



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

Departamento Sistemas Biológicos

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de servicio social

***Detección de reacciones adversas por Gefitinib en pacientes del
INCan***

Proyecto genérico

**Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del
químico farmacéutico biológico**

Lugar de realización de servicio social

Instituto Nacional de Cancerología (INCan)

Nombre del alumno: Edgar Francisco Flores De La Cruz

Matrícula: 2132030232

ASESORES:

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez. No. Eco. 17902

Dra. Mireya López Gamboa, Cédula profesional 7243226

Fecha de inicio: 1 de septiembre de 2018

Fecha de término: 1 de febrero de 2019

Julio 2019

Índice

1. Marco teórico.....	1
1.1 El cáncer	1
1.1.2 Índices de casos nuevos, mortalidad y morbilidad del cáncer en México y a nivel mundial	1
1.1.3 Tratamientos y terapias	2
1.2 Cáncer de pulmón	4
1.2.2 Índices de casos nuevos, mortalidad y morbilidad del cáncer de pulmón en México y en el Mundo.....	5
1.2.3 Tipos de cáncer de pulmón	5
1.2.3.1 Cáncer de pulmón microcítico	5
1.2.3.2 Cáncer de pulmón no microcítico	6
1.2.4 Factores de riesgo que involucran el desarrollo del cáncer de pulmón	8
1.2.4.1 Genes relacionados con desarrollo del cáncer de pulmón	8
1.2.5 Signos y síntomas del cáncer de pulmón	10
1.2.6 Diagnostico.....	10
1.2.7 Determinación del estadio del cáncer de pulmón.....	12
1.2.7.1 Determinación del estadio del cáncer de pulmón microcítico.....	13
1.2.7.2 Determinación del estadio del cáncer de pulmón no microcítico.....	13
1.2.8 Tratamiento	13
1.2.8.1 Tratamientos por modalidades terapéuticas.....	14
1.2.8.1.1 Tratamiento para el cáncer de pulmón de células microcíticas	15
1.2.8.1.2 Tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas	15
1.2.9 El Gefitinib como tratamiento para el Cáncer de pulmón de células no microcíticas.	16
1.2.9.1 Propiedades fisico-químicas del Gefitinib	19
1.2.9.2 Posología y farmacocinética del Gefitinib.....	19
1.2.9.3 Reacciones adversas provocados durante el tratamiento por Gefitinib.....	22
1.3 Farmacovigilancia.....	23
2. Hipótesis.....	27
3. Justificación.....	27
4. Objetivos	28

4.1 Objetivo general	28
4.2 Objetivos específicos.....	28
5. Metodología.....	28
5.1 Calendario de actividades de agosto de 2018 a febrero de 2019	29
6. Resultados	30
6.1 Reacciones adversas provocadas por Gefitinib en pacientes del servicio de neumología del INCan.....	30
6.2 Determinación de la calidad, gravedad, severidad y clasificación de las reacciones adversas en probable, posible y segura.....	31
7. Discusión.....	33
8. Conclusión.....	36
Referencias	37
Glosario	46
ANEXOS	56

1. Marco teórico

1.1 El cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizado por el crecimiento incontrolado y la diseminación de células anormales con capacidad de invadir y destruir otros tejidos que pueden originarse de cualquier tipo de célula en cualquier parte del cuerpo (Puente, *et al.*, 2017).

La existencia del cáncer se conoce desde la antigüedad, se menciona en el papiro descubierto por Ebers (1 500 a.C.) e Hipócrates (460-375 a.C.) lo denominó *karkinoma* o *karkinos* (cangrejo). Fue en 1914 cuando Boveri enuncia el principio básico de la carcinogénesis al reconocer que el defecto fundamental que conduce al desarrollo del cáncer reside en el material genético de la célula (Firvida, *et al.*, 2009).

Durante la segunda mitad del siglo XX, el cáncer emergió como un nuevo perfil epidemiológico dentro de las enfermedades crónicas y degenerativas. Actualmente el cáncer afecta a millones personas en el mundo, siendo la segunda causa de muerte a nivel mundial (Linnet, 2002).

En México durante la década de 1960 el cáncer se ubicó entre las diez principales causas de muerte a nivel nacional, siendo en las décadas de 1960 y 1970 el sexto motivo de mortalidad. En 1980 el cáncer ascendió al quinto puesto y en el año de 1990 ocupó la segunda posición hasta el año 2004 (Reynoso, 2017).

Actualmente el cáncer es la tercera causa de muertes en México, por lo que 14 de cada 100 fallecimientos es a causa de cáncer. Los tipos de cáncer más frecuentes en nuestro país son el cáncer de mama con 20 mil casos, de próstata y cervicouterino con 14 mil casos, y más de 8 mil casos son por cáncer de colon, estómago, leucemia y pulmón (Secretaría de Salud, 2017)

1.1.2 Índices de casos nuevos, mortalidad y morbilidad del cáncer a nivel mundial y en México

El cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel mundial, tan solo durante el año 2018 se registraron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos. Mientras tanto la mortalidad a causa de esta enfermedad fue de 9,6 millones de personas y se calcula que la morbilidad es de 43.8 millones personas que padecen de cáncer en el mundo (Sinc la ciencia es noticia, 2018).

En México durante el año 2018, el número de casos nuevos por cáncer fue de 190 667, de los cuales 85 616 fueron hombres y 105 051 mujeres, por otra parte la mortalidad por cáncer en hombres fue de 40 509 y en mujeres de 42 967 durante el mismo año con un total de 83 476 de muertes. Con respecto a la morbilidad en México aproximadamente 471 497 personas padecen de cáncer, siendo 192 706 casos en hombres y 278 791 casos en mujeres (Organización Mundial de la Salud, 2019).

1.1.3 Tratamientos y terapias

La biopsia es un procedimiento de diagnóstico que se utiliza para la detección del cáncer. Consiste en realizar la extracción de un trozo de tejido o de líquido orgánico de manera total o parcial de alguna parte del cuerpo para después realizar un estudio histopatológico macroscópico y microscópico que permite establecer un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos de cáncer (López, *et al.*, 2014).

Existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer como la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia, la terapia hormonal, la terapia dirigida, los trasplantes de células madre y la medicina de precisión. Estos tratamientos se aplican dependiendo del tipo de cáncer y del estadio en que se encuentre la enfermedad. Algunas personas reciben un solo tipo de tratamiento, sin

embargo en la mayoría de los casos se recibe un tratamiento multimodal (Instituto Nacional de Cancerología, 2017). La cirugía es un tipo de tratamiento que se utiliza para extirpar o reducir el cáncer en algún órgano del cuerpo. Uno de los problemas que causa este tratamiento es dolor e inclusive infecciones (González, *et al.*, 2014).

La radioterapia actúa en la parte del organismo donde se aplique usando radiaciones ionizantes de alta energía, para destruir células cancerígenas y reducir el tamaño de los tumores. La radiación es utilizada después de una biopsia o una extirpación quirúrgica de un tumor para destruir algunas células tumorales que no fueron eliminadas después de la cirugía. Este tipo de tratamiento también es utilizado para tratar tumores inoperables y tumores que se han propagado en forma de metástasis. Los efectos secundarios que causa la radioterapia son náuseas y vómitos; estreñimiento; diarrea; fatiga y afecciones en la piel (American Brain Tumor Association, 2018).

La Quimioterapia es un tipo de tratamiento en donde se usan fármacos para destruir células cancerosas por vía intravenosa o vía oral. Este tipo de terapia produce efectos secundarios como supresión de médula ósea (disminución del recuento de leucocitos, eritrocitos y plaquetas), lo que conlleva a efectos adversos hematológicos e infección; alopecia; pérdida de peso y del apetito; estomatitis y esofagitis; náuseas y vómitos; estreñimiento; cambios en el gusto; diarrea; fatiga; problemas cardiacos; afecciones en la piel; cambios en el sistema nervioso central; daños a pulmones, hígado riñones y tejido reproductor (Roche, 2017).

La Inmunoterapia se basa en el concepto de que las células inmunitarias o los anticuerpos que reconocen y destruyen las células del cáncer se pueden producir en el laboratorio y luego administrar a los pacientes para tratar el cáncer. La inmunoterapia se usa en el tratamiento del cáncer, suele administrarse en combinación con quimioterapia u otros tratamientos multimodales para el cáncer. Por lo general, la inmunoterapia causa menos efectos secundarios a corto plazo que la quimioterapia (Leukemia & lymphoma society, 2015).

La Terapia hormonal consiste en utilizar fármacos que interfieren en la producción o actividad hormonal del organismo, que a su vez ayudan al crecimiento y

propagación del cáncer. El propósito de este tipo de terapia es inhibir o reducir los niveles hormonales del cuerpo para detener o hacer más lento el crecimiento del cáncer (De Romedi, 2018).

La terapia dirigida es la administración de medicamentos que interfieren con la función de las moléculas anormales de las células de tumores cancerosos que regulan el crecimiento. Cuando las moléculas tienen ciertas mutaciones genéticas, provocan el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas. El objetivo de este tipo de terapia es utilizar fármacos de manera sistémica para detener el crecimiento de las células del cáncer sin dañar el tejido sano (Melanoma, 2017).

El trasplante de células madre restaura las células madre en la sangre que se destruyeron con dosis altas de quimioterapia o de radioterapia. El trasplante de células madre también se conoce como quimioterapia de dosis alta con trasplante de células madre o trasplante de médula ósea (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, 2015).

La medicina de precisión ayuda a los médicos a seleccionar tratamientos que tienen más probabilidad de ayudar a los pacientes basándose en el tratamiento genético de sus enfermedades (Navarro, 2017)

1.2 Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón se forma a partir del crecimiento y multiplicación anormal de células pulmonares y bronquiales, generándose desde pequeños a grandes tumores (Instituto Oncológico, 2015).

En el año de 1878 el cáncer de pulmón presentaba solo el 1% de todos los cánceres, sin embargo entre el 1914 y 1927 tuvo un incremento del 10-14%. Actualmente el cáncer de pulmón es la primera causa de muertes por cáncer a nivel mundial (Undurraga, 2012).

1.2.2 Índices de casos nuevos, mortalidad y morbilidad del cáncer de pulmón en México y en el Mundo

En el año 2018 la Organización Mundial de la Salud (2019) publicó que hubo aproximadamente 2.09 millones de casos nuevos por cáncer pulmonar, de los cuales 1.36 millones de casos fue hombres y 725 352 casos en mujeres. El número de mortalidad fue de 1,76 millones de casos a nivel mundial, ubicándose como la principal causa de muerte a nivel mundial, siendo 1.18 millones de casos en hombres y 576 060 casos en mujeres. Mientras tanto, la morbilidad fue de 2.12 millones de casos en todo el mundo. Tan solo en México, durante el año 2018 el cáncer de pulmón fue la cuarta causa de muertes con 6 733 casos, la sexta en número de casos nuevos con 7 811 y una morbilidad de 7 328 casos.

1.2.3 Tipos de cáncer de pulmón

Existen diferentes tipos de cáncer de pulmón que son clasificados con respecto a su histología (ver anexo 1). Sin embargo hay dos tipos principales de cáncer de pulmón: el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de pulmón no microcítico (Arnedillo, *et al.*, 2017).

1.2.3.1 Cáncer de pulmón microcítico

El cáncer de pulmón microcítico conocido comúnmente como cáncer de pulmón de células pequeñas, se caracterizan por aparecer en las vías aéreas de mayor calibre como los bronquios primarios y secundarios. Es un tumor neuroendocrino que representa aproximadamente el 20% de los tumores pulmonares que se diagnostican. Se caracteriza por ser muy raro, estar muy relacionado con el consumo de tabaco, ser muy agresivo, crecer y extenderse rápidamente a otras partes del cuerpo (Lampaki, *et al.*, 2016).

El cáncer de pulmón microcítico se subclasifica dependiendo del lugar en donde se desarrolla el cáncer y del tipo de célula que lo desarrolla. Los tipos más comunes del cáncer de pulmón microcítico son: el carcinoma de células pequeñas, el cáncer de células intermedias y el carcinoma de células pequeñas mixto o combinado (Martínez, 2008).

1.2.3.2 Cáncer de pulmón no microcítico

El cáncer de pulmón no microcítico es conocido también como cáncer de pulmón de células no pequeñas, constituye del 80% al 85% de los cánceres de pulmón diagnosticados anualmente, por lo que solo el 25% son localizados a tiempo y 35% están localmente avanzados. Se caracteriza por crecer y diseminarse de manera lenta (Acosta, *et al.*, 2016).

Existen tres subtipos de este tipo cáncer: **a)** el adenocarcinoma, **b)** cáncer de células escamosas, y **c)** cáncer de células grandes

a) Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de pulmón representa el 40% de todos los cánceres de pulmón por lo que se presenta en personas no fumadoras o fumadores pasivos. Se caracteriza por crecer lentamente desarrollándose en las células glandulares de los pulmones, bronquiolos y a lo largo de los bordes externos de los pulmones (Lungevity, 2018).

El adenocarcinoma se subclasifica con respecto a su histología (ver anexo 2) y de que tanto se ha diseminado este tipo de cáncer en los pulmones y en otros órganos. El adenocarcinoma se clasifica en: a) lesiones preinvasivas en las que encontramos al adenocarcinoma in situ, hiperplasia de células atípicas, no mucinoso, mucinoso y mixto mucinoso / no mucinoso; b) el mínimamente invasivo en el que se encuentra el adenocarcinoma no mucinoso, mucinoso y mixto mucinoso / no mucinoso; y c) adenocarcinoma invasivo como el adenocarcinoma papilar, micropapilar, lepidico, acilar y sólido (Matilla, 2016).

b) Cáncer de células escamosas

El cáncer de células escamosas, también conocido como cáncer epidermoide, se desarrolla en los bronquios principales y lobulares, donde la irritación por el humo del tabaco es mayor y su crecimiento es más lento que el adenocarcinoma. Este tipo de cáncer representa del 25% al 30% de todos los cánceres de pulmón presentándose mayormente en fumadores activos o personas con antecedentes de tabaquismo (Eldridge, 2018).

