



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfías
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Assael Gabriel Rivera Moreno

Matrícula : 2133063726 Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica

Domicilio : Luis Echeverría Mz 3 Lt48 Barrio de San Antonio, Iztapalapa.

Teléfono : 5558509490 Celular : 5536804918

Correo Electrónico : assaelgabrielrivera@gmail.com CURP : RIMA940726HDFVRS03

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCan

Lugar donde se realizó el Servicio Social : Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología

Dependencia : Pública

Entidad Federativa : Distrito Federal

Municipio : Belisario Domínguez Secc16 Localidad : Tlalpan, CDMX

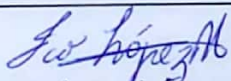
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	10	6	2019		10	12	2019

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público Tipo: 1.- Externo

Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición

FIRMAS


M. en C. Francisco López Naranjo
Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico


Dra. Mireya López Gamboa
Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico


Assael Gabriel Rivera Moreno
Alumno
Nombre, firma


Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México, a 18 de septiembre del 2020
INCan/SEM/0523/2020


Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora en Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
Plantel Xochimilco

Por medio de la presente, se hace entrega Carta de Termino de Servicio Social, del **C. Assael Gabriel Rivera Moreno** de la Carrera *Química Farmacéutica Biológica*, con **Matrícula: 2133063726**, de la Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Xochimilco.

El alumno **Rivera Moreno**, realizó los trámites de Servicio Social en una Dependencia del Instituto Nacional de Cancerología, distinta a la Dirección de Docencia, Subdirección de Educación Médica y Departamento de Posgrado y Educación Médica Continua. Razón por la cual no contábamos con los antecedentes académicos de la interesada. Posterior al traspaso de dicha documentación por parte del Departamento de Capacitación, dependiente de la Subdirección de Recursos Humanos y contando con el respaldo al mismo, se entrega la presente Carta de Término del Servicio Social a los quince días del mes del mes de septiembre del año 2020.

Sin otro particular de momento, quedo de usted.

Atentamente



Dr. Rafael Vázquez Romo
Subdirector de Educación Médica.

C.c.p

Dr. Eduardo E. Cervera Ceballos- Director de Docencia- *Instituto Nacional de Cancerología.*
Dr. Jorge Óscar García Méndez-Jefe del Departamento de Educación Médica Continua, -*Instituto nacional de Cancerología.*
C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz -Coordinadora Divisional de Servicio Social- Universidad Autónoma Metropolitana.





SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cancerología

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

30 de octubre de 2020

ASUNTO: Terminación de Servicio Social.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas
Biológicos y de la Salud.
Presente.

Informo a usted que **Assael Gabriel Rivera Moreno** con matrícula: **2133063726**, concluyó el Proyecto de Servicio Social: "**Incidencia de SRAM en Pacientes con Cáncer de Pulmón Tratados con Carboplatino-Pemetrexed en Monoterapia y en Combinación de Ambos Medicamentos en el INCan**", llevado a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, durante el 10 de junio de 2019 al 10 de diciembre de 2019, bajo mi asesoría.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Mireya López Gamboa
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia.
Cédula profesional: 7243226

C.c.p. **Mtro. Jesús Obdulio López Murillo**. Coordinador Divisional de Servicio Social.
Mtra. María Elena Contreras Garfias. Directora de la División de Ciencias Biol. y de la Salud.
Expediente.

MLG/jml*



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cancerología

30 de octubre de 2020

CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora Divisional del Servicio Social.
Presente.

Informo a usted que **Assael Gabriel Rivera Moreno** con matrícula: **2133063726**, concluyó el Proyecto de Servicio Social: **"Incidencia de SRAM en Pacientes con Cáncer de Pulmón Tratados con Carboplatino-Pemetrexed en Monoterapia y en Combinación de Ambos Medicamentos en el INCan"**, llevado a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, durante el periodo del 10 de junio de 2019 al 10 de diciembre de 2019, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Mireya López Gamboa
Responsable del Centro Institucional de
Farmacovigilancia en el INCan.
Cédula profesional: 7243226

C.c.p. **M. en C. Francisco López Naranjo**.- División de Ciencias Biológicas y de la Salud.
Expediente.

CDMX. a 08 de Diciembre de 2020

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

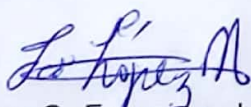
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos y de la Salud.
Presente.

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: **Assael Gabriel Rivera Moreno** con matrícula: **2133063726**. Concluyó el proyecto de Servicio Social "***Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCan***".

Que se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Durante el periodo del 10 de Junio de 2019 al 10 de Diciembre de 2019, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



M. en C. Francisco López Naranjo

CDMX. a 08 de Diciembre de 2020

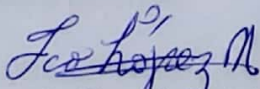
CDE Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora Divisional del SS
Presente.

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: **Assael Gabriel Rivera Moreno** con matrícula: **2133063726**. Concluyó el proyecto de Servicio Social "***Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCan***".

Que se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Durante el periodo del 10 de Junio de 2019 al 10 de Diciembre de 2019, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



M. en C. Francisco López Naranjo

CDMX. a 08 de Diciembre de 2020

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos y de la Salud.
Presente.

Por medio de la presente me permito comunicar a usted, la conclusión de mi proyecto de Servicio Social. Que desarrollé el tema "*Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCAN*".

Que se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

Durante el periodo del 10 de Junio de 2019 al 10 de Diciembre de 2019 cubriendo un total de 480 horas. Bajo la asesoría de M. en C. Francisco López Naranjo como asesor interno y a la Dra. en C. Mireya López Gamboa como asesora externa.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Assael Gabriel Rivera Moreno
2133063726

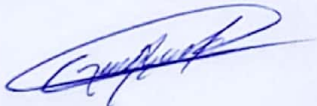
CDMX. a 08 de Diciembre de 2020

CDE Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora Divisional del SS
Presente.

Por medio de la presente me permito comunicar a usted, la conclusión de mi proyecto de Servicio Social. Que desarrollé el tema "***Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCAN***". Que se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, así como en el Laboratorio N-109 de la UIDIS de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Durante el periodo del 10 de Junio de 2019 al 10 de Diciembre de 2019 cubriendo un total de 480 horas. Bajo la asesoría de M. en C. Francisco López Naranjo como asesor interno y a la Dra. en C. Mireya López Gamboa como asesora externa.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Assael Gabriel Rivera Moreno
2133063726



“Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCan”

Proyecto Genérico: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapas: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

**Assael Gabriel Rivera Moreno
2133063726**

**Lugar de realización: Centro Institucional de Fármaco
Vigilancia y Lab-N-109 UIDIS, UAM-X**

Asesor interno: M. en C. Francisco López Naranjo

Asesor externo: Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 10/06/2019 Fecha de término: 10/12/2019

Índice

1. Introducción	4
1.1. Cáncer de pulmón.....	4
1.2. Medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón	6
2. Justificación	6
3. Objetivo general	7
3.1. Objetivos específicos	7
4. Marco teórico	7
4.1. Cáncer.....	7
4.1.1. Cáncer de pulmón en México	7
4.2. Factores de riesgo.....	9
4.3. Pulmón.....	10
4.3.1. Anatomía	10
4.3.2. Fisiología.....	11
4.3.3. Patología	11
4.3.4. Detección del Cáncer de Pulmón.....	13
4.3.5. Estadificación del Cáncer de Pulmón.....	15
4.3.6. Tratamiento del Cáncer de Pulmón.....	16
4.3.6.1. Cirugía	17
4.3.6.2. Radioterapia	17
4.3.6.3. Terapia dirigida.....	17
4.3.6.4. Quimioterapia	17
4.3.7. Pemetrexed- Carboplatino como tratamiento para el Cáncer de pulmón .	18
4.3.7.1. Pemetrexed.....	19
4.3.7.2. Carboplatino.....	20
4.3.8. Farmacovigilancia.....	22
5. Metodología.....	23
6. Resultados y Discusión	24
6.1. Clasificación de las RAM en trastornos de acuerdo CTCAE	27
6.1.1. Trastornos gastrointestinales.....	29
6.1.2. Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.....	31
6.1.3. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	32

6.1.4. Trastornos del sistema nervioso	34
6.1.5. Trastornos de la sangre y sistema linfático	35
7. Conclusiones	40
8. Bibliografía	41
9. Anexos	46
10. Cronograma.....	49

1. Introducción

El cáncer no es una enfermedad nueva. En Papiros egipcios que datan de aproximadamente el año 1600 a.C. ya la describían. Se cree que fue el médico griego Hipócrates la primera persona en utilizar la palabra "carcinomas" (cangrejo) para denominar el cáncer. Cuando la primera autopsia fue realizada por el anatomista italiano Giovanni Morgagni en 1761, se sentaron las bases para el estudio científico del cáncer, también conocido como "la oncología". En el siglo XVIII, John Hunter fue uno de los primeros en sugerir que se operara un tumor. Cuando el microscopio moderno fue inventado en el siglo XIX, se comenzó a estudiar el cáncer y así nació el "estudio patológico moderno de cáncer".¹

Si bien el cáncer, algunos autores lo han definido como una entidad letal y definitiva del momento actual, tenemos que reconocer que su frecuencia a nivel mundial, como causa de muerte, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), ocupaba para 2008 el segundo lugar (7.7 millones de defunciones) y que, por añadidura, más del 70% de muertes por esta causa se registraron en países de bajos o medianos ingresos. Se estima que una proyección de esta cifra, según cálculos para 2030, llegará a superar los 13.1 millones.²

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control, de manera masiva y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. Es una enfermedad tan antigua como el hombre y le ha acompañado muy probablemente desde su aparición. Según algunos informes, data de apenas unos tres o cuatro millones de años.³

1.1. Cáncer de pulmón

El cuerpo está formado por millones de células de diferentes tipos tamaños y funciones. Estas se dividen formando tejidos y órganos. Cuando las células envejecen o sufren algún daño, mueren y son reemplazadas por otras nuevas. En algunas ocasiones, puede ocurrir que este proceso se descontrola. Las células contienen material genético, conocido como ADN, que determina la manera en que cada una de ellas crece, se divide y se relaciona con las demás. Cuando este material se daña o se altera, algo que se conoce como mutación, el crecimiento y la división celular se ven alteradas, no produciéndose la muerte de las mismas. Así, las células no mueren como deberían morir y se crean células nuevas que el cuerpo no necesita. Estas células sobrantes forman lo que se conoce como tumor, que escapa a los mecanismos de control del sistema inmune.⁴

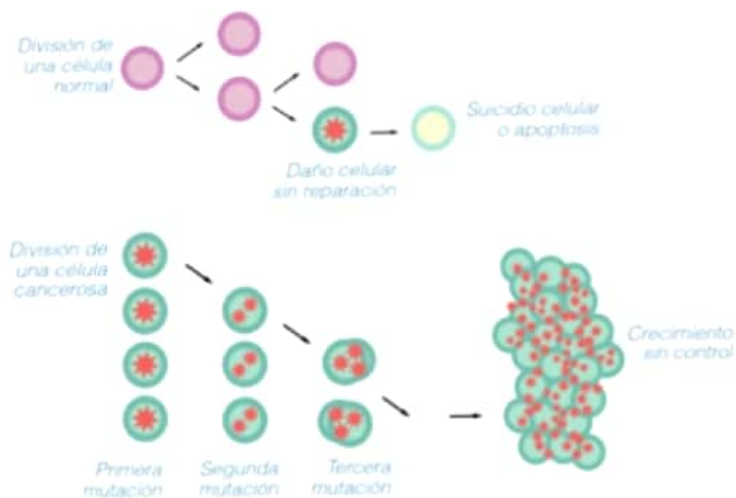


Imagen 1. Muestra el proceso de división tumoral

Dra. Carla R. Moctezuma Velasco, Dr. Mario Patiño Zarco. (2009). Cáncer de Pulmón.

Cuando las células de este tumor tienen la capacidad de diseminarse invadiendo otros tejidos cercanos, hablamos de tumor maligno o cáncer. Si las células mutadas tienen su origen en el pulmón, hablamos de cáncer de pulmón⁴.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En México, al igual que en los países desarrollados, el cáncer pulmonar (CP) es uno de los más frecuentes y la evolución y pronóstico de la enfermedad es más grave cuando se torna metastásico es por eso que la detección oportuna de esta entidad ha tomado tanta importancia y es aquí donde la Imagenología juega un papel crucial en su detección y diagnóstico. Además, una vez realizado el diagnóstico, los métodos de imagen continúan siendo una herramienta indispensable, tanto para la estadificación, como para la evaluación de la respuesta al tratamiento. Por lo anterior, que el objetivo de esta revisión es mostrar, de modo simple, un panorama amplio del estado actual del cáncer pulmonar⁴.

El cáncer pulmonar fue considerado hasta mediados del siglo pasado como una enfermedad poco frecuente. A partir de 1930 su frecuencia ha aumentado y en la actualidad es el tumor maligno más común y frecuente en el mundo. Diversos autores denotan un incremento en la frecuencia del CP en México en décadas recientes. Actualmente en nuestro país se encuentra entre las tres principales causas de muerte por tumores malignos en adultos mayores de 35 años y es más frecuente en varones, aunque se ha reportado un incremento mundial en los casos en mujeres. Particularmente en México es de hacer notar que los estados de Sinaloa y Sonora son las entidades con mayor tasa de mortalidad para el sexo masculino. Mientras que en Estados Unidos es el segundo tumor canceroso más común diagnosticado en hombres y mujeres y el primero en fumadores, ya que está

claramente asociado al consumo de tabaco, al estimarse que 80% de los casos pueden atribuirse a este mal hábito. Su incidencia es muy alta y debido a su letalidad, la cifra de mortalidad es muy cercana a la de incidencia y se espera que esta última aumente con los años. Los factores de riesgo para el CP son diversos, pero destacan el tabaquismo, tanto activo como pasivo; exposición a radiación por gas radón; dieta; exposición a compuestos químicos como asbestos, arsénico, cloruro de vinilo, cromato de níquel, clorometilo de éter, entre muchas otras sustancias.⁴

El CP se considera como enfermedad centinela del tabaquismo por las siguientes razones:

1. Fumar tabaco es el factor de riesgo presente en 90% de los pacientes con CP.
2. El riesgo de enfermar o morir por CP en fumadores aumenta drásticamente después de los 40 años.
3. Las tasas de mortalidad por CP aumentan después de los 40 años de edad, en relación directa con el consumo de tabaco.
4. Después de 10 años de abstinencia, el riesgo relativo de desarrollar CP se reduce 50% en comparación con la persistencia en el hábito.

1.2. Medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón

Entre los medicamentos más usados para combatir el cáncer de pulmón de células pequeñas se encuentran: Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel, Albúmina-Paclitaxel(nab-paclitaxel), Docetaxel, Gemcitabina, Vinorelbina, Etopósido y Pemetrexed. Adicionalmente se utiliza terapia con agentes antiangiogénicos como Bevacizumab y Ramucirumab. En estadios avanzados y en pacientes con adicción oncogénica a mutaciones como EGFR (exones 18,19 y 21) o re arreglos en el gen de fusión ALK se pueden utilizar inhibidores de tirosina kinasa como Gefitinib, Erlotinib, Afatinib u Osimertinib en el primer caso o Crizotinib en el segundo escenario.³

2. Justificación

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, sólo se hacen presentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo, es por eso que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, es cada vez más importante.⁵

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia (FV). La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las posibles sospechas de reacciones adversas a los medicamentos) es un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resulten eficaces.⁶

3. Objetivo general

Conocer la Incidencia de SRAM en pacientes tratados con Pemetrexed como monoterapia y en la combinación Carboplatino-Pemetrexed.

3.1. Objetivos específicos

- Conocer la incidencia de SRAM de los pacientes tratados en monoterapia con Pemetrexed.
- Identificar la RAM con mayor frecuencia de los pacientes tratados en monoterapia con Pemetrexed.
- Identificar la RAM con mayor frecuencia de los pacientes tratados en combinación de Carboplatino-Pemetrexed.
- Comparar si el tratamiento en conjunto de Pemetrexed con Carboplatino aumenta la incidencia de SRAMS en los pacientes.

4. Marco teórico

4.1. Cáncer

El término cáncer engloba a un grupo de más de 100 diferentes tipos de la enfermedad que tiene como característica principal el rápido y desordenado crecimiento de células anormales, produciendo un tumor y metástasis. En la mayoría de los casos se trata de padecimientos crónico-degenerativos, por lo tanto, sus incidencias y tasas de mortalidad tienden a incrementarse con la edad. Asimismo, se han identificado tipos de cáncer más comunes en mujeres que en hombres y viceversa, así como otros exclusivos por sexo. Ejemplo de esto son las neoplasias malignas que se desarrollan en el aparato reproductor⁷.

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial; en 2015 se calcula que provocó 8,8 millones de defunciones, y se identifican cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), cáncer hepático (788,000 defunciones), cáncer colorrectal (774,000 muertes), cáncer gástrico (754,000 defunciones) y de mama (571,000 muertes)⁸.

