



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 : Paola Jacqueline Avilez Chávez

Matrícula : 2152028238 Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica

Domicilio : Calle reloj num. 320, cp. 57530, colonia modelo, municipio de Nezahualcoyotl

Teléfono : 5563818615 Celular : 5532960527

Correo Electrónico : paolaavilez0@gmail.com CURP : AICP961025MDFVHL03

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Incidencia de reacciones adversas de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología

Lugar donde se realizó el Servicio Social : Instituto Nacional de Cancerología

Dependencia : Secretaría de Salud

Entidad Federativa : Distrito Federal

Municipio : Tlalpan Localidad : Sección XVI

Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	5	8	2019		5	2	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público Tipo: 1.- Externo

Orientación: 10.- Otros

FIRMAS

Francisco López Naranjo
Francisco López NARANJO
Asesor Interno 18198
Nombre, firma y No. Económico

Paola Jacqueline Avilez Chávez
Paola Jacqueline Avilez Chávez
Alumno
Nombre, firma

Mireya López Gamboa
Asesor Externo 7243226
Nombre, firma y No. Económico
F. López

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



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA

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

INCan/SEM/0643/20

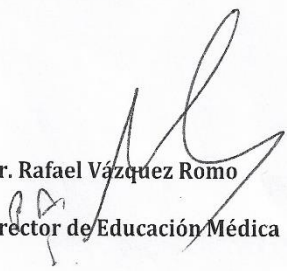
Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora en Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana
Plantel Xochimilco

Por medio de la presente, se hace entrega Carta de Término de Servicio Social, a la **C. Paola Jacqueline Avilez Chávez**, de la Licenciatura **Química Farmacéutica Biológica**, con **Matrícula: 2152028238**, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Plantel Xochimilco.

La alumna **Avilez Chávez**, ha concluido satisfactoriamente en el periodo comprendido **del 05 de agosto de 2019 al 05 de febrero 2020**, siendo asignada al **servicio de Farmacovigilancia** de este instituto.

Sin otro particular de momento, quedo de usted.

Atentamente.


Dr. Rafael Vázquez Romo

Subdirector de Educación Médica

Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
Tel: (55) 5620 0400 www.incan.salud.gob.mx



2020
LEONA VICARIO
BENEMÉRITA MADRE DE LA PATRIA



CDMX a 26 de Octubre de 2020

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

Por medio de la presente le informo que la alumna Paola Jacqueline Avilez Chávez Matrícula: 2152028238 ha concluido satisfactoriamente su Servicio Social titulado "Incidencia de reacciones adversas de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología", el cual se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Se desarrolló del 05 de Agosto del 2019 al 05 de Febrero del 2020 cubriendo un total de 480 horas, bajo el asesoramiento de la Dra. Mireya López Gamboa (INCAN) como asesor externo y el M en C Francisco López Naranjo como asesor interno (UAM-X).

Agradeciendo de ante antemano la atención a la presente, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

M en C Francisco López Naranjo



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cancerología

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

Viernes, 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 **Paola Jacqueline Avilez Chávez** con matrícula: **2152028238**, concluyó el proyecto de Servicio Social "**Incidencia de Reacciones Adversas de Trastuzumab en Pacientes con Cáncer de Mama en el Instituto Nacional de Cancerología**" que se realizó en el Centro Institucional de Farmacovigilancia, ubicado en: Av. San Fernando No. 22 Col. Sección XVI, Tlalpan CDMX, durante el 05 de agosto de 2019 al 05 de febrero 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*



Ciudad de México a 27 de octubre de 2020

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

Por medio de la presente hago de su conocimiento que concluí satisfactoriamente el Servicio Social titulado "Incidencia de reacciones adversas de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología" el cual se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología. Dicho Servicio fue desarrollado del 05 de agosto del 2019 al 05 de febrero del 2020 cubriendo un total de 480 horas, bajo el asesoramiento de la Dra. Mireya López Gamboa (INCAN) como asesor externo y el M en C Francisco López Naranjo como asesor interno (UAM-X).

