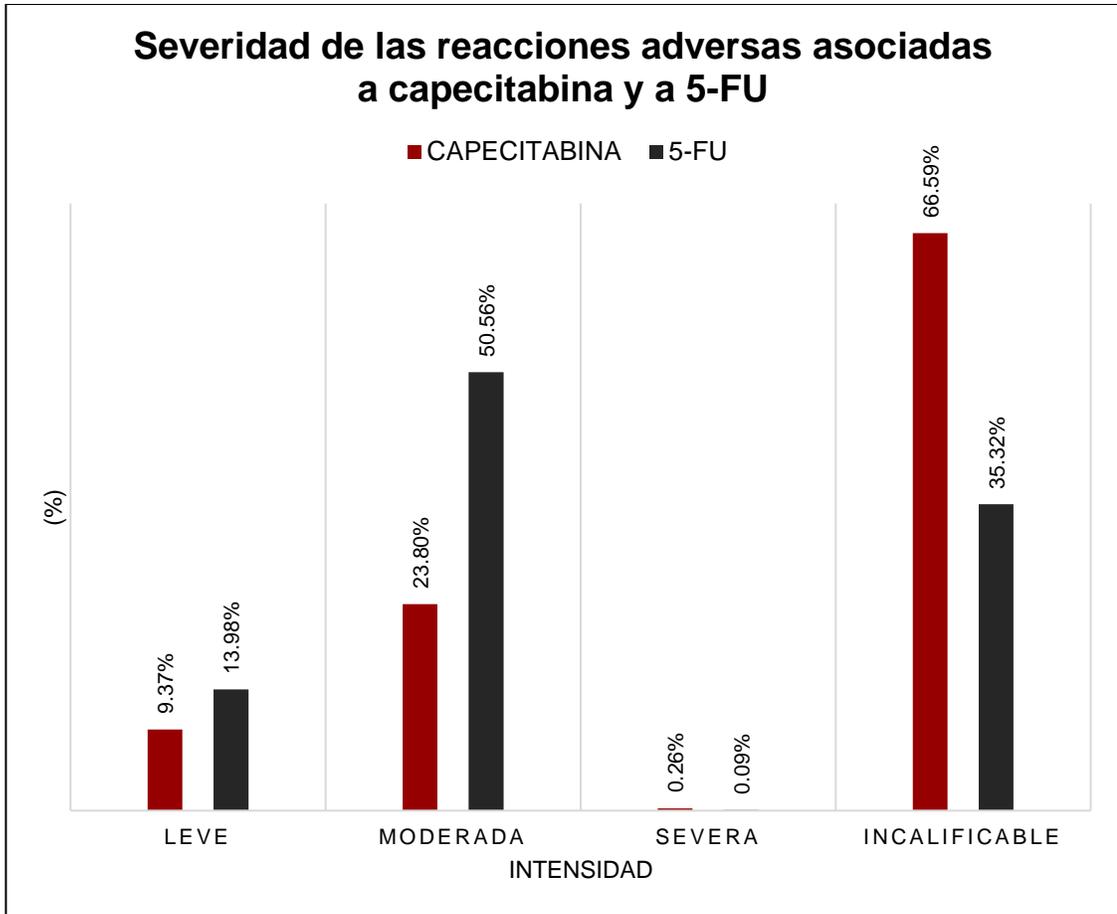


Figura 10. Severidad de las reacciones adversas asociadas a capecitabina y 5-FU.

## 7. DISCUSIÓN

La quimioterapia es uno de los tres pilares del tratamiento del cáncer, en la actualidad, es común el empleo de fármacos antineoplásicos en monoterapia o en esquemas para tratar de paliar o curar las diferentes neoplasias, con el uso de estos medicamentos se origina una gran diversidad de reacciones adversas, las cuales pueden o no tener repercusión grave sobre el estado de salud del paciente. La diversidad de las reacciones adversas descritas asociadas a fluoropirimidinas es muy amplia y sus múltiples combinaciones adicionan características multifactoriales al origen, prevención y tratamiento de las reacciones adversas (103).

Una característica particular en el área oncológica es que la mayoría de los medicamentos usados tienen un estrecho margen terapéutico, eso condiciona a que las reacciones adversas sean frecuentes, lo que hace que desde la perspectiva medica una reacción adversa sea inherente a la administración del medicamento, sin embargo, desde la perspectiva del paciente este evento no ocurre así, la mayoría de los pacientes con cáncer percibe a una reacción adversa como un factor que puede favorecer la falta de adherencia terapéutica, incluso ser motivo de abandono del tratamiento(104).

Los perfiles de seguridad completos de los medicamentos oncológicos son esenciales para la toma de decisiones médicas, especialmente en oncología donde la estimación del riesgo-beneficio es tan compleja. Por esta razón, es necesaria la realización de estudios de Farmacovigilancia intensiva que permitan la actualización de los perfiles de seguridad de los medicamentos en la población mexicana, principalmente de medicamentos ampliamente prescritos como el 5-FU.

La metodología, diseñada para la identificación y seguimiento de las reacciones adversas incluyó el análisis del expediente clínico y el uso del diario del paciente, que fue diseñado para que los pacientes llevaran un registro de los eventos adversos que presentaban después de que se les administraba el 5-FU y hasta la fecha del próximo ciclo de quimioterapia. Las reacciones adversas reportadas por medio de los diarios fueron las que se reportaron con mayor detalle, ya que la descripción hecha por los pacientes permitía enriquecer el reporte enviado al CNFV. Después de identificadas las reacciones tanto las del expediente electrónico como las del diario del paciente, fueron adaptadas al termino MedDRA para facilitar el cálculo de la incidencia.