4.1.1. Cáncer de pulmón en México

El cáncer de pulmón de células no pequeñas se define como la neoplasia maligna originada en el epitelio que recubre el aparato respiratorio (bronquios, bronquiolos y alveolos) y representa el 80% de todos los casos de cáncer de pulmón. Es la causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres en todo el mundo. En 2016 se le atribuyeron más de 158 mil muertes tan solo en los Estados Unidos, esto es más que la suma de las muertes debido a cáncer colorrectal, de mama y próstata⁹.

El cáncer de pulmón representa un reto importante para la salud pública al ser reconocido como una de las principales causas de muerte por cáncer en México y en el mundo. El cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte por cualquier tipo de cáncer en los hombres y la segunda en las mujeres a nivel mundial en 2012. A nivel Latinoamérica, en 2018 México ocupó el tercer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón, con más de 7 mil 800 casos nuevos y 6 mil 700 muertes por esta enfermedad¹⁰.

Las cifras varían entre sexos, siendo más altas en los hombres (ver imagen 1) debido al trasfondo en la historia, ya que las mujeres iniciaron el hábito de fumar después; en México, las mujeres inician el consumo de tabaco diario dos años después que los hombres (21,1 años y 18,9 años, respectivamente). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, los hombres mayores de 20 años consumen en promedio 7,5 cigarrillos al día, mientras que el consumo en mujeres llega a 5,9 cigarrillos al día¹⁰.



Imagen 2. Muestra la Incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón en México.
 Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), (2020) *Cáncer de pulmón: Un mal que acecha a los hombres*

En México, las tendencias de mortalidad por este cáncer han disminuido en diferentes magnitudes y específicos periodos. Desde 1990 hasta 2016, la tasa de mortalidad bajó en promedio 1,9% cada año a nivel nacional; esta disminución varió entre hombres y mujeres (2,1% y 1,4% anual, respectivamente) y entre regiones del país¹⁰.

La mayor disminución de la mortalidad en hombres puede deberse por varios factores: consumo de tabaco, factores sociales, culturales o ambientales. Ejemplo de ello es la diferencia en el hábito tabáquico entre mujeres de las áreas urbana y rural, aunado a la mayor exposición de las mujeres al humo de leña dentro de los hogares^{10,11}.

4.2. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo, por orden de importancia, son el tabaquismo activo y pasivo, y la exposición al humo de leña. En México, 16% de las personas mayores de 15 años son fumadoras, 18 y 16,4 millones de habitantes están expuestos al humo de leña. La exposición al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con cáncer de pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras (OR 1,9; IC 95% 1,1-3.5), afectadas en particular por CP de tipo adenocarcinoma. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), 57.8% de 914 pacientes con CP tiene antecedentes de tabaquismo y 34.4% de exposición al humo de leña¹².

Como uno de los principales factores de riesgo para cáncer de pulmón es el consumo del tabaco y se espera continúe el incremento en la mortalidad por este cáncer debido al incremento creciente de esta adicción en el mundo, con el subsecuente impacto económico y social. El fumar expone a químicos carcinógenos como nitrosaminas y benzopirenos. El riesgo para cáncer de pulmón se incrementa

en relación con el número de cajetillas consumidas por día y el número de años que se fuma (paquetes/año)⁹.

Otros factores de riesgo incluyen historia familiar por cáncer, exposición a otros carcinógenos como asbesto o metales pesados, contaminación ambiental, exposición a biomasa, susceptibilidad genética, predisposición a desarrollar fibrosis pulmonar de tipo neumoconiosis, fibrosis pulmonar idiopática y esclerosis sistémica (aunque estos solo se asocian al 3-4% de los casos). Aproximadamente del 85-90% de casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas se encuentra asociado al tabaquismo^{9,12}.

Asimismo, el dejar de fumar después del diagnóstico de cáncer en etapas tempranas, puede mejorar el pronóstico, así lo confirma un metaanálisis de 9 estudios donde la tasa de supervivencia a 5 años fue de 33% en los que siguieron fumando contra un 70% de aquellos que dejaron de fumar¹².

4.3. Pulmón

4.3.1. Anatomía

Los pulmones son los órganos más grandes del cuerpo (ver imagen 3). Tienen un aspecto esponjoso y están ubicados en el tórax, uno a cada lado del corazón y protegidos por las costillas. El espacio que les separa es el mediastino, una zona en la que se encuentran alojados los bronquios, la tráquea, el corazón y la salida de los grandes vasos¹³.

Aunque a priori podríamos pensar que ambos pulmones son simétricos, lo cierto es que el pulmón derecho es más grande y se divide en tres partes: lóbulo superior, medio e inferior mientras que el izquierdo solo se divide en dos: superior e inferior. Los lóbulos, a su vez, se dividen en segmentos a los que llegan bronquios segmentarios y subsegmentarios, que, a su vez, se subdividen hasta llegar a la denominación de bronquiolos. Estos terminan en los alvéolos que es donde, finalmente se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono¹³.

Los pulmones están recubiertos por una membrana serosa llamada pleura. La pleura parietal es la parte externa (en contacto con la caja torácica, el mediastino y el diafragma), mientras que la pleura visceral es el revestimiento interno que está en contacto con los pulmones. Ambas capas se encuentran en contacto entre sí y se deslizan una sobre la otra cuando los pulmones se contraen o se expanden. La

cavidad pleural es el hueco que se encuentra entre ambas y su función es evitar el roce los pulmones con la pared interna de la cavidad torácica. Por ello, en este espacio se almacena una pequeña cantidad de líquido con el fin de lubricarlas¹³.

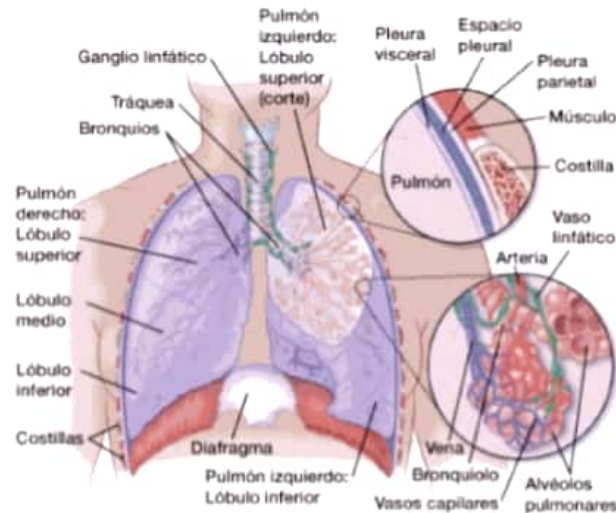


Imagen 3. Anatomía de los pulmones

American Cancer Society (2019) ¿Qué es el cáncer de pulmón?

4.3.2. Fisiología

La principal función de los pulmones es el intercambio de gases, pero también actúan de filtro y tienen cierta importancia en el sistema metabólico. Cuando inspiras, el árbol bronquial se expande, permitiendo la llegada del oxígeno hacia los alvéolos. También contribuyen al movimiento de la pared bronquial, donde se encuentran los cilios, situados entre la mucosa pulmonar y encargados de atrapar y expulsar los agentes externos que entran al cuerpo a través de la respiración^{13,15}.

La respiración tiene como objetivo principal suministrar oxígeno a los tejidos del cuerpo y eliminar de los mismos el dióxido de carbono. Podemos dividir a la respiración en cuatro acontecimientos funcionales principales¹⁵:

- La ventilación pulmonar;
- La difusión del oxígeno y del dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre;
- El transporte del oxígeno y del dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales, hacia las células y desde ellas;
- La regulación de la ventilación.

4.3.3. Patología

La Organización Mundial para la Salud divide al cáncer pulmonar en 2 clases basadas en su biología, tratamiento y pronóstico: cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)⁹.

➤ **Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)**

Alrededor del 80% al 85% de los cánceres de pulmón son CPCNP. Los subtipos principales de cáncer de pulmón de células no pequeñas son adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Estos subtipos, que pueden originarse de diferentes tipos de células de pulmón, se agrupan como "cáncer de pulmón de células no pequeñas" porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo similares^{11,14}.

- **Adenocarcinoma:** los adenocarcinomas se originan de las células que en condiciones normales segregarían sustancias como moco¹⁴.

Este tipo de cáncer de pulmón ocurre principalmente en personas que fuman o que han fumado, pero también es el tipo más común de cáncer de pulmón observado en las personas que no fuman. Este cáncer es más común en las mujeres que en los hombres. En comparación con otros tipos de cáncer de pulmón, es más probable que ocurra en personas jóvenes¹⁴.

Por lo general, el adenocarcinoma se descubre en las partes externas del pulmón, y es más probable que se descubra antes de que se haya propagado. Las personas con un tipo de adenocarcinoma, llamado **adenocarcinoma *in situ*** (en el pasado se le llamaba **carcinoma bronquio alveolar**), suelen tener mejores expectativas que aquellas que padecen otros tipos de cáncer de pulmón¹⁴.

- **Carcinoma de células escamosas o Epidermoide:** los carcinomas de células escamosas (ver imagen 4) se originan de las células escamosas, las cuales son células planas que cubren el interior de las vías respiratorias en los pulmones. A menudo están relacionados con antecedentes de tabaquismo y tienden a estar localizados en la parte central de los pulmones, cerca de una vía respiratoria principal (bronquio) ¹⁴.

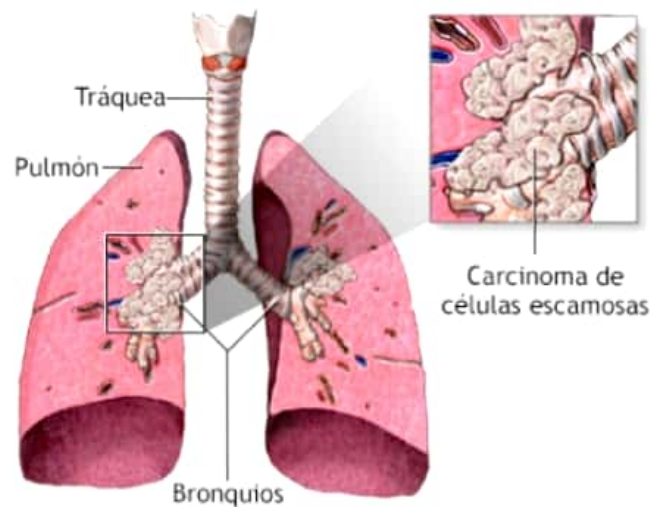


Imagen 4. Carcinoma de células escamosas o Epidermoide.

Rojas M. R; Escamilla N.C; Meza R; Vázquez S.R.A; Zárate R.E; Lazcano P. E. (2019) Mortalidad por cáncer de pulmón en México de 1999 a 2016

- **Carcinoma de células grandes (carcinoma indiferenciado):** el carcinoma de células grandes puede aparecer en cualquier parte del pulmón, y tiende a crecer y a propagarse rápidamente, lo que puede hacer más difícil tratarlo. Un subtipo de carcinoma de células grandes, conocido como **carcinoma neuroendocrino de células grandes** es un cáncer de rápido crecimiento que es muy similar al cáncer de pulmón microcítico¹⁴.
- **Otros subtipos:** algunos otros subtipos de cáncer de pulmón de células pequeñas, tales como carcinoma adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide, son mucho menos comunes¹⁴.

➤ **Cáncer pulmonar de células pequeñas**

Alrededor del 10% al 15% de todos los cánceres de pulmón son cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas) (ver imagen 5), y a veces se les llama **cáncer de células en avena**. Este tipo de cáncer de pulmón suele crecer y propagarse más rápido que el cáncer de pulmón no microcítico. Alrededor del 70% de las personas con cáncer de pulmón microcítico padecerá cáncer que ya se ha extendido en el momento en que se les diagnostica. Dado que este cáncer crece rápidamente, suele

responder bien a la quimioterapia y la radioterapia. Lamentablemente, el cáncer regresará en algún momento en la mayoría de las personas¹⁴.

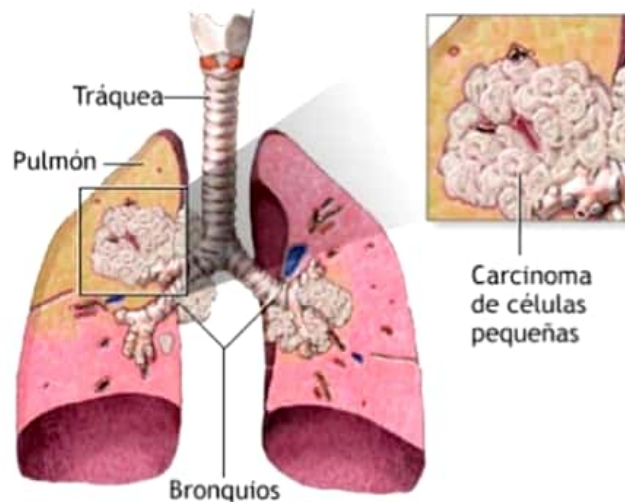


Imagen 5. Cáncer pulmonar de células pequeñas

Rojas M. R; Escamilla N.C; Meza R; Vázquez S.R.A; Zárate R.E; Lazcano P. E. (2019) Mortalidad por cáncer de pulmón en México de 1999 a 2016

4.3.4. Detección del Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón tiene un pronóstico malo debido a que típicamente se diagnostica en un estadio avanzado, cuando el paciente presenta síntomas. Si bien hasta 10% de los pacientes con CPCNP puede estar asintomático, tradicionalmente los síntomas asociados a esta enfermedad se han dividido en los relacionados al tumor (tos, disnea, hemoptisis); los asociados a la diseminación intratorácica (derrame pleural, derrame pericárdico, disfonía, síndrome de vena cava superior o síndrome de Pancoast) y los derivados de las metástasis (dolor óseo, síntomas neurológicos)^{1,12}.

➤ Citología de esputo

La citología de esputo es un método sencillo no invasivo, pero con sensibilidad variable dependiendo del procesamiento y características del tumor. Con sensibilidad comprendida entre 42 y 97%, y una especificidad de entre 68 y 100%. La citología es un método útil para el diagnóstico como método no invasivo, sin embargo, los esfuerzos por utilizar la citología de esputo para detectar cáncer de pulmón en etapas tempranas no han demostrado éxito, por lo tanto, se debe continuar con otras pruebas de diagnóstico invasivas^{1,12}.

➤ Radiografía simple de tórax

Usualmente, la primera modalidad de imagen utilizada es la radiografía de tórax; al evaluarla, es importante obtener estudios previos para establecer comparativos.

Algunas lesiones nodulares pueden ser determinadas como benignas en la radiografía convencional; sin embargo, la mayoría de las lesiones requieren evaluación posterior. Sin embargo, su sensibilidad oscila entre 30 y 35%, su especificidad se encuentra entre 55 y 65%, pero no ha mostrado utilidad en el diagnóstico de lesiones tempranas, además de encontrarse limitada en los casos de lesiones muy centrales o apicales^{1,12}.

➤ **Tomografía axial computada (TAC)**

La siguiente modalidad de imagen que se considera es la Tomografía Computarizada, la cual, en primera instancia, se realiza en fase simple, mediante cortes finos, con el fin de localizar el nódulo y documentar otras anomalías como adenopatías, derrames y más nódulos. Con sólo este estudio se podrá evaluar las características y extensión del tumor primario; sospechar si existe involucro ganglionar mediastinal y se puede descartar o confirmar la presencia de metástasis hepáticas o suprarrenales; estos datos permiten dirigir los estudios posteriores de acuerdo con los hallazgos^{1,12}.

➤ **Tomografía computarizada con emisión de positrones (PET/CT)**

Se puede usar en casos de duda diagnóstica con respecto a nódulos y lesiones focales pulmonares de más de 1 cm. La sensibilidad y especificidad promedio para detectar cáncer primario son de 97 y 78%, con tasas de falsos negativos y falsos positivos en 8 y 10%, respectivamente. Se recomienda realizar el PET/CT en pacientes con nódulo pulmonar solitario, especialmente en la detección temprana de lesiones pulmonares potencialmente malignas, o para descartar las lesiones sugestivas en pacientes de bajo riesgo. Sus beneficios suelen evitar cirugías inútiles en pacientes de bajo riesgo, así como la realización de cirugías curativas en pacientes de alto riesgo^{1,12}.

➤ **Estudios de laboratorio**

En la evaluación inicial se debe solicitar también estudios de laboratorio que incluyan al menos biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. Éstos determinarán el estado general del enfermo y serán de utilidad en el caso de que se requieran procedimientos invasivos. Cuando se sospecha de un adenocarcinoma, resulta útil la determinación del antígeno carcinoembrionario (ACE) como marcador tumoral; en caso de encontrarse elevado, permitirá evaluar inicialmente la respuesta a los tratamientos y, posteriormente, durante el seguimiento puede detectar recurrencias¹².

4.3.5. Estadificación del Cáncer de Pulmón

El sistema de estadificación del cáncer de pulmón basado en la Clasificación Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM) del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, en su 8ª edición (*Cuadro 1 y 2*), ha sido revisada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (siglas en inglés IASLC), y se considera es el

adecuado para el estudio, clasificación, tratamiento y pronóstico del cáncer de pulmón basado en estudios epidemiológicos de supervivencia⁹.

