



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 Garfias
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 : Esbeidy Lugo Jiménez	
Matrícula : 2142034377	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Calle Ignacio Allende, Colonia San Felipe de Jesús #15, C.P 16770, Alcaldía Xochimilco	
Teléfono : 58424446	Celular : 5578593182
Correo Electrónico : esbeidylugo@outlook.com	CURP : LUJE950427MMCGMS06

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina.							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Instituto Nacional de Cancerología							
Dependencia : Pública							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Tlalpan	Localidad : Sección XVI						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	22	7	2019		22	1	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público Tipo: 1.- Externo

Orientación: 9.- Seguridad y Bienestar Social

FIRMAS


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


Mireya López Gamboa 7 243226.
Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico


Esbeidy Lugo Jiménez
Alumno
Nombre, firma


Dra. Tomasa Verónica Barón Flores
Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México, a 18 de septiembre del 2020
INCan/SEM/0513/2020

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, a la **C. Esbeidy Lugo Jiménez** de la Carrera **Química Farmacéutica Biológica**, con **Matrícula: 2142034377**, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Xochimilco.

La alumna **Lugo Jiménez**, realizo 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"

Miércoles, 23 de septiembre 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 la **Esbeidy Lugo Jiménez** con matrícula: **2142034377**, concluyó el proyecto de Servicio Social "**Incidencia de SRAM en Pacientes con Cáncer Cérvicouterino del INCan Tratadas con Cisplatino y Gemcitabina**" que se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, durante el periodo del 22 de julio de 2019 al 22 de enero de 2020, 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*

CDMX a 24 de Septiembre del 2020

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

Por medio de la presente se informa que la alumna: Esbeidy Lugo Jiménez, con matrícula: 2142034377, ha concluido satisfactoriamente su servicio social "Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina", cubriendo un total de 480 horas, bajo la asesoría de la Dra. Mireya López Gamboa (INCan) y del M en C Francisco López Naranjo (UAM-X).

Sin otro particular reciba usted un cordial saludo.

Atentamente:



M en C Francisco López Naranjo

c.c.p. Dr. Esteban Barrando Florido. Jefe del Depto. de Sistemas Biológicos
c.c.p. Maestra María Elena Contreras Garfias. Directora de la División de CBS



Casa abierta al tiempo

México, D.F. a 23 de septiembre del 2020

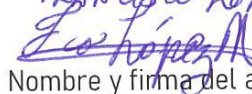
Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
Presente.

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna: Esbeidy Lugo Jiménez Matrícula 2142034377 concluyó el proyecto de Servicio Social Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina. Que se realizó en Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Ubicado en: Av. San Fernando No. 22, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX

Del 22 de Julio del 2019 al 22 de enero del 2020 bajo mi asesoría
Cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE

FRANCISCO LÓPEZ NARANJO


Nombre y firma del asesor

Cédula profesional

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de CBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

Ciudad de México a 24 de septiembre del 2020

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

Por medio de la presente me permito informar la terminación de mi servicio social, el cual lleve a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología en el departamento de farmacovigilancia. El nombre del proyecto que realice es "Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina. Bajo la asesoría de la Dra. Mireya López Gamboa (INCan) y el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-Xoc), cubriendo un total de 480 horas del 22 de julio del 2019 al 22 de enero del 2020.

Atentamente

Esbeidy Lugo Jiménez
Matrícula 2142034377



Casa abierta al tiempo

Ciudad de México a 24 de septiembre del 2020

C.D.E. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora Divisional del Servicio Social
Presente

Por medio de la presente me permito informar la terminación de mi servicio social, el cual lleve a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología en el departamento de farmacovigilancia. El nombre del proyecto que realice es "Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina. Bajo la asesoría de la Dra. Mireya López Gamboa (INCan) y el M. en C. Francisco López Naranjo (UAM-Xoc), cubriendo un total de 480 horas del 22 de julio del 2019 al 22 de enero del 2020.

Atentamente

Esbeidy Lugo Jiménez
Matrícula 2142034377



División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina.

Proyecto genérico

Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B

Etapas

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Alumna: Esbeidy Lugo Jiménez
Matrícula: 2142034377

Asesores:

Dra. En C Mireya López Gamboa
M en C. Francisco López Naranjo

Lugar de realización:

Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y Lab. N.109 UIDIS, UAM-X

Fecha de inicio: 22 de julio del 2019

Fecha de término: 22 de enero del 2020

CDMX Septiembre 2020

Tabla de contenido

Marco teórico.....	1
Seguridad de los medicamentos	1
Farmacovigilancia.....	1
Reacciones adversa a medicamentos (RAMs).....	2
Farmacovigilancia hospitalaria.....	4
MedDRA	4
El cáncer en México	5
Cáncer cervicouterino	6
Anatomía e histología	7
Virus del papiloma humano (VPH)	8
Caracteres microscópicos.....	9
Estadificación	10
Síntomas.....	11
Diagnóstico.....	12
Tratamiento.....	13
Cisplatino.....	13
Farmacocinética	13
Efectos adversos1.....	14
Gemcitabina	15
Farmacocinética	16
Efectos adversos 2.....	16
Justificación	16
Objetivo general:.....	17
Objetivos particulares:	17
Metodología.....	17
Evaluación de la información de las SRAM	18
Actividades realizadas.....	20
Resultados y discusión	21
Conclusiones	24
Referencias.....	24

Marco teórico

Seguridad de los medicamentos

Medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias (principio activo) de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.¹

Todos los medicamentos tienen la capacidad de causar efectos adversos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, solo se hacen aparentes 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.²

El origen de la preocupación por las consecuencias sociales del uso tanto apropiado como inapropiado de los medicamentos, es sin duda tan antiguo como los propios medicamentos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias sociales, supone el recurso a un método del que se dispone desde hace poco tiempo en el país, que es la Farmacoepidemiología.²

El monitoreo de la seguridad de medicamentos comercializados y usados en la práctica clínica cotidiana se realiza principalmente por reportes espontáneos de las sospechas de reacción adversa a los medicamentos (RAMs); las agencias regulatorias Food and Drugs Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), lo han utilizado como fuente de información lo utilizan para otorgar, mantener, restringir o incluso cancelar la autorización de comercialización de medicamentos con el fin de proteger la salud pública.³

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 ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos”.²

El estado mexicano establece que la farmacovigilancia (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 (automedicación), 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 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.⁴

Es importante entender que en el entorno de la prescripción y administración de medicamentos existen factores que afectan y aumentan los riesgos. Estos incluyen las características mismas del paciente que presenta una idiosincrasia genética, la enfermedad, el o los métodos diagnósticos, la disponibilidad de recursos, condiciones culturales, económicas, sociales, religiosas, e incluso, de accesibilidad a los diferentes medicamentos, además de muchos otros elementos ajenos al paciente, como el desarrollo, fabricación, almacenamiento, transporte y distribución de los medicamentos, su falsificación o los medicamentos subestándar, así como la capacitación del personal sanitario, el conocimiento que tiene sobre los medicamentos en específico, la influencia de la industria farmacéutica y muchos otros aspectos ajenos a la prescripción.⁵

Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

La RAM, es definida como “La respuesta no deseada a un medicamento, en el cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible”¹

La normativa mexicana actualmente define como: a) sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos (RAMs) a cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos; b) Reacción Adversa a un medicamento (RAM) a la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible; c) Evento Adverso (EA) a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse durante la etapa de investigación clínica de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con este.³

Para evaluar la relación causa-efecto (causalidad), se aplica el algoritmo de Naranjo. Consiste en una escala de probabilidad que incluye la secuencia temporal entre la administración del medicamento sospechoso y la aparición del cuadro clínico, la plausibilidad de la relación de causalidad, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la readministración del medicamento sospechoso o la reexposición, y la posible existencia de causas alternativas⁶

Según el algoritmo de Naranjo, las sospechas de reacciones adversas se clasifican en cuatro categorías: 1) reacción adversa probada o definida, 2) probable, 3) posible y 4) no relacionada o dudosa.⁶

- 1) Probada o definitiva: un acontecimiento clínico, incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento debe ser clínicamente plausible.⁶

- 2) Probada o definitiva: acontecimiento clínico, (incluye alteraciones en las pruebas de laboratorio) que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad presente, ni por el efecto de otros medicamentos o sustancias. La respuesta a retirar el medicamento debe ser clínicamente plausible.⁶
- 3) Probable: Un acontecimiento clínico (incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio) que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento que es improbable que se atribuya a la enfermedad presente o a otros medicamentos o sustancias, y que permite observar una respuesta clínicamente razonable cuando se retira el medicamento.⁶
- 4) Posible: acontecimiento clínico (incluidas alteraciones en las pruebas de laboratorio) que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que también puede ser explicado por la enfermedad presente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.⁶
- 5) Dudosa o no relacionada: un acontecimiento clínico (incluidas alteraciones en pruebas de laboratorio) que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado por la enfermedad presente, o por el efecto de otros medicamentos o sustancias.⁶

La OMS contempla una quinta categoría:

- 6) Condicional: la secuencia temporal es razonable y la relación no se explica por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento utilizado.⁶

Efecto de la retirada del medicamento sospechoso⁶

1. La reacción adversa mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento establecido.
2. La reacción no mejora con la retirada del medicamento
3. No se ha retirado el medicamento sospechoso y tampoco presenta mejoría del cuadro
4. No se ha retirado el medicamento y el cuadro mejora, pero debe excluirse la aparición de tolerancia.
5. En la notificación no se informa sobre la retirada del medicamento.
6. La reacción adversa tiene desenlace mortal, o bien el efecto indeseable resulta irreversible. Es importante incluir las malformaciones congénitas relacionadas con la administración de medicamentos durante el embarazo.