Los pacientes que recibieron el diario, lo utilizaron en la consulta con el oncólogo para que se completara la evaluación previa a la indicación del próximo ciclo de quimioterapia. Los pacientes informaron de manera verbal que cuando el médico analizaba el registro de los eventos adversos indicaba medidas farmacológicas para su manejo o bien les daban recomendaciones alternativas para aminorar los síntomas.

Con respecto a la incidencia de las reacciones adversas presentadas en los pacientes del INCan tratados con 5-FU, se observó que de acuerdo a la clasificación MEdDRA órgano-sistema (SOC) las reacciones adversas más frecuentes fueron las pertenecientes a los sistemas gastrointestinal y hematológico, lo cual es similar a lo reportado en otras poblaciones. En este estudio, las reacciones con mayor incidencia fueron náusea, fatiga, y neutropenia, seguidas de vómito y diarrea. Los factores de riesgo para presentar una reacción adversa asociada a 5-FU son la administración en bolo e infusión de manera conjunta y ser pacientes a los cuales se les administrara el 5-FU por primera vez.

Existe evidencia que muestra que la administración de 5-FU en bolo e infusión se asocia a una mayor cantidad de reacciones adversas, debido a que existe una exposición aguda a los metabolitos activos de 5-FU aunado a un largo periodo de exposición constante, lo que acentúa el daño sobre las células proliferantes (105, 106). Se ha descrito que las reacciones adversas que se presentan frecuentemente con la administración de 5-FU en bolo son la diarrea, el vómito y la mucositis, mientras que al administrarlo en infusión continúa es común observar el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (107).

Es relevante el hecho de que en este estudio, la segunda reacción adversa más frecuente fue la fatiga. El NCI define a la fatiga como “una sensación inusual, persistente y subjetiva de cansancio relacionada con el cáncer o el tratamiento del cáncer que interfiere con las actividades y el funcionamiento normal del paciente”. Si bien el origen de la fatiga es multifactorial existe evidencia de que la incidencia aumenta con la administración de la quimioterapia (108).

Se estima que el 75% de los pacientes que reciben quimioterapia presentarán fatiga durante el tratamiento, sin embargo, no todos los casos son diagnosticados (109). De acuerdo a los resultados obtenidos, al menos 3 de cada 10 pacientes a los que se les

administró 5-FU presentó fatiga, lo cual puede no reflejar la incidencia real, debido principalmente a la subnotificación de esta reacción adversa. La fatiga puede tener repercusiones sobre la calidad de vida del paciente, la autonomía, la adherencia terapéutica, que a su vez afectan directamente la supervivencia global. No se ha logrado dilucidar completamente el mecanismo por el cual se origina la fatiga secundaria a quimioterapia, pero modelos animales revelan que posteriormente a la administración del antineoplásico se aumentan los niveles de citocinas inflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$  (110). Debido a la incomprensión del mecanismo aún no se cuenta con un tratamiento estandarizado, sin embargo, entidades como la American Cancer Society recomienda la práctica de actividades físicas moderadas, ya que se ha observado que el ejercicio disminuye la sensación de cansancio y favorece la conciliación del sueño (111). En el INCan se cuenta con un grupo de expertos encargados de ofrecer alternativas conductuales que se enfocan en el manejo de diversas sintomatologías como la depresión, el estrés y la fatiga. Es recomendable que se haga difusión a esta área terapéutica para ofrecer al paciente con cáncer alternativas para el tratamiento de la fatiga.

La incidencia de neutropenia en pacientes del INCan, fue de 21.72 %, es decir, que al menos 2 de cada 10 pacientes tratados con 5-FU presentó neutropenia durante el tratamiento, lo que no pudo ser comparado con otras publicaciones, debido a que el objetivo principal de los estudios clínicos consultados fue determinar la efectividad del 5-FU, y sólo se documentaron las reacciones adversas hematológicas categorizadas como grado 3 y 4 (112, 113,114, 115,116), mientras que en el presente estudio se incluyeron todos los casos de neutropenia independientemente del grado clínico.

La edad y el género han sido considerados por otros autores como factores de riesgo para presentar neutropenia (117), lo que no concuerda con los resultados obtenidos, ya que para los pacientes incluidos en el estudio, el único factor de riesgo con significancia estadística fue el primer ciclo de tratamiento y como factor que disminuye el riesgo se identificó la administración de 5-FU en infusión intravenosa. La baja incidencia de neutropenia en pacientes que reciben 5-FU en infusión continua ha sido asociada principalmente con las concentraciones de los metabolitos activos, ya que debido a la cinética no lineal de 5-FU, al administrarse en bolo intravenoso, la eliminación es lenta favoreciendo el daño en las células hematopoyéticas, de manera

contraria cuando la administración es lenta, la eliminación es continua y rápida disminuyendo así el riesgo de presentar toxicidad hematológica (118).

La profilaxis y el tratamiento de la neutropenia son esenciales para evitar el aplazamiento de la administración de la quimioterapia. La principal herramienta farmacológica para tratar la neutropenia es el FECG, se ha demostrado que el FECG no reduce la incidencia de neutropenia, pero puede servir como tratamiento una vez que ya se ha presentado (119,120).