El sistema de estadificación TNM de la AJCC es el indicador pronóstico más importante para evaluar la extensión del cáncer pulmonar. Toma en cuenta el grado de diseminación del tumor primario (T), el grado de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M)⁹.

Cuadro 1. Sistema AJCC para la clasificación de cáncer pulmonar	
<p>T (tumor)</p> <p>Tx: No puede ser valorado o un tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en lavados bronquiales, pero no se visualiza mediante imágenes o broncoscopia.</p> <p>T0: Sin evidencia de tumor primario</p> <p>Tis: Carcinoma <i>in situ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tis (AIS): Adenocarcinoma. • Tis (SCIS): Carcinoma de células escamosas. <p>T1: Tumor de menos o igual a 3 cm</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1mi: Adenocarcinoma mínimamente invasivo. • T1a: Tumor de 1 cm o menor en su mayor dimensión. • T1b: Tumor mayor a 1-2 cm en su mayor dimensión. • T1c: Tumor mayor a 2-3 cm en su mayor dimensión. <p>T2: Tumor mayor de 3-5 cm con cualquiera de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Involucra bronquios principales independientemente de la distancia de la carina, pero sin comprometerla. • Invade la pleura visceral. • Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar, involucrando parte o todo el pulmón. • T2a: Tumor mayor a 3-4 cm en su mayor dimensión. • T2b: Tumor mayor a 4-5 cm en su mayor dimensión <p>T3: Tumor mayor de 5-7 cm, o uno que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica, (incluyendo pleura parietal y tumores de sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal, o asociado con nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario.</p> <p>T4: Tumor mayor de 7 cm en su mayor dimensión, o uno que invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; nódulos separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario.</p>	<p>N (ganglios, <i>nodes</i>)</p> <p>Nx: Ganglios que no pueden ser evaluados</p> <p>N0: No hay metástasis a ganglios regionales.</p> <p>N1: Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, ganglios intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa.</p> <p>N2: Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales.</p> <p>N3: Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.</p> <p>M (metástasis a distancia)</p> <p>M0: no hay metástasis a distancia</p> <p>M1: evidencia de metástasis distantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a: Nódulos tumorales separados en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno. • M1b: Metástasis extratorácica única. • M1c: Metástasis extratorácicas múltiples, e uno o más órganos <p>La combinación de las diferentes T, N o M, según el grado de avance de la enfermedad, configura la clasificación y el estadiaje del cáncer pulmonar según la <i>American Joint Committee on Cancer</i>.</p>

Imagen 6. Sistema AJCC para la clasificación de cáncer pulmonar.

Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), (2014) *Cáncer de pulmón. Guía para pacientes y familiares. Primera edición. Madrid.*

Cuadro 2. Estadio y Clasificación TNM	
Estadio	Clasificación TNM
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T2a, N0, M0
IIA	T2b, N0, M0
IIB	T1 o T2a, N1, M0
	T2b, N1, M0
IIIA	T3, N0, M0
	T4, N0, M0
	T3 o T4, N1, M0
IIIB	T1, T3 o T3, N2, M0
	T4, N2, M0
IVA	Cualquier T, N3, M0
IVB	Cualquier T, Cualquier N, M1a
	Cualquier T, Cualquier N, M1b

Imagen 7. Estadio y clasificación TNM

Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), (2014) Cáncer de pulmón. Guía para pacientes y familiares. Primera edición. Madrid.

4.3.6. Tratamiento del Cáncer de Pulmón

En esta fase se debe contar con información suficiente para realizar una estadificación correcta del tumor para tomar la decisión terapéutica más adecuada que se recomienda sea tomada en sesión conjunta de Neumología, Cirugía Torácica y Oncología. El tratamiento depende de la edad, estado clínico general de los pacientes, tipo de cáncer y de la etapa o extensión de la enfermedad. Todos los tratamientos pueden causar efectos no deseados que el médico deberá evaluar frente a los beneficios^{16,17}.

En el **CP de células no pequeñas**, en general se considera que¹⁶:

1. Los estadios IA, IB, IIA y IIB son susceptibles de tratamiento quirúrgico.
2. Los estadios IIIA (N2T3), IIIB y IV no son quirúrgicos.
3. El estadio IIIA (excepto N2T3) puede ser tratado quirúrgicamente en algunos casos tras quimioterapia neoadyuvante si se cumple que:
 - Se consigue una infra estadificación (N0cy) tras la quimioterapia.
 - El enfermo no precisa neumonectomía.
 - No haya alteración de la difusión.
 - El tumor sea resecable.

En general se considera que el **CP de células pequeñas** no es susceptible de tratamiento quirúrgico excepto los pacientes con enfermedad limitada en estadio I con estudio de extensión completo negativo¹⁶.

4.3.6.1. Cirugía

El tratamiento de elección en las etapas iniciales del cáncer pulmonar es quirúrgico. Menos del 20% de pacientes con CP de células no pequeñas y casi ninguno de los CP de células pequeñas son candidatos a resección quirúrgica curativa. El objetivo principal de la cirugía es extirpar el cáncer de pulmón y algunos tejidos de pulmón que están alrededor, como los nódulos linfáticos. La cantidad de tejido que se extirpa del pulmón depende del tamaño y la diseminación del tumor y cuanta cantidad se puede extirpar sin riesgos^{16,18,19}.

4.3.6.2. Radioterapia

El objetivo principal de la radioterapia es utilizar rayos de energía con alta potencia como los rayos X, u otros tipos de radioterapia para destruir las células cancerosas. La radioterapia se dirige al área específica del cuerpo donde se haya el cáncer¹⁹.

En pacientes con CPNCP en etapas iniciales, pero con contraindicación quirúrgica por comorbilidades importantes la radioterapia con intención curativa es una adecuada alternativa. La dosis recomendada es de 60-70 Gy con o sin *boost* al tumor. Se requiere una adecuada planificación en un simulador para definir el volumen a tratar y evitar los efectos adversos sobre los tejidos normales. La sobrevida a 5 años con radioterapia curativa es de 10-27%¹⁸.

La Radioterapia tiene además un rol fundamental en la terapia neoadyuvante de tumores etapa III en conjunto con quimioterapia, permitiendo mejores respuestas y mayor porcentaje de pacientes resecables y con respuesta patológica completa post resección¹⁸.

4.3.6.3. Terapia dirigida

Hay algunos fármacos nuevos que se llaman terapias dirigidas, que apuntan a los cambios genéticos específicos que contribuyen al crecimiento y división de las células del tumor. Algunos fármacos funcionan mejor en los pacientes que específicamente tomaron la prueba genética de las células cancerosas. Hasta ahora, la terapia dirigida se utiliza más en el adenocarcinoma que es un subtipo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)¹⁹.

4.3.6.4. Quimioterapia

Estos fármacos destruyen las células que crecen rápidamente y se multiplican (incluyendo las células cancerosas), y otras células que crecen rápidamente como las que se encuentran en el cabello, los intestinos y la sangre. Generalmente, estos fármacos se administran a través del torrente sanguíneo (por vía intravenosa- IV). Sin embargo, hay algunos fármacos de quimioterapia que están disponibles en tabletas o cápsulas¹⁹.

Para la terapia sistémica se indica quimioterapia convencional y en continuo aumento las terapias dirigidas, esto quiere decir, influyendo y alterando las estructuras tumorales a un nivel molecular. La quimioterapia será – mientras el

estado general del paciente lo permita- una politerapia. La quimioterapia es el tratamiento de elección en etapas avanzadas (IV) y parte fundamental del tratamiento multimodal en etapas II y III²⁰.

Los fármacos antineoplásicos y las combinaciones más efectivas han sido extensamente estudiadas en múltiples estudios. En términos generales la quimioterapia con dos fármacos citotóxicos con base a platino es la más efectiva: Cisplatino o Carboplatino más Paclitaxel, Gemcitabina, Docetaxel, Vinorelbina, Irinotecan o Pemetrexed¹⁸.

Los esquemas de quimioterapia a utilizar dependen de la capacidad funcional de cada paciente, sus comorbilidades, género, tipo histológico y el perfil de toxicidad de cada fármaco en particular. En general la combinación con platinos parece tener mejor respuesta que con carboplatino. En pacientes con carcinoma escamoso la combinación de Cisplatino/Gemcitabina sería superior. En Adenocarcinomas con Cisplatino/Pemetrexed se obtienen los mejores resultados y con la adición de bevacizumab, anticuerpo monoclonal para el receptor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se podrían lograr mejores respuestas¹⁸.

4.3.6.4.1. Efectos adversos de la quimioterapia

La inmunosupresión medular bajo terapias quimioterapéuticas en el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de efectos adversos. Para contrarrestar el efecto tóxico se recomiendan factores de crecimiento, transfusión de glóbulos rojos o trombocitos concentrados, a veces es necesario reducir la dosis de medicamento o en última instancia cesar la terapia. La presencia de náuseas y vómitos bajo quimioterapéuticos debe ser tratada con una terapia suficiente con antieméticos previo a la quimioterapia²⁰.

En todo caso habrá que observar los efectos nefrotóxicos (por ej. Cisplatino), neurotóxicos (por ej. Docetaxel) y cardiotoxicidad (por ej. Vinorelbina, Docetaxel) de los diferentes fármacos. La caída del pelo es un efecto reversible. Las terapias con Cisplatino deberán ser acompañadas con infusiones y dosis de electrolitos. Docetaxel deberá ser acompañada con una terapia profiláctica contra reacciones alérgicas. La utilización de Pemetrexed debe acompañarse con la substitución de ácido fólico y vitamina B-12²⁰.

4.3.7. Pemetrexed- Carboplatino como tratamiento para el Cáncer de pulmón

Es un esquema ocupado en primera línea para el cáncer de pulmón. Conformado por los fármacos antineoplásicos Pemetrexed que es un antimetabolito que actúa afectando los procesos metabólicos que dependen del folato y que son esenciales para la replicación celular tumoral. Carboplatino un agente alquilante derivado del platino y análogo del Cisplatino. Carboplatino alcanza su mayor nivel de actividad durante la fase de reposo celular y no son específicos del ciclo celular^{21,22,23}.

La toxicidad de este esquema es neutropenia, trombocitopenia, efectos secundarios no hematológicos (diarrea, neumonía neutropénica y fatiga). También se reporta neuropatía sensorial y alopecia²¹.

4.3.7.1. Pemetrexed

Pemetrexed es un fármaco citotóxico antimetabolito antifolato, que ejerce su acción antineoplásica antagonizando los procesos metabólicos dependientes del folato, impidiendo así la síntesis de nucleótidos de purinas y pirimidinas. Dichos procesos son esenciales para la proliferación y división de las células neoplásicas. El pemetrexed puede administrarse junto con otros medicamentos de quimioterapia²⁴.

- **Indicaciones**

Es utilizado para tratar el cáncer no microcítico de pulmón y mesotelioma pleural (un tipo de cáncer que afecta el revestimiento de los pulmones)²⁵.

- **Mecanismo de acción**

Los estudios *in vitro* han mostrado que el pemetrexed se comporta como un antifolato multiana inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), el dihidrofolato reductasa (DHFR) y la glicinamida ribonucleótido 11 formiltransferasa (GARFT), que son enzimas dependientes del folato, claves para la biosíntesis de novo de los nucleótidos de timidina y purina. El pemetrexed se transporta al interior de las células tanto mediante el transportador de folato reducido como mediante sistemas transportadores de membrana proteicos unidos a folato. Una vez en la célula, pemetrexed se convierte rápida y eficazmente en formas poliglutamato mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Las formas poliglutamato se retienen en las células y son inhibidores incluso más potentes de la TS y la GARFT. La poliglutamación es un proceso dependiente del tiempo y de la concentración que ocurre en las células tumorales y, en menor medida, en tejidos normales. Los metabolitos poliglutamados poseen una semivida intracelular más larga que se traduce en una acción del fármaco prolongada en las células malignas²⁵.

- **Interacciones**

El uso concomitante de pemetrexed con fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, diuréticos del asa, derivados del platino, ciclosporinas) podrían, potencialmente, producir un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Esta combinación debe usarse con precaución. Si fuera necesario utilizar alguno de estos fármacos, el aclaramiento de creatinina debe vigilarse minuciosamente. La misma recomendación se llevaría a cabo en la administración concomitante de sustancias que se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina). Además, el pemetrexed sufre un metabolismo hepático limitado, varios estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que no es previsible que pemetrexed produzca una inhibición clínicamente significativa del aclaramiento metabólico de

los fármacos metabolizados a través de los citocromos CYP3A, CYP2D6, CYP2C9 y CYP1A2²⁶.

- **Toxicidad**

Con mayor frecuencia se ha reportado con relación al tratamiento con pemetrexed, tanto si se utiliza en monoterapia como en combinación, son la supresión de médula ósea que se manifiesta como anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad gastrointestinal que se manifiesta como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, faringitis, mucositis y estomatitis. Otras reacciones adversas incluyen toxicidad renal, aumento de aminotransferasas, alopecia, fatiga, deshidratación, exantema, infección/sepsis y neuropatía. Raramente se han visto efectos como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica²⁷.

Farmacocinética de Pemetrexed

Distribución: Pemetrexed tiene un volumen de distribución en estado de equilibrio de 9 L/m². Estudios *in vitro* indican que pemetrexed se une a proteínas plasmáticas en aproximadamente un 81 %. La unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de manera notable por los diferentes grados de disfunción renal¹².

Metabolismo: Presenta un escaso metabolismo hepático²⁶.

Eliminación: Principalmente se elimina por vía renal donde de un 70-90% de la dosis administrada se recupera inalterada en la orina durante las primeras 24 horas desde su administración. Su semivida de eliminación es de 3,5 horas en enfermos con la función renal normal. Existe linealidad entre la dosis administrada de pemetrexed y la exposición (AUC). Se ha descrito relación entre exposición y toxicidad hematológica (disminución de leucocitos). Los suplementos con ácido fólico oral y vitamina B12 intramuscular no afectan a la farmacocinética de pemetrexed²⁶.

Como se ha mencionado anteriormente Pemetrexed puede combinarse con otros antineoplásicos siendo el Cisplatino y Carboplatino, los más usados como esquema para el tratamiento del cáncer de pulmón.

4.3.7.2. Carboplatino

El carboplatino (ver imagen 8) es un agente alquilante relacionado estructuralmente con el cisplatino, siendo ambos compuestos derivados del platino. El carboplatino fue desarrollado con el objeto de disminuir los efectos adversos del cisplatino, especialmente la nefrotoxicidad y neurotoxicidad, manteniendo la misma eficacia terapéutica²⁸.

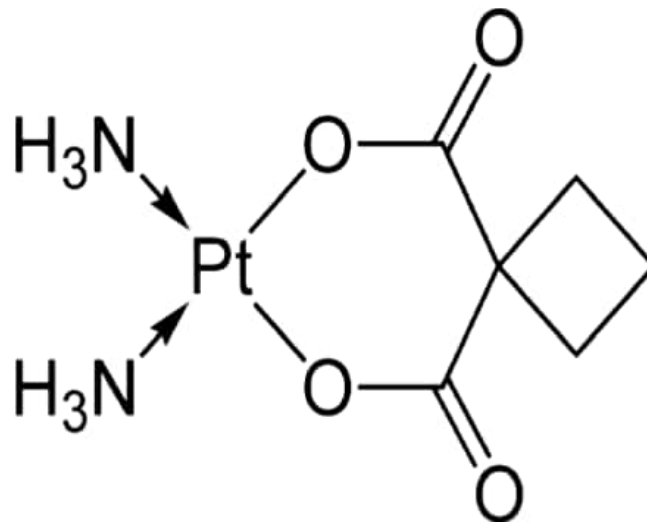


Imagen 8. Estructura química de Carboplatino.

Delgado E; Rigual A; Agudo A; Espinosa J. (1997) Reacción Anafiláctica tras la administración de Carboplatino. Unidad de Farmacia. Oncología Médica. Farmacia Hospitalaria

- **Indicaciones**

El carboplatino está indicado para cáncer de ovario, mama, tumores de células germinales, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, adenocarcinoma endometrial, cáncer de esófago, carcinomas transicionales de vejiga, sarcoma de Ewing, algunos linfomas no Hodgkin en la infancia, neuroblastoma, rhabdomiosarcoma, retinoblastoma y tumor de Wilms²⁹.

- **Mecanismo de acción**

El carboplatino atraviesa fácilmente la membrana celular por difusión pasiva. En el citoplasma, donde la concentración de iones cloruro desciende, la molécula sufre hidrólisis. Cede sus iones cloro y se intercambian por grupos hidroxilos, estos grupos reaccionan con diferentes moléculas del espacio intracelular, entre las que se cuentan proteínas y el propio ADN. Se une de forma covalente al ADN (con la guanina y adenina) para producir enlaces cruzados intracatenarios (predominantemente) e intercatenarios, que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis y la función del ADN²⁹.