El cáncer de pulmón de células escamosas tiene una subclasificación con respecto a la histología de donde se desarrolla y propaga el cáncer. Los tipos más comunes del cáncer de pulmón de células escamosas son carcinoma de células claras, carcinomas de células basales, carcinoma papilar y carcinoma de células pequeñas (García, 2017).

c) Cáncer de células grandes

El cáncer de células grandes es el menos frecuente de todos los cánceres de pulmón, por lo que solo represente el 15 % de todos los tipos de cáncer de pulmón. Se trata de una neoplasia epitelial maligna que no cumple los criterios de adenocarcinoma, de un carcinoma epidermoides o de un carcinoma de célula pequeña. Histológicamente se caracteriza por grandes células poligonales, con un núcleo vesiculoso y un gran nucléolo. El cáncer de células grandes suele aparecer en la periferia de los pulmones de personas fumadoras y se disemina por metástasis sin dar síntomas pulmonares, por este motivo, cuando se hace el diagnóstico las posibilidades terapéuticas son mínimas. A diferencia de otros subtipos de cáncer de pulmón de células no microcíticas, este tipo de carcinoma es más agresivo, crece y se propaga más rápido que otros tipos de cáncer de pulmón no microcítico (Serra, *et al.*, 2017).

El cáncer de pulmón de células grandes tiene una subclasificación con respecto a la histología de donde se desarrolla y se propaga el cáncer. Los tipos más comunes de cáncer de pulmón de células grandes son el cáncer neuroendocrino de células grandes, el carcinoma basaloide, el carcinoma semejante al linfopitelioma , el

carcinoma de células grandes con fenotipo rabnoideo, el carcinoma de células claras y el carcinoma de células escamosas (Peterson, 2011).

1.2.4 Factores de riesgo que involucran el desarrollo del cáncer de pulmón

Son muchos de los factores que ocasionan el cáncer de pulmonar, el tabaco es el principal riesgo de este tipo de cáncer en personas fumadoras sin embargo esta enfermedad también puede presentarse en fumadores pasivos (Salud del barrio, 2018).

El desarrollo de cáncer de pulmón también se origina por la exposición a la contaminación atmosférica y a otras sustancias como el arsénico, emisiones de diésel, silicio, silicato cálcico de magnesio, radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, radiaciones, exposición a biomasa, cemento, plomo, yeso, fibra textil, cromo, entre otros (Cuídateplus, 2015).

El riesgo de padecer cáncer de pulmón es mayor conforme a la edad avanzada, la mala alimentación, enfermedades benignas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia, entre otros), estilo de vida, antecedentes por cánceres personales y heredofamiliares (American Cancer society, 2016).

1.2.4.1 Genes relacionados con desarrollo del cáncer de pulmón

Las mutaciones de genes causantes de cáncer de pulmón se desarrollan de manera somática y heredada. Las mutaciones somáticas son aquellos cambios genéticos que se detectan durante el curso de la vida de las personas y que no se heredan de nacimiento como por ejemplo: los cambios por factores ambientales tales como el daño por el humo del tabaco. Mientras tanto las mutaciones heredadas, como su nombre lo dice, son aquellas que son transmitidas de padres a hijos, sin embargo esto no significa que todos los individuos que heredan una mutación de un gen para

el cáncer de pulmón sufrirán de la enfermedad, aunque esto se hace más probable debido a los factores ambientales relacionados con la patogenia de la enfermedad (Smith, 2018).

El gen de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la proteína tumoral 53 (TP53) son los dos tipos de genes más comúnmente relacionados con el cáncer de pulmón, sin embargo, esto no quiere decir que sean los únicos genes relacionados con este tipo de cáncer. Es importante destacar que las mutaciones presentes en el EGFR son prevalentes en adenocarcinomas de no fumadores, mientras que las mutaciones en TP53 están más relacionadas con los adenocarcinomas de fumadores. Estas diferencias son importantes para asignar el tratamiento adecuado al paciente basado en agentes biológicos (Campos, *et al.*, 2012).

El gen EGFR, es una glicoproteína transmembranal compuesta de un dominio extracelular amino-terminal para la unión de ligandos, contiene una hélice transmembranal hidrófoba, un dominio citoplasmático con el dominio tirosina-cinasa y una región carboxilo terminal con residuos de tirosina y elementos reguladores del receptor. Este gen tiene una función fundamental en la transformación y progresión tumoral, se sitúa en el brazo corto del cromosoma 7 (región p13-p12), está constituido por 28 exones que ocupan un segmento de 75 kb y codifica una proteína precursora de 1 210 aminoácidos usada para su inserción en la membrana celular, que es eliminada por procesamiento proteolítico para formar finalmente una cadena polipeptídica. Una de las funciones principales del gen EGFR es que forma parte en las rutas de señalización de varios procesos celulares como el crecimiento, la proliferación y la motilidad celular, así como la organogénesis y la angiogénesis (Castro, *et al.*, 2010).

El gen EGFR beneficia a la proliferación celular, apoptosis celular y estimular las rutas oncogénicas como la vía RAS/MAPK. También se han identificado aproximadamente 10 mutaciones del gen EGFR por lo que casi todas las mutaciones son somáticas. La formación de tumores ocurre cuando hay un exceso de expresión y anomalías en la estructura y los ligandos del gen EGFR, del cual se

elimina material genético del exón 19 o cambian nucleótidos en el exón 21, dando lugar a una proteína receptora constitutivamente activa e incluso cuando no están unida a un ligando (Lahera, *et al.*, 2010).

Existen más genes en el desarrollo de cáncer de pulmón, sin embargo, son 20 los genes más frecuentes (ver Anexo 3) que se relacionan con el desarrollo del cáncer de pulmón microcítico y no microcítico (Arroyo, *et al.*, 2015).

1.2.5 Signos y síntomas del cáncer de pulmón

Las personas con cáncer de pulmón presentan una serie de signos y síntomas que muchas veces se confunden con otros tipos de enfermedades benignas o respiratorias, es por este motivo que en muchos casos se retrasa el diagnóstico del cáncer y la enfermedad progresa. Los signos y síntomas más comunes son tos persistente, dolor constante en el pecho, dolor al respirar, dolor al toser, esputos con sangre o con color metal oxidado, ruidos al respirar, ronquera, cambios en la voz, fatiga, pérdida de apetito, pérdida de peso y dolor de huesos (Grupo español de cáncer de pulmón, 2018).

1.2.6 Diagnostico

Las pruebas diagnósticas se realizan cuando hay razones para pensar que se tiene el riesgo de padecer cáncer de pulmón, por lo que el médico ordena una serie de pruebas para detectar células cancerosas y descartar otras afecciones. Las pruebas diagnósticas tienen dos propósitos. En primer lugar ayudan al oncólogo a determinar el tipo exacto de cáncer de pulmón y por otra parte permite determinar en qué fase se encuentra la enfermedad (Grupo Español de pacientes con Cáncer, 2014).

Un diagnóstico preciso permite determinar cuál será el tratamiento adecuado y para el diagnóstico de cáncer de pulmón primero se realizan pruebas de detección por imágenes (ver cuadro 1) que se utilizan para determinar el tamaño, la forma, la

localización del tumor y en dado caso ver si existe una metástasis a distancia en algún otro órgano o ganglio linfático del cuerpo (European Lung Fundation, 2016).

Cuadro 1. Pruebas de imagen empleadas para el diagnóstico del cáncer de pulmón.

Radiografía de tórax
Es un examen diagnóstico por rayos X que se utiliza cuando existe sospecha de cáncer de pulmón, donde el cuerpo es examinado desde diversos ángulos y comprueba si existe un tumor pulmonar. El especialista puede visualizar la existencia de áreas sospechosas en el pulmón y/o esqueleto.
Tomografía axial computarizada (TAC)
Estudio radiológico con rayos X que produce imágenes del cuerpo, tanto de los diferentes órganos y huesos como de sus relaciones anatómicas. Proporciona con mayor detalle mayor e identifica áreas óseas dañadas que podrían pasar desapercibidas con la radiografía simple. Para realizar este estudio al paciente se le administra una solución de contraste para aumentar la eficacia de la prueba por vía oral o intravenosa.
Tomografía por emisión de positrones (PET)
En esta prueba se inyecta al paciente glucosa radioactiva por lo que se puede determinar si existen células tumorales cuando la radioactividad se concentra en un tejido en concreto como en el caso del tumor pulmonar. Esta prueba también muestra si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo o si aún está localizado.
Resonancia magnética nuclear (RMN)
Se utiliza por lo general en el estudio del sistema nervioso central (encéfalo y médula espinal), cuando existe sospecha de metástasis en la médula espinal o en el cerebro. Sin embargo también se utiliza para otros tipos de cáncer de manera local. En el cáncer de pulmón se realiza a nivel torácico para estudiar del tumor antes de la intervención quirúrgica.
Gammagrafía ósea
Se lleva a cabo para determinar si el tumor se ha extendido a los huesos. Se realiza a través de la inyección del isotopo radioactivo, sustancia que se fija al hueso dañado. La gammagrafía se realiza en aquellos pacientes con signos y síntomas de metástasis óseas, como dolor o impotencia funcional, y también en el seguimiento de las mismas.

Fuente: European Lung Fundation (2016). *Cáncer de pulmón*. Recuperado de

<https://www.europeanlung.org/assets/files/es/publications/lung-cancer-factsheet-spa.pdf>

Para confirmar el diagnóstico de cáncer de pulmón se realiza una biopsia para extraer una muestra de tejido de células anormales del tumor pulmonar y ser analizada posteriormente. Este tipo de prueba de tejido es el mejor procedimiento porque se realiza un análisis profundo de las células cancerosas para ayudar a determinar el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de específico de las células cancerosas y el estadio en el que se encuentra la enfermedad (Slatore, *et al.*, 2010).

Una biopsia se realiza de diferentes formas (ver cuadro 2), entre las principales está la broncoscopía, mediastinoscopía y la biopsia con aguja (Mayo Clinic, 2017).

Cuadro 2. Principales métodos que se utilizan para realizar una biopsia.

Broncoscopía	Mediastinoscopía	Biopsia con aguja
Se examinan las zonas anormales con un tubo iluminado que desciende por la garganta hasta llegar a los pulmones.	Se hace una incisión en la base del cuello y se introducen instrumentos quirúrgicos por atrás del esternón para tomar muestras de tejido de los ganglios linfáticos.	Se utilizan imágenes radiográficas o de tomografía computarizada para guiar una aguja a través de la pared torácica hasta el tejido pulmonar de donde se recolectan células sospechosas.

Fuente: Mayo Clinic (2017). *Análisis de personas sanas para detectar cáncer de pulmón.* Recuperado de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lung-cancer/diagnosis-treatment/drc-20374627>

1.2.7 Determinación del estadio del cáncer de pulmón

La determinación del estadio es importante para saber la terapia correspondiente y saber si el cáncer se ha diseminado a otros órganos (Sánchez, *et al.*, 2011).

1.2.7.1 Determinación del estadio del cáncer de pulmón microcítico

Después de estar establecido el diagnóstico, este tipo de cáncer de pulmón se determina con respecto al lugar en donde se localiza, que tanto se ha extendido en el pulmón y a que órganos afecta. Por esta razón el cáncer de pulmón microcítico se estadia como: **a)** enfermedad muy limitada, que es cuando el tumor se presenta como un nódulo pulmonar solitario; **b)** enfermedad limitada, que corresponde cuando el cáncer se localiza en un área que es lo suficientemente pequeña del pulmón y **c)** enfermedad extendida o diseminada, que es cuando el cáncer se ha extendido o diseminado al otro lado del pulmón, a los ganglios linfáticos del otro lado del tórax o a órganos distantes (Sainz, 2006).

1.2.7.2 Determinación del estadio del cáncer de pulmón no microcítico

Establecido el diagnóstico, es fundamental la clasificación del sistema TNM, en donde T es el tamaño del tumor, N la afectación ganglionar y M la existencia o no de metástasis (ver anexo 4,5 y 6). Después de que se ha realizado la clasificación TNM, se asigna un estadio general (ver anexo 7) que va de 0 (menos avanzado) a IV (más avanzado) así mismo algunas etapas se subdividen en a y b (Bartolomé, *et al.*, 2009).

1.2.8 Tratamiento

El tratamiento para el cáncer de pulmón depende de diferentes factores, por lo que el personal de salud debe de tomar en cuenta el estado de salud en general del paciente, la edad, los antecedentes médicos personales, el tipo de cáncer de pulmón (microcítico o no microcítico), el estadio de la enfermedad y el tipo de células con ciertas mutaciones genéticas (Radiology info, 2018).

1.2.8.1 Tratamientos por modalidades terapéuticas

Para el cáncer del pulmón se utilizan distintas modalidades terapéuticas (ver cuadro 3) entre las más comunes están la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia (NHS, 2018).