Agradeciendo de ante antemano la atención a la presente, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Paola Jacqueline Avilez Chávez
Matrícula: 2152028238



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Alumna: Paola Jacqueline Avilez Chávez
Matrícula: 2152028238

Carrera: Química Farmacéutica Bióloga

Proyecto de servicio social

**Incidencia de reacciones adversas de Trastuzumab en
pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de
Cancerología.**

Lugar realización: Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

Asesor interno: M en C Francisco López Naranjo No. Eco. 18198

Asesor externo: Dra. Mireya López Gamboa Ced. Prof.7243226

Fecha de inicio: 05 de agosto de 2019

Fecha término: 05 de febrero de 2020

CDMX Octubre 2020

ÍNDICE

1. Introducción.....	1-2
2. Objetivo general.....	2
3. Objetivos específicos.....	2
4. Planteamiento del problema.....	2
5. Justificación.....	2
6. Marco teórico.....	3
6.1 Trastuzumab.....	3
6.2 Farmacovigilancia.....	3-4
6.3 Reacciones adversas.....	4
6.4 Causalidad en farmacovigilancia.....	4-5
7. Metodología.....	6
8. Resultados.....	6-7
9. Discusión.....	7-8
10. Conclusión.....	8
11. Bibliografía.....	9-10
Resumen.....	11-15

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad que se origina a partir de un grupo de células epiteliales o mesenquimatosas “anormales” que han escapado a los controles de replicación y diferenciación; se multiplican de manera autónoma, sin control y de manera irregular. Invaden localmente y a distancia otros órganos y tejidos, dando lugar a una malformación, que con el paso del tiempo se transforma en un tumor.¹

El cáncer es la principal causa de muerte debida a enfermedades no transmisibles en todo el mundo². En México constituye la segunda causa de muerte, y se espera un incremento en la incidencia y mortalidad en las próximas décadas. Se conocen más de 200 tipos diferentes de cáncer dependiendo del tejido del que se deriven. Los más frecuentes son los de piel, pulmón, mama y los de hígado, renal, colon y recto.³

El cáncer de mama es el tipo más frecuente de cáncer en las mujeres³, en México a partir del año 2006, el cáncer de mama desplaza al cáncer cérvico uterino (CaCu) para ubicarse como la primera causa de muerte por cáncer en la mujer.⁴

En la actualidad, el cáncer representa una epidemia que puede ser considerada como un problema de salud pública, debido a esto, el desarrollo farmacológico ha tomado auge para mejorar las tasas de supervivencia y remisión⁵. Dentro de estos desarrollos se encuentra el trastuzumab un medicamento de terapia dirigida que se caracteriza por ser un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente con alta afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER-2. Utilizado en el tratamiento del cáncer de seno y cáncer gástrico, fue aprobado por la FDA norteamericana en septiembre de 1998.⁶

Los medicamentos de terapia dirigida actúan de forma específica contra “dianas” moleculares en células cancerosas, identificadas gracias a muestras de sangre y tejidos. En general, se espera que estos medicamentos provoquen menos reacciones adversas en las células normales que la quimioterapia, pero las reacciones adversas de los medicamentos de terapia dirigida también podrían ser sustanciales.⁷

Una reacción adversa a los medicamentos (RAM) es cualquier respuesta a un medicamento la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible, dicha reacción se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función, para procesar adecuadamente una RAM es necesario contar con un área llamada farmacovigilancia (FV).⁹

La FV se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos.⁹

Así, la principal finalidad de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos que se encuentran comercializados.

2. Objetivo general

- Identificar reacciones adversas ocasionadas por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

3. Objetivos específicos

- Recolectar reportes de reacciones adversas de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Evaluar la causalidad de las reacciones adversas de trastuzumab con el algoritmo de naranjo.
- Identificar cuáles son las principales reacciones adversas de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

4. Planteamiento del problema

Las sospechas de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) constituyen un problema de salud pública, una vez que se les da seguimiento y se demuestra, que son causa de morbilidad, mortalidad y de aumento de los costos de la atención de salud, además pueden ser causa de hospitalizaciones, cirugías y pérdida de productividad.¹⁰

Por lo tanto, los hospitales y las autoridades sanitarias nacionales han implementado y puesto en marcha programas de FV (NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia), para monitorear el uso racional de los medicamentos.