7. A pesar de que el medicamento no fue retirado, el cuadro mejora gracias al desarrollo de tolerancia.

Efecto de la readministración del medicamento sospechoso⁶

La readministración del medicamento en forma accidental, o inducida en condiciones controladas. La reexposición puede ser:

1. Positiva: la reacción aparece nuevamente ante la readministración del medicamento sospechoso.
2. Negativa: no reaparece la reacción adversa.
3. No hubo reexposición, o no fue informada la readministración del medicamento.
4. La reacción adversa tiene consecuencias irreversibles (muerte, malformaciones congénitas o reacciones con secuelas permanentes)

Farmacovigilancia hospitalaria

El objetivo de una unidad de farmacovigilancia hospitalaria (UFVH) es contribuir al uso seguro de los medicamentos a través de la identificación, la documentación, el análisis y la comunicación de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) que son detectadas y atendidas en el hospital. Sus procedimientos deben estar integrados en las funciones propias del hospital, de modo que las RAMs detectadas y evaluadas, puedan prevenirse o minimizarse, logrando un mejor cuidado del paciente.⁷

Las RAMs ocurren en gran porcentaje tanto en pacientes hospitalizados que reciben medicamentos (10 al 20%) como en pacientes ambulatorios que ingresan al hospital a causa de una RAM (0.2 hasta 41.3% de las admisiones hospitalarias). La gravedad de algunas de estas RAM tiene como consecuencia la muerte de aproximadamente el 1% de los pacientes que las padecen.⁵

Tipos de notificación/reportes: ¹

Espontáneo

Estimulado

Estudios clínicos fases I, II, III y IV

Estudios de farmacovigilancia

Caso de literatura científica

MedDRA

La terminología MedDRA (del inglés Medical Dictionary for Regulatory Activities) es la terminología médica internacional desarrollada bajo los auspicios de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) de requisitos técnicos para el registro de

productos farmacéuticos de uso humano. Esta guía describe el desarrollo, el ámbito de aplicación y la estructura de la terminología.⁸

MedDRA se aplica a todas las fases del desarrollo de los medicamentos, excluyendo la toxicología animal. También se aplica a los efectos en la salud de los dispositivos y al mal funcionamiento de los mismos.⁸

El cáncer en México

La palabra cáncer se utiliza para denominar a un conjunto de neoplasias malignas de origen epitelial, mesenquimal (sarcomas) y hematológico. Esta entidad, mediante un proceso de carcinogénesis involucra diferentes mutaciones genéticas y cambios epigenéticos en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microRNAs, con el fin de conferir un fenotipo maligno a un clon celular; es decir, adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis a otras partes del cuerpo. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, química, física y biológica, que aumentan la susceptibilidad a padecer cáncer y modifican el perfil epidemiológico de cada país, explicando la gran variabilidad en incidencia de morbilidad y mortalidad mundial por cáncer. En la actualidad, esta es una enfermedad genética multifactorial considerada un problema de salud pública mundial y afecta mayormente a naciones industrializadas (56% en morbilidad y 64% en mortalidad).⁹

En la actualidad (antes de la pandemia de COVID 19) el cáncer es la tercera causa de mortalidad en México, con el 12.9% de todos los casos. De acuerdo a datos del INEGI, en el año 2015 fallecieron un total de 655,688 personas; las tres principales causas de muerte fueron: complicaciones de la diabetes *mellitus* (98,521), complicaciones de enfermedades isquémicas del corazón (88,144) y cáncer (85,201).¹⁰

La mortalidad por cáncer en México presenta un incremento sostenido a lo largo de las últimas décadas, entre los años 2000 y 2015 fallecieron por cáncer en el país 1,129,703 personas.¹⁰

La tasa de mortalidad de las cinco neoplasias más frecuentes son: próstata 10.7, mama 10.1, cervicouterino 6.4, pulmón 5.7 y HVBIIH.¹⁰

Tabla 1 Mortalidad y tasa específica por año y tipo de cáncer

Cáncer	2015		2010		2005		2000	
	Muertes	Tasa	Muertes	Tasa	Muertes	Tasa	Muertes	Tasa
Global	85,201	70.4	74,685	66.6	66,464	64.3	57,784	59.3
- Mujeres	43,485	70.1	38,034	66.1	38,818	63.7	29,940	60
- Hombres	41,716	70.6	36,646	66.7	32,640	64.9	27,841	58.5
Pulmón	6,903	5.7	6,795	6	7,048	6.8	6,274	6.4
Próstata	6,447	10.9	5,508	10	4,800	9.5	3,852	8
Hígado y vía biliares	6,333	5.2	5,393	4.8	4,849	4.6	4,186	4.2
Mama	6,304	10.1	5,094	9.1	4,264	8.4	3,503	7
Gástrico	6,065	5	5,599	4.9	5,336	5.1	5,009	5.1
Colorrectal	5,853	4.8	4,056	3.6	3,367	3.2	2,622	2.6
Leucemias	4,365	3.6	3,953	3.5	3,733	3.6	3,301	3.3
Páncreas	4,184	3.4	3,631	3.2	3,199	3	2,669	2.7
Cervicouterino	4,009	6.4	3,952	6.9	4,227	8	4,620	9.1
Ovario	2,379	3.8	1,845	3.2	1,493	2.8	1,156	2.3

Fuente: Aldaco-Sarvide, F., Pérez-Pérez, P., Cervantes-Sánchez, G., Torrecillas-Torres, L., Erazo-Valle-Solís, A. A., Cabrera-Galeana, P., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2018). *Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. Cáncer*

Cáncer cervicouterino (CaCu)

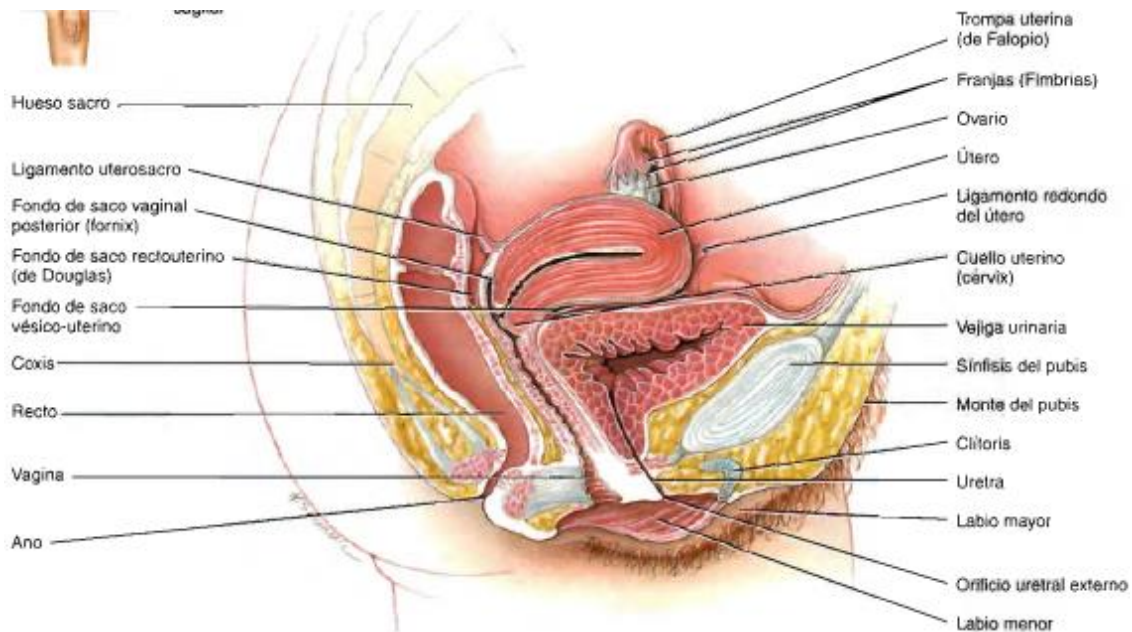
El cáncer cervical es una enfermedad prevenible cuando su diagnóstico es oportuno y cuando se realiza un tratamiento adecuado de las lesiones premalignas. El CaCu constituye un problema de salud pública en el ámbito mundial, ya que es la segunda neoplasia que más muertes ocasiona entre la población femenina.¹¹ Aunque las tasas de incidencia y mortalidad aumentan con la edad, la mayor carga absoluta del cáncer cervicouterino recae sobre las mujeres de mediana edad. Un análisis de los datos sobre mortalidad por cáncer cervicouterino notificados por los países de América Latina y el Caribe indican que las mujeres entre los 35 y 54 años de edad conforman reiteradamente la mayor proporción de las defunciones anuales.¹²

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma *in situ* - CIS), de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.¹³

Anatomía e histología

Los órganos del aparato reproductor femenino comprenden a los ovarios, las trompas uterinas, el útero, la vagina y los genitales externos, llamados en conjunto vulva.¹⁴

Ilustración 1 Órganos femeninos de la reproducción



Fuente: Tortora., G., & Derrickson, B. (2009). *Principios de anatomía y fisiología* (11th ed., pp. 1077-1087). México: Panamericana