- **Interacciones**

Los aminoglucósidos incrementan el riesgo de ototoxicidad y/o nefrotoxicidad. Algunos anestésicos (ketamina, pentobarbital, thiopental) incrementan las concentraciones del carboplatino. Los pacientes que reciben tratamientos con ifosfamida después del carboplatino incrementan el riesgo de nefrotoxicidad. Las concentraciones séricas de etopósido disminuyen con el uso de altas dosis de carboplatino. El uso combinado con anfotericina B incrementa el riesgo de

nefrototoxicidad, hipotensión y broncoespasmo. El carboplatino aumenta la acción de los anticoagulantes orales y disminuye la acción de la fenitoína²⁹.

- **Toxicidad**

Destacan por orden de frecuencia la mielo supresión, siendo esta dosis-limitante, los vómitos y las náuseas, la neurotoxicidad, las alteraciones electrolíticas, la hepatotoxicidad y la alergia. La toxicidad renal no es normalmente dosis-limitante. No es necesaria una hidratación antes y después del tratamiento, aunque algunos pacientes suelen mostrar descenso en el aclaramiento de creatinina. Es más probable que aparezca insuficiencia renal en pacientes que han experimentado previamente nefrototoxicidad, como resultado de quimioterapia. Deben realizarse de forma regular, durante y después de la terapia con carboplatino, una evaluación neurológica y monitorización auditiva. La ototoxicidad es acumulativa, la frecuencia y gravedad de estos trastornos auditivos aumentan con dosis altas y repetidas o con un tratamiento anterior con cisplatino (también ototóxico). La función auditiva debe ser monitorizada durante el tratamiento²⁹.

Farmacocinética de Carboplatino

Distribución: Tiene amplio volumen de distribución, principalmente en hígado, piel, riñón y tejido tumoral. Está presente en el SNC y en el líquido cefalorraquídeo (30% de los niveles plasmáticos en el LCR, luego de la administración IV)²⁹.

Metabolismo: Su metabolismo en el hígado es escaso²⁹.

Eliminación: Se excreta principalmente por el riñón; la mayor parte se produce en las primeras 6 h después de la administración, de 50 a 70 % se excreta dentro de las 24 h, e inalterado más de 90%. El aclaramiento renal del carboplatino se correlaciona estrechamente con la tasa de filtrado glomerular pretratamiento²⁹.

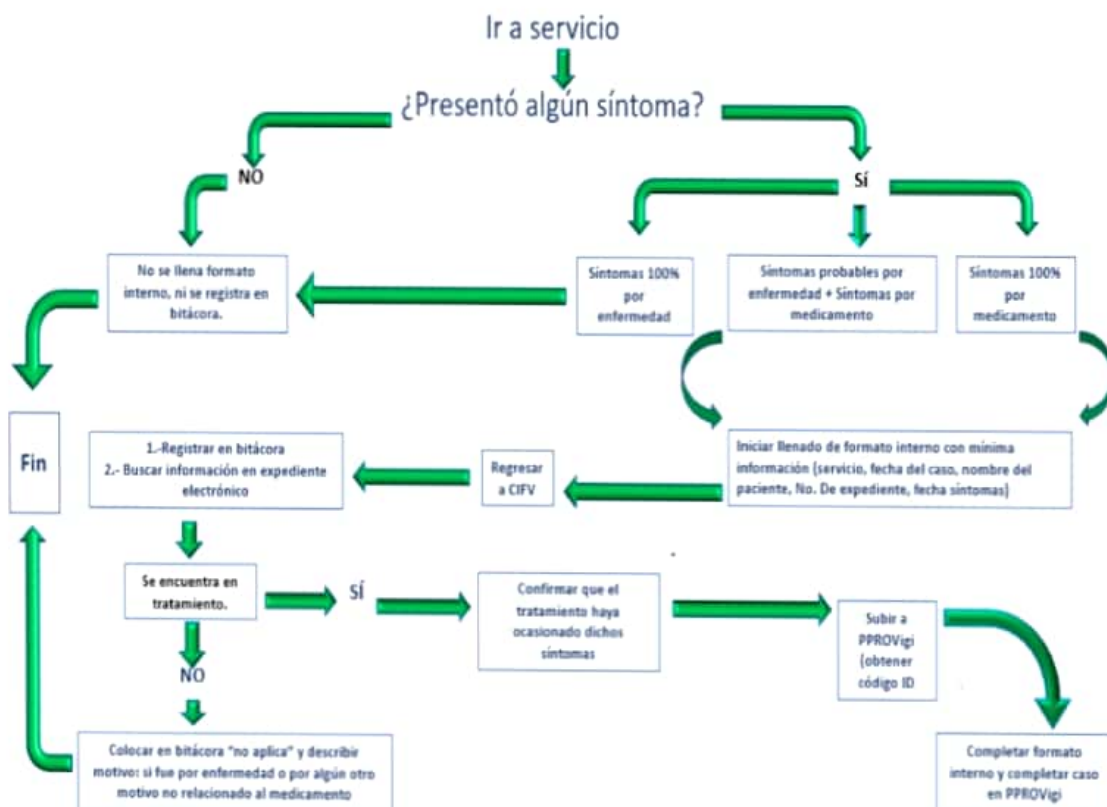
4.3.8. Farmacovigilancia

La Farmacoepidemiología, tiene dos grandes áreas de estudio, que son los estudios de farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos. La OMS define la farmacovigilancia como "la detección, el registro, la notificación y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos (RAMs)" ³⁰.

El estado mexicano establece que la FV, es fundamental para garantizar la protección de la salud de los mexicanos, quienes con inobjetable confianza consumen productos farmacéuticos, tanto mediante la dispensación médica como por compra libre, una práctica que es cotidiana y se lleva a cabo sin muchas limitaciones, frecuentemente carente de orientación profesional y de conocimiento respecto a los beneficios y posibles efectos adversos. Es necesario por ellos que se identifiquen las medidas necesarias para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de todos los medicamentos consumidos por la población, y esa garantía constituye uno de los ámbitos donde la participación del estado es claramente imprescindible en su papel rector del sistema de salud ³¹.

5. Metodología

1. Ir a servicio de Neumología y recolectar las SRAM.
2. Mediante presencia en consulta escuchar del paciente si presentó algún síntoma, ya sea 100% por el medicamento o SRAM.
3. En relación con la opinión del médico, identificar si el síntoma es relacionado o no al medicamento.
4. Si dicha sintomatología es 100% debido a enfermedad no se registra en formato.
5. Una vez recolectados los síntomas se inicia con un llenado de formato con la mínima información.
6. Se registra en bitácora de casos y se busca información complementaria en expediente electrónico.
7. Hay que confirmar que se encuentre en tratamiento, de no ser así dicha sintomatología no es asociada a medicamento. Por el contrario, revisar la ficha técnica del medicamento que dicha SRAM este asociado al mismo.
8. Completar formato y subir a PPROVIGI para posteriormente enviarlo a COFEPRIS.



6. Resultados y Discusión

El siguiente trabajo se realizó en el INCan en el cual se reportaron a 36 pacientes diagnosticados con Cáncer de pulmón de los cuales se dividió en 2 grupos. En el primer grupo con un número de 18 pacientes tratados con Carboplatino en conjunto con Pemetrexed presentó una media de 58,2 años, una media de 56 y una moda de 79. Dentro de este grupo se encontraron 11 pacientes femeninos y 7 masculinos (Ver anexo 1). Por otro lado, el segundo grupo, tratados solamente con Pemetrexed en monoterapia, igualmente de 18 pacientes Pemetrexed de los cuales presentaron un promedio de 64,6; una media de 66 y una moda de 69 y, al igual que el grupo anterior se conformó por 11 pacientes femeninos y 7 masculinos (Ver anexo 2)



Gráfica 1. Incidencia de reacciones en pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed.

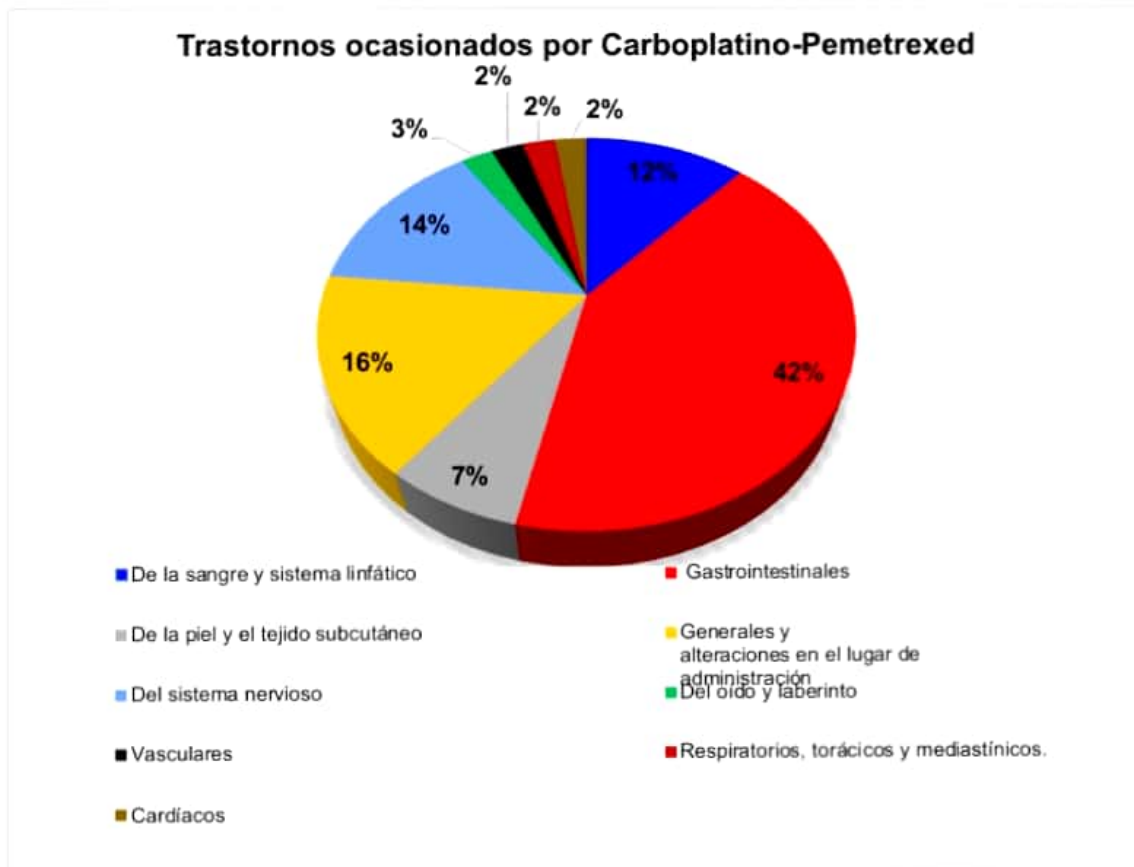
Como se ve en la Gráfica 1, en cuanto a la incidencia de las RAM en los 18 casos reportados y de acuerdo con las 43 reacciones que se presentaron en total podemos observar que la RAM con mayor incidencia son las náuseas con una incidencia de 8 veces. Esto quiere decir que en 8 pacientes presentaron náuseas, seguido de Fatiga con 7 veces, Neuropatía y Vómito con una incidencia de 4 y 3 RAM por paciente respectivamente, 2 casos para dolor de estómago, anemia y leucocitosis y, el resto de ellas con sólo 1 presencia de la reacción en el caso del grupo tratado con Carboplatino en conjunto con Pemetrexed.



Gráfica 2. Incidencia de reacciones en pacientes tratados con Pemetrexed.

Como se ve en la gráfica 2, en cuanto a la incidencia de las RAM en los 18 casos reportados y de acuerdo con las 43 reacciones que se presentaron en total, podemos observar que la RAM con mayor incidencia es la fatiga, al igual que las náuseas y neuropatía con una incidencia de 10, 9 y 6 veces respectivamente. Esto quiere decir que 10 pacientes presentaron fatiga, 9 náuseas y 6 neuropatía, seguido por estreñimiento, mialgia y cefalea con una incidencia de 3, 2 y 2 pacientes por RAM respectivamente y, el resto de ellas con sólo 1 presencia de la reacción en el caso del grupo tratado con Pemetrexed.

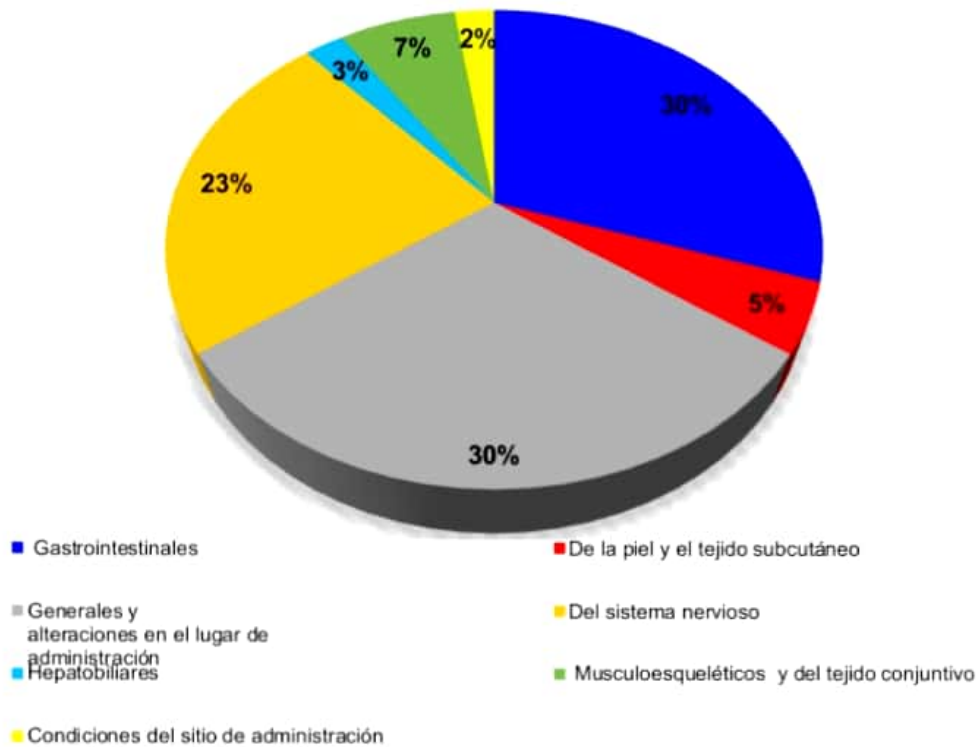
6.1. Clasificación de las RAM en trastornos de acuerdo CTCAE



Gráfica 3. Clasificación CTCAE en trastornos ocasionados por Carboplatino-Pemetrexed.

Como se observa en la gráfica 3 se muestra la clasificación de las reacciones de Carboplatino-Pemetrexed clasificadas en trastornos de acuerdo con CTCAE. El mayor trastorno que se obtuvo en la clasificación fueron los gastrointestinales con el 42% seguido de los generales y alteraciones en el lugar de administración con un 16%, del sistema nervioso con un 14%, de la sangre y sistema linfático con un 12%, posteriormente con del oído y laberinto con un 3% y el resto con un 2%.

Trastornos ocasionados por Pemetrexed



Gráfica 4. Clasificación CTCAE en trastornos ocasionados por Pemetrexed.

Como se observa en la gráfica 4 se muestra la clasificación de las reacciones de Pemetrexed clasificadas en trastornos de acuerdo con CTCAE. El mayor trastorno que se obtuvo en la clasificación fueron los gastrointestinales y de los generales y alteraciones en el lugar de administración con un 30% seguido, del sistema nervioso con un 23%, posteriormente musculoesqueléticos, de la piel y tejido subcutáneo, hepatobiliares y condiciones del sitio de administración un 7%, 5% 3% y 2% respectivamente.

6.1.1. Trastornos gastrointestinales



Gráfica 5. Clasificación CTCAE en trastornos gastrointestinales de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.



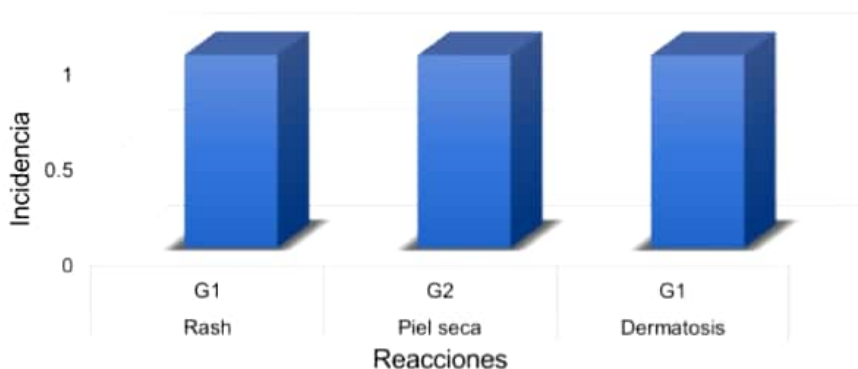
Gráfica 6. Clasificación CTCAE en Trastornos gastrointestinales de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Pemetrexed.

