



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 : Gabriela López Hernández	
Matrícula : 2152029324	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Eugenia int. 5 ext. 267, col. Narvarte, Del. Benito Juarez	
Teléfono : 5579424136	Celular : 5579424136
Correo Electrónico : gab07lopez@gmail.com	CURP : LOHG960712MPLPRB07

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :	Seguimiento de Reacciones Adversas a los medicamentos en pacientes que acuden a consulta externa de oncología.						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER)						
Dependencia :	Publica						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Tlalpan			Localidad :	Belisario Domínguez Secc 16		
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	1	11	2019		30	4	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector:	3.- Público	Tipo:	1.- Externo
Orientación:	10.- Otros		

FIRMAS


M. en C. Francisco Lopez Naranjo 18198

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico


Gabriela López Hernández

Alumno
Nombre, firma


Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal 6076

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico


M. en C. Alma E Ibarra Cázares 32807

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

226

Ciudad de México, 30 de abril de 2020.

ASUNTO: Terminación de Servicio Social

MTRO. JESÚS OBDULIO LÓPEZ MURILLO
Coordinador Divisional de Servicio Social
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco
PRESENTE


Por medio de la presente informamos a usted que la alumna: **LÓPEZ HERNÁNDEZ GABRIELA**, con número de **matrícula 2152029324**, quien cursa la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica, concluyó satisfactoriamente **su servicio social** en el Centro Institucional de Farmacovigilancia de este Instituto, cubriendo un total de 480 horas, en el período comprendido del 01 de noviembre de 2019 al 30 de abril de 2020, de lunes a jueves 09:00 a 17:00 horas.

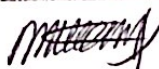
Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
Director de Enseñanza




DRA. MARÍA DE LA LUZ CHAN CHAN
Jefa del Departamento de Formación
de Pregrado


DRA. MIRIAM DEL CARMEN CARRASCO PORTUGAL
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia
Investigador en Ciencias Médicas D





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Junio 04 de 2021.

DG/CIFV/03/2021.

CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora Divisional del Servicio Social
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco
P r e s e n t e

Estimada CDE. Enzaldo

Por medio de la presente se hace constar que la alumna **Gabriela López Hernández**, matrícula 2152029324, ha concluido satisfactoriamente su servicio social en el Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y en el Laboratorio N-109 de la UDIS, UAM-X, cubriendo un total de 480 h en el periodo del primero de noviembre de 2019 al 30 de abril de 2020.

Sin más por el momento aprovecho para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal
Responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia
Unidad de Investigación en Farmacología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas
Teléfonos: 5554871728, 5554871700 Ext. 5604 y 5600.



CDMX a 1 de Junio del 2021

CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz

Coordinadora divisional del servicio social.

Presente

Por medio de la presente se hace constar que la alumna Gabriela Lopez Hernandez, matricula 2152029324, ha concluido satisfactoriamente su servicio social en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y el en Laboratorio N-109 de la UDIS, UAM- X, cubriendo un total de 480 horas del 1 de Noviembre del 2019 al 30 de abril del 2020.

Sin otro Particular reciba un afectuoso saludo.

Atentamente



M en C Francisco Lopez Naranjo

Asesor interno (UAM-X).

CDMX a 1 de Junio del 2021

CDE. Patricia Enzaldo de la Cruz

Coordinadora divisional del servicio social.

Presente

Por medio de la presente le informo que he concluido satisfactoriamente mi servicio social en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y el en Laboratorio N-109 de la UDIS, UAM- X. El nombre del proyecto fue "seguimiento de RAM`S en pacientes que acuden a consulta externa de oncología", Dicho servicio se cubrió en un total de 480 horas del 1 de Noviembre del 2019 al 30 de abril del 2020.

Agradecimiento ante mano la atención a la presente, le envió un cordial saludo.