5. Justificación

Debido a las consecuencias de salud y el impacto económico que acarrearán las RAM's el presente trabajo se basa en detectar y evaluar las RAM's del trastuzumab para valorar su seguridad, desde la perspectiva de la relación beneficio/riesgo, ya que, de manera general, los medicamentos y vacunas son seguros cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio profiláctico y terapéutico que aportan, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.⁹ Y se decidió abordar el trastuzumab ya que a pesar de que se han realizado varios estudios que evalúan la calidad del tratamiento con este medicamento, y su combinación con otras terapias muchas de sus reacciones adversas permanecen desconocidas, con algunas excepciones.¹¹

6. Marco teórico

Los medicamentos son considerados bienes esenciales, pues permiten mejorar el estado de salud de una población específica, razón por la cual los gobiernos tienen el deber de garantizar el acceso a estos y con ello brindar cobertura de fármacos esenciales para tratar a los pacientes con enfermedades prevalentes que afectan a la gran mayoría de los individuos de una región específica.¹² En el grupo de las afecciones que más prevalecen en este nuevo siglo es el cáncer el cual se ha convertido en una de las principales causas de muerte en los países desarrollados. Aun siendo evidente el gran progreso hecho en el tratamiento de distintos tipos de cáncer, los recursos terapéuticos disponibles actualmente sólo permiten asegurar una supervivencia aproximada a los 5 años del diagnóstico de la enfermedad del 40%¹³, lo que pone de manifiesto la necesidad de nuevas opciones terapéuticas. En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y de la fisiopatología del cáncer, habiéndose descrito múltiples estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos, con el objetivo de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad que la de los fármacos que se usan actualmente¹⁴. En este contexto cabe destacar el desarrollo de los anticuerpos monoclonales (AcMs), entre los cuales se encuentra el trastuzumab.

6.1 Trastuzumab

El trastuzumab es un AcM humanizado específico para el dominio extracelular del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). El receptor HER-2 es una quinasa de tirosina transmembrana de 185 kD implicada en el control del crecimiento y división celular.

El trastuzumab se une al receptor HER-2, inhibiendo el crecimiento tumoral, así como mediando respuestas de citotoxicidad dependientes de Acs^{15, 16}.

6.2 Farmacovigilancia

El tratamiento a los pacientes con cáncer se considera multidisciplinario, puesto que requiere el uso de varias terapias simultáneas. Cada tipo de cáncer necesita un tratamiento específico que puede abarcar una o más modalidades, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia, teniendo en cuenta que el objetivo principal es curar al paciente o prolongar su vida y, de hecho, mejorar la calidad de esta. En cada modalidad de tratamiento hay que establecer un control y vigilancia estricta de las posibles reacciones adversas, es decir, establecer la farmacovigilancia,^{17,18} la cual está destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos.⁹ Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la Farmacovigilancia (FV) debido a que no era importante el saber qué era lo que ocurría con el medicamento después de ser comercializado, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de

Farmacovigilancia, para tener información acerca de la seguridad de los diversos medicamentos que son comercializados en el país. Por otra parte, la Farmacovigilancia debe procurar realizar la evaluación de los riesgos en circunstancias cambiantes como lo es el tipo de población, la edad, el sexo, el tipo de enfermedades que tiene y que tipo de medicamentos está consumiendo. La FV tiene como finalidad conocer el comportamiento de los medicamentos durante su utilización. Para contribuir a mejorar la farmacoterapia en la población, así como para obtener una optimización de los recursos económicos tanto del sector público como del privado. Es una clase de faro siempre emitiendo señales de valor para un uso racional y seguro de los medicamentos. ¹⁹

6.3 Reacciones adversas

Una reacción adversa a los medicamentos (RAM) es cualquier respuesta a un medicamento la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible. ⁹

Muchas de las Reacciones Adversas de los Medicamentos, no se pueden prever mediante experimentos toxicológicos en animales, ni tampoco a través de ensayos clínicos controlados; esto debido a que la población que consumen los medicamentos es diferente de la población sometida al ensayo clínico en características tales como: edad, sexo, enfermedades, etc. ²⁰ asimismo, debemos recordar que cuando los medicamentos son registrados, solo se han probado en algunos miles de pacientes. ²¹