El vómito es una reacción adversa que se asocia con la mayoría de los medicamentos antineoplásicos, y que representa un riesgo elevado de complicarse ocasionando deshidratación, acidosis metabólica e incluso insuficiencia renal aguda, de acuerdo al potencial emetógeno del 5-FU se estima que menos del 30% de los pacientes presentarán vómito. En este estudio, la incidencia fue de 19.85%, que es similar a lo reportado por Fountzilias *et al.* (121).

El NCI reconoce como factores de riesgo para presentar vómito al género y la edad (menor de 50 años). El análisis de factores de riesgo reveló que las variables incluidas en el estudio no representaron un factor de riesgo con significancia estadística para la población tratada en el INCan.

En lo que respecta a la diarrea, la incidencia es semejante a lo reportado en otros estudios, cuyo intervalo de incidencia comprende entre el 10 y el 20% (122). Los factores de riesgo para presentarla fueron la edad y la administración de 5-FU en bolo e infusión continua concomitante. Diversos estudios demuestran que el paciente geriátrico es más propenso a presentar reacciones adversas debido a la disminución en la función hepática y renal, así como la capacidad de reparación celular (123). El mecanismo de generación de la diarrea se explica mediante el daño a las células del epitelio intestinal, lo que favorece el desequilibrio entre la reabsorción y la secreción intestinal, una vez que se ha presentado el daño celular intestinal se deben iniciar los procesos de reparación, lo cual ocurre en menor grado en el paciente geriátrico (124).

Por último, para el caso de la mucositis la incidencia fue de 11.98% que es menor a lo reportado en otros países como Francia, sin embargo, es similar a lo reportado en España donde se estima que al menos 1 de cada 10 pacientes presentara mucositis. Los estudios para determinar los factores de riesgo de mucositis en pacientes tratados con 5-FU muestran que el recuento bajo de neutrófilos hace al paciente más propenso

para desarrollar mucositis, sin embargo, los resultados de la evaluación de factores de riesgo, revelaron que el empleo del esquema CIS-FU aumenta la probabilidad hasta dos veces de que el paciente presente mucositis. Se ha documentado que el cisplatino puede favorecer la unión del FdUMP a la TS y que es aprovechado para favorecer los efectos antineoplásicos del 5-FU, pero con ello se aumenta también la probabilidad de producir mucositis de moderada a severa (125).

Cabe resaltar que contrario a lo esperado, el género y el empleo de dosis superiores a lo recomendado por la IPPA de Carebin® (800 mg/día) no representaron un factor de riesgo para ninguna reacción adversa.

El cálculo del tamaño de muestra se basó basado en la incidencia de cardiotoxicidad, sin embargo, un número muy reducido de pacientes contó con reporte de electrocardiograma en el expediente clínico y debido a la naturaleza del estudio (no intervención), no se pudo obtener los registros o solicitar la realización de ellos.

En lo relacionado a la comparación de la incidencia obtenida con la incidencia reportada en otras poblaciones, sólo se incluyeron dos referencias, ya que el objetivo de la realización de ambos estudios estuvo enfocado en la evaluación puntual del perfil de seguridad, por lo cual se incluyeron todas las reacciones adversas identificadas sin importar el grado clínico al que pertenecían, permitiendo así, su inclusión en el cálculo de la incidencia.

Al llevar a cabo la comparación con los resultados publicados por *Kadoyama et al.*, se observó que la incidencia de las reacciones adversas fue menor que en los pacientes del INCan, lo que pudo relacionarse con la metodología ejecutada. En el caso de la publicación de *Kadoyama et al.*, los reportes de reacciones adversas asociadas a 5-FU, fueron obtenidos de la base de datos de la FDA, los cuales se recopilan mediante el método de reporte espontáneo, cuya principal desventaja, es la subnotificación.

En lo que respecta a la comparación con la publicación de *Soveri et al.*, se observó que la incidencia fue mayor que la presentada por los pacientes del INCan. Los pacientes incluidos en el trabajo de *Soveri et al.*, fueron originarios de Francia. Existen estudios que refieren que entre el 70 y el 80% de los pacientes en Francia que presentan reacciones adversas graves asociadas a fluoropirimidinas, tienen

deficiencia de la enzima DPD, que es crucial para el metabolismo de 5-FU, lo cual resulta en el aumento tanto en el número de reacciones adversas como en la severidad de las mismas (126,127)

Uno de los objetivos del estudio fue comparar al algoritmo de Naranjo con los Criterios de causalidad de la OMS, los resultados mostraron que no hubo igualdad en el porcentaje de categorías probabilísticas obtenidas mediante la aplicación de ambos métodos, la única coincidencia observada fue en la categoría de improbable. Existieron grandes diferencias entre la causalidad de probable y posible. Las reacciones adversas evaluadas con el algoritmo de Naranjo arrojaron un 87.48% de reacciones posibles, mientras que las evaluadas con los Criterios de la OMS representaron el 78.68%, el primero fue aplicado mediante un software especializado que permitió la exclusión de factores subjetivos del investigador. Por otro lado, el empleo de los Criterios de Causalidad de la OMS permitió asignar la categoría probabilística probable a un número mayor de reacciones adversas, esto puede deberse a la falta de estandarización a la hora de determinar los criterios con los que cumple o no cumple el caso o al conocimiento de aspectos clínicos particulares del paciente, como la evolución de su enfermedad, las alergias y las reacciones adversas presentadas en otros periodos de tratamiento, así como a la experiencia clínica en el área oncológica (128). La Farmacovigilancia es una ciencia y los métodos empleados en ella deben cumplir estándares de calidad y reproducibilidad.