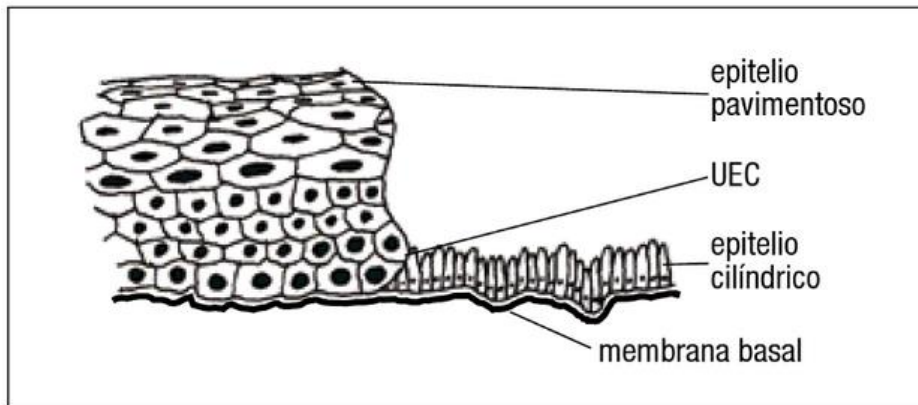
El útero forma parte del camino que siguen los espermatozoides depositados en la vagina para alcanzar las trompas uterinas. Es también el sitio de implantación del óvulo fecundado.¹⁴

Las subdivisiones anatómicas del útero son: 1) una porción con forma de cúpula encima de las trompas uterinas llamada fondo (fundus) uterino: 2) una porción central estrecha llamada cuerpo uterino y 3) una porción inferior angosta llamada cuello o cérvix, que se abre hacia la vagina. Entre el cuerpo del útero y el cuello se encuentra el istmo, una región estrecha de alrededor de 1 cm de largo. El interior del cuerpo uterino se llama cavidad uterina, y la porción interior del cuerpo uterino se llama conducto del cuello uterino (canal cervical). El canal cervical se abre a la cavidad uterina por el orificio interno y a la vagina por el orificio externo.¹⁴

Las arterias que irrigan el útero y el cuello uterino provienen de las arterias ilíacas internas y su rama uterina, cervical y vaginal. Las venas que drenan la circulación del cuello uterino corren paralelas a las arterias.¹⁵

La superficie del cuello uterino está recubierta por dos tipos de epitelio: el epitelio escamoso (o pavimentoso) y el epitelio cilíndrico (o columnar).¹⁵

Ilustración 2 Tipos de epitelio del cuello uterino



Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud). (2007). *Control integral del cáncer cervicouterino*. Suiza.

El epitelio escamoso estratificado posee múltiples capas de células cada vez más delgadas. Normalmente recubre la mayor parte del exocérvis y la vagina. Su capa más profunda (basal), compuesta de células redondeadas, está unida a la membrana basal, que separa el epitelio del estroma fibromuscular subyacente.¹⁵

El epitelio cilíndrico reviste el conducto endocervical y se extiende hacia el exterior hacia una porción variable de exocérvis. Consiste en una capa única de células altas que se asientan sobre la membrana basal.¹⁵

Anatomía patológica

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide o de células escamosas (91.5%), seguido del adenocarcinoma (3.7%) y el carcinoma adenoescamoso (1.7%). El tipo epidermoide puede ser queratinizante o no queratinizante, de células pequeñas o grandes, y mostrar diferentes grados de diferenciación, mientras que el adenocarcinoma ha evidenciado en reportes recientes un incremento en incidencia hasta de 15 a 20%, y se desarrolla fundamentalmente en el canal endocervical. Existen neoplasias poco frecuentes como los melanomas, linfomas y sarcomas primarios del cérvix.¹⁶

Virus del papiloma humano (VPH)

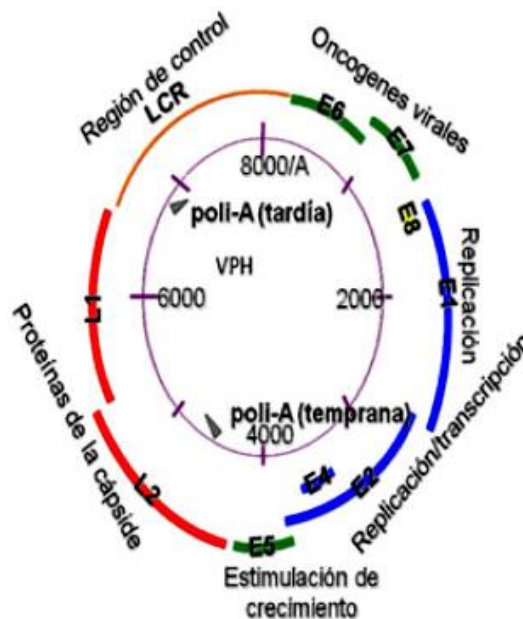
Los VPHs son virus pequeños ADN de doble cadena, de la familia Papovaviridae. Aunque el genoma viral puede variar ligeramente entre los diferentes tipos de VPH, se acepta que típicamente contienen cerca de 8.000 pb y codifica en ocho o nueve marcos abiertos de lectura, los cuales son transcritos como ARNm policistrónicos. La cápside del virus está formada por dos proteínas. La proteína L1 es el elemento estructural primario, encontrándose 360 copias de la proteína organizada en 72 capsómeros en los viriones

infectantes. La proteína L2 es un componente menor del virión y se cree que puede estar presente en el centro de los capsómeros pentavalentes en los vértices del virión.¹⁷

El agente responsable de las alteraciones a nivel del epitelio cervical uterino es el Virus de Papiloma Humano (VPH). La infección genital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente que existe. Se calcula que hasta el 80% de mujeres sexualmente activas tendrán contacto, en algún momento de su vida, con el virus.¹⁸

De los 530.000 nuevos casos de cáncer cervicouterino que se calcula que se producen anualmente, los VPH 16 y 18 representan el 71% de los casos; mientras que los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 representan otro 19% de los casos de cáncer cervicouterino. El 90% de las infecciones por VPH incidentes no son detectables en un período de 2 años a partir de la adquisición de la infección y persisten únicamente en una pequeña proporción. La infección persistente por el VPH denota la presencia del mismo tipo de ADN específico del VPH en muestras repetidas después de 6 a 12 meses. Solamente una décima parte de todas las infecciones se vuelven persistentes, y estas mujeres podrían desarrollar lesiones precancerosas cervicales. Los dos principales enfoques para el control del cáncer de cuello uterino implican: 1) la prevención del cáncer invasivo del cuello uterino mediante la vacunación contra el VPH; y 2) la detección de las lesiones precancerosas.¹⁹

Ilustración 3 Virus del Papiloma humano



Fuente: Zaldívar Lelo de Larrea, G., Martín Molina, F., Sosa Ferreyra, C. F., Ávila Morales, J., Lloret Rivas, M., Román Lara, M., & Vega Malagón, G. (2012). Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 77(4), 315-321.

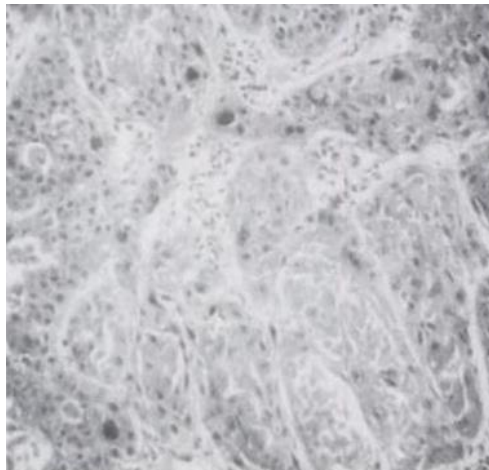
Caracteres microscópicos

En los tumores de células escamosas existe variación individual en cuanto al tipo celular y grado de diferenciación. Una clasificación sencilla es una modificación de los cuatro

grados de BRODERS (Grado I, II, III, IV), que subdivide los tumores de diferenciados (queratinizantes), moderadamente diferenciados e indiferenciados. REAGAN y cols identificaron tres grupos de carcinomas de células escamosas.¹⁸

- Queratinizantes
- No queratinizantes de células grandes
- No queratinizantes de células pequeñas

Ilustración 4 Carcinoma epidermoide invasor queratinizante del cuello uterino



Fuente: Arenas, J. M. B. (Ed.). (2009). Fundamentos de ginecología. Ed. Médica Panamericana

Estadificación

El sistema de estadificación de la international Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) para el carcinoma del cuello uterino se basa sobre la evaluación clínica. Esta incluye examen físico, estudios radiológicos del tórax y biopsias.¹⁸

En el estadio I el carcinoma se limita al cuello uterino. En el estadio II el carcinoma se extiende fuera del cérvix sin llegar a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina como sucede en el estadio III. En el estadio IV el cáncer se extiende fuera de la pelvis o invade vejiga o recto.¹⁸

Tabla 2 Estadificación del cáncer cérvico-uterino de la FIGO (2009)