6.4 Causalidad en farmacovigilancia.

La causalidad o imputabilidad: se refiere a la evaluación estructurada y normalizada, en pacientes individuales o casos clínicos de pacientes, para determinar la probabilidad de que una reacción adversa sea causada por el medicamento sospechoso. ²²

Con la finalidad de analizar la fuerza de la relación causal entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa y a la vez conseguir la mayor concordancia posible entre diferentes evaluadores, se han publicado diferentes escalas y algoritmos, ²³ los cuales son métodos estructurados y estandarizados de evaluación con un enfoque sistemático para la identificación de RAM en base a parámetros tales como tiempo, inicio de la reacción o secuencia temporal.

A continuación, se describe uno de las herramientas más utilizadas y que se empleó en el presente trabajo.

Algoritmo de Naranjo y Col.

Es una modificación del algoritmo de Karch y Lasagna. Este algoritmo es un método sencillo y uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de una RAM. Consta de 10 preguntas que pueden responderse con “sí, no o se desconoce/no aplica”; para evaluar la causalidad en una variedad de situaciones clínicas; las cuales se encuentran descritas en la tabla 1. Los puntajes van desde

-1 a +2, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que corresponde al grado de causalidad como se indica en la tabla 2.

Este algoritmo contempla la secuencia temporal entre el o los medicamentos sospechosos y la aparición de la RAM, para tener una plausibilidad de la relación de causalidad, teniendo en cuenta:

- La descripción previa de la RAM en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento.
- El desenlace de la RAM después de retirar el medicamento.
- La eventual reaparición del episodio clínico descrito con la re-administración o reposición al medicamento sospechoso.
- La posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del medicamento.
- También contempla la posibilidad de información adicional con exploraciones complementarias dirigidas a descartar las etiologías farmacológicas.²⁴

Tabla 1. Determinación de la Causalidad según 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. ¿Mejó 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				

Tabla 2. Categorías para determinar la causalidad de una RAM

Improbable	0 puntos
Posible	1-4 puntos
Probable	5-8 puntos
Definitivo	9 o más puntos

7. Metodología

Se efectuó evaluación de la incidencia de RAM's en el INCAN en donde a través del sistema de farmacovigilancia establecido en el incan se evaluaron reacciones de pacientes que refirieron SRAMs, así mismo a través de la asistencia a las consultas médicas se permitió detectar sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAM's) por trastuzumab en el área de cáncer de mama en un lapso de 6 meses. Una vez que obtenidas las SRAM's se recolectó la información necesaria del expediente electrónico de los pacientes para tener bases concretas y así poder evaluar la causalidad de las SRAM's contestando las preguntas correspondientes del algoritmo de naranjo. Cuando los casos identificados correspondían a una RAM, se generó la notificación para COFPERIS. Por último, se realizó la contabilización de la frecuencia con que aparecen las diferentes RAM's previamente identificadas y corroboradas en 50 pacientes de sexo femenino con cáncer de mama HER2 + que se encontraban en tratamiento con trastuzumab.

8. Resultados

En la tabla 3 y gráfica 1 se observan los resultados de la incidencia de cada reacción adversa por trastuzumab en donde la RAM con mayor incidencia fue la neuropatía y con menor incidencia fueron edema, trombocitopenia y pérdida de apetito.