Atentamente



Gabriela López Hernández

Matricula: 2152029324



UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LIC. QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

Alumna: Gabriela López Hernández

Matricula: 2152029324

Protocolo de servicio social

**“Seguimiento de Reacciones Adversas a los medicamentos en
pacientes que acuden a consulta externa de oncología”**

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

Etapa: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Lugar de realización: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) y Lab. N-109 de UDIS en la UAM- Xochimilco

Asesor interno: M en C Francisco López Naranjo

Asesor externo: Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

Fecha de inicio: 01 de noviembre de 2019

Fecha de término: 30 de Abril de 2020

CDMX Junio 2021

ÍNDICE

Introducción.....	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	4
Planteamiento del problema.....	4
Marco teórico	4
Metodología.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	16
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	18

INTRODUCCIÓN

Cada año mueren cerca de ocho mil mexicanos por cáncer de pulmón, el 85% de los casos de esta enfermedad están relacionados directamente con el consumo de tabaco (producto nocivo para la salud autorizado y comercializado legalmente) según lo reportado por la secretaría de salud (2018). Fisiopatológicamente el cáncer de pulmón es la división incontrolada de células pulmonares anormales en uno o ambos pulmones que conduce a su expansión maligna y metástasis a través de vasos sanguíneos y linfáticos (Sarode et al., 2019); esta enfermedad se deriva de las células epiteliales respiratorias. Histológicamente, es un grupo heterogéneo de tumores, entre los cuales hay dos categorías principales: de células no pequeñas (85%) y de células pequeñas (15%). En el primero, las características histogenéticas e inmunohistoquímicas se usan para distinguir 3 tipos: adenocarcinoma (40%), carcinoma de células escamosas (30%) y carcinoma de células grandes (10%) (Kaznowska et al., 2018); esto se manifiesta con dificultad para respirar, ronquera, tos y sangre en el esputo (Sarode et al., 2019). El tratamiento recomendado para esta enfermedad es la quimioterapia (QT), la cual es un método de tratamiento del cáncer que afecta no solo a las células cancerosas sino también a células normales y pueden producirse diversos efectos secundarios, como son: síntomas físicos, estreñimiento, diarrea, dolor, fatiga, supresión de la médula ósea, menopausia repentina, disminución de la función sexual, deterioro cognitivo, osteoporosis y síntomas psicosociales como depresión y ansiedad, entre otros (Jung et al., 2019); a estos eventos se les denomina como sospechas de reacciones adversas a medicamentos (SRAMs) y al ser detectados por un profesional de la salud se les da un seguimiento con el fin de reducir el daño en la salud del paciente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las (SRAMs) como cualquier efecto nocivo, no intencionado y no deseado de un medicamento que se produce a las dosis utilizadas para prevención, diagnóstico y tratamiento, las cuales pueden o no estar relacionadas con el medicamento sospechoso. Las Reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se relacionan con las dosis posológicamente administradas, que reflejan la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica interindividual y se considera cierta causalidad con el medicamento sospechoso. Los riesgos de que tales reacciones ocurran con un medicamento en particular depende de diferentes factores como son: la diferencia entre la dosis terapéutica efectiva y la dosis tóxica, a menudo descrita como el índice terapéutico o cierto factor de seguridad (Kant et al., 2019), así como diversos factores como: la genética del paciente, características antropométricas, la susceptibilidad al medicamento, por mencionar algunos.

La Farmacovigilancia (FV), es el área encargada del estudio y seguimiento de las RAMs y es considerada como la ciencia enfocada a realizar las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con el uso de los medicamentos; se basa esencialmente en el estudio cualitativo y cuantitativo de los informes espontáneos de reacciones adversas a medicamentos, seguido de una evaluación de juicio clínico con respecto a su impacto en el perfil general de seguridad del medicamento (Lezotre, 2014).

Por tal motivo el presente estudio tiene el objetivo realizar el seguimiento de RAM en pacientes que acuden a la consulta externa de oncología en el INER.