Estadio I	El carcinoma está estrictamente limitado al cérvix
la	Carcinoma invasivo identificado sólo en forma microscópica. Todas las lesiones observables, aun con invasión superficial, son lesiones lb. La invasión está limitada al estroma, medida con un máximo de 5 mm de profundidad y no mayor de 7 mm de amplitud
la1	La invasión medida no es mayor de 3 mm en profundidad y de no más de 7 mm en extensión superficial
la2	La extensión medida de la invasión estromal es mayor de 3 mm, pero no mayor de 5 mm en profundidad, y la extensión horizontal es menor de 7 mm; las lesiones mayores deben considerarse estadio lb
lb	Lesión clínica confinada al cérvix o lesiones preclínicas mayores que el estadio la
lb1	Lesiones clínicas no mayores de 4 cm
lb2	Lesiones clínicas mayores de 4 cm
Estadio II	El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, pero no a la pared pélvica. El carcinoma compromete la vagina pero no hasta el tercio inferior
IIa	Extensión hasta los 2/3 superiores de la vagina
IIa1	Lesión clínicamente visible igual o menor a 4 cm
IIa2	Lesión clínicamente visible mayor a 4 cm
IIb	Afección parametrial evidente sin llegar a la pared pélvica
Estadio III	El carcinoma se extiende a la pared pélvica. En el examen rectal no hay espacio libre entre el tumor y la pared pélvica, o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina, o son casos con hidronefrosis o exclusión renal, a menos que se deba a otras causas conocidas
IIIa	No se extiende a la pared pélvica, pero alcanza el tercio inferior de la vagina
IIIb	Extensión hasta la pared pélvica o hidronefrosis o insuficiencia del riñón o todas ellas
Estadio IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera o compromete clínicamente la mucosa de la vejiga o el recto. El edema buloso no permite asignar un estadio IV
IVa	Diseminación a los órganos adyacentes
IVb	Diseminación a órganos distantes

Fuente: Arenas, J. M. B. (Ed.). (2009). *Fundamentos de ginecología*. Ed. Médica Panamericana

Síntomas

Los síntomas clínicos acompañantes del cáncer de cérvix son:

- a) Hemorragia: La hemorragia por contacto se inicia con el coito, lavados vaginales, exploraciones digitales o instrumentales o con la defecación. Cuando el tumor es avanzado puede ser bastante cuantía.²⁰
- b) Leucorrea: de color rosado, oscura o mal oliente (casos avanzados) o sanguinolenta (roturas capilares).²⁰
- c) Dolor: aparece en estadios avanzados (metástasis ganglionares que afectan a nervios lumbo-sacros; invasión parametrial, invasión de vejiga o recto).²⁰
- d) Otros síntomas: incluyen trastornos digestivos (anorexia, pérdida de peso, tenesmo rectal, etc.) urinarias (hematuria, disuria, tenesmo vesical, anuria), edema de miembros inferior, etc. todos ellos en aparición tardía.²⁰

En estadios intermedios y avanzados, la mujer puede evidenciar ataque al estado general, con adenopatías inguinales y/o supraclaviculares, y edema de miembros inferiores secundarios a diseminación ganglionar pélvica. En los tumores más avanzados, la infiltración de la vejiga o el recto puede conducir a la formación de fístulas, hematuria y rectorragia, dolor pélvico, dolor irradiado a la extremidad por afección neural (nervio

ciático), edema de la pierna, debidos a la extensión a vísceras contiguas por obstrucción linfática, vascular o ureteral. Los síntomas generales propios de la enfermedad avanzada por diseminación ganglionar paraaórtica y/o visceral incluyen pérdida de peso, astenia, adinamia, anemia y síndrome urémico.¹⁶

Diagnóstico

La citología exfoliativa con tinción de Papanicolaou, también conocida como Pap, es la prueba más ampliamente utilizada para la detección oportuna de CaCu. El fundamento de esta técnica tiene sustento en dos conceptos: la diferenciación escamosa de las células cérvico vaginales y los cambios morfológicos celulares que ocurren en estas células cuando hay patología. Esta técnica está basada en el estudio de las características morfológicas del núcleo, citoplasma y relación núcleo-citoplasma de las células que son tomadas del endo y ecto cérvix y fondo del saco vaginal.²¹

La colposcopia es el estudio del cérvix a través de un microscopio, para observar detalles del epitelio y vasos sanguíneos. Antes de iniciar el estudio, es necesaria la aplicación de ácido acético al 3 o 5% para ayudar a discriminar el epitelio normal del anormal. En los epitelios dañados hay un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite que el ácido penetre y cause aglutinación de proteínas, fenómeno responsable del color blanco que toma el epitelio enfermo.²¹

Los cambios en el color del epitelio se clasifican en leucoplasias y epitelio aceto blanco, con varios grados de intensidad, dependiendo de la gravedad de la lesión. La valoración colposcópica permite identificar cualquier lesión del cérvix y emitir un diagnóstico con cierto grado de certeza.²¹

Ilustración 5 Colposcopia: A) Cérvix normal B) Epitelio acetoblanco



Fuente: Ruiz, P. A., Ponce, E. C. L., Ávila, M. H., & de Ruiz, P. A. (2005). *Cáncer cervicouterino*. UNAM.

Tratamiento

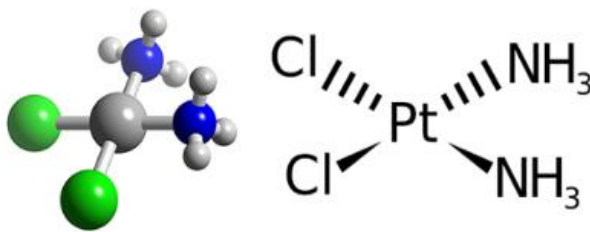
Las pacientes con etapa IA1 sin compromiso de espacios vasculares se curan con histerectomía tipo I. El tratamiento recomendado para la etapa IA2 es la histerectomía radical tipo II con linfadenectomía pélvica. Como alternativa a la cirugía, las etapas IA se podrían tratar con radioterapia intracavitaria exclusiva. En los demás estadios iniciales (IB1 y IIA), los resultados terapéuticos son buenos con cirugía (histerectomía radical tipo III con linfadenectomía pélvica) y con radioterapia pélvica externa e intracavitaria. Estudios recientes de fase III randomizados que incluyeron pacientes con cáncer cervicouterino localmente avanzado, etapas IB2-IVA, y pacientes con enfermedad en etapa IB1 o IIA con linfonodos pélvicos metastásicos demostraron beneficios significativos en la supervivencia con el uso combinado de quimioterapia con cisplatino y radiación postcirugía primaria, con una reducción de la mortalidad de 30-50%. Con base a estos estudios la recomendación actual es quimioradioterapia en todos los casos en que exista indicación para usar radioterapia en el tratamiento del cáncer cervicouterino.¹³

Algunos nuevos agentes citotóxicos con propiedades radiosensibilizantes como el topotecan, vinorelbina, paclitaxel, capecitabina y la gemcitabina han probado tener actividad ya sea solos o en combinación con cisplatino.¹⁵

Cisplatino

El cisplatino fue sintetizado por primera vez en 1844 por el químico italiano M. Peyrone, conociéndose entonces este compuesto sólido de color amarillo brillante como cloruro de Peyrone. Su estructura molecular fue dilucidada por Alfred Werner en 1893.²²

Ilustración 6 Estructura de cisplatino



Fuente: Oxaliplatino, C. C. (2017). 1.6 Toxicidad debida al tratamiento con cisplatino: Nefrotoxicidad. Departamento de Química Analítica

El cisplatino es administrado principalmente como una infusión intravenosa, ya que no es efectivo por vía oral debido a su lenta distribución farmacológica mediante esta vía. Las dosis administradas suelen oscilar entre 20 y 140 mg m⁻² dependiendo del tipo de tumor, y puede administrarse: como monodosis, o repartido en ciclos de 5 dosis en 5 días, repitiéndose estos ciclos cada tres semanas.²²

Farmacocinética

Dentro de las características farmacocinéticas que contribuyen a la aparición de reacciones adversas está la semivida media del fármaco, la cual es de 1 a 5 días, quizá

como consecuencia de su intensa fijación a los tejidos. Inicialmente este fármaco alcanza elevadas concentraciones en el riñón (20-45%), lo que contribuye a la acción nefrotóxica del fármaco; en cuanto a la eliminación renal del Cisplatino, se da en las primeras horas de un 15-60%, siguiendo después una excreción lenta durante varios días, de lo cual se puede deducir que mediante la administración del fármaco a intervalos de 8 horas se produce una acumulación de Cisplatino en los tejidos de las pacientes potenciando los efectos adversos.²³

Distribución: Se distribuye ampliamente por el organismo, localizándose en elevada concentración en riñón, hígado, pulmón, útero, ovario y próstata. La penetración en el SNC es escasa. Se une en más del 90% a las proteínas plasmáticas.²⁴

Eliminación: Sufre biotransformación enzimática. Los ligandos de cloro del complejo son desplazados por agua formando un complejo de platino cargado positivamente que reacciona con nucleófilos, como los grupos sulfhidrilo del glutatión. El cisplatino o compuestos conteniendo platino pueden sufrir circulación enterohepática. Se elimina fundamentalmente por vía renal (un 90%), mediante filtración glomerular. Aproximadamente un 15-20% de la dosis se excreta inalterado por orina en 24-48 h, cuando se administra por vía IV rápida. Un 10% se elimina por vía biliar.²⁴

Efectos adversos

Renales: DLT. Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente, es acumulativa y limita la dosis. Se puede paliar mediante hidratación y diuresis. Dosis altas acumuladas pueden producir insuficiencia renal irreversible. La disfunción renal puede dar lugar a trastornos del equilibrio electrolítico importante, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia. Los pacientes pediátricos son más sensibles a presentar hipomagnesemia.²⁴

Digestivos: DLT. Náuseas y vómitos severos. Ligera elevación de las transaminasas y bilirrubina, siendo poco frecuentes.²⁴