Tabla 3. Resultados de la incidencia de las RAM's por trastuzumab

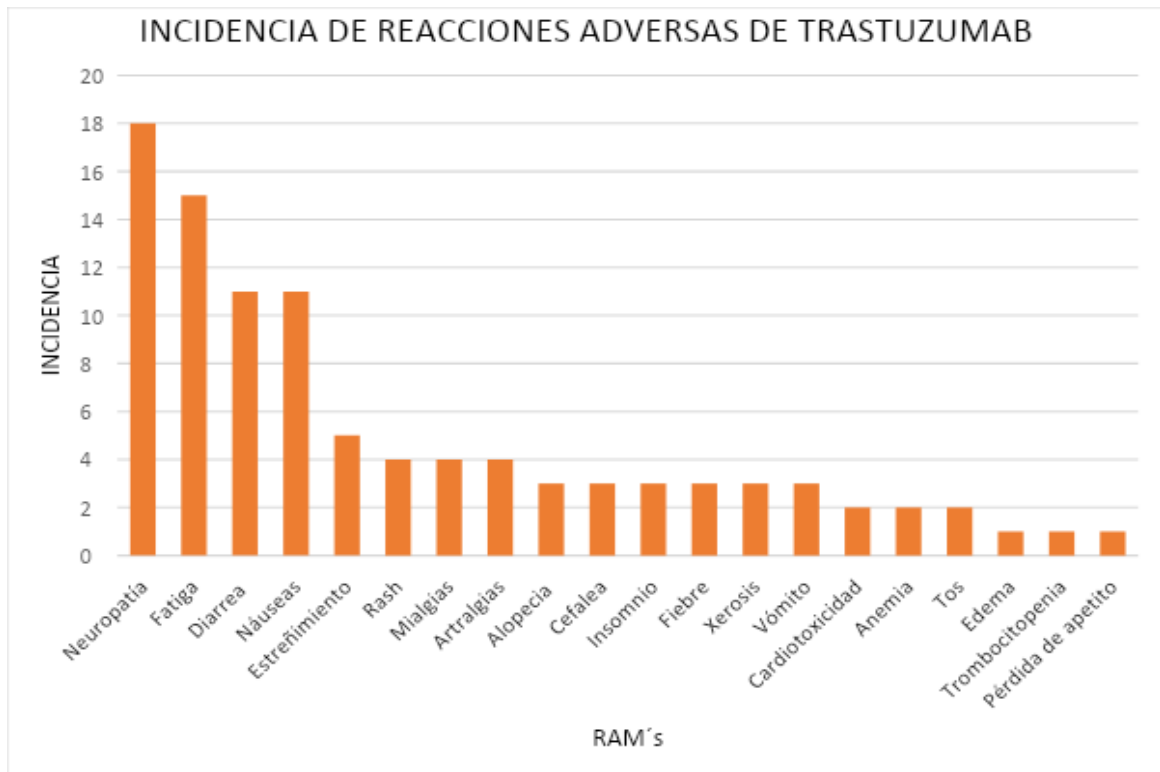
RAM	Incidencia	Relación de causalidad
Neuropatía	18	Probable
Fatiga	15	Probable
Diarrea	11	Probable
Náuseas	11	Probable
Estreñimiento	5	Probable
Rash	4	Probable
Mialgias	4	Probable
Artralgias	4	Probable

Alopecia	3	Probable
Cefalea	3	Probable
Insomnio	3	Probable
Fiebre	3	Probable
Xerosis	3	Probable
Vómito	3	Probable
Cardiotoxicidad	2	Probable
Anemia	2	Probable
Tos	2	Probable
Edema	1	Probable
Trombocitopenia	1	Probable
Pérdida de apetito	1	Probable

Debido a que se evaluó la relación causal de las RAM's mediante el algoritmo de naranjo en la tabla 2 se puede notar que se encontraron en la categoría de probable, es decir que la puntuación obtenida de cada una de las RAM's estuvo entre los 5 y 8 puntos como indican en la tabla 2.

En la gráfica 1 la barra más alta nos indica que la reacción adversa con mayor incidencia fue la neuropatía una enfermedad para la cual siempre les indicaban tratamiento para controlar los síntomas, también se puede examinar que a partir del estreñimiento hasta la falta de apetito el margen en que se presentan las reacciones es muy similar entre ellas.

Gráfica 1. Incidencia de RAM's por trastuzumab



9. Discusión

Todas las reacciones adversas que se identificaron y reportaron en el presente estudio ya se encontraban documentadas en la literatura, de las 20 RAM's, 18 son muy frecuentes y 2 son frecuentes de acuerdo a la ficha técnica de Herceptin, INN-trastuzumab de la Agencia Europea de Medicamentos en donde se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.²⁵

Es evidente que los datos generados en los estudios clínicos no son suficientes para identificar los eventos adversos asociados a medicamentos que son lanzados al mercado, y que la generación de datos «del mundo real» depende del trabajo en equipo de las autoridades sanitarias, los pacientes y los equipos de salud, tanto institucionales como privados, a fin de evolucionar al objetivo deseado: mejores medicamentos para el tratamiento del cáncer, tanto en lo que se refiere a su eficacia como a su perfil de seguridad.