Como se ve en la gráfica 5 y 6 las reacciones que se presentan en los dos tratamientos tanto Carboplatino-Pemetrexed y Pemetrexed son las Náuseas definido por CTCAE como un trastorno caracterizado por una sensación de náuseas y / o ganas de vomitar.³². El tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed tuvo una incidencia de 6 pacientes con Náuseas G1 y 2 pacientes con G2, por parte de Pemetrexed se tuvo una incidencia de 9 pacientes con Náuseas G1. Las Náuseas

G1 se clasifican en severidad leve: con pérdida de apetito sin alteración en los hábitos alimenticios, en cuanto a Náuseas G2 se clasifica en severidad moderada: la ingesta oral disminuyó sin pérdida de peso significativa, deshidratación o desnutrición^{32,33}. Esto quiere decir que las náuseas tienden a presentarse con mayor incidencia en el tratamiento con Pemetrexed por sí solo, sin embargo en el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed hay 2 pacientes con G2 el cual nos dice que la severidad en algunos pacientes puede llegar a ser aún mayor. En cuanto al estreñimiento definido como un trastorno caracterizado por una evacuación irregular e infrecuente o difícil de los intestinos³². En el tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed 1 paciente presentó estreñimiento G1, en cuanto a Pemetrexed 2 pacientes presentaron estreñimiento G1. El Estreñimiento G1 se clasifica en severidad leve: síntoma ocasional o intermitente con uso ocasional de ablandadores de heces, laxantes, modificación dietética, o enema^{32,33}. Esto nos dice que los dos tratamientos pueden producir estreñimiento G1 sólo que el tratamiento de Pemetrexed puede tener una incidencia mayor de esta reacción. Por otro lado, la boca seca definido como un trastorno que se caracteriza por un flujo salival reducido en la cavidad bucal³². En el tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed 1 paciente presentó boca seca G1, al igual que el tratamiento con Pemetrexed sólo 1 paciente presentó también boca seca G1. La Boca seca G1 se clasifica severidad leve: Sintomático (Saliva seca o espesa) sin alteración dietética significativa; flujo de saliva no estimulado > 0,2 ml / min^{32,33}. Esto nos dice que los dos tratamientos pueden producir boca seca G1 y en este caso con la misma incidencia. Así mismo los pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed también presentaron otras reacciones como lo son Diarrea (trastorno caracterizado por un aumento en la frecuencia y / o deposiciones blandas o acuosas)³², con 1 paciente con G1, Vómitos (trastorno caracterizado por el acto reflejo de expulsar el contenido del estómago a través de la boca) ³² con 1 paciente con G1 y 2 con G2, Dolor de estómago (trastorno caracterizado por una sensación de marcada incomodidad en la región abdominal) ³² con 2 pacientes con G2, Disfagia (trastorno caracterizado por dificultad para tragar) con 1 paciente con G1. El tratamiento de Pemetrexed en el grupo reportado no tuvo otra reacción dentro de este trastorno.

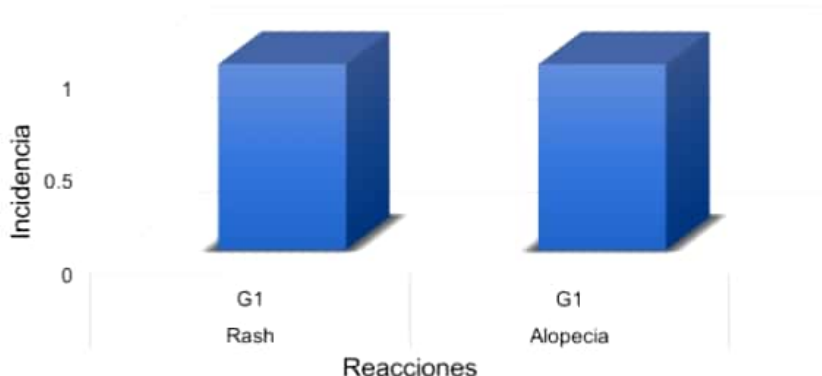
6.1.2. Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TÉJIDO SUBCUTÁNEO



Gráfica 7. Clasificación CTCAE en Trastornos de la piel y tejido subcutáneo de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TÉJIDO SUBCUTÁNEO



Gráfica 8. Clasificación CTCAE en Trastornos de la piel y tejido subcutáneo de las RAM ocasionadas por el tratamiento Pemetrexed.

Como se ve en la gráfica 7 y 8 las reacciones que se presentan en los dos tratamientos tanto Carboplatino-Pemetrexed y Pemetrexed son el Rash definidos por CTCAE como un trastorno que se caracteriza por una erupción de pápulas y pústulas, que suelen aparecer en la cara, el cuero cabelludo, la parte superior del pecho y la espalda³². El tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed tuvo una incidencia de 1 paciente con Rash G1 y por parte de Pemetrexed igualmente se tuvo una incidencia de 1 paciente con Rash G1. El Rash G1 se clasifica en severidad leve: Pápulas y / o pústulas que cubren <10% área superficial del cuerpo, que pueden estar asociadas o no con síntomas de prurito o sensibilidad^{32,33}. Esto nos dice que los dos tratamientos pueden producir Rash G1 y en este caso con la misma incidencia.

Así mismo los pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed también presentaron otras reacciones como lo son Piel seca (Un trastorno caracterizado por piel escamosa y opaca; los poros son generalmente finos, la textura es fina como el papel)³², con 1 paciente con G2, Dermatitis (Trastorno caracterizado por picazón, enrojecimiento, inflamación, formación de costras, piel gruesa, escamosa y / o ampollas en la piel.)³² con un paciente con G1. Al igual con el tratamiento con Pemetrexed presentó otra reacción como lo fue la Alopecia (Trastorno que se caracteriza por una disminución de la densidad del cabello en comparación con lo normal para un individuo determinado a una edad y ubicación corporal determinadas)³² con 1 paciente con G1.

6.1.3. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración



Gráfica 9. Clasificación CTCAE en Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración de las RAM ocasionadas por el tratamiento Carboplatino-Pemetrexed.



Gráfica 10. Clasificación CTCAE en Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración de las RAM ocasionadas por el tratamiento Pemetrexed.

Como se ve en la gráfica 9 y 10 las reacciones que se presentan en los dos tratamientos tanto Carboplatino-Pemetrexed y Pemetrexed es la fatiga definido por CTCAE como un trastorno caracterizado por un estado de debilidad generalizada con una pronunciada incapacidad para reunir la energía suficiente para realizar las actividades diarias³². El tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed tuvo una incidencia de 5 pacientes con Fatiga G1 y 2 pacientes con G2, por parte de Pemetrexed se tuvo una incidencia de 6 pacientes con G1 y 4 pacientes con G2. La fatiga G1 se clasifica en severidad leve: Fatiga aliviada por el descanso, en cuanto a la fatiga G2 se clasifica en severidad moderada: Fatiga que no se alivia con el descanso; limita algunas actividades de la vida diaria^{32,33}. Esto quiere decir que la fatiga tiende a presentarse con mayor incidencia en el tratamiento con Pemetrexed por si solo en cuanto a los pacientes con fatiga G1 y G2. Así mismo el tratamiento de Pemetrexed también presentó otras reacciones como lo son Edema (trastorno que se caracteriza por la acumulación de líquido en los tejidos del cuerpo, incluida la piel.)³² con un paciente con G1, Adinamia (otro tipo desordenes generales y condiciones administrativas del sitio)³² y Fiebre (trastorno que se caracteriza por la elevación de la temperatura corporal por encima del límite superior de lo normal)³² con 1 paciente con G1. El tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed en el grupo reportado no tuvo otra reacción dentro de este trastorno.

6.1.4. Trastornos del sistema nervioso



Gráfica 11. Clasificación CTCAE en Trastornos del sistema nervioso de las RAM ocasionadas por el tratamiento Carboplatino-Pemetrexed.



Gráfica 12. Clasificación CTCAE en Trastornos del sistema nervioso de las RAM ocasionadas por el tratamiento Pemetrexed.

Como se ve en la gráfica 11 y 12 las reacciones que se presentan en los dos tratamientos tanto Carboplatino-Pemetrexed y Pemetrexed son la Neuropatía definido por CTCAE como un trastorno caracterizado por daño o disfunción de los nervios sensoriales periféricos³². El tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed tuvo una incidencia de 1 paciente con Neuropatía G1 y 3 con G3, por parte de Pemetrexed se tuvo una incidencia de 6 pacientes con Neuropatía G1. La Neuropatía G1 se clasifica en severidad leve: Asintomática o síntomas leves, en cuanto a la Neuropatía G3 se clasifica en severidad severa: síntomas severos que limitan algunas actividades de la vida diaria como lo son vestirse, bañarse o comer

por si solos^{32,33}. Esto quiere decir que la Neuropatía suele presentarse con mayor incidencia en el tratamiento de Pemetrexed por si solo, sin embargo en el tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed hay 3 pacientes con G3 el cual nos dice que la severidad en algunos pacientes puede llegar a ser aún mayor. En cuanto a la cefalea definido como un trastorno caracterizado por una sensación de marcado malestar en varias partes de la cabeza, que no se limita al área de distribución de ningún nervio³². En el tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed tuvo una incidencia de 1 paciente con Cefalea G1, en cuanto a Pemetrexed 2 pacientes presentaron cefalea G1. La cefalea G1 se clasifica en severidad leve: síntoma con dolor leve^{32,33}. Esto nos dice que los 2 tratamientos pueden producir cefalea G1 sólo que el tratamiento con Pemetrexed puede llegar a tener una incidencia mayor de esta reacción. Por otro lado, los Mareos definido como un trastorno caracterizado por una sensación perturbadora de aturdimiento, inestabilidad, mareos, dar vueltas o mecerse³². En el tratamiento con Carboplatino-Pemetrexed se tuvo una incidencia de 1 paciente con mareos G1, en cuanto a Pemetrexed se tuvo igualmente una incidencia de 1 paciente con mareos G1. Los mareos G1 se clasifican en severidad leve: Inestabilidad leve o sensación de movimiento^{32,33}. Esto nos dice que los dos tratamientos pueden producir Mareos G1 y en este caso con la misma incidencia. Así mismo el tratamiento de Pemetrexed también presentó otra reacción como lo fue la Disgeusia (un trastorno caracterizado por una experiencia sensual anormal con el sabor de los alimentos; puede estar relacionado con una disminución del sentido del olfato)³² con y paciente con G1. El tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed en el grupo reportado no tuvo otra reacción dentro de este trastorno

6.1.5. Trastornos de la sangre y sistema linfático



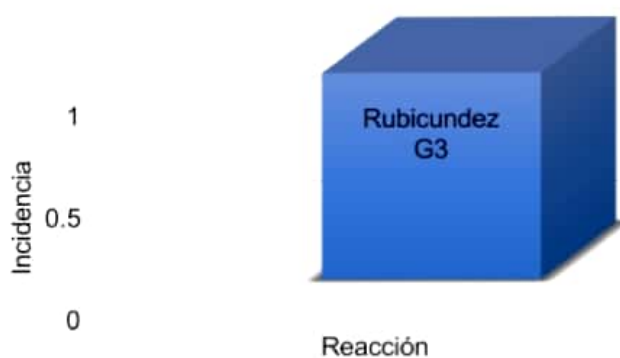
Gráfica 13. Clasificación CTCAE en Trastornos de la sangre y sistema linfático de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS DEL OÍDO Y DE LABERINTO



Gráfica 14. Clasificación CTCAE en Trastornos del oído y de laberinto de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS VASCULARES



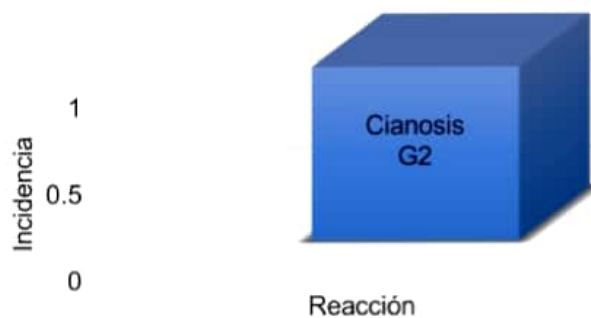
Gráfica 15. Clasificación CTCAE en Trastornos vasculares de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

**REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS RESPIRATORIOS,
TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS.**



Gráfica 16. Clasificación CTCAE en Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

**REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS
CARDÍACOS.**



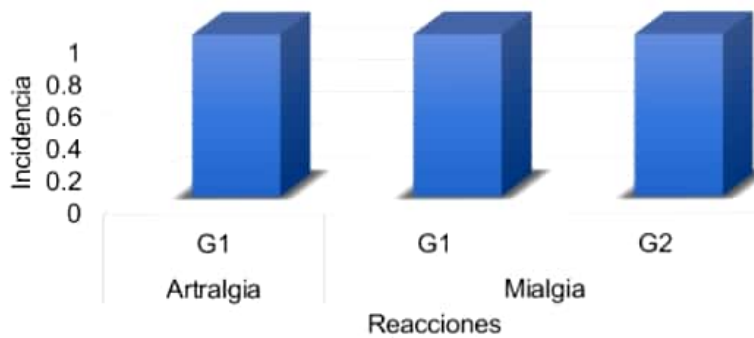
Gráfica 17. Clasificación CTCAE en Trastornos cardíacos de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS HEPATOBILIARES.



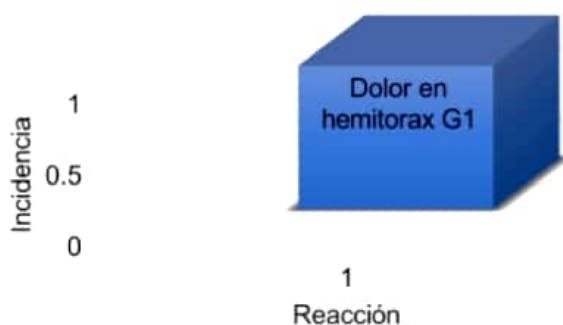
Gráfica 18. Clasificación CTCAE en Trastornos hepatobiliares de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Pemetrexed.

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO



Gráfica 19. Clasificación CTCAE en Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Pemetrexed.

REACCIONES CLASIFICADAS EN TRASTORNOS Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN.



Gráfica 20. Clasificación CTCAE en Trastornos cardíacos de las RAM ocasionadas por el tratamiento de Carboplatino-Pemetrexed.

Como se ve en las gráficas 13, 14, 15, 16 y 17 son algunas reacciones clasificadas en trastornos de los cuales sólo se presentaron para pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed de la cual cabe destacar que los trastornos de oído y laberinto sólo se presentaron en este tratamiento debido a la ototoxicidad de los platinos, por otro lado dentro de los trastornos cardíacos se presentó una reacción la cual fue cianosis un trastorno caracterizado por una decoloración azulada de la piel y / o membranas mucosas³² la cual a pesar de ser G2 y de ser una severidad moderada: síntoma presente, cabe destacar que puede atentar contra la vida debido a la falta de oxigenación. Por otro lado, como se ven en las gráficas 18, 19 y 20 son otras reacciones clasificadas en trastornos que igualmente sólo se presentaron para los pacientes tratados con Pemetrexed. Como se puede observar cada tratamiento llevo a tener por si solos reacciones que el otro tratamiento no, pero al tener un medicamento en común no se puede descartar que el otro no lo presente, quizá posterior o anteriormente en sus tratamientos se llegaron a tener más reacciones en común.

7. Conclusiones

- La incidencia fue de 43 RAMS para los pacientes tratados con Pemetrexed.
- La RAM con mayor incidencia de los pacientes tratados con Pemetrexed fue fatiga.
- La incidencia fue de 43 RAMS para los pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed.
- La RAM con mayor incidencia de los pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed fue náuseas.
- La combinación de Carboplatino con pemetrexed no aumentó del todo la incidencia sólo potenció la severidad de dichas reacciones.
- Se da hincapié a posteriormente realizar un estudio con un mayor número de pacientes ya que en este estudio se tuvieron mismos tipos de individuos (femeninos y masculinos) y un mismo número de reacciones con el cual no queda del todo claro la mayor si hay una mayor incidencia.