OBJETIVO GENERAL: Detectar y efectuar el seguimiento de reacciones adversas medicamentosas (RAMs) en pacientes que acuden a la consulta externa de oncología en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar encuestas a pacientes en tratamiento para cáncer de pulmón que acuden a la consulta externa con el fin de detectar las RAMs.
- Identificar las RAMs que presentan estos pacientes y realizar los reportes.
- Identificar la frecuencia en que se presenta una RAM en este tipo de pacientes.
- Clasificar las RAMs detectadas en los pacientes de acuerdo a su gravedad, a su intensidad y a su causalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo de investigación, pretende recabar información clínica actualizada, sobre las RAMs que presentan los pacientes que acuden a la consulta externa de oncología del INER; para realizar el monitoreo de estos eventos, se utilizó una encuesta y adicionalmente se dio seguimiento a los pacientes con tratamiento para cáncer (quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia, radioterapia y terapia adyuvante); ya que es bien conocido que los medicamentos oncológicos son considerados citotóxicos destruyen tanto las células cancerígenas como las células sanas, sin embargo la tolerancia para estos tratamientos varía entre cada paciente y el estadio de la enfermedad, en ese sentido se administran ciertos medicamentos para reducir estas molestias; de acuerdo al análisis de beneficio vs el riesgo de uso de estos medicamentos, resulta complicada la suspensión del tratamiento ya que éste ayuda a disminuir la actividad tumoral a pesar de causar RAM; por lo que el presente proyecto tiene como objetivo el seguimiento de las RAM en pacientes del INER con tratamiento oncológico.

MARCO TEÓRICO

El **cáncer de pulmón** (imagen 1), surge en los tejidos del pulmón, generalmente en las células que recubren los conductos de aire (bronquios, bronquiolos, alveólos), siendo el tabaquismo (fumar cigarros, puro, pipa, vapeo, etc.) uno de los principales factores de riesgo; sin embargo, se considera multifactorial por lo que existen otros factores como son los genéticos (antecedentes familiares), hormonales, la exposición a metales pesados y al humo de leña, exposición al radón por descomposición del uranio, asbesto, entre otros, que contribuyen a la aparición de este cáncer. Los dos tipos principales de cáncer de pulmón son: los de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los síntomas más comunes son tos, dificultad para respirar y dolor en el pecho (Kasielska et al., 2020). Estos se dividen en otros

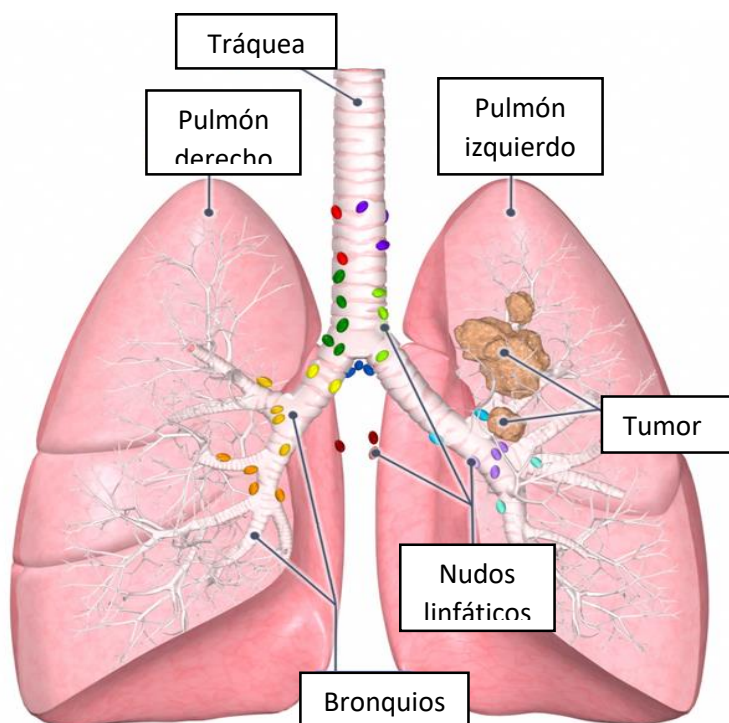


Imagen 1. Sistema Respiratorio vs. Cáncer pulmonar.