Óticos: Ototoxicidad dosis-dependiente y acumulativa y que puede ser irreversible. Se manifiesta como tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo alto de frecuencia. Es más severa en niños que en adultos. Es conveniente hacer audiogramas. Raramente vértigo y función vestibular.²⁴

Nerviosos: DLT. Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva, generalmente en terapias prolongadas y que puede ser irreversible. Algunos pacientes han presentado convulsiones o encefalopatía.²⁴

Hematológicos: Depresión medular moderada y reversible, sobre todo a expensas de plaquetas y serie blanca.²⁴

Hipersensibilidad: Pueden aparecer reacciones anafilactoides, rinorrea, conjuntivitis, eritema.²⁴

Oculares: Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical son raras.²⁴

Cardiovasculares: Se produce raramente bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural, fibrilación auricular o alteraciones por repolarización en EKG.²⁴

Locales: Raramente flebitis. La extravasación raramente produce necrosis.²⁴

Otros: Hiperuricemia, alopecia, mialgias, secreción inadecuada de ADH.²⁴

Gemcitabina

La gemcitabina es un pro-fármaco y se metaboliza intracelularmente a los nucleósidos activos de difosfato y trifosfato. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular, principalmente matando las células sometidas a la síntesis de ADN (fase S) y también bloqueando la progresión de las células a través de la frontera de la fase G1/S. Debido a su efecto inhibitor de la replicación del ADN, la gemcitabina también ha sido tóxica para las células normales. Sin embargo, el efecto de los fármacos quimioterapéuticos en las células tumorales es mayor que en las células normales.²⁵

Ilustración 7 Estructura de gemcitabina



Fuente: ChemSpider | Transactions History. (s. f.). Royal society of chemistry. Recuperado 10 de julio de 2020, de <http://www.chemspider.com/History.aspx>:

Entre las toxicidades comunes se incluyen la mielosupresión leve, el aumento de las enzimas hepáticas y síntomas similares a los de la gripe. La erupción cutánea puede ocurrir en hasta el 30% de los pacientes, aunque el grado 3-4 es poco común. Se han descrito varios tipos de afectación cutánea, desde el prurito solo o erupciones morbilliformes generalizadas hasta cambios similares a la esclerodermia en las extremidades inferiores, generalmente relacionados con la hipersensibilidad o las reacciones inflamatorias.²⁶

Farmacocinética

Distribución: Tras la administración intravenosa circula con escasa unión a proteínas plasmáticas y se distribuye de forma limitada por el organismo. En el interior de las células es metabolizado a formas activas.²⁴

Eliminación: En la sangre es rápidamente metabolizado por la citidin-deaminasa en hígado, riñón, sangre y tejidos periféricos, excretándose los metabolitos y el fármaco inalterado (inferior al 10%) por riñón. t_{1/2}: 0,7-12 horas.²⁴

Efectos adversos²⁴

Alérgicos, dermatológicos: Alopecia, dermatitis en zonas irradiadas, erupciones exantemáticas, prurito.

Cardiovasculares: Son poco frecuentes arritmias, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión. Más frecuente: edema periférico y facial.

Hematológicos: Frecuentemente depresión medular (limitante de dosis), hemorragias leves y petequias.

Gastrointestinales: Frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea, constipación, elevación de las transaminasas.

Respiratorios: Poco frecuente disnea. Raramente síndrome de distres respiratorio y neumonitis.

Otros: Neuropatías, parestesias, somnolencia, síndrome hemolítico-urémico, cuadros pseudogripales (fiebre, mialgia, escalofríos, dolor de cabeza)

Justificación

El cáncer cérvico-uterino (CACU) es uno de los principales problemas de salud pública en gran parte de América Latina. En el año 2012 ocurrieron en México 73,134 defunciones por tumores malignos, de los cuales el 50.7% ocurrieron en mujeres. Dentro de las neoplasias con mayor número de defunciones en mujeres, los cánceres de mama, cuello uterino y ovario ocasionaron en conjunto el 30.9% de todas las defunciones por cáncer en mujeres.²⁷

El cáncer es más frecuente en mujeres pertenecientes a grupos socioeconómicos más bajos. Además de este, con también factores de riesgo el inicio de relaciones sexuales a edad temprana, un número elevado de parejas sexuales, la multiparidad, los antecedentes de displasia cervical y los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.²⁷

La cirugía es el método más común para extirpar cánceres confinados a las capas externas del cuello uterino o para tratar tejidos cervicales que muestren cambios precancerosos. Si el tumor es grande o el cáncer se ha diseminado, se puede requerir cirugía o radiación. En 1999, cinco estudios encontraron que combinar la radiación con el

medicamento cisplatino, comercializado bajo la marca Platinol, mejoró la posibilidad de supervivencia hasta en un 50 por ciento.²⁸ Algunos nuevos agentes citotóxicos con propiedades radiosensibilizantes como el topotecan, vinorelbina, paclitaxel, capecitabina y la gemcitabina han probado tener actividad ya sea solos o en combinación con cisplatino.¹⁹

El cisplatino es un complejo de metales pesados que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloruro y dos moléculas de amoníaco en la posición cis²⁸. Actualmente el cisplatino se ha posicionado como el agente estándar en CaCu como sensibilizante a la radiación.¹⁹

La gemcitabina, un análogo de la pirimidina, es estructuralmente similar a la citarabina, pero tiene un espectro más amplio de actividad antitumoral debido a su diferente farmacología celular y mecanismo de acción. La gemcitabina se metaboliza intracelularmente a dos metabolitos activos, el difosfato de gemcitabina (dFdCDP) y el trifosfato de gemcitabina (dFdCTP).³⁰ La gemcitabina muestra especificidad en la fase celular, principalmente matando células que se someten a síntesis de ADN (fase S) y también bloqueando la progresión de las células a través de la frontera de la fase G1/S.²⁸

Objetivo general:

Determinar la incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina.

Objetivos particulares:

- Conocer la incidencia de SRAM en pacientes tratados con cisplatino
- Conocer la incidencia de SRAM en pacientes tratados con gemcitabina
- Comparar si aumenta la incidencia de SRAM en pacientes tratados con cisplatino y gemcitabina en monoterapia

Metodología

En el periodo comprendido entre el mes de julio de 2019 y el mes de enero del 2020 se asistió a los servicios de ginecología, atención inmediata y quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) bajo la adscripción al centro institucional de farmacovigilancia (CIFv) del INCan.

En dichos servicios se acudió a consulta con el médico para recopilar información vital para el posterior llenado del formato interno del CIFv, herramienta que permitió la recolección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Posterior a la recopilación de datos del paciente y del medicamento sospechoso se emplea el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de la reacción- fármaco sospechoso, así como, realizar el reporte correspondiente en la plataforma electrónica de PPROVigi y posteriormente se informó a la autoridad correspondiente, COFEPRIS.

Evaluación de la información de las SRAM

El formato interno, permite realizar una evaluación de cada SRAM recopilada en los servicios, clasifica el grado de información, la gravedad, severidad y la causalidad con el logaritmo de Naranjo, mediante la recolección de información del paciente, tal como nombre, edad, número de expediente, fecha en la que inició la SRAM, entre otros, y la información del medicamento sospechoso, tal como, fecha de última aplicación o toma, dosis, nombre, laboratorio, lote, fecha de caducidad, entre otros.

Ilustración 8 Algoritmo de Naranjo

	Sí	No	No sé	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACIÓN TOTAL				

Fuente: OMS. (2010). *Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. No.5.*

Criterios para determinar grado de información¹

Grado 0. Se incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM y c) datos del notificador.

Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento.

Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.

Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.

Criterios para determinar la gravedad ¹

Graves (serias). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que: Causan la muerte del paciente; Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan; Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido y Son considerados medicamento importantes.

No Graves. A la SRAM relacionada con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad.

Criterios para determinar severidad ¹

Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.

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

Criterios para determinar la casualidad ¹

Cierta. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. La respuesta a la supresión del fármaco (retirada) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición concluyente.

Probable. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, que es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.

Posible. un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración

del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.

Improbable. Un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.

Condicional/No clasificada: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.