Cuadro 3. Modalidades terapéuticas para contrarrestar o eliminar el cáncer de pulmón

Cirugía
Se realiza haciendo una incisión para extirpar una parte del pulmón o todo el pulmón. Los procedimientos para eliminar el cáncer de pulmón son: la resección en cuña en donde se elimina una pequeña parte del pulmón; resección segmentaria para eliminar una parte más grande del pulmón, pero no un lóbulo entero; lobectomía para eliminar el lóbulo entero de un pulmón y la neumonectomía para eliminar un pulmón entero.
Radioterapia
Usa haces de energía de gran potencia, de fuentes como los rayos X o los protones y destruir las células cancerosas. Para las personas con cáncer de pulmón localmente avanzado, se usa radiación antes o después de la cirugía y con frecuencia se combina con tratamientos de quimioterapia.
Quimioterapia
Es posible que se administre con uno o más medicamentos por vía oral o intravenosa y como tratamiento multimodal después de la cirugía. También se utiliza para aliviar síntomas por causa del cáncer y antes de la cirugía para disminuir el tamaño de los tumores malignos.
Terapia dirigida
Varios medicamentos se utilizan para tratar el cáncer de pulmón, aunque la mayoría se reserva para personas con cáncer avanzado o recurrente. Algunas terapias dirigidas solo funcionan en personas que tienen células cancerosas con ciertas mutaciones genéticas.
Inmunoterapia
Se reservan para las personas con cáncer de pulmón avanzado y con cáncer de pulmón metastásico.

Fuente: NHS (2018). Tratamiento para el cáncer de pulmón. Recuperado de <https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/treatment/>

1.2.8.1.1 Tratamiento para el cáncer de pulmón de células microcíticas

Slatore, *et al.*, (2014) en la revista American Thoracic Society menciona que la cirugía es posible solo en pacientes con cáncer de pulmón microcítico en estadio muy limitado. Mientras tanto para pacientes en estadios limitados se utiliza quimioterapia en combinación con radioterapia y para pacientes en estadio extendido se usa la quimioterapia.

1.2.1.2 Tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas

En el caso del cáncer de pulmón no microcítico el tratamiento se utiliza solo o de manera multimodal en función del estadio (ver cuadro 4) en el que se encuentra el paciente, el tipo de cáncer no microcítico y el tipo de mutación que presentan las células cancerosas (Izquierdo, *et al.*, 2011).

Los pacientes cuyos tumores contienen determinadas mutaciones del gen receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o del gen cinasa de linfoma anaplásico (ALK), son tratados con terapias dirigidas orales administradas de forma continua, como por ejemplo el erlotinib que es ofrecido como tratamiento de mantenimiento para aquellos pacientes cuyos tumores tienen mutaciones del gen EGFR. Otras opciones de tratamiento incluyen: pemetrexed o docetaxel durante la quimioterapia; nivolumab o pembrolizumab en la inmunoterapia; Afatinib, Gefitinib, Erlotinib, Crizotinib, Ceritinib, Alectinib y Osimertinib para la terapia dirigida (Good Science Better Medicine, 2017).

La Good Science Better Medicine (2017) también señala que los pacientes que presentan cambios en el gen ALK y que hayan recibido tratamiento de primera línea con Crizotinib son tratados con Ceritinib o Alectinib de segunda línea. Sin embargo los pacientes cuyos tumores presentan mutaciones en el gen EGFR que hayan recibido la primera línea de tratamiento con Erlotinib, Gefitinib o Afatinib y que tengan confirmada la mutación T790M del gen EGFR, son tratados con Osimertinib.

Cuadro 4. Tratamientos por estadios clínicos para el cáncer de pulmón no microcítico

estadio inicial: Estadío I-II
La cirugía es el tratamiento principal en el estadio inicial, también se puede administrar quimioterapia después de la cirugía en pacientes que se encuentran en el estadio II. La radioterapia es una alternativa a la cirugía en pacientes que no puedan o no quieran someterse a la cirugía y se puede administrar cuando no haya sido posible eliminar completamente el tumor durante la cirugía.
localmente avanzado: Estadío III
El tratamiento implica el uso de la terapia multimodal, si es posible extirpar el tumor se utiliza un tratamiento inicial para encoger el tumor antes de un segundo tratamiento planificado compuesto de quimioterapia con o sin radioterapia antes de la cirugía. También se usa la quimioterapia y radioterapia al mismo tiempo antes de la cirugía. La quimioterapia y la radioterapia es el tratamiento preferido. Como alternativa, la quimioterapia y la radioterapia puede administrarse de forma secuencial (es decir, una después de la otra) a los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento concurrente.
Estadío IV metástasis
La enfermedad que se ha diseminado fuera del pulmón que inicialmente fue afectado y rara vez es posible extirpar con cirugía o usar radioterapia. El principal tratamiento es la quimioterapia intravenosa en combinación de dos medicamentos.

Fuente: Good Science Better Medicine (2017) Cáncer de pulmón de células pequeñas Pag. 4-6

1.2.9 El Gefitinib como tratamiento para el Cáncer de pulmón de células no microcíticas.

El Gefitinib es un medicamento biotecnológico desarrollado por la compañía farmacéutica británica Astrazeneca, se usa para tratar principalmente cáncer de pulmón de células no microcíticas que se han esparcido a otras partes del cuerpo (localmente avanzado o metastásico) después del fracaso de las quimioterapias con tratamientos de primera y segunda línea a base de taxanos como el paclitaxel y platinos como el carboplatino y cisplatino (Chemocare, 2017).

En el año 2002 Astrazeneca dio a conocer ante el *Ministry of Health Welfare and Labor* de Japón por sus siglas en inglés (MHWL) los resultados de dos ensayos aleatorios doble ciego fase II, en donde 210 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recibieron al menos un régimen de quimioterapia que contenía platino. Por otra parte incluyó a 216 pacientes en su mayoría caucásicos con cáncer de pulmón no microcítico que habían recibido anteriormente quimioterapia con platino y docetaxel. En ambos ensayos, los pacientes recibieron Gefitinib por vía oral a una dosis de 250 mg a 500 mg diaria. Sin embargo los resultados de respuesta y supervivencia fueron de mayor relevancia en pacientes caucásicos que en pacientes japoneses. El Gefitinib fue aprobado por el *Ministry of Health Welfare and Labor* de Japón por sus siglas en inglés (MHWL) en julio de 2002 para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (Fukuoka M, *et al.*, 2002).

En febrero de 2003, Astrazeneca Japón anunció que el número de muertes como resultado de reacciones adversas por Gefitinib en Japón había llegado a 183 casos (Hama, *et al.*, 2003).

Por otra parte, en el año 2005 la US *Food and Drug Administration* por sus siglas en inglés (FDA) rechazó la aprobación del Gefitinib porque no se sabía su efecto en pacientes con mutaciones específicas del gen EGFR. Dado a que el Gefitinib solo se usó para tratar a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico independientemente de si tenían una mutación en el gen de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Astrazeneca diseñó nuevos ensayos clínicos con Gefitinib para pacientes con el gen EGFR (Roy, 2015)

Después de una serie ensayos clínicos, el 13 de julio de 2015 la FDA aprobó al Gefitinib como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastático cuyos tumores albergan tipos específicos del gen EGFR (FDA, 2015).

Los factores de crecimiento epidérmico (EGF) son un tipo de polipéptido, que se unen con los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en las superficies de la membrana celular para desencadenar efectos biológicos. El EGFR (ver figura 1) es un tipo de receptor de tipo tirosina-cinasa (TK), por lo que cuando

se une con EGF, promoverá la activación de la tirosina-cinasa en el receptor. Esto hará que los residuos de tirosina en el receptor se autofosforilen y estimulen muchas vías de señalización intracelular complejas, principalmente las vías MEK, ERK y PI3K /AKT causando la proliferación y diferenciación celular. El EGFR es abundante en el tejido humano, y es altamente expresado en tumores malignos. El Gefitinib bloquea la vía de transducción de señales del EGFR de la superficie celular para prevenir el crecimiento tumoral, la metástasis y el crecimiento en los vasos sanguíneos e inducir la apoptosis de las células tumorales (Araki, *et al.*, 2012).

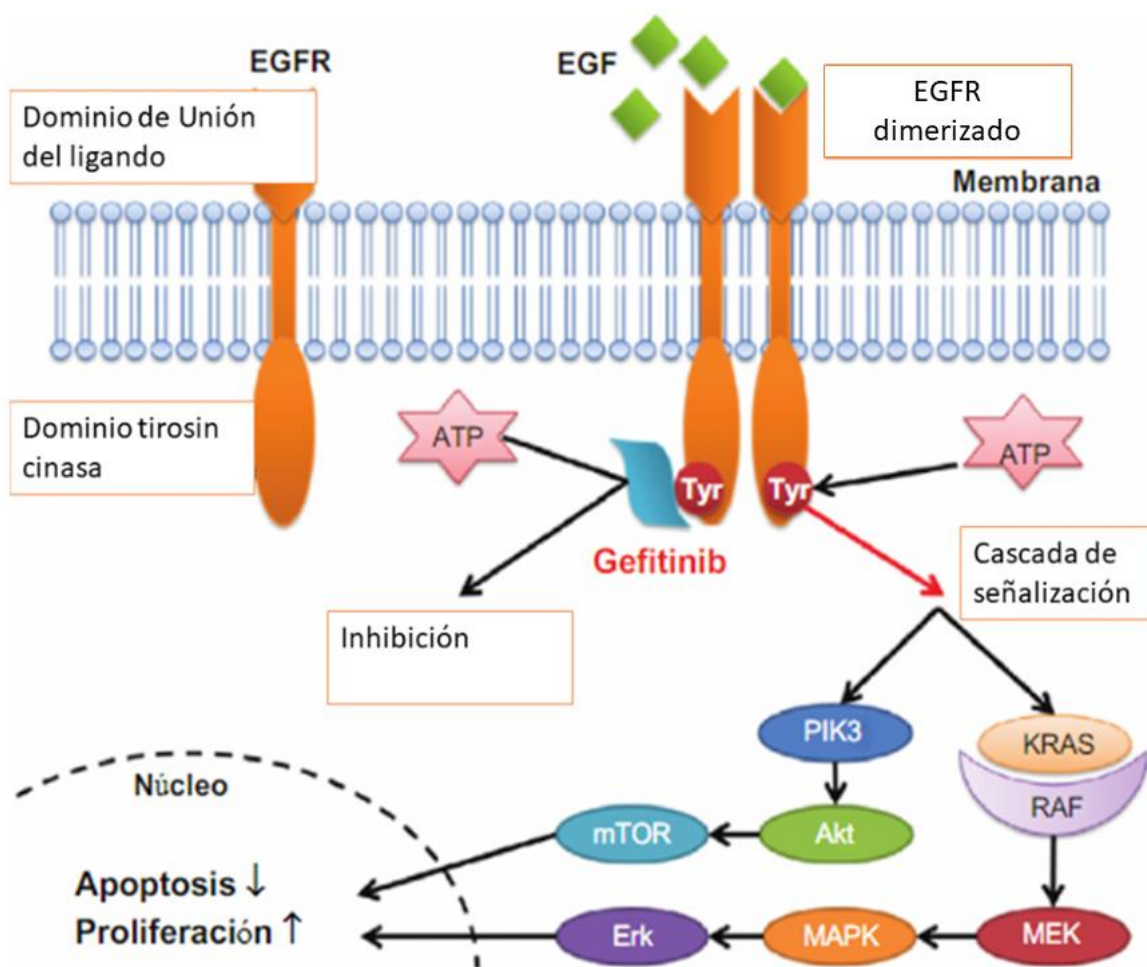


Figura 1. Gefitinib como inhibidor de la fosforilación de la tirosina que bloquea la vía de transducción de señales del EGFR de la superficie celular para prevenir el crecimiento tumoral, la metástasis y el crecimiento en los vasos sanguíneos e inducir la apoptosis de las células tumorales. Araki et al; 2012

1.2.9.1 Propiedades físico-químicas del Gefitinib

El Gefitinib se caracteriza por ser un polvo cristalino color blanco amarillento. Es un derivado de la anilinoquinazolina, recibe otros nombres como N- (3-cloro-4-fluorofenil) -7-metoxi-6- (3-morfolin-4-ilpropoxi) quinazolin-4-amina, Su fórmula molecular es $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ con un peso molecular de 446.9 g/mol. Su punto de fusión es de aproximadamente de 119 a 193 y su punto de ebullición de aproximadamente 586.8°C. (Chemicalbook, 2005).

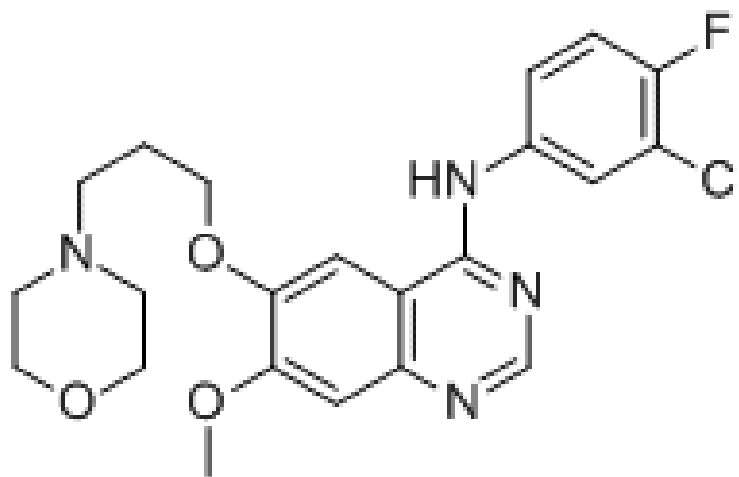


Figura 2. Estructura química del Gefitinib. Chemicalbook; 2005

1.2.9.2 Posología y farmacocinética del Gefitinib

El Gefitinib es un tratamiento de primera línea que se administra por vía oral una vez al día, cada tableta contiene una dosis de 250 mg para adultos y se debe de ingerir con un vaso de agua no carbonatada para evitar la falta de biodisponibilidad (Ancer, 2016).