El algoritmo de Naranjo al basar su clasificación en la determinación de un puntaje numérico, disminuye la probabilidad de que el investigador pueda adicionar su interpretación del caso a los criterios establecidos en la escala (129).

Los criterios de causalidad son clasificados dentro de los métodos de introspección global y su aplicación requiere de conocimientos específicos en el área médica. Dentro de los criterios de la OMS se considera la información existente sobre la reacción adversa tanto fisiopatológicamente como farmacológicamente, esto hace necesario que un experto sea quien lleve a cabo el análisis (130).

Varios autores coinciden con la recomendación de utilizar el algoritmo de Naranjo, porque su empleo es fácil y práctico, además de que se ha observado mayor reproducibilidad de los resultados (131).

En relación a la comparación de la incidencia de las reacciones adversas asociadas a 5-FU y a Capecitabina, se observó que las asociadas a 5-FU tuvieron mayor incidencia. Sin embargo, el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar se presentó con mayor frecuencia en pacientes tratados con capecitabina, esta reacción adversa es en particular limitante ya que al afectar miembros del cuerpo necesarios para la movilidad y funcionalidad del paciente repercuten directamente en la calidad de vida y actividades del paciente (132). En el grado más evolucionado del síndrome, la reacción adversa puede causar serias complicaciones como infecciones bacterianas y fúngicas que hacen necesaria la hospitalización del paciente. Un mayor porcentaje de reacciones adversas asociadas a capecitabina fueron categorizadas como inclasificables, esto se debe principalmente a que los pacientes tratados con 5-FU regresaron más diarios que los pacientes tratados con capecitabina. Las reacciones adversas reportadas tanto en el diario como en el expediente clínico electrónico se caracterizaron por estar descritas de manera muy detallada y al contar con información más completa, su clasificación fue más sencilla.

## 8. CONCLUSIONES

- La incidencia de las reacciones adversas presentadas en los pacientes del INCan tratados con 5-FU es similar a lo reportado en otras referencias.
- La mayoría de las reacciones adversas asociadas a 5-FU fueron moderadas.
- El género y la dosis superior a 800mg/día no representan un factor de riesgo para los pacientes del INCan para presentar reacciones adversas asociadas al 5-FU.
- La administración de 5-FU en bolo intravenoso e infusión de manera concomitante y el ser paciente que recibe por primera vez un ciclo de quimioterapia con 5-FU representan un factor de riesgo para presentar al menos una RAM.
- El empleo de algoritmos facilita y estandariza la determinación de causalidad, eliminando criterios subjetivos presentes en la evaluación realizada con métodos de introspección global como la utilización de los Criterios de Causalidad de la OMS.
- El 5-FU se asocia a un mayor número de reacciones adversas de tipo gastrointestinal, mientras que la capecitabina se asocia a una mayor incidencia del síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

## **9. PERSPECTIVAS**

- Determinación de la evitabilidad de las reacciones adversas asociadas a 5-FU
- Elaboración de un plan de manejo de Riesgo
- Análisis costo-beneficio del empleo de 5-FU y capecitabina
- Implementación del estudio de cardiotoxicidad asociada a 5-FU incluyendo pruebas objetivas como electrocardiograma y pruebas de función cardíaca.

## 10.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Salud SSA.NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia. 2012.
2. Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 2004.
3. The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de la Seguridad de los Medicamentos Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 2001.
4. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Programas de Farmacovigilancia en América Latina. 2006.
5. Uppsala Monitoring Center. VigiBase, The WHO global ICSR database system: basic facts. pharmacovigilance WHO. *Drugs Information Journal*. 2008; 42: 409–419.
6. Secretaria de Salud SSA. Ley General de Salud. 2015
7. Secretaria de Salud SSA. Reglamento de Insumos para la Salud.2014.
8. Estrada-Hernández L., Morales-Enríquez ML. Pharmacovigilance in Mexico. A pressing need. *Medicina Interna de México* 2013; 29 (2): 200-203.
9. International Conference on Harmonization ICH. Pharmacovigilance Planning E2E. 2004.
10. World Health Organization WHO. Drug and Therapeutics Committees a Practical Guide.2003.
11. Kyonen M., Folatre I., Lagos X., Vargas S. Comparison of two methods to assess causality of adverse drug reactions. *Revista Médica de Chile* 2015; 143: 880-886.
12. World Health Organization WHO. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment Uppsala Monitoring Centre.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1981; 30(2):239-45.

14. Haddad T, Yee D. Basic Principles of Antineoplastic Therapies. Breast Surgical Techniques and Interdisciplinary Management 2010; 707-715
15. Fradkina P, Brockstein A, Loue JD, Sajatovic M. Chemotherapy. Encyclopedia of Aging and Public Health 2008; 1(1): 202-203
16. Offermanns S, Rosenthal W. Cancer, Molecular Mechanisms of Therapy. Encyclopedia of Molecular Pharmacology 2008: 1(1): 356-356.
17. Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI. Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad 2013. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107&s=est&c=2358>
- 18 International Agency for Research on Cancer IARC. GloboCan 2014. Disponible en: <http://www.iarc.fr/>.
19. Instituto Nacional de Geografía y Estadística INEGI. Estadísticas a propósito de día mundial contra el cáncer. 2014.
20. Secretaría de Salud SSA. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. 2011.
21. Instituto Nacional De Cancerología INCan. Informe de rendición de cuentas informe de rendición de cuentas de la APF 2006 – 2012. 2012.
22. Instituto Nacional De Cancerología INCan. Consumo de medicamentos 2013 del INCan. 2013.
23. American Cancer Society. Survival Rates for Colorectal Cancer by Stage 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>.
24. Longley D., Harkin D. 5-fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. Nature Review Cancer 2003; 3(5): 300-308.
25. Harris BE, Song R, Soong SJ, Diasio RB. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-

fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Research* 1990; 1; 50(1):197-201.