8. Bibliografía

1. Leobardo Manuel, Gómez-Oliván, Ana María, Téllez L y Maricela, López O. (2005). *Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos*. 2019, de *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* Sitio web: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57936206.pdf>
2. Fondo colombiano de enfermedades de alto costo. (2017). *Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia*. 2019, de *Cuenta de alto costo* Sitio web: https://www.cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Libro_Situacion_Cancer_2017.pdf
3. Jaime G. de la Garza Salazar Paula Juárez Sánchez. (2014). *El Cáncer*. 2019, de *La Ciencia a Tu Alcance* Sitio web: http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf
4. Dra. Natalia Gandur. (2012). *Manual de enfermería oncológica*. 2019, de *Instituto Nacional del Cáncer* Sitio web: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf
5. Dra. Carla R. Moctezuma Velasco, Dr. Mario Patiño Zarco. (2009). *Cáncer de Pulmón*. 2019, de *Anales de Radiología México* Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091e.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud Ginebra. (2004). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. 2020, de *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos* Sitio web: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf;jsessionid=949D1F8E23C6790D1EC00FC245CA083E?sequence=1
7. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), (2018) "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)". Sitio web: <http://www.infocancer.org.mx/?c=cancer-cifras&a=estadisticas-2018>
8. Organización Mundial de la Salud (OMS), (2018) *Cáncer*. Sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
9. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), (2019) *Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas, Guía de evidencias y recomendaciones. Guía práctica clínica*. México. Sitio web: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/030GER.pdf>
10. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), (2020) *Cáncer de pulmón: Un mal que acecha a los hombres*. Sitio web: https://www.insp.mx/resources/images/stories/Gaceta/vol10/06_salud-para-ti_cancer-pulmones.pdf

11. Rojas M. R; Escamilla N.C; Meza R; Vázquez S.R.A; Zárata R.E; Lazcano P. E. (2019) Mortalidad por cáncer de pulmón en México de 1999 a 2016: efecto edad-periodo cohorte. *Salud Pública Mex.* Vol. 61, No. 3. Sitio web: <https://scielosp.org/pdf/spm/2019.v61n3/230-239/es>
12. Arrieta O; Guzmán de Alba E; Alba L.L.F; Acosta E. A; Alatorre A.J; Alexander M.J.F; Allende P.S.R. (2013) Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (Supl.1): s5-s84. Sitio web: <http://juntoscontraelcancer.mx/jcc/wp-content/uploads/2017/06/153-GPC-RevistaInvestigacionClinica-CancerPulmon-ConsensoNacionaldeDiagnosticoTratamiento.pdf>
13. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), (2014) *Cáncer de pulmón. Guía para pacientes y familiares. Primera edición.* Madrid. Sitio web: http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GUIA_PULMON_GEPAC.pdf?fbclid=IwAR2F_sykKhNHnM_oavwHS-_haj-jdSaofN-s6WEWq85PzFwbQssdHWlr3f4
14. Sánchez E.S; Franco T.R; Flores A.L.J; Zepeda M.A. (2006) *Cáncer pulmonar.* Sitio web: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no47-2/RFM47206.pdf>
15. American Cancer Society (2019) *¿Qué es el cáncer de pulmón?* Sitio web: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>
16. OncoSur (2007) *Diagnóstico y Tratamiento. Cáncer de Pulmón. Guía Clínica.* Madrid. Sitio web: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf
17. Instituto Nacional del Cáncer (INC), (2014) *Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Tratamientos en estadios avanzados. Información para pacientes.* Sitio web: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000488cnt-36-Cancer-de-Pulmon-celulas-no-pequenas%20.pdf>
18. Clavero R.J.M. (2013) *Estado actual del tratamiento del cáncer pulmonar.* Vol. 24. Núm. 4. Pág 611-625. Sitio web: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-estado-actual-del-tratamiento-del-S0716864013702001>
19. American Thoracic Society (ATS), (2014) *Tratamiento del cáncer de pulmón. Serie de información al paciente. Am J Respir Crit Care Med.* Vol. 189. Sitio Web: <https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/treatment-of-lung-cancer.pdf>

20. Herrera A.F. (2011) Actualidades en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. *Rev Med Hondu.* Vol. 79. Núm. 1. Sitio web: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2011/pdf/Vol79-1-2011-8.pdf>
21. Zinner R.G; Fossella F.V; Gladish G.W; Glisson B.S; Blumenschein G.R. (2005) Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21480>
22. Chemocare (2020) Pemetrexed. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/pemetrexed.aspx>
23. Chemocare (2020) Carboplatino. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/carboplatina.aspx>
24. Pío A. M; Segrelles B.G; Arrondo V.A; Sarobe C.M. (2009) Infarto agudo de miocardio y Pemetrexed. Vol. 33. Núm. 2. páginas 114-115. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-infarto-agudo-miocardio-pemetrexed-S1130634309709997>
25. Vademecum (2010) Pemetrexed. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p073.htm#:~:text=Mecanismo%20de%20acci%C3%B3n%3A%20Los%20estudios,folato%2C%20claves%20para%20la%20bios%C3%ADntesis>
26. Rigueira G.A; Lozano B.A. (2014) PEMETREXED en Cáncer de Pulmón no microcítico, primera línea. Disponible en: <https://www.astursalud.es/documents/31867/36150/InformetecnicoPEMETREXED.pdf/67826128-9767-9fad-d5f5-808941afa4cd>
27. Aemps (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios). (2019) Ficha técnica Pemetrexed. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83021/FT_83021.pdf
28. Delgado E; Rigual A; Agudo A; Espinosa J. (1997) Reacción Anafiláctica tras la administración de Carboplatino. *Unidad de Farmacia. Oncología Médica. Farmacia Hospitalaria;* 21 (6): 343:345. Disponible en: https://www.sefh.es/revistas/vol21/n6/343_345.PDF
29. Calvo B.D.M (2020) Carboplatino. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=54>
30. Gómez-Oliván, L. M., Téllez, A. M., & López, M. (2005). Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 36(2), 41-48.
31. Haro, J., Calderón, R., Covarrubias, Á., Mada, J., Hersch, P., & Ramos, J. (2014). *Farmacovigilancia en México: Prevención precaria y consumo de medicamentos.* El Colegio de Sonora.
32. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (Noviembre 2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).* 2020, de U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Sitio web:

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

Vo. Bo. de los asesores



Asesor interno

M. en C. Francisco López Naranjo



Asesor externo

Dra. Mireya López Gamboa

9. Anexos

Anexo 1.

Pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed			
Edad	Género	Diagnóstico	RAM causada por tratamiento
79	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Rash G1 Piel seca G2
79	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Dolor de estómago G2 Náuseas G2 Estreñimiento G1 Neuropatía G2
78	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Anemia G1 Leucocitosis G1
72	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Náuseas G1 Vómito G1
69	F	Carcinoma epidermoide de pulmón EC IV	Rubicundez Disnea G1 Cianosis
64	M	Mesotelioma pleural maligno de tipo epitelioide EC IIIC	Anemia G1 Leucocitosis G1 Cefalea G1
60	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Neuropatía G2 Fatiga G2 Náuseas G1
57	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Náuseas G1 Neuropatía G1
56	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Oído tapado
56	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Mareos G1 Vómito G2 Fatiga G1
54	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Náuseas G1 Dolor abdominal G2
54	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Dolor abdominal G2 Náuseas G2 Fatiga G2 Vómito G2
53	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IIB	Fatiga G1 Diarrea G2

53	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IIB	Sequedad en boca G1 Neuropatía G2 Fatiga G1 Náuseas G1
42	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Náuseas G1 Fatiga G1
42	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Elevación de transaminasas G1
41	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Dermatosis G1 Fatiga G1
39	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Disfagia G1
Media	58.2	Total, pacientes por género	Número de reacciones
Mediana	56		
Moda	79		
		F=11	43
		M=7	

Anexo 2.

Pacientes tratados con Pemetrexed			
Edad	Género	Diagnóstico	RAM causada por tratamiento
86	M	Tumor maligno de pleura EC IV	Fatiga G2 Edema G1 Náuseas G2
79	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Artralgia G1 Dolor de hígado G1 Náuseas G1 Disgeusia G1 Fatiga G2
73	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Neuropatía G1 Fatiga G2
69	M	Mesotelioma epitelioide túbulo papilar EC IIB	Náuseas G1
69	M	Tumor maligno de los bronquios y de pulmón EC IV	Alopecia G1 Fatiga G1
69	F	Tumor maligno de los bronquios y de pulmón EC IV	Adinamia G2
69	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Mialgias G2

68	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Fiebre G1 Náuseas G1 Mareos G1 Fatiga G2 Estreñimiento G1 Neuropatía G1		
68	F	Adenocarcinoma de Pulmón EC III	Neuropatía G1 Náuseas G1 Estreñimiento G1 Fatiga G1		
64	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Fatiga G1 Náusea G1 Estreñimiento G1		
63	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Fatiga G1 Náuseas G1		
57	M	Mesotelioma epitelioide EC IV	Neuropatía G1		
57	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Cefalea G1 Dolor en hemitórax G1 Sequedad en boca G1		
57	M	Mesotelioma epitelioide EC IV	Náuseas G1 Neuropatía G1		
57	M	Mesotelioma epitelioide EC IV	Náuseas G1		
56	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IVA	Fatiga G1 Neuropatía G1		
56	M	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Rash G1 Cefalea G1		
46	F	Adenocarcinoma de pulmón EC IV	Fatiga G1 Mialgia G1		
Media	64.6	Total, pacientes por género	F=11	Número de reacciones	43
Mediana	66				
Moda	69				

10. Cronograma

1. Leer PNOs del Centro Institucional de Farmacovigilancia
2. Buscar en expediente electrónico que todas las sRAM hayan sido reportadas por el médico en comparación con las registradas en formato interno
3. Ir a servicio de Quimioterapia Ambulatoria y recolectar las sRAM mediante la bitácora y entrevistas a los pacientes y registrarlas en formato interno.
4. Ir a servicio de Gastroenterología y recolectar las sRAM mediante la bitácora y entrevistas a los pacientes y registrarlas en formato interno.
5. Ir a servicio de Atención Inmediata y recolectar las SRAM mediante presencia en consulta y registrarlas en formato interno.
6. Ir a servicio de Neumología y recolectar las sRAM mediante presencia en consulta y registrarlas en formato interno.
7. Ir a servicio de Hospitalización y recolectar las sRAM mediante entrevistas a los pacientes y registrarlas en formato interno.
8. Ir a servicio de Hematología y recolectar las sRAM mediante presencia en consulta y registrarlas en formato interno.
9. Ir a servicio de Urología y recolectar las sRAM mediante presencia en consulta y registrarlas en formato interno.
10. Día de captura para llenar formato interno de cada caso mediante expediente electrónico y subirlo a plataforma de PPROVIGI.
11. Recolectar RAMS de Carboplatino y Pemetrexed.

Actividad	Semanas																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
1	■																										
2	■																										
3		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11																											



“Incidencia de SRAM en pacientes con Cáncer de pulmón tratados con carboplatino-pemetrexed en monoterapia y en combinación de ambos medicamentos en el INCan”

Proyecto Genérico: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapas: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Assael Gabriel Rivera Moreno

Matrícula: 2133063726

Dirección particular: Calle Luis Echeverría Mz 3 Lt 48, Barrio de San Antonio, Iztapalapa.

Tel fijo: 58509490

Cel: 5536804918

E-mail: assaelgabrielrivera@gmail.com

Lugar de realización: Centro Institucional de Fármaco Vigilancia y Lab-N-109 UIDIS, UAM-X

Asesor interno: M. en C. Francisco López Naranjo

Asesor externo: Dra. Mireya López Gamboa

Fecha de inicio: 10/06/2019 **Fecha de término:** 10/12/2019

CDMX Diciembre 2020

Introducción

El cáncer no es una enfermedad nueva. En Papiros egipcios que datan de aproximadamente el año 1600 a.C. ya la describían. Se cree que fue el médico griego Hipócrates la primera persona en utilizar la palabra "carcinoma" (cangrejo) para denominar el cáncer. Cuando la primera autopsia fue realizada por el anatomista italiano Giovanni Morgagni en 1761, se sentaron las bases para el estudio científico del cáncer, también conocido como "la oncología". En el siglo XVIII, John Hunter fue uno de los primeros en sugerir que se operara un tumor. Cuando el microscopio moderno fue inventado en el siglo XIX, se comenzó a estudiar el cáncer y así nació el "estudio patológico moderno de cáncer".¹ El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control, de manera masiva y de manera autónoma, invadiendo localmente y a distancia otros tejidos. Es una enfermedad tan antigua como el hombre y le ha acompañado muy probablemente desde su aparición. Según algunos informes, data de apenas unos tres o cuatro millones de años.²

Cáncer de pulmón

El cuerpo está formado por millones de células de diferentes tipos tamaños y funciones. Estas se dividen formando tejidos y órganos. Cuando las células envejecen o sufren algún daño, mueren y son reemplazadas por otras nuevas. En algunas ocasiones, puede ocurrir que este proceso se des controle. Las células contienen material genético, conocido como ADN, que determina la manera en que cada una de ellas crece, se divide y se relaciona con las demás. Cuando este material se daña o se altera, algo que se conoce como mutación, el crecimiento y la división celular se ven alteradas, no produciéndose la muerte de las mismas. Así, las células no mueren como deberían morir y se crean células nuevas que el cuerpo no necesita. Estas células sobrantes forman lo que se conoce como tumor, que escapa a los mecanismos de control del sistema inmune³.

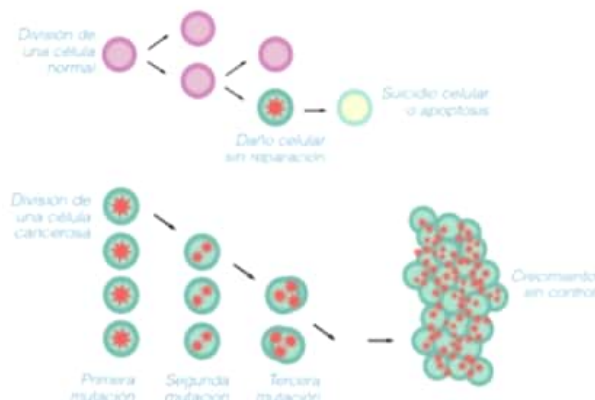


Imagen 1. Muestra el proceso de división tumoral
Dra. Carla R. Moctezuma Velasco, Dr. Mario Patiño Zarco. (2009). Cáncer de Pulmón.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En México, al igual que en los países desarrollados, el cáncer pulmonar (CP) es uno de los más frecuentes y la evolución y pronóstico de la enfermedad es más grave cuando se torna metastásico es por eso que la detección oportuna de esta entidad ha tomado tanta importancia y es aquí donde la Imagenología juega un papel crucial en su detección y diagnóstico. Además, una vez realizado el diagnóstico, los métodos de imagen continúan siendo una herramienta indispensable, tanto para la estadificación, como para la evaluación de la respuesta al tratamiento³.

Su incidencia es muy alta y debido a su letalidad, la cifra de mortalidad es muy cercana a la de incidencia y se espera que esta última aumente con los años. Los factores de riesgo para el CP son diversos, pero destacan el tabaquismo, tanto activo como pasivo.³ El CP se considera como enfermedad centinela del tabaquismo por las siguientes razones:

11. Fumar tabaco es el factor de riesgo presente en 90% de los pacientes con CP.
12. El riesgo de enfermar o morir por CP en fumadores aumenta drásticamente después de los 40 años.
13. Las tasas de mortalidad por CP aumentan después de los 40 años de edad, en relación directa con el consumo de tabaco.
14. Después de 10 años de abstinencia, el riesgo relativo de desarrollar CP se reduce 50% en comparación con la persistencia en el hábito.

Medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer de pulmón

Entre los medicamentos más usados para combatir el cáncer de pulmón de células pequeñas se encuentran: Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel, Albúmina-Paclitaxel(nab-paclitaxel), Docetaxel, Gemcitabina, Vinorelbina, Etopósido y Pemetrexed. Adicionalmente se utiliza terapia con agentes antiangiogénicos como Bevacizumab y Ramucirumab. En estadios avanzados y en pacientes con adicción oncogénica a mutaciones como EGFR (exones 18,19 y 21) o rearrreglos en el gen de fusión ALK se pueden utilizar inhibidores de tirosina kinasa como Gefitinib, Erlotinib, Afatinib u Osimertinib en el primer caso o Crizotinib en el segundo escenario.²

Justificación

Todo medicamento tiene la capacidad de causar efectos dañinos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, sólo se hacen presentes cuando el medicamento se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo, es por eso que la detección oportuna y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos, es cada vez más importante.⁴

Para prevenir o reducir los efectos nocivos para el paciente y mejorar así la salud pública es fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los medicamentos, lo que en la práctica supone tener en marcha un sistema bien organizado de farmacovigilancia (FV). La farmacovigilancia (término genérico que designa los procesos necesarios para controlar y evaluar las posibles sospechas de reacciones adversas a los medicamentos).⁵

Objetivo general

Conocer la Incidencia de SRAM en pacientes tratados con Pemetrexed como monoterapia y en la combinación Carboplatino-Pemetrexed.

Objetivos específicos

- Conocer la incidencia de SRAM de los pacientes tratados en monoterapia con Pemetrexed.
- Identificar la RAM con mayor frecuencia de los pacientes tratados en monoterapia con Pemetrexed.
- Identificar la RAM con mayor frecuencia de los pacientes tratados en combinación de Carboplatino-Pemetrexed.
- Comparar si el tratamiento en conjunto de Pemetrexed con Carboplatino aumenta la incidencia de SRAMS en los pacientes.