La absorción es moderadamente lenta con una biodisponibilidad absolutamente media del 59% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en

concentraciones plasmáticas máximas de 159 ng/mL (intervalo de 48.7 a 324 ng/mL) que se alcanza en un intervalo de 1 a 8 horas después de la administración del medicamento (Hirose, et al., 2016).

El Gefitinib se une a la albumina sérica y a la glicoproteína ácida α -1, que tiene un volumen de distribución medio en estado estacionario de 1.400 L, indicando una amplia distribución en los tejidos y su unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 90% (Gefinter, 2015)

El metabolismo del Gefitinib es por la vía de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 del citocromo P450, por lo que hay principios activos que incrementan e inhiben las concentraciones plasmáticas del Gefitinib. Estudios in vitro indican que las sustancias que inhiben el CYP3A4 disminuyen el aclaramiento del Gefitinib. La administración concomitante de inhibidores potentes de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo el ketokonazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de proteasa, claritromicina, telitromicina) aumentan las concentraciones plasmáticas del Gefitinib hasta en un 80% en el AUC medio de Gefitinib. Por otra parte no existen datos sobre el tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6, pero se dice que inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar en unas dos veces las concentraciones plasmáticas de Gefitinib en metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se inicia el tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar posibles reacciones adversas (European Commission, 2009).

La European Commission (2009) menciona que hay principios activos (por ejemplo la fenitoína, omeprazol, lansoprazol, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos o la hierba de san Juan) que inducen la actividad del CYP3A4, aumentando el metabolismo, disminuyen las concentraciones plasmáticas de Gefitinib y por lo tanto reduciendo su eficacia. Es por esta razón, que debe de evitarse la administración concomitante de estos medicamentos. Un ejemplo de esto, son los estudios realizados en voluntarios sanos, donde se demostró que el tratamiento previo con rifampicina (un potente inductor del CYP3A4) redujo el AUC medio del Gefitinib en un 83 %.

Por otra parte, la European Commission (2009) también indica que las sustancias que causan elevación prolongada significativa en el pH gástrico ≥ 5 , reducen las concentraciones plasmáticas de Gefitinib. Por este motivo, las dosis altas de antiácidos de acción corta tienen un efecto similar, si son ingeridos regularmente próximos en el tiempo a la administración de Gefitinib. Un ejemplo son las elevaciones prolongadas en el pH gástrico ≥ 5 , que dan lugar a la reducción del AUC medio de Gefitinib de un 47 % en la administración concomitante del Gefitinib y la ranitidina.

Un estudio clínico en pacientes, demostró que el Gefitinib presenta un potencial limitado para inhibir el CYP2D6 al ser administrado de manera concomitante con metoprolol, dando como resultado el aumento del 35% en la exposición a metoprolol. Por esta razón, debe de considerarse realizar un ajuste de la dosis del sustrato del CYP2D6, especialmente para aquellos que tengan una ventana terapéutica estrecha (Swaisland et al; 2005).

El Gefitinib se elimina principalmente por el hígado y es excretado principalmente en forma de metabolitos por vía fecal en un 85%, por otra parte la eliminación renal de Gefitinib es del 4% de la dosis administrada. El aclaramiento plasmático total de Gefitinib es de aproximadamente 500 mL/min y la semivida terminal media es de 41 horas en pacientes con cáncer (Machado, 2014).

La administración de Gefitinib una vez al día, produce una concentración plasmática de 2 a 8 veces, alcanzando niveles de estado estacionario de 7 a 10 dosis. En estado estacionario las concentraciones plasmáticas circulantes es de 48.7 a 324 ng/mL y se mantienen dentro de un rango de 2 a 3 veces durante un intervalo de 24 horas (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, 2018).

1.2.9.3 reacciones adversas provocados durante el tratamiento por Gefitinib

Los principales efectos adversos ocasionados por el Gefitinib son lesiones en el estómago y en los intestinos lo cual también ocasiona dolor; diarreas que en algunas ocasiones suele ser severa, estreñimiento, vómitos y náuseas; problemas en los ojos como: sensibilidad a la luz, visión de manchas en los ojos, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor, lagrimeo y enrojecimiento; reacciones en la piel como: piel enrojecida, piel reseca, salpullido, picazón, ampollas y acné; inflamación del hígado en ocasiones más severas, coloración amarillenta en ojos y piel, coloración café en la orina, disminución de apetito, dolor en el abdomen e inclusive la muerte. Otros de los efectos adversos por el Gefitinib son: tos, fiebre dificultad para respirar e inflamación de pulmón, dolor en la espalda, fatiga, vértigo, y pueden confundirse con los síntomas de la enfermedad (Astrazeneca, 2016; Oncohealth Institute 2019).

Sin embargo, existen reacciones que son clasificadas como muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes y raras (sociedad española de oncología médica, 2018; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013) que son muy frecuentes las cuales son problemas de trastornos del metabolismo, de la nutrición y gastrointestinales (Anorexia, diarrea, náuseas, estomatitis que van de leves a moderadas), reacciones dermatológicas (reacciones cutáneas, principalmente rash pustuloso, con picor y sequedad cutánea, incluyendo fisuras cutáneas, sobre una base eritematosa que van de leves a moderadas). Otras reacciones son frecuentes problemas oculares (conjuntivitis, blefaritis y sequedad ocular que son principalmente leves), trastornos vasculares (hemorragia, epistaxis y hematuria), problemas subcutáneos y del tejido subcutáneo (alteración de las uñas, alopecia y reacciones alérgicas), problemas renales y urinarios (proteinuria y cistitis); poco frecuentes como problemas oculares (erosión corneal reversible, queratitis, problemas gastrointestinales (pancreatitis y perforación gastrointestinal) y problemas hepáticos (hepatitis); y raras como problemas renales y urinarios (cistitis hemorrágica) y problemas dermatológicos (afecciones como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson y eritema multiforme). Sin embargo existen otros factores que varían en la incidencia y la gravedad de las

reacciones adversas a medicamentos según las características del paciente como por ejemplo la edad, sexo, grupo étnico, estilo de vida, alimentación, enfermedades concomitantes, factores genéticos o geográficos) y de acuerdo con factores relacionados con el fármaco así como el tipo de fármaco, vía de administración, duración del tratamiento, dosificación y biodisponibilidad (Smith D, 2019).

1.3 Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia es la ciencia que se encarga de la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos. Por lo tanto, es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes relacionados con los medicamentos y vacunas: integrantes del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, instituciones o establecimientos que realicen investigaciones en seres humanos, titulares del registro sanitario o sus representantes legales, distribuidores y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, que se utilicen en el tratamiento de seres humanos (NOM-220-SSA, 2016).

La NOM-220-SSA (2016) establece que el grado mínimo de la calidad de la información de la notificación será grado 0, por este motivo se debe de dar seguimiento obligatorio a dicha notificación hasta completar los grados de calidad subsecuentes de información y que tratándose de medicamentos biológicos, biotecnológicos y vacunas, deben de incluir número de lote y nombre del laboratorio fabricante. Para reportar posibles reacciones adversas provocadas por medicamentos es necesario determinar la gravedad del caso por lo cual se deben de tomar criterios en la información (ver cuadro 5).

Cuadro 5. Criterios para determinar el grado de información

Grado 0
Es la mínima calidad de la información de la notificación por lo que se tiene datos identificables de un paciente/consumidor identificable; se tiene al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; se tiene el nombre del medicamento o vacuna sospechoso y datos del notificador.
Grado 1
Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; fechas de inicio y termino del tratamiento (día, mes y año).
Grado 2
Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen la denominación genérica, denominación distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento, datos importantes de la historia clínica para el caso, número de lote y nombre de laboratorio fabricante.
Grado 3
Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

Fuente: NOM-220-SSA (2016); Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos publicado por COFEPRIS (2018).

Con respecto a la NOM-220-SSA (2016) los criterios para determinar la gravedad de un caso son:

Graves: Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de un medicamento incluyendo vacunas que: causan la muerte del paciente, ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido y son considerados medicamente importantes.

Cabe mencionar que son medicamente importantes aquellos acontecimientos adversos que a juicio del médico pueden no ser inmediatamente peligrosa para la vida, resultar en la muerte u ocasionar hospitalización, pero que podrían poner en peligro al paciente o requerir de intervención médica para evitar la ocurrencia de algunos de los criterios mencionado en la definición de los graves.

No graves: A la sospecha de reacción adversa a medicamento, reacción adversa a un medicamento, evento adverso o evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, que no cumplan los criterios de gravedad especificados anteriormente.

Los criterios para determinar la severidad del caso (ver cuadro 6) por sospecha de reacción adversa a medicamento, reacción adversa a un medicamento o algún otro problema con el uso de medicamentos y vacunas, se clasifican de acuerdo con la intensidad en el que el medicamento se manifiesta clínicamente en el paciente.

Cuadro 6. *Criterios para determinar la severidad del caso*

Leves
Cuando se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento para contrarrestar la reacción, no hay motivo de hospitalización ni se prolonga la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
Moderadas
Cuando Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede que se suspenda o no el medicamento causante.
Severas
Cuando Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

Fuente: NOM-220-SSA (2016)

La causalidad es la relación entre la causa-efecto asociada a un evento después de la administración con un medicamento, en concordancia a la valoración de la causalidad provista por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro de Monitoreo de la Uppsala, las reacciones adversas se clasifican en definida, probable, posible y dudosa (ver cuadro 7). Para determinar qué tipo de relación causal existe entre la RAM y el medicamento, se aplica el algoritmo de Naranjo (ANEXO 8), el cual consiste en responder una serie de preguntas y asignar un puntaje a cada una de ellas; al final el puntaje obtenido indicará la causalidad de la RAM (Santiago, 2014).

Cuadro 7. *Calificación de las reacciones con respecto a la causalidad*

Definida
Existe una relación temporal entre la administración del fármaco y el síntoma o signo. También porque el síntoma o signo desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente; y el síntoma o signo se ha asociado a dicho fármaco con anterioridad y no puede ser explicado por la enfermedad del paciente, enfermedades asociadas o por otros medicamentos o tratamientos
Probable
se define igual que la anterior solo que en este caso no se ha vuelto a administrar el medicamento sospechoso
Posible
El signo o síntoma está relacionada con la enfermedad del paciente, por otros fármacos o tratamientos.
Dudosa
Cuando no hay suficiente evidencia bibliográfica u otra información sobre la frecuencia y naturaleza de la asociación entre el medicamento sospechoso y el evento adverso o reacción

Fuente: NOM-220-SSA (2016)

2. Hipótesis

El Gefitinib después de su administración en pacientes con cáncer de pulmón es causante de reacciones adversas como erupciones y trastornos cutáneos, hepatotoxicidad, diarrea de grado , signos y síntomas incluyendo queilitis ulcerativa persistente, entre otras reacciones adversas provocadas que también pueden estar relacionadas con otros factores e interacciones con otros medicamentos.

3. Justificación

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial y la quinta en México. Sin embargo, son reportados cinco tipos de cáncer responsables con mayor número de fallecimientos de los cuales son: el cáncer pulmonar, cáncer hepático, cáncer colon rectal, cáncer gástrico y de mama (INEGI, 2018).

El cáncer es una enfermedad que durante su tratamiento manifiesta reacciones adversas leves o agresivas después de la administración del medicamento oncológico, por lo cual es importante detectar, identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los posibles riesgos derivados del uso de medicamentos que pueden poner en peligro la vida del paciente.

El cáncer en pacientes manifiesta síntomas de corto a largo plazo durante o después de la administración de medicamentos. Algunos de estos tratamientos ocasionan reacciones de menor a mayor riesgo provocando la modificación de sus actividades, hospitalización, invalidez e incluso la muerte. Es de mucha importancia que los medicamentos oncológicos sean prescritos a dosis correcta y de manera racional. En caso de medicamentos administrados por vía oral, el médico debe de informar e indicar al paciente la manera correcta en que debe de administrarse el medicamento y evitar que se use de manera inadecuada.

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Conocer las diferentes reacciones adversas durante la administración de Gefitinib en pacientes del Servicio de Neumología del INCan

4.2 Objetivos específicos

1. Conocer las posibles sospechas de reacciones adversas por Gefitinib
2. Identificar los factores e interacciones con otros medicamentos asociados a la aparición de sospechas de reacciones adversas por Gefitinib.
3. Determinar la incidencia de sospechas de reacciones adversas por Gefitinib

5. Metodología

1. Se realizará una investigación de reacciones adversas en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCan a pacientes del servicio de neumología que fueron tratados con Gefitinib durante un periodo de seis meses (agosto de 2018- febrero 2019). La información se obtendrá de reportes por reacciones adversas causadas por Gefitinib que son notificados del interrogatorio por parte del personal médico hacia el paciente y del interrogatorio por parte del personal de farmacovigilancia hacia el paciente durante las consultas médicas del servicio de neumología del INCan.

2. Los casos serán anotados en la bitácora de reportes de reacciones adversas. La información se analizará y se reportará en el formato físico y electrónico (PPROVigi) de sospechas de reacciones adversas por medicamentos del departamento de Farmacovigilancia. La captura de los casos reportados serán llenados por el personal capacitado del centro institucional de farmacovigilancia.