26. Bocci G1, Barbara C, Vannozzi F, et al. A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 80 (4):384-95.

27. Porta-Oltra B, Pérez-Ruixo JJ, Climente-Martí M, et al. Population pharmacokinetics of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2004; 10:155-167

28. Thomas DM, Zalberg JR. 5-fluorouracil: A pharmacological paradigm in the use of cytotoxics. *Clinical Experimental Pharmacology and Physiology* 1998; 25(11):887-895.

29. Grem JL. 5-Fluorouracil: Forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Investigational New Drugs* 2000; 18: 299-313.

30. Longley DB, Johnston PG. 5-Fluorouracil Molecular Mechanisms of Cell Death. Apoptosis, Cell Signaling and Human Diseases. *Molecular Mechanisms* 2007;1 (1): 263-278.

31. Jingfang J, Schmitz JC, Song B, Kudo K, Chu E. Regulation of p53 expression in Response to 5-Fluorouracil in human cancer RKO Cells. *Clinical Cancer Research* 2007;13(14): 4245-4251

32. Petak I, Tillman DM, Houghton JA. p53 dependence of fas Induction and acute apoptosis in response to 5-Fluorouracil-Leucovorin in human colon carcinoma cell Lines. *Clinical Cancer Research* 2000. 6:4432-4441.

33. FDA Food and Drug Administration Center for Drug Information and Research. Draft Printed Labeling Application number 40334.

34. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. United Kingdom. 5-fluorouracil. 2015.

35. European Medicines Agency. Fluorouracil. 2009

36. AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto Fluorouracilo. 2011

37. Universidad Nacional Autónoma de México UNAM. PLM Fluorouracil México. 2014.
38. Laboratorios Pisa S.A. Vadémecum PiSA Farmacéutica. México. 2013
39. Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer Nivel de atención. 2009.
40. Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Páncreas en el Adulto. 2009.
41. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer. 2015.
42. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer. 2015.
43. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer. 2015.
44. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal and Esophagogastric Cancer. 2015.
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of head and neck cancer. A National Clinical Guideline. 2006.
46. García Fernández V, et al. Fatal drug-drug interaction between 5-fluorouracil and brivudine. *Farmacia Hospitalaria* 2013; 37: 72-3.
47. Keizer HJ, Bruijn EA, Tjaden UR, De Clercq E. Inhibition of fluorouracil catabolism in cancer patients by the antiviral agent (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 1994; 120:545-549.
48. Chlebowski RT, Gota CH, Chan KK, Weiner JM, Block JB, Bateman JR. Clinical and pharmacokinetic effects of combined warfarin and 5-fluorouracil in advanced colon cancer. *Cancer Research* 1982; 42(11):4827-30.
49. Kuruvilla SM, Mukherjee SD. Phenytoin toxicity in a patient receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Current Oncology*. 2011; 18(6): 264–265.

50. Ardalan B, Luis I, Jaime M, Franceschi D. fluorouracil biomodulation in the colon cancer. *Cancer Investigation* 1998; 16 (4): 237-51.
51. Sotos GA, Grogan L, Allegra CJ. Preclinical and clinical aspects of biomodulation of 5-fluorouracil. *Cancer Treatment Reviews* 1994;20 (1):11-49.
52. Brian AB, Nghia H. Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer Metastasis Review* 2013; 32:723–761.
53. Ciaparrone M, Quirino M, Schinzari G, Zannoni G, Corsi DC, Vecchio FM, Cassano A, La Torre G, Barone C. Predictive role of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Oncology* 2006; 70(5):366-77.
54. Edler D, Glimelius B, Hallström M, et al. Thymidylate synthase expression in colorectal cancer: A prognostic and predictive marker of benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(7):1721-8.
55. Jennings B, Yoon K, et al. Evaluating predictive pharmacogenetic signatures of adverse events in colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. *Plos One*. 2013; 8 (10): 1-9.
56. Morel A, Boisdron-Celle M, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Molecular Cancer Therapeutics* 2006; 5:2895.
57. Van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *European Journal of Cancer* 2004; 40(7):939-50.
58. Berlofa VM, Madeira de Souza C ,Pimentel R. 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.
59. Soveri LM, Hermunen K, de Gramont A, et al. Association of adverse events and survival in colorectal cancer patients treated with adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin: Is efficacy an impact of toxicity?. *European Journal of Cancer* 2014; 50(17):2966-74.