Para comprender la magnitud de las dificultades para generar datos confiables, se ha demostrado que para encontrar la incidencia de un evento en 10,000 personas se necesitaría una muestra de cuando menos 30,000 personas. Esto hace que incluso en los estudios mejor diseñados la información de seguridad resulte insuficiente.

Por lo tanto, la FV permite que empresas farmacéuticas (tanto las de productos innovadores como las de genéricos) lleven a cabo una vigilancia de sus productos una vez comercializados a través de una monitorización sistemática

que proporciona las vías pertinentes que permiten evaluar adecuadamente sus productos en beneficio de los pacientes.²⁷

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas por parte del profesional sanitario ha demostrado ser el método más eficiente para la identificación de riesgos previamente no conocidos de los medicamentos.²⁶ es por eso que el centro institucional de farmacovigilancia del INCan juega un papel muy importante en la detección y la promoción de notificación de reacciones adversas, con el fin de seguir garantizando la seguridad de los medicamentos.

10. Conclusión

Debido a que los medicamentos de inmunoterapia como el trastuzumab actúa sobre dianas específicas, pocos estudios se preocupan por evaluar los posibles eventos adversos causados por estos agentes es por eso que se espera que haya una necesidad de combinar esfuerzos entre oncólogos, cardiólogos, enfermeras y farmacéuticos clínicos con el fin de seguir monitoreando la seguridad de dichos medicamentos.

También una tarea que se está llevando a cabo en la farmacovigilancia es el rápido reconocimiento de reacciones adversas no conocidas o no reportadas y de aquellas que ya se encuentran reportadas en medicamentos nuevos.

11. Bibliografía

1. Jaime G. de la Garza Salazar, Paula Juárez Sánchez. (2014). Cáncer. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León. Disponible en: http://eprints.uanl.mx/3465/1/EI_Cancer.pdf
2. Beltrán Ortega Arturo, Cáncer de mama-México. Disponible en : http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300.
4. Secretaría de Salud. (08 de septiembre de 2015). Estadísticas de Cáncer de Mama y Cáncer Cérvico Uterino, de Gobierno de México Sitio web: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>
5. Velásquez, C., Gonzales, M., Berrouet, M., & Jaramillo, N. (2016). Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia, desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Revista Colombiana de Cardiología, 23(2), 104-111. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
6. Dean L. (2015). Trastuzumab (Herceptin) Therapy and ERBB2 (HER-2) Genotype.
7. ¿Cuáles son los efectos secundarios de la inmunoterapia? Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/133756/2490209/file/ES-ESMO-Gu%C3%ADa-para-Pacientes-los-Efectos-Secundarios-Relacionados-con-la-Inmunoterapia-y-su-Manejo.pdf>
8. Pal S, Doodoo A, Mantel A, et al. Pharmacovigilance and safety of medicines. In: WHO et al., editors. The world medicines situation 2011. Geneva: WHO; 2011.
9. NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, Diario oficial de la federación 19 de julio del 2017.
10. González, V., (2015). Seguridad postcomercialización de los anticuerpos monoclonales antineoplásicos. (Tesis de doctorado, Universidad de Oviedo, España).
11. Chung, C. (2008). Managing Premedications and the risk for reactions to infusional Monoclonal Antibody A (14; 40%) B; (21; 60%) Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación de Proyecto de grado Página 83 Therapy. The Oncologist 13(6), 725-732.
12. Romero Pérez T, Abreu Ruíz G, Bermejo Bencomo W, Monzón Fernández AN. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. La Habana: MINSAP; 2012.
13. Monoclonal antibody-directed cytotoxic therapy provides hope for the future. Drug & Ther Perspect 2000; 9 (2): 91-90. <http://www.medscape.com/adis/DTP/2000/v16.n02/dtp1602/dtp1602.02-01.html>.
14. Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. Science 2000; 287: 1969-73.
15. Treish I, Schwartz R, Lindley C. Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57: 2063-76.