3. Se determinará con referencia a la NOM-220 SSA1 2016, sí el medicamento es de relevancia o no, conforme a lo prescrito por el médico, así como la calidad, causalidad, gravedad y severidad por sospecha de reacciones adversas por

medicamentos de los casos reportados por el algoritmo de naranjo, clasificando si la reacción es definida, probable, posible o dudosa.

4. Los casos reportados serán enviados a COFEPRIS para alertar las posibles sospechas de reacciones adversas asociadas a Gefitinib.

5.1 Calendario de actividades de agosto de 2018 a febrero de 2019

Agosto-septiembre	Septiembre-octubre	Octubre-noviembre
Capacitación por parte del personal de centro institucional de farmacovigilancia del INCan	Rotar el servicio de neumología e identificar pacientes en tratamiento con Gefitinib, reportar y analizar las reacciones adversas en formato físico y electrónico, responder las preguntas del formato y determinar si el medicamento es de relevancia o no conforme a lo prescrito por el médico, determinar la calidad, causalidad, gravedad y severidad por el algoritmo de naranjo, clasificar si la reacción es definida, probable, posible o dudosa, anotar en la bitácora de reportes de reacciones adversas y enviar a COFEPRIS.	Rotar el servicio de neumología e identificar pacientes en tratamiento con Gefitinib, reportar y analizar las reacciones adversas en formato físico y electrónico, responder las preguntas del formato y determinar si el medicamento es de relevancia o no conforme a lo prescrito por el médico, determinar la calidad, causalidad, gravedad y severidad por el algoritmo de naranjo, clasificar si la reacción es definida, probable, posible o dudosa, anotar en la bitácora de reportes de reacciones adversas y enviar a COFEPRIS.
Noviembre-diciembre	Diciembre-enero	Enero-febrero
Rotar el servicio de neumología e identificar pacientes en tratamiento con Gefitinib, reportar y analizar las reacciones adversas en formato físico y electrónico, responder las preguntas del formato y determinar si el medicamento es de relevancia o no conforme a lo prescrito por el médico, determinar la calidad, causalidad, gravedad y severidad por el algoritmo de naranjo, clasificar si la reacción es definida, probable, posible o dudosa, anotar en la bitácora de reportes de reacciones adversas y enviar a COFEPRIS.	Rotar el servicio de neumología e identificar pacientes en tratamiento con Gefitinib, reportar y analizar las reacciones adversas en formato físico y electrónico, responder las preguntas del formato y determinar si el medicamento es de relevancia o no conforme a lo prescrito por el médico, determinar la calidad, causalidad, gravedad y severidad por el algoritmo de naranjo, clasificar si la reacción es definida, probable, posible o dudosa, anotar en la bitácora de reportes de reacciones adversas y enviar a COFEPRIS.	Rotar el servicio de neumología e identificar pacientes en tratamiento con Gefitinib, reportar y analizar las reacciones adversas en formato físico y electrónico, responder las preguntas del formato y determinar si el medicamento es de relevancia o no conforme a lo prescrito por el médico, determinar la calidad, causalidad, gravedad y severidad por el algoritmo de naranjo, clasificar si la reacción es definida, probable, posible o dudosa, anotar en la bitácora de reportes de reacciones adversas, enviar a COFEPRIS.

6. Resultados

6.1 Reacciones adversas provocadas por Gefitinib en pacientes del servicio de neumología del INCan

La información se obtuvo por reportes de reacciones adversas causadas por Gefitinib mediante un interrogatorio por parte del personal médico, un interrogatorio del personal de farmacovigilancia a los pacientes del servicio de neumología y complementado por el expediente electrónico del INCan. Las reacciones adversas que manifestó el Gefitinib en pacientes del INCan se muestran en la tabla 2 en donde también se observa el número de incidencia de cada reacción adversa durante un periodo de seis meses (agosto 2018- febrero 2019).

Tabla 2. Reacciones y número de incidencias provocadas por Gefitinib en pacientes del INCan

Reacción	Número de incidencia	Reacción	Número de incidencia
Xerosis	25	Tricomegalia	4
Diarrea	23	Pústulas foliculares	4
Fatiga	21	Ojos secos	4
Diferentes tipos de Rash (cara, maculopapular, cuero cabelludo y generalizado	20	Piel irritada	4
Náuseas	19	Estreñimiento	4
Cambio de textura en el cabello y color	12	Pérdida de peso	2
Alopecia o pérdida de cabello	10	Queilitis	2
Paroniquia	10	Molestias en la boca	2
Vómito	10	Picazón	2
Dermatitis seborreica	10	Prurito	2
Dolor de cabeza	10	Náuseas	2
Pápulos eritematosos	8	Dolor en la espalda	2
Xantoniquia	8	Mucositis	2
Hiporexia	8	Epistaxis	1
Manchas e hiperpigmentación	8	Desorientación	1
Mareos	6	Epíforia	1
Molestias en el estómago	6	Borramiento de dermatoglifos	1
Onicomycosis	6	Orina con sangrado	1
Dolor abdominal	4	Perforación gastrointestinal	1

Después del reporte de las reacciones adversas en el formato físico en el servicio de neumología, los casos fueron anotados en la bitácora de reportes de reacciones adversas que se encuentra en el centro institucional de farmacovigilancia. La información se analizó en el expediente electrónico del INCan, se verificó si las reacciones fueron ocasionadas por el Gefitinib y se finalizó con el llenado del formato físico y posteriormente en el formato electrónico (PPROvigi).

6.2 Determinación de la calidad, gravedad, severidad y clasificación de las reacciones adversas en probable, posible y segura.

No se registraron casos con reacciones adversas a consecuencia del Gefitinib medicamento relevantes conforme a lo prescrito por el médico. Sin embargo, con respecto a lo obtenido en el llenado del formato físico y electrónico, se determinó y graficó la calidad de la información de la notificación, la gravedad de los casos, la severidad y la clasificación de las reacciones adversas en probable, posible y segura.

Los resultados para la calidad de la información fueron del 43% de grado 1 y 57% de grado 2 como se muestra en la figura 3.



Figura 3. Porcentaje del Grado mínimo de la calidad de los casos en pacientes del INCan en tratamiento con Gefitinib.

La gravedad en pacientes del INCan fueron en su mayoría no graves con el 99% y el 1% fue grave como se muestra en la figura 4.



Figura 4. Porcentaje de la gravedad de los casos en pacientes del INCan en tratamiento con Gefitinib.

Se mostró que la en la severidad el 1% fue severa, mientras tanto la moderada fue del 11% y la leve del 88% (Ver figura 5).

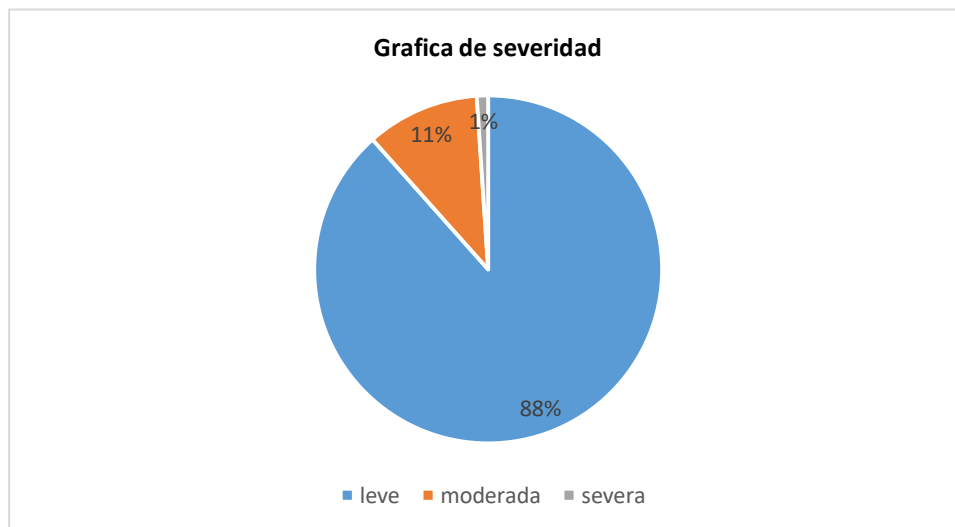


Figura 5. Porcentaje de la severidad de los casos en pacientes del INCan en tratamiento con Gefitinib.

Por último la clasificación de la causalidad en segura fue del 2%, posible el 3% y en su mayoría fue probable con el 95%. Ver figura 6.

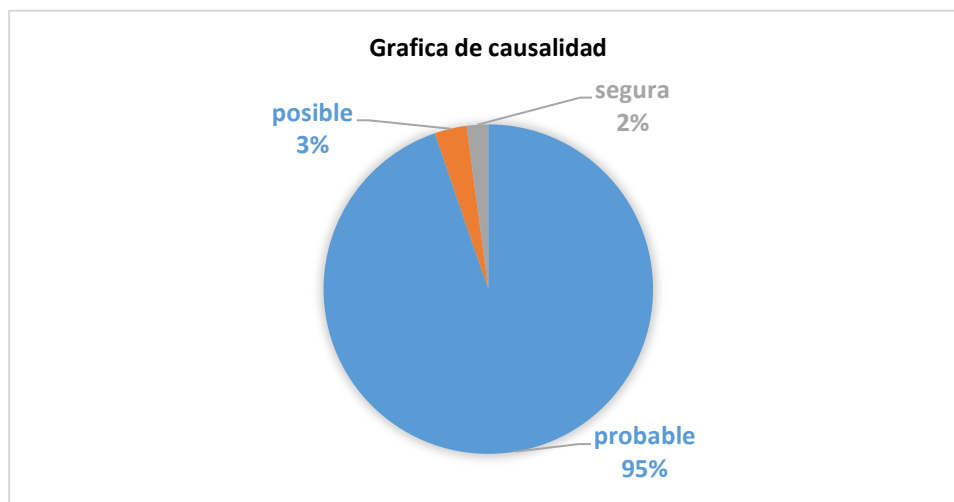


Figura 6. Porcentaje de la Causalidad de los casos en pacientes del INCan en tratamiento con Gefitinib.

7. Discusión

Durante este estudio se observó (Tabla 2) que el Gefitinib fue causante mayormente de reacciones como xerosis, diarrea, diferentes tipos de rash, cambio de textura en el cabello, cambio de color en el cabello, náuseas, alopecia, paroniquia, vómito, dermatitis seborreica y dolor de cabeza. También se presentaron otras reacciones de manera minoritaria como la epistaxis, epífora, orina con sangrado y perforación gastrointestinal. Estas reacciones coinciden con lo reportado en la ficha técnica de Astrazeneca 2016, en el que se menciona que el Gefitinib presenta diferentes tipos de reacciones, más frecuentemente de tipos dermatológicas, neurológicos y gastrointestinales; y otras reacciones menos frecuentes como los oculares, renales y urinarios. Por otra parte no hubo reportes en donde se presentaran reacciones como inflamación en el hígado. También se reportaron reacciones de fatiga, aunque se sabe que la fatiga puede estar relacionada con la enfermedad, la mayoría de los

pacientes afirmaron presentar estas reacciones días después del inicio de del tratamiento con Gefitinib, por lo que coincide con la publicación de Oncohealth Institute, en donde menciona que la fatiga es muy frecuente que se presente durante el tratamiento.

En este estudio de 95 casos, la calidad de la información para grado 1 fue del 43% (ver figura 3), se obtuvo mediante un interrogatorio por parte del médico hacia el paciente acerca de su estado de salud durante la consulta médica y del interrogatorio directo por parte del personal del Centro Institucional de Farmacovigilancia hacia el paciente. Para el grado 2 se obtuvo un 57%, siendo mayor el número de porcentaje de grado 2 en comparación con los de grado 1, por lo que esto significa que a los casos se les dio seguimiento, complementando la información con el expediente electrónico del paciente y los datos obtenidos (lote, caducidad y fabricante) en la Central de Mezclas. Esto cumple con los criterios establecidos con la NOM-220-SSA 2016, y con la Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos publicado por COFEPRIS, en los que se menciona que el grado mínimo de la información es 0, y a los que se les debe de dar seguimiento hasta completar dicha información o hasta el cierre del caso para posteriormente ser enviados al Centro Nacional de Farmacovigilancia en México.

También se determinó la gravedad (ver figura 4). Por un lado, solo un caso fue grave (1%), ocasionando hospitalización del paciente por perforación gastrointestinal, sin embargo, aunque en la literatura (Astrazeneca, 2016) esta reacción es una de las menos frecuentes de tipo gastrointestinal a causa del Gefitinib y debido a que no se conoce más información del paciente, la perforación gastrointestinal pudo también estar asociado a otros factores de riesgo conocidos (medicamentos concomitantes, corticosteroides, antecedentes de ulcera gástrica intestinal o por la enfermedad que presenta el paciente). Por otro lado, el resto de los reportes (99%) fueron clasificados como no graves.

Durante este estudio para la clasificación de las RAM según los criterios de la severidad de los casos (figura 5), se observó que la mayoría de los reportes en un 88% fueron leves (no se modificaron las actividades cotidianas de los pacientes y no fue necesario un tratamiento para contrarrestar algunas de estas reacciones), el 11% fueron moderadas (no modificaron las actividades del paciente pero si llegaron a tener algún tratamiento para contrarrestar las reacciones) y el 1% fueron severas (se llegó a la suspensión del medicamento). Estos resultados coinciden de manera similar con los estudios realizados por la Sociedad Española de Oncología Médica y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en donde se mencionan que las reacciones ocasionadas por los inhibidores de la tirosina-cinasa (Gefitinib) son mayormente de leves a moderadas, siendo las reacciones dermatológicas, gastrointestinales y neurológicas las más frecuentes.

por último, con respecto a la causalidad de las SRAM, los resultados del estudio indican que hubo un mayor porcentaje de las RAM como probables en un 95%(ver figura 6). Esta valoración de causalidad de las SRAM por Gefitinib, se realizó mediante el Algoritmo de Naranjo (Santiago, 2014) que se basa en determinar la probabilidad de un medicamento sospechoso como causante de una reacción adversa.