No evaluable/Inclasificable: una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

Actividades realizadas

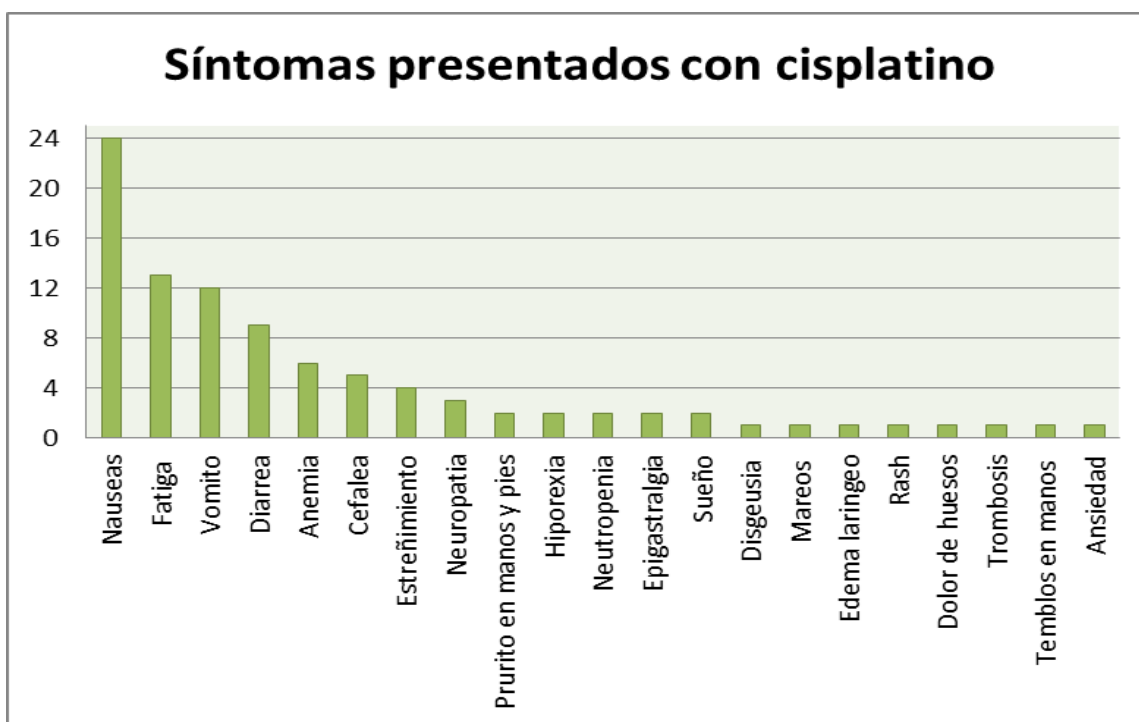
Tabla 3 Calendario de actividades

Calendario de actividades							
Actividades	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019	Enero 2020
Capacitación por parte del personal de Farmacovigilancia del INCan							
Presentación de los diferentes servicios del INCan							
Rotar en servicio de ginecología y recolectar SRAM							
Rotar en servicio de ginecología y recolectar SRAM							
Rotar en servicio de ginecología y recolectar SRAM							
Análisis de resultados de SRAM por cisplatino y gemcitabina							

Resultados y discusión

En el presente estudio se evaluó la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino en diferentes etapas que llevaron tratamiento quimioterapéutico con cisplatino y gemcitabina en monoterapia. Realizando el estudio con 51 formatos de notificación de los servicios de ginecología, quimioterapia ambulatoria y atención inmediata, que representan el 100%.

Una vez obtenido los resultados de la investigación, se realizó el respectivo análisis de los datos obtenidos con cisplatino como monoterapia, las náuseas fue la RAM más frecuente representando el 47.05%, el vómito representó el 23.52% y la fatiga representó el 25.49% (ver gráfica 1). La insuficiencia renal aguda representó el 1.90% es una reacción adversa poco frecuente. Cisplatino solo o asociado a otras terapias antineoplásicas posee gran efectividad contra el cáncer de cuello uterino, sin embargo, las reacciones adversas que produce son múltiples y el grado de toxicidad para el paciente es muy elevado. Entre las reacciones adversas atribuidas al cisplatino se encuentran los vómitos y náuseas, nefrotoxicidad, mielosupresión, neurotoxicidad y ototoxicidad, entre otros.³¹



Gráfica 1 Síntomas presentados con Cisplatino como monoterapia

En pacientes oncológicos la aparición de reacciones adversas es un fenómeno conocido y esperado tanto por los pacientes como por los médicos y personal de salud. Aun cuando los medicamentos cada vez son más blanco-específico, tienen eventos adversos, inmediatos, mediatos y tardíos. Ya se ha demostrado que las reacciones periinfusión a anticuerpos monoclonales presentan reacciones de leves a severas, de grado 1 a grado 3 (de acuerdo con los criterios toxicidad para eventos adversos del National Cancer Institute). El impacto de éstas radica en la necesidad de suspender o modificar el

tratamiento, ya que algunos autores han documentado hasta 34% de abandono de tratamientos por la presencia de reacciones adversas. Aunque se trata de síntomas bien conocidos, como urticaria, náuseas, vómito, prurito, broncoespasmo, disnea e inflamación de la lengua, puede progresar a la hipotensión, paro respiratorio y, en ocasiones, la muerte.¹⁶

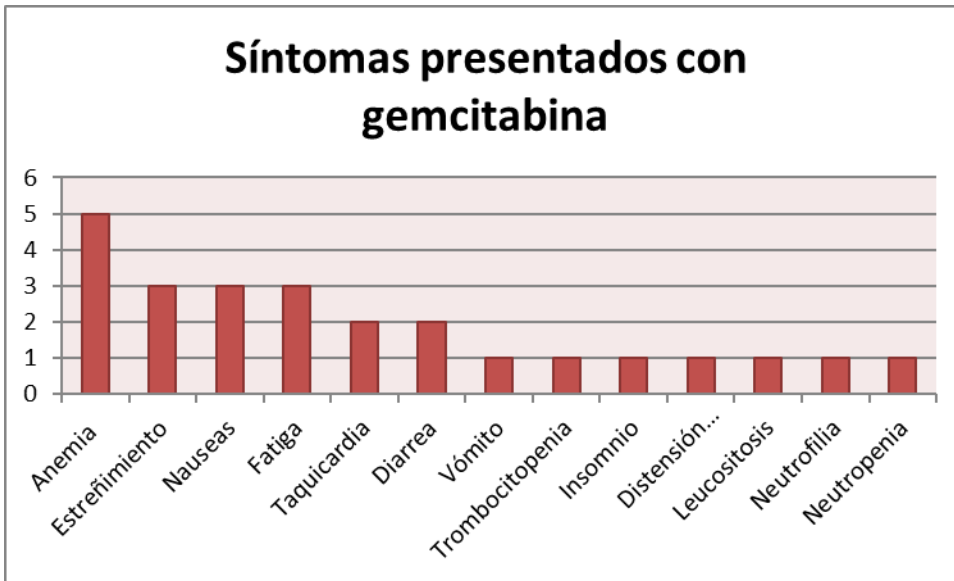
Se realizó la recolección de las reacciones que fueron dichas por las pacientes de los servicios (Ginecología, atención inmediata y quimioterapia ambulatoria), por lo que, se llevó a cabo un análisis de comparación con las RAMS que fueron reportadas por el personal de salud del Instituto Nacional de Cancerología, el 71% fueron reportadas y el 29% no fueron reportadas.



Gráfica 2 Frecuencia de reacciones que fueron reportadas en pacientes con Cisplatino

La RAM con mayor índice reportado fueron las náuseas 39.21%, vómito representó el 19.60% y la fatiga 15.68% (ver gráfica 2). El 87% de las RAMs reportadas se presentaron durante los 3 primeros ciclos donde se llevó a cabo la administración del cisplatino como monoterapia a pacientes con un rango de edad de los 24 a los 78 años.

Las RAMs que llevaron un tratamiento posterior fueron las náuseas 27.45%, diarrea (3.92%), vómito (3.92%), prurito en manos y pies (3.92%), neutropenia (3.92%), epigastralgia (3.92%) y estreñimiento (3.92%).



Gráfica 3 Síntomas presentados con Gemcitabina como monoterapia

Los síntomas más frecuentes en pacientes con el tratamiento de gemcitabina como monoterapia fueron: la anemia 9.8%, el estreñimiento 5.8%, náuseas 5.8% y la fatiga 5.8%. Las pacientes tratadas con gemcitabina presentaron reacciones adversas relacionadas con trastornos de la sangre y el sistema linfático. La principal toxicidad es la mielosupresión. Las toxicidades no hematológicas incluyen un síndrome similar a la gripe, astenia y, rara vez, un síndrome de leucoencefalopatía posterior.³²



Gráfica 4 Frecuencia de reacciones que fueron reportadas en pacientes con Gemcitabina

Se realizó un análisis de los datos dichos por las pacientes para posteriormente realizar un análisis de la información reportada por el personal de salud del Instituto Nacional de Cardiología. La anemia 9.80% fue la RAM con mayor frecuencia de reporte, las náuseas

5.8%, estreñimiento 5.8% y la fatiga 5.8%. Las RAMs que llevaron un tratamiento posterior fueron la anemia, las náuseas y la diarrea.

La anemia es una manifestación muy frecuente entre los pacientes con cáncer. Es un factor pronóstico desfavorable en numerosas neoplasias y tiene una relación claramente adversa con la respuesta terapéutica, pero, sobre todo contribuye en una alta proporción a la astenia de los pacientes, con el consecuente deterioro de la calidad de vida de éstos.³³

Conclusiones:

1. La incidencia de las pacientes tratadas con cisplatino y gemcitabina como monoterapia fue 51 pacientes.
2. Las RAMs con mayor incidencia en las pacientes tratadas con cisplatino como monoterapia fueron reportadas y recibieron un tratamiento.
3. Las RAMs con mayor incidencia en las pacientes tratadas con gemcitabina como monoterapia fueron reportadas pero solo la anemia, las náuseas y la diarrea recibieron un tratamiento.
4. Se reportó un mayor número de casos relacionados con trastornos de la sangre y el sistema linfático en pacientes tratadas con gemcitabina durante los primeros ciclos.