16. Press MF, Pike MC, Hung G, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in carcinomas of the salivary gland: correlation with poor prognosis. *Cancer Res* 1994; 54: 5675-82.
17. Chabner BA, Chabner Thompson E, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital Cancer Center, New York Group for Plastic Surgery. Principios del tratamiento oncológico. 11 ed. El Manual Merck. Barcelona: Elsevier; 2007.
18. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, 2013 [citado 16 Abr 2016].
19. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2000.
20. Gómez LM, Téllez AM, López M. Importancia de establecer un programa de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. 2005; 36 (2): 41-8.
21. Biriell C, Edwards R. Reasons for reporting adverse drug reactions. Some thoughts based on an international review. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000, 6: 21-6
22. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or Casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 1997; *Drug Safety* 17 (6); 374-389
23. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 1994; *Drug Safety* 10 (2); 93-102.
24. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Madrid, 2009.
25. Ficha técnica trastuzumab, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf
26. Madurga Sanz M. Farmacovigilancia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2004.
27. Athié Rubio José Aurelio Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente, Vol. 14. Núm. 2. páginas 71-74 (Marzo - Abril 2015)

Vo.Bo. de los asesores

M en C Francisco Marañón No. Eco. 18198

Asesor interno

Dra. Mireya López Gamboa Ced. Prof.7243226

Asesor externo



UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
Carrera: Química Farmacéutica Bióloga

Proyecto de Servicio Social

Incidencia de reacciones adversas de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

Alumna: Paola Jacqueline Avilez Chávez

Matrícula: 2152028238

Dirección particular: Calle reloj núm. 320 col. Modelo, municipio de Nezahualcoyotl, Estado de México

E mail: paolaavilez0@gmail.com

Núm. Celular: 5532960527

Lugar realización: Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

Asesor interno: M en C Francisco López Naranjo No. Eco. 18198

Asesor externo: Dra. Mireya López Gamboa Ced. Prof.7243226

Fecha de inicio: 05 de agosto de 2019

Fecha término: 05 de febrero de 2020

CDMX Octubre 2020

Resumen

En los últimos 20 años se ha producido un gran avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares y de la fisiopatología del cáncer, habiéndose descrito múltiples estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerígenos, con el objetivo de conseguir mayor actividad antitumoral y menor toxicidad (menores reacciones adversas) que la de los fármacos que se usan actualmente. En este contexto cabe destacar el desarrollo de los anticuerpos monoclonales (AcMs), entre los cuales se encuentra el trastuzumab. Debido a las consecuencias de salud y el impacto económico que acarrearán las reacciones adversas a medicamentos el presente trabajo se basa en detectar y evaluar las RAM's del trastuzumab. Todas las reacciones adversas que se identificaron y reportaron en este estudio ya se encontraban documentadas en la literatura, de las 20 RAM's, 18 son muy frecuentes y 2 son frecuentes de acuerdo a la ficha técnica. Se espera que haya una necesidad de combinar esfuerzos entre oncólogos, cardiólogos, enfermeras y farmacéuticos clínicos con el fin de seguir monitoreando la seguridad de medicamentos que actúen sobre una diana en específico.

El cáncer es una enfermedad que se origina a partir de un grupo de células epiteliales o mesenquimatosas "anormales" que han escapado a los controles de replicación y diferenciación; se multiplican de manera autónoma, sin control y de manera irregular. Invaden localmente y a distancia otros órganos y tejidos, dando lugar a una malformación, que con el paso del tiempo se transforma en un tumor.

1

En la actualidad, el cáncer representa una epidemia que puede ser considerada como un problema de salud pública, debido a esto, el desarrollo farmacológico ha tomado auge para mejorar las tasas de supervivencia y remisión⁵. Dentro de estos desarrollos se encuentra el trastuzumab un medicamento de terapia dirigida que se caracteriza por ser un anticuerpo monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante que se une selectivamente con alta afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER-2. Utilizado en el tratamiento del cáncer de seno y cáncer gástrico, fue aprobado por la FDA norteamericana en septiembre de 1998.⁶

Los medicamentos de terapia dirigida actúan de forma específica contra "dianas" moleculares en células cancerosas, identificadas gracias a muestras de sangre y tejidos. En general, se espera que estos medicamentos provoquen menos reacciones adversas en las células normales que la quimioterapia, pero las reacciones adversas de los medicamentos de terapia dirigida también podrían ser sustanciales.⁷