8. Conclusión

El Gefitinib es un medicamento que ha dado beneficio para tratar principalmente el cáncer de pulmón de células no microcíticas localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor EGFR, por esta razón se han desarrollado distintos tratamientos como inhibidores de la tirosina-cinasa como el Gefitinib, sin embargo puede causar diferentes tipos de reacciones adversas. Es por ello, que la Farmacovigilancia es importante en las actividades de las instituciones y centros de salud, permitiendo la obtención de datos de incidencia de las reacciones, frecuencia de las reacciones, determinación de la calidad, gravedad, severidad y clasificación de las reacciones en probable, posible o seguro, con la finalidad de prevenirlas, minimizarlas, haciendo el uso racional de los medicamentos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para llevar a cabo estos objetivos es importante la concientización de las autoridades sanitarias, profesionales de la salud y de los pacientes, sobre la importancia que tiene la detección de reacciones adversas por medicamentos.

Vo.Bo de los Asesores

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Dra. Mireya López Gamboa

Referencias

- Acosta, I; L, Remón; R, Segura; G, Ramírez, & A, Carralero. (2016). Factores de riesgo en el cáncer de pulmón. *Medisan*, 20(1), 42-55.
- Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. (2018). Gefitinib, Republica de argentina poner ejecutivo nacional en Sitio web: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2018/Dispo_8815-18.pdf (Marzo 4, 2019; 5:51)
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2018). Ficha técnica del Gefitinib, Ministerio de sanidad, política social e igualdad en Sitio web: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84021/FT_84021.html.pdf (Mayo 30, 2019; 3:45)
- American Brain Tumor Association. (2018). Radioterapia convencional en Sitio web: <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/radioterapia-convencional.pdf> (Febrero 21, 2019; 1:50)
- American Cancer Society. (2016). Factores de riesgo del cáncer de pulmón en Sitio web: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/prevencion-y-deteccion-temprana/factores-de-riesgo.html> (Febrero 29, 2019; 4:04)
- Ancer, J. (2016). Grupo número 17. En cuadro básico de catálogos de medicamentos. (492). México: Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud.
- Araki, T; Shimizu, K; Yashima, H & Aomori, T. (2012). Review of the treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Gefitinib. *Clinical medicine insights: oncology*, 6(6), 407-421.
- Arnedillo, A & Merino, M. (2017). Epidemiología del cáncer de pulmón en el ámbito de Neumosur. *Revista española de patología torácica*, 29 (2), 5-12
- Arroyo, M; Bautista, R; Claros, M & De La Cruz, J. (2015). Genómica del cáncer de pulmón. 2019, de encuentros en la biología editada en la

universidad de Málaga en Sitio web:
<http://www.encuentrosenlabiologia.es/2015/09/genomica-del-cancer-de-pulmon/> (Febrero 20, 2019; 12:00)

- Astrazeneca. (2017).Ficha técnica o características de un producto. Agencia europea de medicamentos en sitio web: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_es.pdf (Febrero 20, 2019; 12:23)
- Bartolomé, A; Bravo, J; Caballero, P; Calzas, J; Cortés, H; Díaz, V; Donado, J; Enguita, A; González, C; Hernando, S; Izquierdo, M; & Jiménez, A. (2009). Estadificación 2009 TNM estadios carcinoma broncogénico. En guía clínica de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón (36-38). España: Oncosur salud Madrid
- Campos, A; Cruz, G & Arrieta, Oscar. (2012). Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Revista de investigación clínica, 11, 1-63
- Castro, C; Cardona, A; Revéiz, L; Serrano, S; Carranza, H; Vargas, C; Reguart, N; Campo, F; Ospina, E; Sánchez, O; Torres, D & Otero, J. (2010). Cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico, tratamiento actual basado en la evidencia (ONCOLGroup). Acta medica colombiana, 35, 53-81
- COFEPRIS (2018). Guía de Farmacovigilancia para la notificación de EA, SRAM, RAM o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos en Sitio web: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/293842/03_NOM-220_Gu_aSRAMVerFin_2018-01-25.pdf
- Chemicalbook. (2018). Gefitinib en Sitio web: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB8120056.htm (Marzo 1, 2019; 1:02)
- Chemocare. (2017). Iressa, en Sitio web: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/iressa-reg.aspx> (Julio 20, 2019; 3:00)

- Cuídateplus. (2015). Cáncer de pulmón, cuídate plus en Sitio web: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/cancer-pulmon.html> (Febrero 23,2019; 4:10)
- De Romedi, M. (2018). Hormonoterapia del cáncer. Asociación oncólogos clínicos de Córdoba en Sitio web: <http://www.aocc.org.ar/wp-content/uploads/2018/02/Hormonoterapia.pdf> (Febrero 28, 2019; 10:40)
- Eldridge, L. (2018). Carcinoma de células escamosas de los pulmones. Verywellhealth en Sitio web: <https://www.verywellhealth.com/squamous-cell-carcinoma-of-the-lungs-in-depth-2249367> (Febrero 28, 2019; 5:46)
- European Lung Foundation. (2016). Cáncer de pulmón en Sitio web: <https://www.europeanlung.org/assets/files/es/publications/lung-cancer-factsheet-spa.pdf> (Febrero 28, 2019; 5.20)
- European Commission (2009). Ficha técnica & características del producto, Agencia Europea del medicamento en Sitio web: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx_59389_es.pdf (Marzo 1, 2019 3:00)
- Firvida, J; Salgado, M & Pérez, M. (2009). Etiología del cáncer y carcinogénesis. En tratado de oncología (15-2). Barcelona: Publicaciones Permanyer.
- Fukuoka, M; Yano, S; Giaccone, G; Tamura, T; Nakagawa, K; Douillard, J. (2002). Final results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) for patients with advanced non-small-cell lung cancer. American Society of Clinical Oncology en Sitio web: http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002326-00_18-002002-00_19-001188-00_29-00A,00.asp?cat=Non%2DSmall%2DCell+Lung+Cancer&parent=LUNG+CANCER&returnpid=2325
- García, G. (2017). Clasificación anatomopatológica. Revista española de patología torácica, 29(2), 13-24
- Gefinter. (2015). Gefitinib 250 mg comprimidos recubiertos. 2018, de Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud en Sitio web:

<http://web.tuteur.com.ar/archivos/productos/10-pro-gefinter-23-04.pdf>
(Julio 17, 2018; 21:05)

- González, L; Estepa, J; Feliú, J; Santana, T & Estepa, J. (2014). Caracterización de pacientes operados de cáncer colorrectal Cienfuegos, 2014 a 2016. *Medisur*, 18(1), 29-38.
- Good Science Better Medicine. (2017). Cáncer de pulmón de células pequeñas. En guía para pacientes de la European Society for Medical Oncology (4-6). Europa: European Society for Medical Oncology
- Grupo Español de Cáncer de Pulmón. (2018). Cáncer de pulmón: lo que debes saber en Sitio web: <https://www.gecp.org/wp-content/uploads/2018/01/cancer-pulmon-lo-que-debes-saber.pdf>
(Febrero 28, 2019; 5:00)
- Grupo español de pacientes con cáncer. (2014). Cáncer de pulmón guía para pacientes y familiares en Sitio web: http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GUIA_PULMON_GEPA_C.pdf (Febrero 28, 2019; 5:15)
- Hama, R & Sakaguchi, K. (2003). The gefitinib story en Sitio web: <https://npjip.org/english/The-gefitinib-story.pdf> (Marzo 2, 2019; 12:13)
- Hirose, T; Fujita, K; Kusumoto, S; Oki, Y; Murata, Y; Sugiyama, T; Ishida, H; Shirai, T; Nakashima, M; Yamaoka, T; Okuda, T; Ohmori, T & Sasaki, Y. (2016). Association of pharmacokinetics and pharmacogenomics with safety and efficacy of gefitinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer. *US National Library of Medicine National Institutes of Health Search database* Search term Search, 10, 69-76.
- Instituto Nacional de Cancerología (2017). Tratamientos.2019, Instituto Nacional de Cancerología en sitio web: <http://cancerdepulmon.com.mx/seccion-educativa> (Febrero 22, 2019; 12:03)
- Instituto Nacional de estadística y geografía INEGI. (2018). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer Sitio web:

http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_Nal.pdf (Julio 17, 2018; 11:10)

- Instituto oncológico fundación Arturo López Pérez. (2015). Cáncer de pulmón en sitio web: <https://www.institutoncologicofalp.cl/diagnostico-y-tratamiento/ficha-cancer-de-pulmon/> (Febrero 22, 2019; 11:00)
- International Walderstrom's Mcroglobulinemia Foundation. (2015). Trasplante de células madre/ ficha técnica del banco de células madre en sitio web: <https://www.iwmf.com/system/files/Stem%20Cell%20Transplantation%20Fact%20Sheet-Spanish.pdf> (Febrero 28, 2019; 10:59)
- Izquierdo, J; Jiménez, J; Martínez; Mugica, N; Michel, F; Pascual, R; Paredes, A; Basterrechea, L; Mínguez, J; Urraca, J; Valverde, A; Lobo, M; Garmendia, G; Mendoza, M; Ríos, G; Reyes, M; Orube, A; Suquia, E; Fernández, N; Jáuregui, L; García, M; Ubierna, M & Sukia, I. (2011). Protocolo diagnóstico y terapéutico del carcinoma pulmonar no célula pequeña. En *otzakidetza*, (16-17). Hospital Donostia: Comité de tumores pulmonares
- Lahera, T. & González, O. (2010). El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Revista habanera de ciencias médicas*, 9; 172-180
- Lampaki, S; Zarogoulidis, P; Lagoudi, K; Tsavlis, D; Kioumis, I; Papakala, E; Lazaridis, G; Huang, H; Hohenfort, W; Pavlidis, P; Darwiche, K; Barbetakis, N; Karapantzou, I; Karapantzou, C; Rapti, A; Karavasilis, V & Zarogoulidis, K. (2016). Small cell lung cancer: current and future strategies. *Ivyspring international Publisher*, 1, 4-13
- Leukemia & lymphoma society. (2015). Información sobre la quimioterapia. 2019, Spectrum pharmaceuticals en Sitio web: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9S_Immunotherapy%20Facts_SPANISH_4_15FINAL.pdf (Febrero 28,2019; 10:34)
- Linet, M. (2002). Evolution of cancer epidemiology. *Epidemiology review journal*, 1, 35-56

- López, L & Casasbuenas, J. (2014). La biopsia y la citología, pilares del diagnóstico médico (I parte). Revista médica sanitas, 8, 15414-15425.
- Lungevity. (2018). Adenocarcinoma de pulmón en Sitio web: <https://lungevity.org/for-patients-caregivers/lung-cancer-101/types-of-lung-cancer/lung-adenocarcinoma> (Marzo 4,2019; 12:50)
- Machado, J. (2014). Los medicamentos de origen biotecnológico, el futuro comienza ahora. Real academia farmacéutica, 80, 49-90
- Martínez, F. (2008). Carcinoma diferenciado de células pequeñas. Sociedad Argentina de citología en Sitio web: <http://sociedaddecitologia.org.ar/sac/fichas-carcinoma-indiferenciado-de-celulas-pequenas/> (Marzo 4, 2019; 12:59)
- Matilla, J. (2016). Propuestas para la nueva clasificación TNM del cáncer de pulmón y clasificación anatomopatológica. En cáncer de pulmón (33-34). Barcelona: Editorial Respira.
- Mayo Clinic. (2017). Análisis de personas sanas para detectar cáncer de pulmón en Sitio web: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lung-cancer/diagnosis-treatment/drc-20374627> (Febrero 24, 2019; 12:10)
- Melanoma. (2017). Terapia dirigida. 2019. melanoma research Alliance en Sitio web: <https://www.curemelanoma.org/assets/Treatment-Pages-in-Spanish/Targeted-Therapy-en-Espanol.pdf> (Febrero 28, 2019; 10:45)
- Navarro, A. (2017). Medicina de precisión, abordaje multidisciplinar y cuidado integral del paciente con cáncer, ejes centrales de SEOM 2017. Sociedad Española de Oncología Médica en Sitio web: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NP_251017_general.pdf (Febrero 28, 2019; 11:05)
- NHS. (2018). Tratamiento para el cáncer de pulmón en Sitio web: <https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/treatment/> (Febrero 25, 2019; 1:00)
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia en sitio web:

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html> | (Marzo 4, 2019; 5:29)

- Oncohealth Institute. (2019). Gefitinib, Fundación Jiménez Díaz University Hospital en Sitio web: <http://www.oncohealth.eu/es/area-paciente/cancer/informacion-soporte-paciente/informacion-general/tratamiento/terapia-biologica/listado-farmacos/gefitinib> (Mayo 30, 2019; 3:40)
- Organización Mundial de la Salud. (2019). Mexico Source: Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer en Sitio web: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf> (Febrero 21, 2019; 1:32)
- Peterson, I. (2011). Diagnóstico morfológico y molecular del cáncer de pulmón. *Dtsch Arztebl International*, 108, 525-531
- Puente, J & Velasco, G. (2017). ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?. Sociedad Española de Oncología Médica en Sitio web: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla> (Febrero 21, 2019; 10:14)
- Radiologyinfo. (2018). Cáncer pulmonar en Sitio web: <https://www.radiologyinfo.org/sp/pdf/lung-cancer.pdf> (Febrero 25, 2019; 12:20)
- Reynoso, N. (2017). Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista latinoamericana de medicina conductual*, 8, 9-15
- Roche. (2017). Terapias biológicas en el cáncer. En manual educativo para enfermería (15-20). España: European oncology & Nursing society.
- Roy, U. (2015). Gefitinib (Iressa re-launched in the US for treatment of advanced NSCLC). Lung Cancer HELpline en Sitio web: <https://lungevity.org/about-lung-cancer/experts-blog/gefitinib-iressa%C2%AE-re-launched-in-us-for-treatment-of-advanced-nsclc> (Marzo 2, 2019, 2:12)