Referencias

1. SEGOB. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia [Internet]. Ciudad de México. 2017 [Consultado el 15 de Dic. 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
2. 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.
3. LÓPEZ-GAMBOA, MIREYA. (2019). Hospitalización por reacciones adversas a medicamentos.
4. 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.
5. Maza Larrea, J. A., Aguilar Anguiano, L. M., & Mendoza Betancourt, J. A. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53.
6. Castro-Pastrana, L. I., Pedraza-Montero, P., Ortiz-Islas, R., Bermúdez-Camps, I. B., Reyes-Hernández, I., Salas-Rojas, S. G., & Céspedes-Pérez, L. M. (2014). Gestión de la calidad en Unidades de

- Farmacovigilancia Hospitalaria: Propuesta de indicadores de la red ASEGUREMHOS. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 45(1), 57-77.
7. MedDRA, M. S. S. O. (2012). Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries (SMQs) Version 16.0. *Chantilly, VA: MedDRA Maintenance and Support Services Organization*.
 8. Sosa-Durán, E. E., & García-Rodríguez, F. M. (2013). *Panorama epidemiológico del cáncer en México*. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 36(S1), 130-132.
 9. Aldaco-Sarvide, F., Pérez-Pérez, P., Cervantes-Sánchez, G., Torrecillas-Torres, L., Erazo-Valle-Solís, A. A., Cabrera-Galeana, P., & Cárdenas-Cárdenas, E. (2018). Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *cáncer*, 85, 1.
 10. Aguilar-Pérez, J. A., Leyva-López, A. G., Angulo-Nájera, D., Salinas, A., & Lazcano-Ponce, E. C. (2003). Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. *Revista de Saúde Pública*, 37, 100-106.
 11. Lewis, M. J. (2004). Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe.
 12. Serman, F. (2002). Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano: perspectivas en prevención y tratamiento. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(4), 318-323
 13. Tortora., G., & Derrickson, B. (2009). *Principios de anatomía y fisiología* (11th ed., pp. 1077-1087). México: Panamericana.
 14. OMS (Organizacion Mundial de la Salud). (2007). *Control integral del cancer cervicouterino*. Suiza.
 15. Herrera, A., Ñamendys,S.,& Meneses,A. (2017). *Manual de Oncología*. México: McGraw-Hill Companies, Inc.
 16. Zaldívar Lelo de Larrea, G., Martín Molina, F., Sosa Ferreyra, C. F., Ávila Morales, J., Lloret Rivas, M., Román Lara, M., & Vega Malagón, G. (2012). Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 77(4), 315-321.
 17. Arenas, J. M. B. (Ed.). (2009). *Fundamentos de ginecología*. Ed. Médica Panamericana.
 18. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2018). Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143, 22-36.
 19. Celorio, A. (1986). *Fundamentos de oncología ginecológica*. Ediciones Díaz de Santos
 20. Dzul-Rosado, K. R., Puerto-Solís, M., & del R González-Losa, M. (2004). Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. *Revista Biomédica*, 15(4), 233-241.
 21. Oxaliplatino, C. C. (2017). 1.6 Toxicidad debida al tratamiento con cisplatino: Nefrotoxicidad. *Departamento de Química Analítica*, 52
 22. Montenegro Chavarría, W. A., Urbina Sánchez, G., & Montes Cajina, A. A. (2009). *Evaluación del perfil de seguridad de la terapia antineoplásica empleada a las*

- pacientes con cáncer cervicouterino ingresadas al Hospital Regional César Amador Molina de Matagalpa, enero-octubre del año 2008* (Doctoral dissertation)
23. Castro, I., Echarri, E., Ferriols F., García, A., Martínez, J., Oliveras, M., De Puig, E., (2003) *MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS*, Recuperado de <https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf>
 24. Hussain, A., Sasidharan, S., Ahmed, T., Ahmed, M., & Sharma, C. (2009). Clove (*Syzygium aromaticum*) extract potentiates gemcitabine cytotoxic effect on human cervical cancer cell line. *Int J Cancer Res*, 5, 95-104.
 25. López-López, F., Ponce, S., & De Velasco, G. (2018). Toxicoderma by gemcitabine: About a case. *Our Dermatology Online/Nasza Dermatologia Online*, 9(1).
 26. Programa sectorial de salud. (2019). *Prevención y Control del Cáncer de la Mujer* (pp. 25-26). México
 27. PLATINOL.(2010). Retrieved 16 diciembre 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018057s080lbl.pdf
 28. Eli Lilly and Company. GEMZAR® (pp. 1-3). USA.
 29. DRUG NAME: Gemcitabine.(2018). In *BC Cancer Drug Manual*©(pp.2-6)
 30. Presti, A. C. L., Aular, Y., Morales, L., & Payares, E. (2008). Reacciones adversas renales y hematológicas producidas por cisplatino y carboplatino con concurrente radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino. *Salus*, 12(1), 17-22.
 31. Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). *Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica* (No. 615.015 GOO)
 32. Barón, M. G. (2005). *Anemia y cáncer*. Ed. Médica Panamericana.
 33. OMS.(2010). Buenas prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. No.5. pp 19-20

Vo.Bo. de los asesores


M en C Francisco López Naranjo


Dra. Mireya López Gamboa



División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura: Química Farmacéutica Biológica

Nombre del proyecto específico

Incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina.

Proyecto Genérico

Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B

Etapa

Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Asesor interno

M en C. Francisco López Naranjo

Asesor externo

Dra. En C Mireya López Gamboa

Alumno

Esbeidy Lugo Jimenez

Matricula: 2142034377

Domicilio:

Ignacio Allende #15

San Felipe de Jesus, Tulyehualco

Xochimilco, CDMX

Tel. 58424446

Cel.5578593182

E-mail: esbeidylugo@outlook.com

CDMX Septiembre 2020

Antecedentes

Medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias (principio activo) de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.¹

Todos los medicamentos tiene la capacidad de causar efectos adversos; si bien algunos de estos efectos, se detectan durante los estudios preclínicos, otros efectos no deseados, sólo se hacen aparentes cuando el medicamentos 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.²

El origen de la preocupación por las consecuencias sociales del uso tanto apropiado como inapropiado de los medicamentos, es sin duda tan antiguo como los propios medicamentos. El enfoque epidemiológico para estudiar algunas de esas consecuencias sociales, supone el recurso a un método del que se dispone desde hace poco tiempo en el país, que es la Farmacoepidemiología. La Farmacoepidemiología (uso de medicamentos en grandes poblaciones), tiene dos grandes áreas de estudio, que son los estudios de farmacovigilancia y los estudios de utilización de medicamentos.²

El objetivo de una unidad de farmacovigilancia hospitalaria (UFVH) es contribuir al uso seguro de los medicamentos a través de la identificación, la documentación, el análisis y la comunicación de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) que son detectadas y atendidas en el hospital. Sus procedimientos deben estar integrados en las funciones propias del hospital, de modo que las RAM detectadas y evaluadas, puedan prevenirse o minimizarse, logrando un mejor cuidado del paciente.³

Justificación

La palabra cáncer se utiliza para denominar a un conjunto de neoplasias malignas de origen epitelial, mesenquimal (sarcomas) y hematológico. Esta entidad, mediante un proceso de carcinogénesis involucra diferentes mutaciones genéticas y cambios epigenéticos en protooncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microRNAs, con el fin de conferir un fenotipo maligno a un clon celular; es decir, adquiere la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmune y dar metástasis a otras partes del cuerpo. Estos cambios genéticos son causados por la exposición ambiental, química, física y biológica, que aumentan la susceptibilidad a padecer cáncer y modifican el perfil epidemiológico de cada país, explicando la gran variabilidad en incidencia de morbilidad y mortalidad mundial por cáncer.⁴

El cáncer cérvico-uterino (CACU) es uno de los principales problemas de salud pública en gran parte de América Latina. En el año 2012 ocurrieron en México 73,134 defunciones por tumores malignos, de los cuales el 50.7% ocurrieron en mujeres. Dentro de las neoplasias con mayor número de defunciones en mujeres, los cánceres de mama, cuello

uterino y ovario ocasionaron en conjunto el 30.9% de todas las defunciones por cáncer en mujeres.⁵

El cáncer cervical es una enfermedad prevenible cuando su diagnóstico es oportuno y cuando se realiza un tratamiento adecuado de las lesiones premalignas.¹¹ La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIE-I, II y III o carcinoma *in situ* -CIS-, de acuerdo a la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%. Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 para NIE III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%, explicándole la amplitud de este rango por las condiciones de diferentes países, distintas estrategias de detección precoz en distintas poblaciones, diferentes medios socioculturales y distintos estándares de atención sanitaria.⁶

La cirugía es el método más común para extirpar cánceres confinados a las capas externas del cuello uterino o para tratar tejidos cervicales que muestren cambios precancerosos. Si el tumor es grande o el cáncer se ha diseminado, se puede requerir cirugía o radiación. En 1999, cinco estudios encontraron que combinar la radiación con el medicamento cisplatino, comercializado bajo la marca Platinol, mejoró la posibilidad de supervivencia hasta en un 50 por ciento.⁷ Algunos nuevos agentes citotóxicos con propiedades radiosensibilizantes como el topotecan, vinorelbina, paclitaxel, capecitabina y la gemcitabina han probado tener actividad ya sea solos o en combinación con cisplatino.⁸

Objetivo general:

Determinar la incidencia de SRAM en pacientes con cáncer cervicouterino del INCan tratadas con cisplatino y gemcitabina.

Objetivos particulares:

- Conocer la incidencia de SRAM en pacientes tratados con cisplatino
- Conocer la incidencia de SRAM en pacientes tratados con gemcitabina
- Comparar si aumenta la incidencia de SRAM en pacientes tratados con cisplatino y gemcitabina en monoterapia

Metodología

En el periodo comprendido entre el mes de julio de 2019 y el mes de enero del 2020 se asistió a los servicios de ginecología, atención inmediata y quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) bajo la adscripción al centro institucional de farmacovigilancia (CIFv) del INCan.