60. Prasad A, Pratim DP, Bhattacharya J, et al. Pattern of adverse drug reactions due to cancer chemotherapy in a tertiary care teaching hospital in eastern India. *Journal of Pharmacovigilance* 2013; 1(1):1-4.
61. Kadoyama K., Miki I., et al. 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: 33-39.
62. Comisión Nacional para la Protección de Riesgos Sanitarios COFEPRIS. Consultas de ensayos clínicos registrados 2015.
63. U.S. National Institutes of Health. Clinical Trials.gov. Studies for fluorouracil. Mexico.
- 64 The Uppsala Monitoring Centre UMC. Vigiacces. Fluorouracil. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org>.
65. Pirzada NA, Ali II, Dafer RM. Fluorouracil-induced neurotoxicity. *Annales of Pharmacotherapy* 2000; 34(1):35-8.
66. Meyer C, Calis K, et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997 17(4): 729-36.
67. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Antiemesis Guidelines.2011.
68. Rubio JG, Sánchez AP. Antiemetic agents and chemotherapy: historical evolution and comparative study of serotonin antagonists. Current recomendations. *Farmacia Hospitalaria* 2000; 24 (4): 187-214.
69. Mohammad AS, Ebadi A, Talaeizadeh A, et al. Alternative methods to treat nausea and vomiting from cancer. *Chemotherapy* 2015; 1(1): 1-6.
70. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2009.
71. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A comprehensive review. *Annals of Oncology* 2015; 26 (6): 1081-1090.

72. James JN. Reviewing current and emerging antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis. *Hospital Practice* 2015; 43(4): 226-234.
73. Gibson RJ, Stringer AM. Chemotherapy-induced diarrhoea. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2009; 3(1):31-5.
74. Keefe DM, Brealey J, Goland GJ, Cummins AG. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut* 2000; 47: 632–637.
75. Siber GR, Mayer RJ, Levin MJ. Increased gastrointestinal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. *Cancer Research* 1980; 40: 3430–3436
76. Andreyev J, Ross P, Donnellan C. Guidance on the management of diarrhea during cancer chemotherapy. *The Lancet Oncology* 2014; 15(10):447–460
77. Maroun JA, Anthony LB, Blais MD. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: A consensus statement by the canadian working group on chemotherapy-induced diarrhea. *Current Oncology* 2007; 14 (1): 13-20.
78. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 2918–2926.
79. Gebbia V, Carreca I, Testa A, et al. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs* 1993; 4: 443–445.
80. Barel C, Lombard-Bohas C, Bui-Xuan B. Neutropenia due to 5-fluorouracil. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2001; 15: 24.
81. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *Journal of Medical Economics* 2013; 16(6):720-35.
82. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106 (10): 2258-66.

83. American Society of Clinical Oncology ASCO. Recommendations for the use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-based on clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12(11):2471-508.
84. Rajesh VL, Sonis ST, et al. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dental Clinics of North America* 2008; 52(1):61-77.
85. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology* 1981; 7: 1019-1025.
86. Sonis ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998; 34 (1):39–43.
87. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *Journal of Supportive Oncology* 2004 2(6):3-8.
88. Nobile MT, Rosso R, Sertoli MR, et al. Randomised comparison of weekly bolus 5-fluorouracil with or without leucovorin in metastatic colorectal carcinoma. *European Journal of Cancer* 1992:1823–1827
89. Rosso R, Mazzei T, Sobrero A, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil and the natural I isomer of folinic acid in the treatment of advanced colorectal carcinoma. *European Journal of Cancer* 1994; 30: 338–343
90. Osaki T, Ueta E, Yoneda K, et al. Prophylaxis of oral mucositis associated with chemotherapy for oral carcinoma by Azelastine hydrochloride (Azelastine) with other antioxidants. *Head and Neck* 1994; 16: 331–339.
91. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H. et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncology* 1998; 34(6):484–490.
92. Rajesh VL, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America* 2008; 52 (1):61-77.
93. Cascinu S, Fedeli A, et al. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 1994; 30(4): 234-236.

94. Polk A, Vistisen K, et al. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014; 15 (47): 2-11.
95. Alter P, Herzum M, et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovascular y Hematological Agents in Medicinal Chemistry* 2006; 4(1); 1-5.
96. Polk A, Vaage-Nilsen M, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 974–984.
97. Saif W., Manasi M., et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: Revisited. *Expert Opinion on Drug Safety* 2009; 8(2): 191-202.
98. Jensen S., Sorensen J., et al., Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2006; 58: 487-493.
99. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP, Investigación Clínica V. Tamaño de muestra. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social Seguro Social* 2011. 49(5):517-22.
100. Jensen S, Philip Hasbak, Jann Mortensen, and Jens Benn Sørensen, Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle, *Journal of Clinical Oncology* 2010 ; 28(36):5280-6.
101. Secretaria de Salud SSA. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. 2014.
102. Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley Federal para la Protección de los Datos en Posesión de los Particulares. 2010.
103. Hoffa PM, Cassidy J. The evolution of fluoropyrimidine therapy: From intravenous to oral. *The Oncologist* 2001; 6(4):3-11
104. Anderson C, Krska J, Murphy E, Avery A .The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: a patient perspective. *Britanic Journal of Clinical Pharmacology* 2011; 72(5):806-22

105. De Forni M, Malet-Martino MC, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: A prospective clinical study. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10(11):1795-801.
106. Lukaschek J, Nufer M, et al. Cardiotoxicity and neurotoxicity of high-dose continuous fluorouracil as a result of degradation compounds in the drug vial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22 (24) 5022-5025
107. Cancer Network. Experts debate bolus vs continuous infusion 5-FU 2003. Disponible en: <http://www.cancernetwork.com/articles/experts-debate-bolus-vs-continuous-infusion-5-fu>
108. Jean-Pierre P, Figueroa-Moseley CD, et al. Assessment of cancer-related fatigue: Implications for clinical diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2007;12 (1):11–2
109. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer related fatigue. *The Oncologist* 2007; 12 (1):22-34.
110. Jager A, Sleijfer S, et al. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator?. *European Journal of Cancer* 2008; 44 (2): 175–181.
111. Mock V, Frangakis C, Davidson NE, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2005; 14 (6): 464–477.
112. Falcone A, Allegrini G, Lencioni M. Protracted continuous infusion of 5-fluorouracil and low-dose leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer resistant to 5-fluorouracil bolus-based chemotherapy: A phase II study. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1999; 44 (2):159-163
113. Aranda E, Cervantes A, Carrato A, et al. Outpatient weekly high-dose continuous-infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II trial. Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Annals of Oncology* 1996; 7(6):581-5.