Marco teórico

Cáncer

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial; en 2015 se calcula que provocó 8,8 millones de defunciones, y se identifican cinco tipos de cáncer responsables del mayor número de fallecimientos: cáncer pulmonar (1,69 millones de muertes), cáncer hepático (788,000 defunciones), cáncer colorrectal (774,000 muertes), cáncer gástrico (754,000 defunciones) y de mama (571,000 muertes)⁷.

Cáncer de pulmón en México

El cáncer de pulmón de células no pequeñas se define como la neoplasia maligna originada en el epitelio que recubre el aparato respiratorio (bronquios, bronquiolos y alveolos) y representa el 80% de todos los casos de cáncer de pulmón. Es la causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres en todo el mundo⁸. Las cifras varían entre sexos, siendo más altas en los hombres (ver imagen 1) debido al trasfondo en la historia, ya que las mujeres iniciaron el hábito de fumar después; en México, las mujeres inician el consumo de tabaco diario dos años después que los hombres (21,1 años y 18,9 años, respectivamente).⁹.



Adaptado de: GLOBOCAN 2018. IARC, 2020.

Imagen 2. Muestra la Incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón en México.
 Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), (2020) *Cáncer de pulmón: Un mal que acecha a los hombres*

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo, por orden de importancia, son el tabaquismo activo y pasivo, y la exposición al humo de leña. En México, 16% de las personas mayores de 15 años son fumadoras, 18 y 16,4 millones de habitantes están expuestos al humo de leña. La exposición al humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con cáncer de pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras (OR 1,9; IC 95% 1,1-3.5), afectadas en particular por CP de tipo adenocarcinoma. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), 57.8% de 914 pacientes con CP tiene antecedentes de tabaquismo y 34.4% de exposición al humo de leña¹¹.

Pulmón

Anatomía

Los pulmones son los órganos más grandes del cuerpo (ver imagen 3). Tienen un aspecto esponjoso y están ubicados en el tórax, uno a cada lado del corazón y protegidos por las costillas. El espacio que les separa es el mediastino, una zona en la que se encuentran alojados los bronquios, la tráquea, el corazón y la salida de los grandes vasos¹².

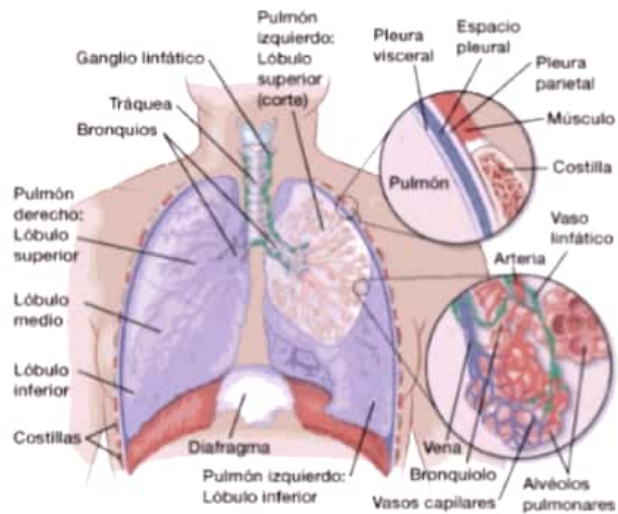


Imagen 3. Anatomía de los pulmones

American Cancer Society (2019) ¿Qué es el cáncer de pulmón?

Fisiología

La respiración tiene como objetivo principal suministrar oxígeno a los tejidos del cuerpo y eliminar de los mismos el dióxido de carbono. Podemos dividir a la respiración en cuatro acontecimientos funcionales principales¹⁴:

- La ventilación pulmonar;
- La difusión del oxígeno y del dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre;
- El transporte del oxígeno y del dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales, hacia las células y desde ellas;
- La regulación de la ventilación.

Patología

Cáncer de pulmón

La Organización Mundial para la Salud divide al cáncer pulmonar en 2 clases basadas en su biología, tratamiento y pronóstico: cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)⁸.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)

Alrededor del 80% al 85% de los cánceres de pulmón son CPCNP. Los subtipos principales de cáncer de pulmón de células no pequeñas son adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Estos subtipos, que pueden originarse de diferentes tipos de células de pulmón, se agrupan como "cáncer de pulmón de células no pequeñas" porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo similares^{10,13}.

- **Adenocarcinoma:** los adenocarcinomas se originan de las células que en condiciones normales segregarían sustancias como moco¹³.
- **Carcinoma de células escamosas o Epidermoide:** los carcinomas de células escamosas (ver imagen 4) se originan de las células escamosas, las cuales son células planas que cubren el interior de las vías respiratorias en los pulmones. ¹³.

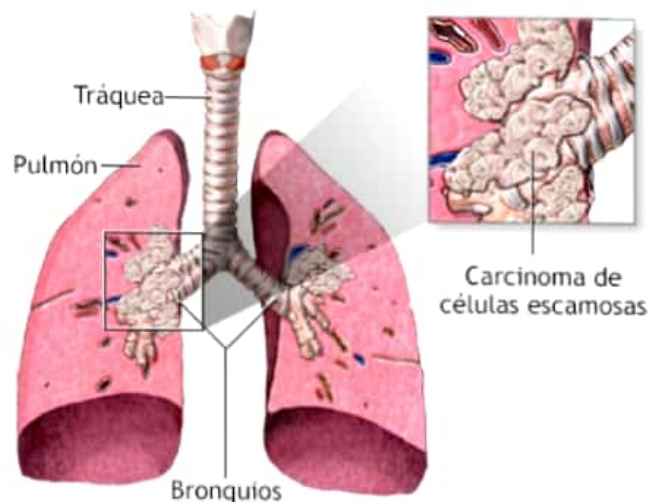


Imagen 4. Carcinoma de células escamosas o Epidermoide.

Rojas M. R; Escamilla N.C; Meza R; Vázquez S.R.A; Zárate R.E; Lazcano P. E. (2019) *Mortalidad por cáncer de pulmón en México de 1999 a 2016*

- **Carcinoma de células grandes (carcinoma indiferenciado):** el carcinoma de células grandes puede aparecer en cualquier parte del pulmón, y tiende a crecer y a propagarse rápidamente, lo que puede hacer más difícil tratarlo. ¹³.
- **Otros subtipos:** algunos otros subtipos de cáncer de pulmón de células pequeñas, tales como carcinoma adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide, son mucho menos comunes¹³.

Cáncer pulmonar de células pequeñas

Alrededor del 10% al 15% de todos los cánceres de pulmón son cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas) (ver imagen 5), y a veces se les llama **cáncer de células en avena**. Este tipo de cáncer de pulmón suele crecer y propagarse más rápido que el cáncer de pulmón no microcítico. Alrededor del 70% de las personas con cáncer de pulmón microcítico padecerá cáncer que ya se ha extendido en el momento en que se les diagnostica. Dado que este cáncer crece rápidamente, suele responder bien a la quimioterapia y la radioterapia. Lamentablemente, el cáncer regresará en algún momento en la mayoría de las personas¹³.

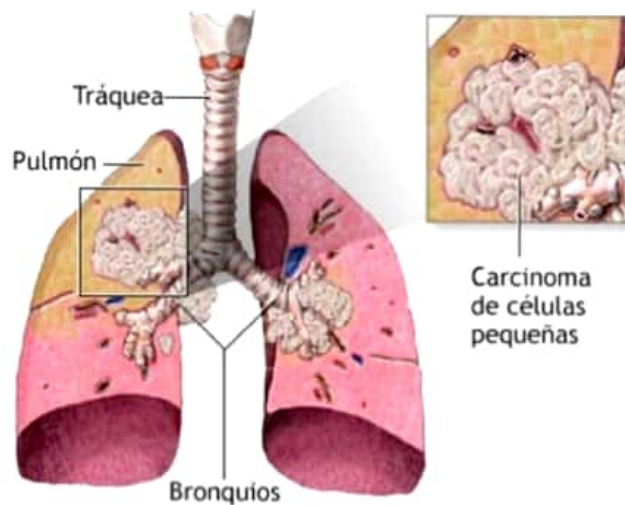


Imagen 5. Cáncer pulmonar de células pequeñas

Rojas M. R; Escamilla N.C; Meza R; Vázquez S.R.A; Zárate R.E; Lazcano P. E. (2019) Mortalidad por cáncer de pulmón en México de 1999 a 2016

Detección

El cáncer de pulmón tiene un pronóstico malo debido a que típicamente se diagnostica en un estadio avanzado, cuando el paciente presenta síntomas. Si bien hasta 10% de los pacientes puede estar asintomático, tradicionalmente los síntomas asociados a esta enfermedad se han dividido en los relacionados al tumor (tos, disnea, hemoptisis^{1,11}).

- **Citología de esputo**
- **Radiografía simple de tórax**
- **Tomografía axial computada (TAC)**
- **Tomografía computarizada con emisión de positrones (PET/CT)**
- **Estudios de laboratorio**

Estadificación

El sistema de estadificación del cáncer de pulmón basado en la Clasificación Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM) del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, en su 8ª edición (*Cuadro 1 y 2*), ha sido revisada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (siglas en inglés IASLC), y se considera es el adecuado para el estudio, clasificación, tratamiento y pronóstico del cáncer de pulmón basado en estudios epidemiológicos de sobrevivencia⁸.

Cuadro 1. Sistema AJCC para la clasificación de cáncer pulmonar	
<p>T (tumor)</p> <p>Tx: No puede ser valorado o un tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en lavados bronquiales, pero no se visualiza mediante imágenes o broncoscopia.</p> <p>T0: Sin evidencia de tumor primario</p> <p>Tis: Carcinoma <i>in situ</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tis (AIS): Adenocarcinoma. • Tis (SCIS): Carcinoma de células escamosas. <p>T1: Tumor de menos o igual a 3 cm</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1mi: Adenocarcinoma mínimamente invasivo. • T1a: Tumor de 1 cm o menor en su mayor dimensión. • T1b: Tumor mayor a 1-2 cm en su mayor dimensión. • T1c: Tumor mayor a 2-3 cm en su mayor dimensión. <p>T2: Tumor mayor de 3-5 cm con cualquiera de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Involucra bronquios principales independientemente de la distancia de la carina, pero sin comprometerla. • Invade la pleura visceral. • Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar, involucrando parte o todo el pulmón. • T2a: Tumor mayor a 3-4 cm en su mayor dimensión. • T2b: Tumor mayor a 4-5 cm en su mayor dimensión <p>T3: Tumor mayor de 5-7 cm, o uno que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica, (incluyendo pleura parietal y tumores de sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal, o asociado con nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario.</p> <p>T4: Tumor mayor de 7 cm en su mayor dimensión, o uno que invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; nódulos separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario.</p>	<p>N (ganglios, nodes)</p> <p>Nx: Ganglios que no pueden ser evaluados</p> <p>N0: No hay metástasis a ganglios regionales.</p> <p>N1: Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, ganglios intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa.</p> <p>N2: Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales.</p> <p>N3: Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.</p> <p>M (metástasis a distancia)</p> <p>M0: no hay metástasis a distancia</p> <p>M1: evidencia de metástasis distantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a: Nódulos tumorales separados en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno. • M1b: Metástasis extratorácica única. • M1c: Metástasis extratorácicas múltiples, e uno o más órganos <p>La combinación de las diferentes T,N o M, según el grado de avance de la enfermedad, configura la clasificación y el estadije del cáncer pulmonar según la <i>American Joint Committee on Cancer</i>.</p>

Imagen 6. Sistema AJCC para la clasificación de cáncer pulmonar.

Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), (2014) *Cáncer de pulmón. Guía para pacientes y familiares. Primera edición. Madrid.*

Cuadro 2. Estadio y Clasificación TNM	
Estadio	Clasificación TNM
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T2a, N0, M0
IIA	T2b, N0, M0
IIB	T1 o T2a, N1, M0
IIIA	T2b, N1, M0
IIIB	T3, N0, M0
IIIA	T4, N0, M0
IIIB	T3 o T4, N1, M0
IIIB	T1, T3 o T3, N2, M0
IIIB	T4, N2, M0
IVA	Cualquier T, N3, M0
IVA	Cualquier T, Cualquier N, M1a
IVB	Cualquier T, Cualquier N, M1b

Imagen 7. Estadio y clasificación TNM

Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), (2014) *Cáncer de pulmón. Guía para pacientes y familiares. Primera edición. Madrid.*

Tratamiento

En esta fase se debe contar con información suficiente para realizar una estadificación correcta del tumor para tomar la decisión terapéutica más adecuada que se recomienda sea tomada en sesión conjunta de Neumología, Cirugía Torácica y Oncología. El tratamiento depende de la edad, estado clínico general de los pacientes, tipo de cáncer y de la etapa o extensión de la enfermedad. Todos los

tratamientos pueden causar efectos no deseados que el médico deberá evaluar frente a los beneficios^{15,16}.

En el **CP de células no pequeñas**, en general se considera que¹⁵:

- Los estadios IA, IB, IIA y IIB son susceptibles de tratamiento quirúrgico.
- Los estadios IIIA (N2T3), IIIB y IV no son quirúrgicos.
- El estadio IIIA (excepto N2T3) puede ser tratado quirúrgicamente en algunos casos tras quimioterapia neoadyuvante si se cumple que:
 - Se consigue una infra estadificación (N0cy) tras la quimioterapia.
 - El enfermo no precisa neumonectomía.
 - No haya alteración de la difusión.
 - El tumor sea resecable.
- Cirugía
- Radioterapia
- Terapia dirigida
- Quimioterapia

Pemetrexed- Carboplatino como tratamiento para el Cáncer de pulmón

Es un esquema ocupado en primera línea para el cáncer de pulmón. Conformado por los fármacos antineoplásicos Pemetrexed que es un antimetabolito que actúa afectando los procesos metabólicos que dependen del folato y que son esenciales para la replicación celular tumoral. Carboplatino un agente alquilante derivado del platino y análogo del Cisplatino. Carboplatino alcanza su mayor nivel de actividad durante la fase de reposo celular y no son específicos del ciclo celular^{17,18,19}.

La toxicidad de este esquema es neutropenia, trombocitopenia, efectos secundarios no hematológicos (diarrea, neumonía neutropénica y fatiga). También se reporta neuropatía sensorial y alopecia¹⁷.

Pemetrexed

Pemetrexed es un fármaco citotóxico antimetabolito antifolato, que ejerce su acción antineoplásica antagonizando los procesos metabólicos dependientes del folato, impidiendo así la síntesis de nucleótidos de purinas y pirimidinas. Dichos procesos son esenciales para la proliferación y división de las células neoplásicas. El pemetrexed puede administrarse junto con otros medicamentos de quimioterapia²⁰.

Indicaciones

Es utilizado para tratar el cáncer no microcítico de pulmón y mesotelioma pleural (un tipo de cáncer que afecta el revestimiento de los pulmones)²¹.

Farmacovigilancia

La Farmacoepidemiología, tiene dos grandes áreas de estudio, que son los estudios de farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos. La OMS define la farmacovigilancia como "la detección, el registro, la notificación y la evaluación sistemática de las reacciones adversas de los medicamentos (RAMs)"³⁰. El estado mexicano establece que la FV, es fundamental para garantizar la protección de la salud de los mexicanos, quienes con inobjetable confianza consumen productos farmacéuticos, tanto mediante la dispensación médica como por compra libre, una práctica que es cotidiana y se lleva a cabo sin muchas limitaciones, frecuentemente carente de orientación profesional y de conocimiento respecto a los beneficios y posibles efectos adversos. Es necesario por ellos que se identifiquen las medidas necesarias para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de todos los medicamentos consumidos por la población, y esa garantía constituye uno de los ámbitos donde la participación del estado es claramente imprescindible en su papel rector del sistema de salud²³.

Metodología

1. Ir a servicio de Neumología y recolectar las SRAM.
2. Mediante presencia en consulta escuchar del paciente si presentó algún síntoma, ya sea 100% por el medicamento o SRAM.
3. En relación con la opinión del médico, identificar si el síntoma es relacionado o no al medicamento.
4. Si dicha sintomatología es 100% debido a enfermedad no se registra en formato.
5. Una vez recolectados los síntomas se inicia con un llenado de formato con la mínima información.
6. Se registra en bitácora de casos y se busca información complementaria en expediente electrónico.
7. Hay que confirmar que se encuentre en tratamiento, de no ser así dicha sintomatología no es asociada a medicamento. Por el contrario, revisar la ficha técnica del medicamento que dicha SRAM este asociado al mismo.
8. Completar formato y subir a PPROVIGI para posteriormente enviarlo a COFEPRIS.