The society of thoracic surgeons. (5 de Octubre de 2018). *Cáncer de pulmón*. Obtenido de La Guía del Paciente para Corazón, los Pulmones y la cirugía esofágica web site: <https://ctsurgerypatients.org>

cuatro tipos de cáncer de pulmón que son: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, que como grupo se conocen como carcinomas de células no pequeñas, así como el carcinoma de células pequeñas. El carcinoma de células escamosas se define por la identificación de queratinización o puentes intercelulares. El adenocarcinoma se caracteriza por la formación de moco, que puede ser discreto o intracelular, o por distintos patrones de crecimiento, como el crecimiento glandular/acinar, la diferenciación papilar, o una capa de papel tapiz de una sola capa a lo largo del tabique alveolar y los bronquiolos; este último es característico del carcinoma bronquiolo alveolar. Durante el desarrollo del cáncer de pulmón de células no pequeñas, ocurren diferentes eventos moleculares que incluyen la pérdida de heterocigocidad, cambios epigenéticos, mutaciones en p53, KRAS y en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la amplificación del cMET (proteínas relacionadas con la carcinogénesis, progresión del tumor y mutación) y la inestabilidad de microsatélites, solo por mencionar algunos. Es importante destacar, que las mutaciones presentes en el EGFR son prevalentes en adenocarcinomas de no fumadores, mientras que en adenocarcinomas de fumadores lo son las mutaciones en KRAS. Estas diferencias son potencialmente importantes, para asignar el tratamiento adecuado al paciente basado en agentes biológicos (Campos-Parra et al., 2012).

El carcinoma de células pequeñas es un tumor con una alta actividad proliferativa y células tumorales pequeñas, que no pueden ser más grandes que tres linfocitos; y por otro lado, se ha identificado la diferenciación neuroendocrina (Petersen, 2011). Este carcinoma está asociado con la exposición al tabaco. esto combinado con la frecuente mutación *TP53* Imagen 1. Esquema pulmonar vs cáncer de pulmón. ente compleja a nivel molecular con una gran cantidad de mutaciones presentes en cada tumor (Averett et al., 2014).

Tratamiento para el cáncer de pulmón

A las personas que padecen cáncer de pulmón, dependiendo el tipo de cáncer se les asigna un tratamiento adecuado; ya sea que el cáncer esté asociado a la mutación de un gen específico o al tabaquismo prolongado.

Las principales terapias utilizadas son las siguientes:

1. Quimioterapia (QT): Es un tratamiento utilizado para eliminar las células cancerosas. Implica tomar uno o más medicamentos que interfieren con el ADN de las células de crecimiento rápido. Estos medicamentos se subdividen en clases específicas, como agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas e inhibidores de la topoisomerasa (Nature, 2020).
2. Inmunoterapia (IT): Es una estrategia terapéutica basada en la idea de que es posible estimular o favorecer el sistema inmunitario de un paciente para que ataque a las células tumorales (Winter & Higgins, 2018).
3. Terapia dirigida (TD): Son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación del cáncer al interferir en moléculas específicas (blancos moleculares) que participan en el crecimiento, el avance y la diseminación del cáncer (Cancer.gov, 2020).
4. Terapia Adyuvante (TA): Es el tratamiento que se administra después del tratamiento principal o después de la cirugía para reducir la probabilidad de

recurrencia del cáncer al destruir cualquier resto de células cancerosas (ASCO, 2018). Puede ayudar a disminuir el riesgo de recurrencia, aunque siempre hay algo de riesgo de que el cáncer reaparezca. Por lo tanto la quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida y la radioterapia se consideran como terapia adyuvante.

5. Radioterapia (RT): utiliza radiación de alta energía para destruir las células tumorales al dañar su ADN y evitar que se dividan correctamente. La razón fundamental para el fraccionamiento, o dividir la dosis total de radiación a lo largo del tiempo, es permitir reparar el daño de los tejidos normales y aun así destruir las células cancerosas (Samant & Chuen Chiang, 2005).