- Sainz, B. (2006). Tumores benignos y malignos del pulmón. Clasificación, Diagnóstico y tratamiento. En revista cubana 45 (3-4)
- Salud del barrio. (2018). Cáncer de pulmón atención primaria de salud. Biblioteca nacional en Sitio web: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/01/salud-del-barrio-enero-2018.pdf> (Febrero 22, 2019; 4:06)
- Sánchez, J; Hernández, J; Jiménez, M; Padrones, S; Rosell, A & Rami, R. (2011). Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Elsevier Doyma, 47(9), 454-465
- Santiago, T. (2014). Diseño de un programa de Farmacovigilancia en el hospital del niño y del adolescente morelense, Instituto Nacional de Salud Pública en Sitio web: <http://catalogoinsp.mx/files/tes/053684.pdf> (Mayo 31, 2019; 3:56)
- Secretaria de salud. (2017). Cáncer, tercera causa de muerte en México. Gobierno de México Sitio web: <https://www.gob.mx/salud/prensa/318-cancer-tercera-causa-de-muerte-en-mexico> (Marzo 5, 2019; 6:12)
- Serra, M; Fernández, B & Medell, M. (2017). Carcinoma de células grandes de pulmón. Inusual metástasis en intestino delgado con invaginación. Revista finlay, 7, 219-224
- Sinc La ciencia es noticia. (2018). En 2018 ha habido 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo en Sitio web: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/En-2018-ha-habido-18-1-millones-de-nuevos-casos-de-cancer-en-el-mundo> (Febrero 21, 2018; 10:30)
- Slatore, C; Lareau, S & Fahy, B. (2010). Estadificación del cáncer de pulmón. American Thoracic Society, 182,1-2
- Smith, Y. (2018). Genética del cáncer de pulmón 2019, New medical life sciences en sitio web: [https://www.news-medical.net/health/Lung-Cancer-Genetics-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Lung-Cancer-Genetics-(Spanish).aspx) (Febrero 29, 2019; 4:23)
- Smith, D. (2019). Reacciones adversas a los farmacos, Merck Inventing for Life en sitio web: <https://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones->

adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos (Junio 3, 2019; 4:23)

- Sociedad Española de Oncología Médica. (2013). Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan en Sitio web: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan?start=3>
- Swaisland, H; Ranson, M; Smith, R; Leadbetter, J; Laight, A; McKillop, D & Wild, M. (2005). Pharmacokinetic Drug Interactions of Gefitinib with Rifampicin, Itraconazole and Metoprolol, 44(10), 1065-1081
- *The US Food and Drug Administration* FDA. (2015). FDA Approves Iressa (gefitinib) for first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer en Sitio web: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-iressa-gefitinib-first-line-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-4230.html> (Marzo 1, 2019; 3:54)
- Undurraga, A. (2012). Conferencia del Doctor Hernán Alessandri R. 2011. Historia del cáncer pulmonar: otro monstruo creado por el hombre. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 28, 35-50.

Glosario

Adenocarcinoma in situ: son carcinomas pueden comenzar en las células que revisten el interior de los bronquios, bronquiolos o alvéolos. Si las células del carcinoma se encuentran solo en la capa superior que revisten estas estructuras, se denomina *carcinoma in situ*.

Adenocarcinoma invasivo: es cuando el cáncer ha invadido o se ha propagado hacia los tejidos.

Adenocarcinoma: cáncer que comienza en las células glandulares y en el tejido que reviste ciertos órganos internos.

Apoptosis: es un tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte. Este es un método que el cuerpo usa para deshacerse de células innecesarias o anormales.

Biopsia con aguja: extracción de tejido o líquido con una aguja para examinarlo al microscopio. Cuando se usa una aguja ancha, el procedimiento se llama biopsia por punción con aguja gruesa. Cuando se usa una aguja fina, el procedimiento se llama biopsia por aspiración con aguja fina.

Biopsia: extracción de células o tejidos para ser examinados por un patólogo. Es posible que el patólogo estudie el tejido con un microscopio o realice otras pruebas con las células o el tejido.

Borramiento de dermatoglifos: es la desaparición o borramiento de las huellas dactilares.

Broncoscopía: procedimiento en el que se usa un broncoscopio para observar el interior de la tráquea, los bronquios y los pulmones.

Broncoscopio: es un instrumento delgado en forma de tubo que tiene una luz y una lente para observar. Es posible que también tenga una herramienta para extirpar y observarlo al microscopio para determinar si hay signos de enfermedad. El broncoscopio se introduce por la nariz o por la boca. Se también para detectar el cáncer o para llevar a cabo algunos procedimientos de tratamiento.

Calidad de la información: a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación.

Cáncer de células escamosas: son cánceres que se originan de versiones inmaduras de las células escamosas, las cuales son células planas que cubren el interior de las vías respiratorias en los pulmones.

Cáncer de pulmón microcítico: recibe este nombre por el tamaño pequeño de las células vistas a microscopio, se caracterizan por multiplicarse rápidamente forman grandes tumores; además su capacidad de ser muy agresivo y extenderse a otros órganos es mayor. El cáncer de pulmón microcítico a menudo comienza en los bronquios, cerca del centro del tórax.

Cáncer de pulmón no microcítico: recibe este nombre por ser células grandes vistas al microscopio. Se caracteriza por extiende más lentamente que el de células pequeñas y, ocasionalmente, puede aparecer en personas que no fuman.

Cáncer de pulmón: cáncer que se forma en los tejidos del pulmón, por lo general, en las células que recubren las vías respiratorias.

Cáncer: nombre dado a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos.

Carcinoma de células grandes: es un subtipo de carcinoma de células grandes que representa aproximadamente del 10% al 15% de los cánceres de pulmón. El cáncer puede aparecer en cualquier parte del pulmón, y tiende a crecer y a propagarse rápidamente muy similar al cáncer de pulmón microcítico.

Centro Institucional de Farmacovigilancia: a la Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa en la ejecución de las actividades de Farmacovigilancia.

Cirugía: es un tipo tratamiento que se utiliza para extirpar o reducir el cáncer en algún órgano del cuerpo.

Comorbilidades: es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. La comorbilidad también implica que hay una interacción entre las dos enfermedades que puede empeorar la evolución de ambas.

Denominación distintiva: al nombre que como marca comercial le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

Denominación genérica o nombre genérico: al nombre del medicamento o vacuna, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa, reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

Dermatitis seborreica: es un trastorno frecuente de la piel que principalmente afecta al cuero cabelludo. También puede afectar las zonas oleosas del cuerpo, como el rostro, los lados de la nariz, las cejas, las orejas, los párpados y el pecho. Causa manchas escamosas, piel enrojecida y caspa persistente.

Enfermedad benigna: se refiere a una afección, tumor o neoplasia que no es cancerosa. Esto significa que no se propaga a otras partes del cuerpo ni invade el tejido adyacente. Algunas veces, una afección se denomina benigna para sugerir que no es peligrosa o grave.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: es una enfermedad pulmonar progresiva que, con el tiempo, hace que sea difícil respirar. Las vías respiratorias en los pulmones se inflaman y se engrosan, y el tejido donde se intercambia el oxígeno es destruido. El flujo de aire hacia adentro y hacia afuera de los pulmones disminuye. Cuando eso sucede, en los tejidos del cuerpo entra menos oxígeno y se hace más difícil deshacerse del dióxido de carbono residual. A medida que la enfermedad empeora, se hace más difícil mantenerse activo debido a la dificultad para respirar.

Enfermedades crónicas: son enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta. Las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes son un ejemplo de enfermedades crónicas.

Enfermedades degenerativas: es una afección generalmente crónica durante la cual tiene lugar un proceso continuo basado en cambios degenerativos en las células, en la cual la función o la estructura de los tejidos u órganos afectados empeoran con el transcurso del tiempo. Las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes son un ejemplo de enfermedades degenerativas.

Epifora: es el lagrimeo constante y excesivo de los ojos.

Epistaxis: a todo proceso hemorrágico que tenga su origen en las fosas nasales.

Esclerodermia: es una enfermedad crónica que hace que la piel se vuelva gruesa y se endurezca; presenta una acumulación de tejido cicatricial y daño en los órganos internos como el corazón y los vasos sanguíneos, pulmones, estómago y riñones.

Estadificación: es una manera de describir cuánto cáncer hay en su cuerpo y en qué partes de está localizado. La estadificación ayuda a determinar dónde está el tumor original, qué tan grande es, que tanto se ha propagado y hacia donde se ha diseminado.

Estudio hepatológico: el estudio de la estructura microscópica del material biológico y de la forma en que se relacionan tanto estructural y funcionalmente los distintos componentes individuales. El examen consiste en el análisis de muestras procedentes de individuos enfermos. Su objetivo es identificar alteraciones estructurales y anomalías para corroborar el diagnóstico o causa de enfermedad o muerte.

Evento adverso: a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Evento o reacción médicamente importante: aquella manifestación clínica o acontecimiento adverso que a juicio del médico pueden no ser inmediatamente peligrosa para la vida, resultar en la muerte u ocasionar hospitalización, pero que podrían poner en peligro al paciente o requerir de intervención médica para evitar la ocurrencia de alguno de los criterios listados en la definición de reacción adversa grave.

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

Fibrosis pulmonar idiopática: es una enfermedad debilitante y crónica que se caracteriza por una disminución progresiva de la función pulmonar que dificulta cada vez más la respiración. La fibrosis pulmonar hace referencia a la cicatrización del tejido pulmonar lo que ocasiona una disminución progresiva de la función pulmonar y como consecuencia una insuficiencia respiratoria que se agrava con el tiempo.

Formato de aviso de eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas de medicamentos: al instrumento emitido y administrado exclusivamente por el Centro institucional de Farmacovigilancia, empleado para realizar la notificación al Centro Institucional de Farmacovigilancia.

Fumador activo: es aquella persona que consume el tabaco directamente.

Fumador pasivo: es aquel sujeto que no consume directamente los productos y sustancias provenientes del tabaco pero que aspira al estar en contacto con su entorno.

Gammagrafía ósea: ayuda a diagnosticar y evaluar una variedad de enfermedades y condiciones de los huesos utilizando pequeñas cantidades de materiales radiactivos llamados radiosondas que se inyectan en el torrente sanguíneo.

Hiperpigmentación: es el oscurecimiento de un área de la piel, causada por algún medicamento.

Hiporexia: es la pérdida parcial de apetito, la cual se diferencia de la anorexia porque esta última es una pérdida total.

Información confidencial: aquella que deba ser clasificada excepcionalmente como reservada de forma temporal por razones de interés público y seguridad nacional o bien, como confidencial, de conformidad con las disposiciones aplicables en materia de transparencia, acceso a la información y de datos personales.

Informante: a la persona que aporta información acerca de la Sospecha de reacción adversa a medicamento, reacción adversa a un medicamento, evento adverso, Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. En ocasiones el informante puede también ser el notificador.

Inmunoterapia: es un tipo de tratamiento para el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer. Utiliza sustancias producidas por el cuerpo o fabricadas en un laboratorio para mejorar o restaurar la función del sistema inmunitario.

Isoenzimas: son proteínas con diferente estructura pero que catalizan la misma reacción y que se desplazan de forma diferente en la electroforesis. Con frecuencia, las isoenzimas son oligómeros de diferentes cadenas peptídicas, y usualmente difieren en los mecanismos de regulación y en las características cinéticas.

Lesiones preinvasivas: son lesiones menores a 3 cm, con crecimiento puramente lepidico, que se presenta como lesión única, sin patrón de adenocarcinoma invasivo, sin extensión a espacios aéreos.

Lobectomía: es la extirpación quirúrgica de un lóbulo de un órgano.

Localmente avanzado: cáncer que se ha diseminado solamente a los tejidos o ganglios linfáticos cercanos.

Mediastinoscopia: procedimiento en el que se usa un mediastinoscopio para examinar los órganos ubicados en el área entre los pulmones y los ganglios linfáticos cercanos.

Mediastinoscopio: es un instrumento parecido a un tubo delgado con una luz y una lente para mirar. También puede tener una herramienta para extraer tejido y revisarlo bajo un microscopio, y observar si hay signos de enfermedad. El mediastinoscopio se inserta en el pecho a través de una incisión por encima del esternón. Por lo general, este procedimiento se realiza para obtener una muestra del tejido de los ganglios linfáticos del lado derecho del pecho.

Medicamento biotecnológico: es el resultado de un proceso de producción que se realiza a partir de células vivas, que han sido modificadas con base en la biotecnología tienen una estructura molecular compleja y heterogénea.

Medicamento biotecnológico: a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

Medicamento concomitante: medicamentos que son empleados o recetados al mismo tiempo.

Medicamento genérico: a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia.

Medicamento: a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma

farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

Medicina de precisión: ayuda a los médicos a seleccionar tratamientos que tienen más probabilidad de ayudar a los pacientes basándose en el tratamiento genéticos de sus enfermedades.