Una reacción adversa a los medicamentos (RAM) es cualquier respuesta a un medicamento la cual la relación causal con éste es, al menos, razonablemente atribuible, dicha reacción se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función, para

procesar adecuadamente una RAM es necesario contar con un área llamada farmacovigilancia (FV).⁹

La FV se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos y vacunas en seres humanos.⁹

Objetivo general

- Identificar reacciones adversas ocasionadas por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

Objetivos específicos

- Recolectar reportes de reacciones adversas de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Evaluar la causalidad de las reacciones adversas de trastuzumab con el algoritmo de naranjo.
- Identificar cuáles son las principales reacciones adversas de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología.

Metodología

Se efectuó evaluación de la incidencia de RAM's en el INCAN en donde a través del sistema de farmacovigilancia establecido en el incán se evaluaron reacciones de pacientes que refirieron SRAMs, así mismo a través de la asistencia a las consultas médicas se permitió detectar sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAM's) por trastuzumab en el área de cáncer de mama en un lapso de 6 meses. Una vez que obtenidas las SRAM's se recolectó la información necesaria del expediente electrónico de los pacientes para tener bases concretas y así poder evaluar la causalidad de las SRAM's contestando las preguntas correspondientes del algoritmo de naranjo. Cuando los casos identificados correspondían a una RAM, se generó la notificación para COOPERIS. Por último, se realizó la contabilización de la frecuencia con que aparecen las diferentes RAM's previamente identificadas y corroboradas en 50 pacientes de sexo femenino con cáncer de mama HER2 + que se encontraban en tratamiento con trastuzumab.

Resultados

En la tabla 3 y gráfica 1 se observan los resultados de la incidencia de cada reacción adversa por trastuzumab en donde la RAM con mayor incidencia fue la

neuropatía y con menor incidencia fueron edema, trombocitopenia y pérdida de apetito.

Tabla 3. Resultados de la incidencia de las RAM's por trastuzumab

RAM	Incidencia	Relación de causalidad
Neuropatía	18	Probable
Fatiga	15	Probable
Diarrea	11	Probable
Náuseas	11	Probable
Estreñimiento	5	Probable
Rash	4	Probable
Mialgias	4	Probable
Artralgias	4	Probable
Alopecia	3	Probable
Cefalea	3	Probable
Insomnio	3	Probable
Fiebre	3	Probable
Xerosis	3	Probable
Vómito	3	Probable
Cardiotoxicidad	2	Probable
Anemia	2	Probable
Tos	2	Probable
Edema	1	Probable
Trombocitopenia	1	Probable
Pérdida de apetito	1	Probable

Debido a que se evaluó la relación causal de las RAM's mediante el algoritmo de naranja en la tabla 2 se puede notar que se encontraron en la categoría de probable, es decir que la puntuación obtenida de cada una de las RAM's estuvo entre los 5 y 8 puntos como indican en la tabla 2.

Conclusiones

Se espera que haya una necesidad de combinar esfuerzos entre oncólogos, cardiólogos, enfermeras y farmacéuticos clínicos con el fin de seguir monitoreando la seguridad de medicamentos de terapia dirigida como lo son los anticuerpos monoclonales.

También es importante que se siga fomentando el reporte de reacciones adversas no conocidas o no reportadas y de aquellas que ya se encuentran reportadas en medicamentos nuevos.

Bibliografía

1. Jaime G. de la Garza Salazar, Paula Juárez Sánchez. (2014). Cáncer. Nuevo León: Universidad Autónoma de Nuevo León. Disponible en: http://eprints.uanl.mx/3465/1/EI_Cancer.pdf
6. Dean L. (2015). Trastuzumab (Herceptin) Therapy and ERBB2 (HER-2) Genotype.
8. Pal S, Dadoo A, Mantel A, et al. Pharmacovigilance and safety of medicines. In: WHO et al., editors. The world medicines situation 2011. Geneva: WHO; 2011.
9. NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, Diario oficial de la federación 19 de julio del 2017.

Vo. Bo. de los asesores

M en C Francisco Naranjo No. Eco. 18198

Asesor interno

Dra. Mireya López Gamboa Ced. Prof.7243226

Asesor externo