114. Kyeong KM, Park YS, Heo DS, Suh C. et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin c versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric. *Cancer* 1993; 71(12):3813-8.
115. Grem J, Jordan E, Robson ME, et al. Phase II study of fluorouracil, leucovorin, and interferon alfa-2a in metastatic colorectal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11 (9): 1737-1745
116. Nishina T, Boku N, Gotoh M, et al. Randomized phase II study of second-line chemotherapy with the best available 5-fluorouracil regimen versus weekly administration of paclitaxel in far advanced gastric cancer with severe peritoneal metastases refractory to 5-fluorouracil-containing regimens. *Gastric Cancer* 2015:1-9
117. Zalberg J, Kerr D, Seymour L, et al. Haematological and non-haematological toxicity after 5-Fluorouracil and Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. *European Journal of Cancer* 1998; 43(12):1871-1875.
118. Piedbois P, Rougier P, Buyse M, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16(1):301-8.
119. Advani SH, Achrekar S, Thomas D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2010; 31(3): 79–82.
120. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Update of Recommendations for the use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (20): 3558-3585
121. Fountzilias G, Tolis C, Kalogera-Fountzila A. Paclitaxel, cisplatin, leucovorin, and continuous infusion fluorouracil followed by concomitant chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Medical Oncology* 2005; 22(3): 269-279

122. Casinu S, Barni S, Labianca R, et al. Evaluation of factors influencing 5-Fluorouracil induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 1997; 5:314-317
123. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *Journal of Supportive Oncology* 2003 ; 1(2):18-24.
124. Choi M, Jiang PQ, Heilbrun LK, et al. Retrospective review of cancer patients  $\geq$  80 years old treated with chemotherapy at a comprehensive cancer center. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 67(3): 268–272.
125. Vokes EE, Schilsky RL, Weichselbaum RR, et al. Induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and high-dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer: a clinical and pharmacologic analysis. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8(2):241-7.
126. Ciccolini J. Déterminants moléculaires et génétiques d'efficacité et de toxicité du 5-fluoro-uracil. *Oncologie* 2014 ;16: 91-95.
127. Etienne MC, Milano G, Renée N, Lagrange JL, Dassonville O, Thyss A, Schneider M, François E. Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *Bulletin du Cancer* 1995 ;82(9):705-10.
128. Théophile H, Arimone Y, Miremont-Salamé G, et al . Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre. *Drug Safety* 2010; 33(11):1045-54
129. Agbabiaka TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Safety* 2008; 31:21–37
130. Arimone Y, Begaud B, Miremont-Salame G, et al. Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2005; 61:169–73
131. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Causality assessment of spontaneously reported adverse drug events: Comparison of WHO-UMC criteria and Naranjo probability scale. *The International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2007; 19:223–7.

132. Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C, et al. Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. *European Journal of Cancer* 1997; 33(6):967-9.

ANEXO 1 Oficio de aprobación del Comité de Ética del INCAN



Instituto Nacional de Cancerología



0m. Av. San Fernando 2, Puerta 1  
Col. Barrio del Niño Jesús,  
Tlalpan, D.F. C.P. 14090

Comité de Ética en Investigación  
Gestión 2013-2016  
Registrado ante COFEPRIS L2 CEI 06-014-11  
Registrado ante COMBIOETICA09CE01620130424  
Office For Human Research Protections (OHRP)  
TOR00008100  
DEB00007348  
PWA00019235

"2015 Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Ref. INCAN/ Of. CEI 212/15  
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, reviso la documentación relacionada al estudio titulado: "Estudio de farmacovigilancia de no intervención, observacional y prospectivo, de la solución inyectable de 5-fluorouracilo carebin®, 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**

MGCH/NCS\*ser

20162

ANEXO 2 Oficio de aprobación del Centro Nacional de Farmacovigilancia



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"  
**OFICIO No. CEMAR/CNFV/DEFFV/OR/02/153300EL710005/2015**  
México, D.F. a 13 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 **153300EL710005** del 02 de marzo 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 LA SOLUCIÓN INYECTABLE DE 5-FLUOROURACILO (CAREBIN®), 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/00330/2015**

Dónde:

**EFV**, se refiere a un estudio de Farmacovigilancia de No Intervención Observacional **00330**, 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/00330/#/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 CARMEN BECERRIL MARTINEZ**

**MCBM/ALBG**  
**N°INTERNO:5298 No. CIS: 153300EL710005**

Oklahoma No. 14, Colonia Nápoles, Del. Benito Juárez, México D.F., C.P. 03810  
Tel. 5080-5200 Ext. (1404) y 01 800 033 50 50 www.cofepris.gob.mx

1

## 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 a usted 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, 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.**

### Las transferencias de datos personales

Le informamos que sus datos personales (NO INCLUIDO EL NOMBRE) 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 del INCAN ya sea en las instalaciones del mismo dentro del INCAN o al correo [fv.incan@gmail.com](mailto:fv.incan@gmail.com).