Metástasis: es el proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició.

Mínimamente invasivo: se trata de una lesión con las mismas características que las lesiones pre invasivas, pero en la que existe evidencia de invasión histológica no lepidica menor o igual a 5 mm.

Mucositis: es una inflamación en el interior de la boca y la garganta que puede generar úlceras y llagas dolorosas en la boca.

Mutación genética: a los cambios que alteran la secuencia de nucleótidos del ADN.

Mutación heredada: cambio genético en las células reproductoras del cuerpo (óvulo o espermatozoide) que se incorpora en el ADN de cada célula del cuerpo de los descendientes. Las mutaciones hereditarias se transmiten de padres a hijos.

Mutación somática: es aquella mutación que afecta a las células somáticas del individuo, en donde se presentan cambios genéticos que se detectan durante el curso de la vida de las personas, que no son heredadas de nacimiento.

Neumonitis: es la inflamación de los pulmones debida a la quimioterapia o terapia con radiación.

Notificación/reporte estimulado: a aquellas notificaciones de sospecha de reacción adversa a medicamento, reacción adversa a un medicamento, evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas generadas a partir de actividades de fomento con el objetivo de incrementar el reporte espontáneo.

Notificador: a la persona que entrega la información relativa a una Sospecha de Reacción adversa a medicamento, reacción adversa a un medicamento, evento adverso, evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización o cualquier problema de

seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas al centro institucional de farmacovigilancia.

Onicomycosis: es una infección de las uñas producida por hongos que afecta estéticamente las uñas.

Paciente/consumidor: a la persona que utiliza, recibe o se administra un medicamento o vacuna, tal como un paciente o una persona sana que consume un medicamento o vacuna.

Pápulo eritematoso: es un tipo de lesión en piel, que se manifiesta como eritema, erosiones o pústulas en la piel.

Paroniquia: es una infección de la piel alrededor de las uñas de las manos o de los pies. El área afectada suele inflamarse, enrojecerse, causar dolor y formar abscesos con pus.

Profesional de la salud: a las personas calificadas, tales como médicos, odontólogos, veterinarios, biólogos, bacteriólogos enfermeros, trabajadores sociales, químicos, psicólogos, optometristas, ingenieros sanitarios, nutriólogos, dietólogos, patólogos y todo aquel profesional relacionado con las ciencias químico-farmacéuticas y ciencias de la salud humana, que cuenten con títulos profesionales o certificados de especialización que hayan sido legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, de conformidad con el artículo 79 de la Ley General de Salud.

Prurito: Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo el cuerpo y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse.

Pustulas foliculares: son lesiones parcheadas que forman costras en el cuero cabelludo.

Quelitis: es una lesión inflamatoria en la comisura labial, o un rincón de la boca, y con frecuencia es bilateral.

Quimioterapia: es un tipo de tratamiento en donde se usan fármacos para destruir células cancerosas, este tipo de quimioterapia puede ser por vía intravenosa o vía oral.

Radiografía de tórax: es un examen de diagnóstico por rayos X que se utiliza cuando existe la sospecha de cáncer de pulmón, en donde el cuerpo es examinado desde diversos ángulos y comprobar si existe un tumor pulmonar.

Radioterapia: es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores.

Rash: también denominado salpullido, son erupciones de cutáneas leves y otros cambios en el piel.

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

Reporte de un caso individual: al equivalente a una notificación, que contiene el reporte de una o varias sospechas de reacción adversa a medicamento, Reacción adversa a un medicamento, Evento adverso, Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas ocurridas con un medicamento o vacuna, que presenta un paciente en un punto específico del tiempo.

Resección en cuña: cirugía para extirpar una porción de tejido en forma de triángulo. Se puede usar para extirpar un tumor y una pequeña cantidad del tejido normal que lo rodea.

Resección segmentaria: cirugía para extirpar una parte de un órgano o una glándula. También se puede usar para extirpar un tumor y el tejido sano que lo rodea.

Resonancia magnética nuclear: es una prueba diagnóstica con la que se obtienen imágenes del interior del cuerpo. Se basa en el procesamiento de ondas de radio que pasan por el paciente, el cual es sometido a un potente campo magnético. A diferencia del TAC o de las radiografías simples no usa radiaciones ionizantes (rayos X). Permite obtener imágenes muy detalladas del cuerpo, en dos y en tres dimensiones, y desde cualquier perspectiva. Puede aportar información sobre patologías que no se vean con otras técnicas de imagen como la ecografía o el Tomografía axial computarizada.

Sistema TNM: Sistema que se usa para describir la cantidad de cáncer y su diseminación en el cuerpo de un paciente. La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer al tejido cercano; la letra N describe la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y la letra M describe las metástasis (diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo).

Sospecha de reacción adversa a medicamento: a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseado que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos.

Terapia dirigida: consiste en la administración de medicamentos que interfieren con la función de las moléculas anormales de las células de los tumores cancerosos que regulan

el crecimiento. Cuando las moléculas tienen ciertas mutaciones genéticas, provocan el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas.

Terapia hormonal: consiste en utilizar fármacos que interfieren en la producción o actividad hormonal del organismo, que a su vez ayudan al crecimiento y propagación del cáncer.

Tomografía axial computarizada: es una prueba diagnóstica que, a través del uso de rayos X, permite obtener imágenes radiográficas del interior del organismo en forma de cortes transversales o, si es necesario, en forma de imágenes tridimensionales.

Tomografía por emisión de positrones: Es un tipo de estudio por imágenes. Se utiliza una sustancia radiactiva llamada marcador para buscar una patología en el cuerpo. Una tomografía por emisión de positrones muestra cómo están funcionando los órganos y tejidos. Esto es diferente de la resonancia magnética y tomografía computarizada.

Trasplante de células madres: restaura las células madres en la sangre que se destruyeron con dosis altas de quimioterapia o de radioterapia.

Tratamiento de primera línea: primer tratamiento que se administra para una enfermedad. Con frecuencia, forma parte de un conjunto estándar de tratamientos, como cirugía seguida de quimioterapia y radiación. Cuando se usa sola, la terapia de primera línea es el tratamiento aceptado como el mejor. Si no cura la enfermedad o produce efectos secundarios graves, se puede agregar otro tratamiento o reemplazar por otro. También se llama terapia de inducción, terapia primaria, y tratamiento primario.

Tratamiento de segunda línea: tratamiento que se administra cuando el tratamiento inicial (terapia de primera línea) no es eficaz o deja de ser eficaz.

Tratamiento de tercera línea: tratamiento que se administra cuando tanto el primer tratamiento (terapia de primera línea) como el tratamiento siguiente (terapia de segunda línea) no funcionan o dejan de funcionar.

Tratamiento multimodal: terapia que combina más de un método de tratamiento.

Tricomegalia: es la aparición repentina de pelo terminal, generalmente acompañado del crecimiento exagerado de las pestañas.

Xantoniquia: es el nombre médico de las uñas amarillas por causa de medicamentos.

Xerosis: es el nombre médico de la piel seca.

ANEXOS

Anexo 1

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores de pulmón por la organización mundial de la salud 2015

<p>1. Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lepídico -Acinar -Papilar -Micropapilar -Sólido -invasivo: mucinoso, mixto, mucinoso-no mucinoso -coloide -fetal -entérico -mínimamente invasivo: no mucinoso y mucinoso -lesiones preinvasivas: Hiperplasia adenomatosa atípica y adenocarcinoma <i>in situ</i> (no mucinoso y mucinoso). 	<p>9. Tumor tipo glandula salival: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoide quístico, carcinoma epitelial.mioepitelial y adenoma pleomórfico</p>
<p>2. Tumores de origen ectópico: tumores de células germinales, timoma intrapulmonar, melanoma, meningioma, NOS.</p>	<p>10. Papilomas: de células escamosas (exofítico e invertido)</p>
<p>3. Carcinoma de células grandes</p>	<p>11. Adenomas: neuocitoma esclerosante, adenoma alveolar, adenoma papilar, cistoadenoma mucinoso, adenoma de glandula mucosa.</p>
<p>4. Carcinoma escamoso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Queratinizante - No queratinizante - Basaloide - Lesión preinvasiva: Carcinoma escamoso <i>in situ</i> 	<p>12. tumores mesenquimales: hamartoma pulmonar, condroma, tumores PComatosos, tumor congénito peribronquial, linfangiomatosis difusa pulmonar, tumor miofibroblastico inflamatorio, hemangioendotelioma epitelioides, blastoma pleuropulmonar, sarcoma sinovial, sarcoma intimal de la arteria pulmonar, sarcoma pulmonar mixoide con translocación de EWSR1-CREB1 y tumores mioepitelial</p>
<p>5. Carcinoma adenoescamoso</p>	<p>13. tumores linfohistiocíticos: linfoma extranodal de la zona marginal asociado a mucosas (MALT), linfoma B difuso de células grandes, granulomatosis linfomatoide, linfoma B de células grandes intravascular, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, enfermedad de Erdheim-Chester</p>
<p>6. Tumores neuroendocrinos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Carcinoma de célula pequeña: Carcinoma de célula pequeña combinado -Carcinoma de célula grande: carcinoma neuroendocrino de célula grande combinado -Tumor carcinoide: Típico y atípico -Lesión pre-invasiva: hiperplasia idiopática pulmonar difusa de células neuroendocrinas 	<p>14. Carcinosarcoma</p>
<p>7. Carcinoma pleomórfico</p>	<p>15. Carcinoma de células gigantes</p>
<p>8. Carcinoma de células fusiformes</p>	<p>16. Tumores inclasificables y otros: carcinoma linfoepitelioma-<i>like</i> y carcinoma NUT</p>
	<p>17. Tumores metástasis</p>
	<p>18. Blastoma pulmonar</p>

Anexo 2

Cuadro 1. Clasificación histológica del adenocarcinoma de pulmón

Lesiones preinvasivas
Lesiones menores a 3 cm, con crecimiento puramente lepidico, que se presenta como lesión única, sin patrón de adenocarcinoma invasivo, sin extensión a espacios aéreos, mayoritariamente no mucinosos y sin atipia nuclear. Los pacientes pueden llegar a un 100% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años. En esta clasificación de adenocarcinoma encontramos al adenocarcinoma in situ, hiperplasia adenomatosa atípica, no mucinoso, mucinoso y mixto mucinoso/ no mucinoso.
Mínimamente invasivo
Se trata de una lesión con las mismas características que las lesiones pre invasivas, pero en la que existe evidencia de invasión histológica no lepidica menor o igual a 5 mm. En esta clasificación de adenocarcinoma encontramos al adenocarcinoma no mucinoso, mucinoso y mixto mucinoso/ no mucinoso.
Adenocarcinoma invasivo
Se presenta entre el 70 al 90% de las cirugías pulmonares. En esta clasificación de adenocarcinoma encontramos al papilar, micropapilar, lepidico, acilar y sólido.

Anexo 3

Tabla 2. Tipos de genes relacionados con el cáncer de pulmón

No microcítico		Microcítico	
EGFR	CBL	EGFR	RUNX1T1
TP53	UBR5	TP53	KMT2D
PIK3CA	BRAF	PIK3CA	ROS1
NTRK3	NRAS	NTRK3	NFATC2
MET	STK11	MET	PDE4DIP
PTEN	RET	PTEN	LIFR
KRAS	PDGFRA	RB1	ABL2
ALK	SMARCA4	EP300	MYST3
CDKN2A	ERBB2	ZNFS21	NUMA1
ATM	HRAS	CREBBP	DICER1

ANEXO 4

Tabla 3. Tabla de tumor primario (T) para la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopía
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopía de invasión más proximal que el bronquio
T1a (mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo
T1a	Tumor < o igual a 1 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 1cm pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor.
T1c	Tumor > 2cm pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: afecta bronquio principal independientemente de la distancia pero sin afectación e invade pleura visceral asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar afectando a parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3cm pero < o igual a 4 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor de >4 cm pero < o igual a 5 cm en su diámetro mayor.
T3	Tumor de > 5 cm pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico y pericardio parietal.
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago y cuerpo vertebral.

ANEXO 5

Tabla 4. Tabla de afectación de ganglios linfáticos regionales (N) para la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico

Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/0 subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

ANEXO 6

Tabla 5. Tabla de metástasis a distancia (M) para la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico

M0	No existen metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis única extratorácica
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.

ANEXO 7

Tabla 6. Estadificación del cáncer de pulmón no microcítico

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1 a,b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T1 a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Estadio IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1 a,b

ANEXO 8

Tabla 7. Preguntas para determinar la categoría de la causalidad

N°	ITEM	SI	NO	NO SABE	PUNTOS
1	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0	
2	¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0	
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se re-administra el medicamento?	+2	-1	0	
5	¿Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0	
6	¿Aparece la reacción de nuevo al administrar placebo?	-1	+1	0	
7	¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0	
8	¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando la dosis se disminuyó?	+1	0	0	
9	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento (o similar a éste) en una exposición anterior?	+1	0	0	
10	¿Se confirmó el evento adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
	TOTAL PUNTOS:				

Tabla 8. *Categoría de la causalidad según el puntaje*

CATEGORÍA DE CAUSALIDAD	PUNTAJE
Probada	9 a 12
Probable	5 a 8
Posible	1 a 4
Dudosa	< 0
RESULTADO PARA LA RAM:	

Vo.Bo de los asesores

Asesora interna:

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez

Nº Económico 17902

Asesor externo:

Dra. Mireya López Gamboa

Cédula profesional 7243226