En dichos servicios se acudió a consulta con el médico para recopilar información vital para el posterior llenado del formato interno del CIFv, herramienta que permitió la recolección de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

Posterior a la recopilación de datos del paciente y del medicamento sospechoso se emplea el algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de la reacción- fármaco sospechoso, así como, realizar el reporte correspondiente en la plataforma electrónica de PPROVigi y posteriormente se informó a la autoridad correspondiente, COFEPRIS.

Evaluación de la información de las SRAM

El formato interno, permite realizar una evaluación de cada SRAM recopilada en los servicios, clasifica el grado de información, la gravedad, severidad y la causalidad con el logaritmo de Naranjo, mediante la recolección de información del paciente, tal como nombre, edad, número de expediente, fecha en la que inició la SRAM, entre otros, y la información del medicamento sospechoso, tal como, fecha de última aplicación o toma, dosis, nombre, laboratorio, lote, fecha de caducidad, entre otros.

Resultados

En el presente estudio se evaluó la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino en diferentes etapas que llevaron tratamiento quimioterapéutico con cisplatino y gemcitabina en monoterapia. Realizando el estudio con 51 formatos de notificación de los servicios de ginecología, quimioterapia ambulatoria y atención inmediata, que representan el 100%.

Una vez obtenido los resultados de la investigación, se realizó el respectivo análisis de los datos obtenidos con cisplatino como monoterapia, las náuseas fue la RAM más frecuente representando el 47.05%, el vómito representó el 23.52% y la fatiga representó el 25.49% (ver gráfica 1). La insuficiencia renal aguda representó el 1.90% es una reacción adversa poco frecuente. Cisplatino solo o asociado a otras terapias antineoplásicas posee gran efectividad contra el cáncer de cuello uterino, sin embargo, las reacciones adversas que produce son múltiples y el grado de toxicidad para el paciente es muy elevado. Entre las reacciones adversas atribuidas al cisplatino se encuentran los vómitos y náuseas, nefrotoxicidad, mielosupresión, neurotoxicidad y ototoxicidad, entre otros.⁹



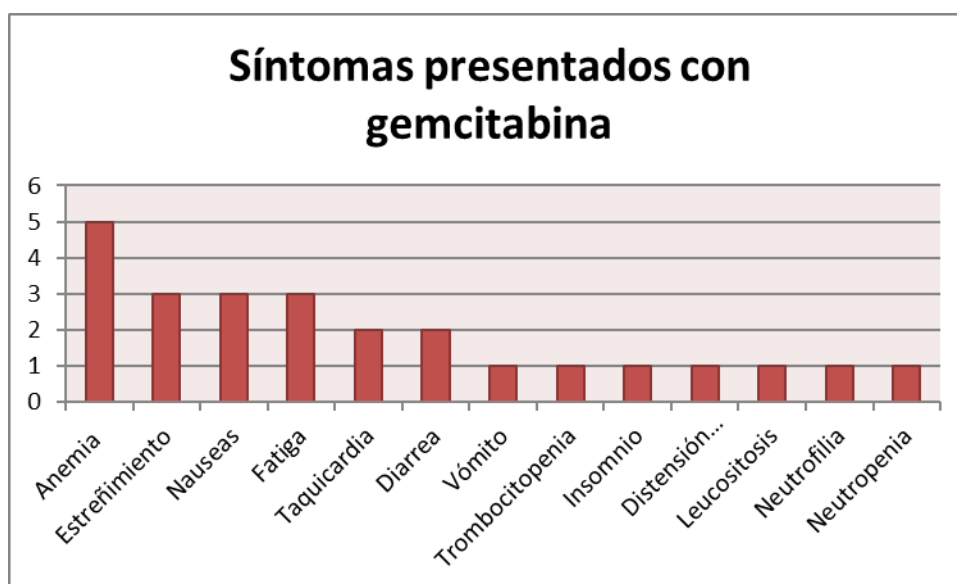
Gráfica 1 Síntomas presentados con Cisplatino como monoterapia

En pacientes oncológicos la aparición de reacciones adversas es un fenómeno conocido y esperado tanto por los pacientes como por los médicos y personal de salud. Aun cuando los medicamentos cada vez son más blanco-específico, tienen eventos adversos, inmediatos, mediatos y tardíos. El impacto de éstas radica en la necesidad de suspender o modificar el tratamiento, ya que algunos autores han documentado hasta 34% de abandono de tratamientos por la presencia de reacciones adversas. Aunque se trata de síntomas bien conocidos, como urticaria, náuseas, vómito, prurito, broncoespasmo, disnea e inflamación de la lengua, puede progresar a la hipotensión, paro respiratorio y, en ocasiones, la muerte.¹⁰

Se realizó la recolección de las reacciones que fueron dichas por las pacientes de los servicios (Ginecología, atención inmediata y quimioterapia ambulatoria), por lo que, se llevó a cabo un análisis de comparación con las RAMS que fueron reportadas por el personal de salud del Instituto Nacional de Cancerología, el 71% fueron reportadas y el 29% no fueron reportadas.

La RAM con mayor índice reportado fueron las náuseas 39.21%, vómito representó el 19.60% y la fatiga 15.68%. El 87% de las RAMs reportadas se presentaron durante los 3 primeros ciclos donde se llevó a cabo la administración del cisplatino como monoterapia a pacientes con un rango de edad de los 24 a los 78 años.

Las RAMs que llevaron un tratamiento posterior fueron las náuseas 27.45%, diarrea (3.92%), vómito (3.92%), prurito en manos y pies (3.92%), neutropenia (3.92%), epigastralgia (3.92%) y estreñimiento (3.92%).



Gráfica 2 Síntomas presentados con Gemcitabina como monoterapia

Los síntomas más frecuentes en pacientes con el tratamiento de gemcitabina como monoterapia fueron: la anemia 9.8%, el estreñimiento 5.8%, náuseas 5.8% y la fatiga 5.8%. Las pacientes tratadas con gemcitabina presentaron reacciones adversas relacionadas con trastornos de la sangre y el sistema linfático. La principal toxicidad es la mielosupresión. Las toxicidades no hematológicas incluyen un síndrome similar a la gripe, astenia y, rara vez, un síndrome de leucoencefalopatía posterior.¹¹

Se realizó un análisis de los datos dichos por las pacientes para posteriormente realizar un análisis de la información reportada por el personal de salud del Instituto Nacional de Cardiología. La anemia 9.80% fue la RAM con mayor frecuencia de reporte, las náuseas 5.8%, estreñimiento 5.8% y la fatiga 5.8%. Las RAMs que llevaron un tratamiento posterior fueron la anemia, las náuseas y la diarrea.

La anemia es una manifestación muy frecuente entre los pacientes con cáncer. Es un factor pronóstico desfavorable en numerosas neoplasias y tiene una relación claramente adversa con la respuesta terapéutica, pero, sobre todo contribuye en una alta proporción a la astenia de los pacientes, con el consecuente deterioro de la calidad de vida de éstos.¹²

Conclusiones:

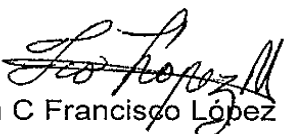
1. La incidencia de las pacientes tratadas con cisplatino y gemcitabina como monoterapia fue 51 pacientes.
2. Las RAMs con mayor incidencia en las pacientes tratadas con cisplatino como monoterapia fueron reportadas y recibieron un tratamiento.
3. Las RAMs con mayor incidencia en las pacientes tratadas con gemcitabina como monoterapia fueron reportadas pero solo la anemia, las náuseas y la diarrea recibieron un tratamiento.
5. Se reportó un mayor número de casos relacionados con trastornos de la sangre y el sistema linfático en pacientes tratadas con gemcitabina durante los primeros ciclos.

Bibliografía

1. SEGOB. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia [Internet]. Ciudad de México. 2017 [Consultado el 15 de Dic. 2018]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
2. 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.
3. Castro-Pastrana, L. I., Pedraza-Montero, P., Ortiz-Islas, R., Bermúdez-Camps, I. B., Reyes-Hernández, I., Salas-Rojas, S. G., & Céspedes-Pérez, L. M. (2014).

- Gestión de la calidad en Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria: Propuesta de indicadores de la red ASEGUREMHOS. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 45(1), 57-77.
4. Sosa-Durán, E. E., & García-Rodríguez, F. M. (2013). Panorama epidemiológico del cáncer en México. Revista Mexicana de Anestesiología, 36(S1), 130-132.
 5. Programa sectorial de salud. (2019). Prevención y Control del Cáncer de la Mujer (pp. 25-26). México
 6. Serman, F. (2002). Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano: perspectivas en prevención y tratamiento. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 67(4), 318-323
 7. PLATINOL.(2010). Retrieved 16 diciembre 2019, de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018057s080lbl.pdf
 8. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2018). Cancer of the cervix uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 143, 22-36.
 9. Presti, A. C. L., Aular, Y., Morales, L., & Payares, E. (2008). Reacciones adversas renales y hematológicas producidas por cisplatino y carboplatino con concurrente radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino. Salus, 12(1), 17-22.
 10. 15. Herrera,A., Ñamendys,S.,& Meneses,A. (2017). Manual de Oncología. México: McGraw-Hill Companies, Inc
 11. Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica (No. 615.015 GOO)
 12. Barón, M. G. (2005). Anemia y cáncer. Ed. Médica Panamericana

Vo.Bo. de los asesores


M en C Francisco López Naranjo


Dra. Miréya López Gamboa