**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 del INCAN ya sea en las instalaciones del mismo dentro del INCAN o al correo [fv.incan@gmail.com](mailto:fv.incan@gmail.com).

**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.

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 un comunicado desplegado en lugares públicos para pacientes dentro del INCAN.**

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

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

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

## ANEXO 4 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



## DIARIO DEL PACIENTE

NOMBRE:

DIARIO NO.:



### 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.

Recuerde regresar este diario en su próxima cita



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?	
				Si	No	Si	No		Si	No		Si	No	Si	No

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

Número de aplicación	Fecha	¿Después de tomar su medicamento presentó molestia?		Número de aplicación	Fecha	¿Después de tomar su medicamento presentó molestia?	
		Si	No			Si	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			

ANEXO 5 Algoritmo de Naranjo

ALGORITMO DE NARANJO Y Cols.

	SI	NO	NO SE SABE	PUNTOS
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0	
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0	
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0	
¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0	
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0	
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0	
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	

ANEXO 6 Criterios de causalidad de la OMS

CRITERIOS DE CAUSALIDAD DE LA OMS.

<b>CAUSALIDAD</b>	<b>CRITERIOS</b>
<b>CIERTA</b>	Evento adverso o anomalía de prueba de laboratorio, con relación temporal plausible al consumo del medicamento <ul style="list-style-type: none"> <li>• No puede ser explicado por la enfermedad u otros medicamentos.</li> <li>• Respuesta a la retirada plausible (farmacológicamente, patológicamente)</li> <li>• Acontecimiento definitivo farmacológicamente o fenomenológicamente (es decir un desorden médico objetivo y específico o un fenómeno farmacológico reconocido)</li> <li>• Retiro satisfactorio, si es necesario.</li> </ul>
<b>PROBABLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso o anomalía de prueba de laboratorio con relación temporal razonable al consumo del medicamento.</li> <li>• Con poca probabilidad atribuirse a enfermedad u otros medicamentos</li> <li>• Respuesta a la retirada clínicamente razonable</li> <li>• Retiro no requerido</li> </ul>
<b>POSIBLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso o anomalía de prueba de laboratorio con relación temporal razonable al consumo del medicamento.</li> <li>• También podría ser explicado por la enfermedad u otros medicamentos</li> <li>• Falta información sobre el retiro del medicamento o la información disponible es confusa</li> </ul>
<b>IMPROBABLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso o anomalía de prueba de laboratorio, con fecha de la ingesta que hace que relación sea improbable (pero no imposible)</li> <li>• La enfermedad u otros medicamentos proporcionan explicaciones plausibles</li> </ul>
<b>CONDICIONAL/INCLASIFICABLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento adverso o anomalía de prueba de laboratorio</li> <li>• es necesario tener más datos para la evaluación apropiada</li> <li>• Datos adicionales bajo examen o vigilancia exhaustiva</li> </ul>
<b>NO EVALUABLE/INCLASIFICABLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informe que sugiere una reacción adversa</li> <li>• No se puede evaluar porque la información es insuficiente o contradictoria</li> <li>• Los datos no se pueden complementar o verificarse</li> </ul>

ANEXO 7: 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



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

3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:	
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span>____/____/____</span> <span>____/____/____</span> <span>____/____/____</span> </div>
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)	
CONSECUENCIAS DEL EVENTO	
<input type="checkbox"/> REQUERIDO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/> FUERTE DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA
<input type="checkbox"/> REQUERIDO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/> FUERTE EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO
<input type="checkbox"/> NO REQUERIDO	<input type="checkbox"/> FUERTE- NO RELACIONADO EL MEDICAMENTO
<input type="checkbox"/> NO SE SABE	

4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO:		
NOMBRE COMERCIAL	DENOMINACIÓN GENÉRICA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE COTM	FECHA DE CADUCIDAD	CODIG
NO. DE ADMINISTRACIÓN	FECHA DE LA ADMINISTRACIÓN	TIPO DE PRESCRIPCIÓN
	INICIO	TÉRMINO
	DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN O SE SUSPENDIÓ EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE DISMINUYÓ LA DOSE?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE CAMBIÓ LA DOSE?	¿CUÁNTO? _____	
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	¿CÓMO? _____	
¿REPARÓ LA REACCIÓN O REINICIAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERMISÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE:					
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHA		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
			INICIO	TÉRMINO	
			DÍA MES AÑO	DÍA MES AÑO	

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

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 estupefacto? ( a )

 SÍ  NO

¿Informó esta reacción el laboratorio productor? ( b )

 SÍ  NO**ORIGEN Y TIPO DEL INFORME****LABORATORIO PRODUCTOR**

TIPO DE INFORME:

 INICIAL SEGUIMIENTO ESTUDIO

ORIGEN:

PROFESIONAL DE LA SALUD PACIENTE ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA HOSPITAL **PROFESIONAL**

TIPO DE INFORME:

 INICIAL SEGUIMIENTO

ORIGEN:

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 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2363, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

## Firmas del jurado aprobando la tesis

---

Dra. Liliana Favari Perozzi

---

Dra. Mireya López Gamboa

---

Dra. María del Carmen García  
García

---

Dr. Jorge Alberto Sánchez  
Rodríguez

---

Dr. Gilberto Castañeda  
Hernández