Resultados

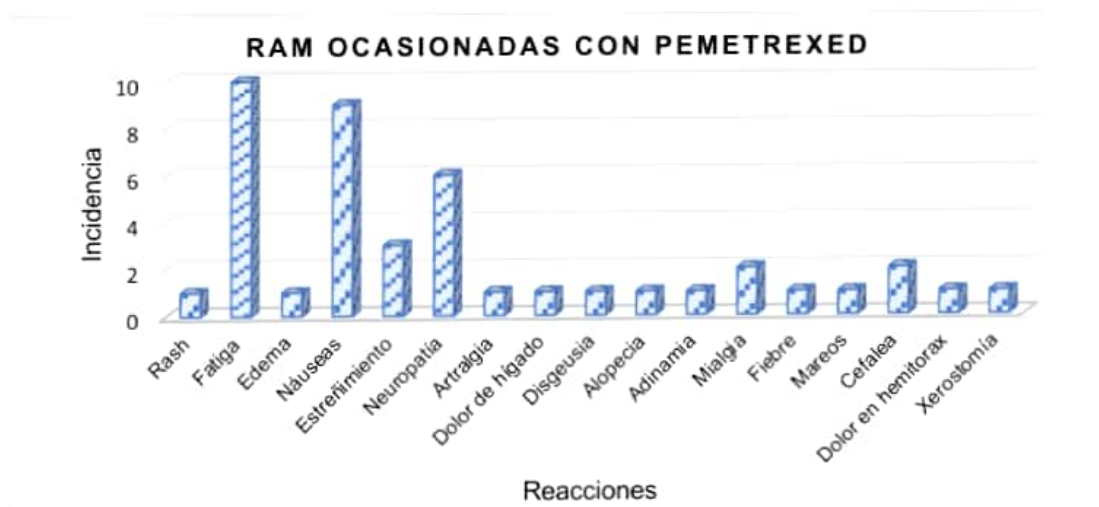
El siguiente trabajo se realizó en el INCan en el cual se reportaron a 36 pacientes diagnosticados con Cáncer de pulmón de los cuales se dividió en 2 grupos. En el primer grupo con un número de 18 pacientes tratados con Carboplatino en conjunto con Pemetrexed presentó una media de 58,2 años, una media de 56 y una moda de 79. Dentro de este grupo se encontraron 11 pacientes femeninos y 7 masculinos

(Ver anexo 1). Por otro lado, el segundo grupo, tratados solamente con Pemetrexed en monoterapia, igualmente de 18 pacientes Pemetrexed de los cuales presentaron un promedio de 64,6; una media de 66 y una moda de 69 y, al igual que el grupo anterior se conformó por 11 pacientes femeninos y 7 masculinos.



Gráfica 1. Incidencia de reacciones en pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed.

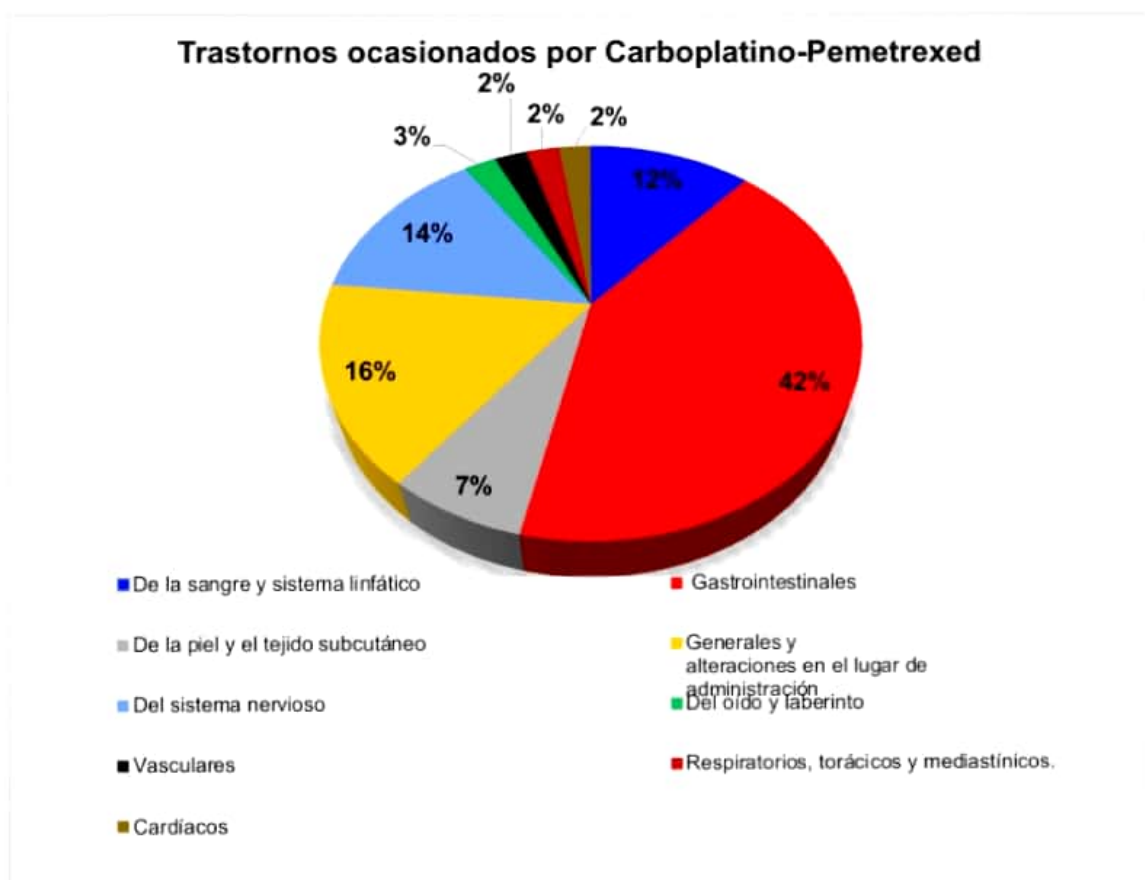
Como se ve en la Gráfica 1, en cuanto a la incidencia de las RAM en los 18 casos reportados y de acuerdo con las 43 reacciones que se presentaron en total podemos observar que la RAM con mayor incidencia son las náuseas con una incidencia de 8 veces. Esto quiere decir que en 8 pacientes presentaron náuseas, seguido de Fatiga con 7 veces, Neuropatía y Vómito con una incidencia de 4 y 3 RAM por paciente respectivamente, 2 casos para dolor de estómago, anemia y leucocitosis y, el resto de ellas con sólo 1 presencia de la reacción en el caso del grupo tratado con Carboplatino en conjunto con Pemetrexed.



Gráfica 2. Incidencia de reacciones en pacientes tratados con Pemetrexed.

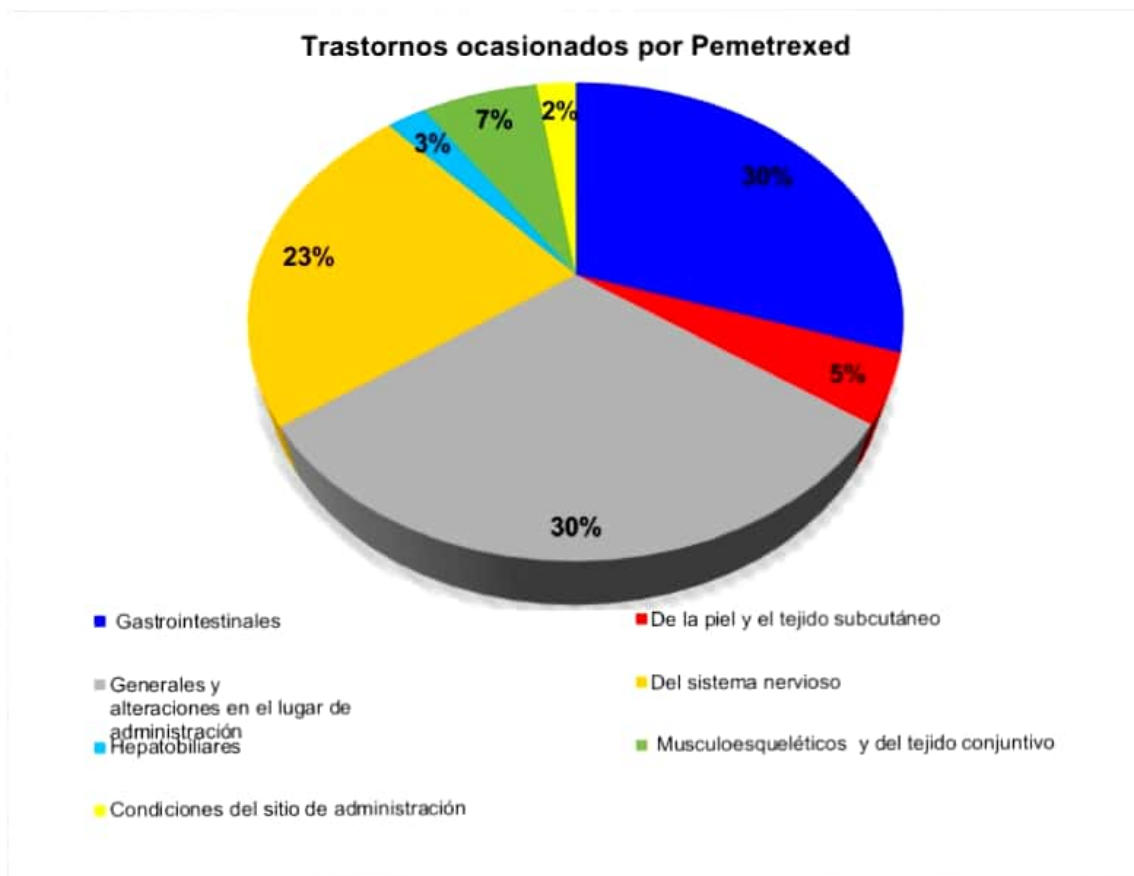
Como se ve en la gráfica 2, en cuanto a la incidencia de las RAM en los 18 casos reportados y de acuerdo con las 43 reacciones que se presentaron en total, podemos observar que la RAM con mayor incidencia es la fatiga, al igual que las náuseas y neuropatía con una incidencia de 10, 9 y 6 veces respectivamente. Esto quiere decir que 10 pacientes presentaron fatiga, 9 náuseas y 6 neuropatía, seguido por estreñimiento, mialgia y cefalea con una incidencia de 3, 2 y 2 pacientes por RAM respectivamente y, el resto de ellas con sólo 1 presencia de la reacción en el caso del grupo tratado con Pemetrexed.

Clasificación de las RAM en trastornos de acuerdo CTCAE



Gráfica 3. Clasificación CTCAE en trastornos ocasionados por Carboplatino-Pemetrexed.

Como se observa en la gráfica 3 se muestra la clasificación de las reacciones de Carboplatino-Pemetrexed clasificadas en trastornos de acuerdo con CTCAE²⁴. El mayor trastorno que se obtuvo en la clasificación fueron los gastrointestinales con el 42% seguido de los generales y alteraciones en el lugar de administración con un 16%, del sistema nervioso con un 14%, de la sangre y sistema linfático con un 12%, posteriormente con del oído y laberinto con un 3% y el resto con un 2%.



Gráfica 4. Clasificación CTCAE en trastornos ocasionados por Pemetrexed.

Como se observa en la gráfica 4 se muestra la clasificación de las reacciones de Pemetrexed clasificadas en trastornos de acuerdo con CTCAE²⁴. El mayor trastorno que se obtuvo en la clasificación fueron los gastrointestinales y de los generales y alteraciones en el lugar de administración con un 30% seguido, del sistema nervioso con un 23%, posteriormente musculoesqueléticos, de la piel y tejido subcutáneo, hepatobiliares y condiciones del sitio de administración un 7%, 5% 3% y 2% respectivamente.

Conclusiones

- La incidencia fue de 43 RAMS para los pacientes tratados con Pemetrexed.
- La RAM con mayor incidencia de los pacientes tratados con Pemetrexed fue fatiga.
- La incidencia fue de 43 RAMS para los pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed.
- La RAM con mayor incidencia de los pacientes tratados con Carboplatino-Pemetrexed fue náuseas.
- La combinación de Carboplatino con pemetrexed no aumentó del todo la incidencia sólo potenció la severidad de dichas reacciones.
- Se da hincapié a posteriormente realizar un estudio con un mayor número de pacientes ya que en este estudio se tuvieron mismos tipos de individuos (femeninos y masculinos) y un mismo número de reacciones con el cual no queda del todo claro la mayor si hay una mayor incidencia.

Bibliografía

1. Leobardo Manuel, Gómez-Oliván, Ana María, Téllez L y Maricela, López O. (2005). *Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos*. 2019, de *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* Sitio web: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57936206.pdf>
2. Jaime G. de la Garza Salazar Paula Juárez Sánchez. (2014). *El Cáncer*. 2019, de *La Ciencia a Tu Alcance* Sitio web: http://eprints.uanl.mx/3465/1/El_Cancer.pdf
3. Dra. Natalia Gandur. (2012). *Manual de enfermería oncológica*. 2019, de *Instituto Nacional del Cáncer* Sitio web: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000011cnt-08-manual%20enfermeria_08-03.pdf
4. Dra. Carla R. Moctezuma Velasco, Dr. Mario Patiño Zarco. (2009). *Cáncer de Pulmón*. 2019, de *Anales de Radiología México* Sitio web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091e.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud Ginebra. (2004). *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*. 2020, de *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos* Sitio web: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68862/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf;jsessionid=949D1F8E23C6790D1EC00FC245CA083E?sequence=1
6. Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI), (2018) "ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO)". Sitio web: <http://www.infocancer.org.mx/?c=cancer-cifras&a=estadisticas-2018>
7. Organización Mundial de la Salud (OMS), (2018) *Cáncer*. Sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
8. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), (2019) *Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas, Guía de evidencias y recomendaciones. Guía práctica clínica*. México. Sitio web: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/030GER.pdf>
9. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), (2020) *Cáncer de pulmón: Un mal que acecha a los hombres*. Sitio web: https://www.insp.mx/resources/images/stories/Gaceta/vol10/06_salud-para-ti_cancer-pulmones.pdf
10. Rojas M. R; Escamilla N.C; Meza R; Vázquez S.R.A; Zárata R.E; Lazcano P. E. (2019) *Mortalidad por cáncer de pulmón en México de 1999 a 2016: efecto edad-periodo cohorte*. *Salud Pública Mex*. Vol. 61, No. 3. Sitio web: <https://scielosp.org/pdf/spm/2019.v61n3/230-239/es>

11. Arrieta O; Guzmán de Alba E; Alba L.L.F; Acosta E. A; Alatorre A.J; Alexander M.J.F; Allende P.S.R. (2013) *Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas*. Rev Invest Clin 2013; 65 (Supl.1): s5-s84. Sitio web: <http://juntoscontraelcancer.mx/jcc/wp-content/uploads/2017/06/153-GPC-RevistaInvestigacionClinica-CancerPulmon-ConsensoNacionaldeDiagnosticoTratamiento.pdf>
12. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), (2014) *Cáncer de pulmón. Guía para pacientes y familiares*. Primera edición. Madrid. Sitio web: http://www.gepac.es/multimedia/gepac2016/pdf/GUIA_PULMON_GEPAC.pdf?fbclid=IwAR2F_sykKhNHnM_oavwHS-_haj-jdSaofN-s6WEWq85PzFwbQssdHWlr3f4
13. Sánchez E.S; Franco T.R; Flores A.L.J; Zepeda M.A. (2006) *Cáncer pulmonar*. Sitio web: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no47-2/RFM47206.pdf>
14. American Cancer Society (2019) *¿Qué es el cáncer de pulmón?* Sitio web: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>
15. OncoSur (2007) *Diagnóstico y Tratamiento. Cáncer de Pulmón. Guía Clínica*. Madrid. Sitio web: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_cancerpulmon.pdf
16. Instituto Nacional del Cáncer (INC), (2014) *Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Tratamientos en estadios avanzados. Información para pacientes*. Sitio web: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000488cnt-36-Cancer-de-Pulmon-celulas-no-pequenas%20.pdf>
17. Zinner R.G; Fossella F.V; Gladish G.W; Glisson B.S; Blumenschein G.R. (2005) *Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced nonsmall cell lung cancer*. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21480>
18. Chemocare (2020) *Pemetrexed*. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/pemetrexed.aspx>
19. Chemocare (2020) *Carboplatino*. Disponible en: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/carboplatina.aspx>
20. Pío A. M; Segrelles B.G; Arrondo V.A; Sarobe C.M. (2009) *Infarto agudo de miocardio y Pemetrexed*. Vol. 33. Núm. 2. páginas 114-115. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacologia-hospitalaria-121-articulo-infarto-agudo-miocardio-pemetrexed-S1130634309709997>

21. *Vademecum* (2010) *Pemetrexed*. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p073.htm#:~:text=Mecanismo%20de%20acci%C3%B3n%3A%20Los%20estudios,folato%2C%20claves%20para%20la%20bios%C3%ADntesis>
22. Gómez-Oliván, L. M., Téllez, A. M., & López, M. (2005). *Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos*. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 36(2), 41-48.
23. Haro, J., Calderón, R., Covarrubias, Á., Mada, J., Hersch, P., & Ramos, J. (2014). *Farmacovigilancia en México: Prevención precaria y consumo de medicamentos*. El Colegio de Sonora.
24. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (Noviembre 2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*. 2020, de U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Sitio web: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

Vo. Bo. de los asesores



Asesor interno

M. en C. Francisco López Naranjo



Asesor externo

Dra. Mireya López Gamboa