En la siguiente tabla se enlistan algunos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de cáncer de pulmón y las RAMs comunes que se presentan.

MEDICAMENTOS	RAMs
Paclitaxel (Pac)	Trastornos del Aparato Digestivo: <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas y Vómitos • Diarrea • Estreñimiento • Mucositis: bucal y Sequedad bucal
Pemetrexed (Pm)	
Carboplatino (Cp)	
Docetaxel (Doc)	Alteraciones en los valores de análisis de sangre: <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Baja de defensas • Hemorragias
Doxorrubicina Liposomal (Dox)	
Gemcitabina (Gem)	Toxicidad neurológica: <ul style="list-style-type: none"> • Entumecimiento y hormigueo en manos y pies. • Disminución de sensibilidad en las puntas de los dedos. • Pitidos o ruidos extraños en el oído, disminución de la audición. • Alteración en el sabor de los alimentos.
Cisplatino (Cis)	
Etoposido (Eto)	
Vinorelbina (Vin)	Toxicidad Cutánea: <ul style="list-style-type: none"> • Alopecia (caída del cabello) • Cambios cutáneos (resequedad de piel) • Síndrome de mano pie (comienza con hormigueo y aumento de la sensibilidad en manos y en pies) • Erupciones cutáneas tipo acné
Epirubicina (Ep)	
Irinotecan (In)	
Atezolizumab (Ab)	Reacción de hipersensibilidad: <ul style="list-style-type: none"> • Nerviosismo • Picor generalizado • Coloración rojiza tipo manchas • Escalofríos • Calambres • Dolor abdominal • Dificultad respiratoria
Durvalumab (Db)	
Gefitinib (Gt)	
Afatinib (At)	
Brigatinib (Bt)	Cansancio
Orsimetinib (Ot)	

Tabla 1. Medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer y las RAMs que se pueden presentar.

Farmacovigilancia (FV), es la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva de posibles reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes (OMS 2002).

Mientras que la Comisión Europea (UE) en materia de salud, la considera como el proceso y la ciencia que monitorea la seguridad de los medicamentos para tomar medidas y así reducir los riesgos y aumentar los beneficios de estos.

Los sistemas internacionales de FV tienen como objetivo controlar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos, así como mejorar la seguridad de los pacientes y su calidad de vida (Fornasier et al., 2018).

En México, las actividades de Farmacovigilancia están establecidas en la NOM-220-SSA-1-2016 la cual define a la FV como el conjunto de actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, y en esta misma norma oficial se encuentran las siguientes definiciones.

Estudio de Farmacovigilancia (cuyo objetivo es la seguridad): a cualquier estudio clínico relacionado con un medicamento o vacuna autorizada que busca identificar, caracterizar o cuantificar un riesgo de seguridad, el cual posibilita confirmar el perfil de seguridad del medicamento o vacuna, proponer medidas efectivas y medir su efectividad para la minimización de riesgos.

Los criterios para determinar la gravedad de un caso sobre RAM, es definir si es grave o no grave.

Graves: Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, se considera lo siguiente:

- 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.
- Son considerados medicamento importantes.

No Graves: A las sospecha de reacción adversa a medicamentos (SRAM), reacción adversa al medicamento (RAM), evento adverso (EA) o evento supuestamente atribuible a la vacunación e inmunización (ESAVI) o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad mencionados anteriormente.

Los criterios para clasificar la severidad de un caso: SRAM, RAM, EA o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas, se consideran de acuerdo a la intensidad de la manifestación clínica como:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

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

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

El grado mínimo de calidad de la información de la notificación, será Grado 0 y se deberá dar seguimiento obligatorio a dicha notificación hasta completar los grados de calidad, tratándose de los medicamentos biológicos/biotecnológicos y vacunas, además deberá incluir número de lote y nombre de laboratorio fabricante.

Criterios para determinar el grado de información del reporte:

- **Grado 0:** incluye a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas; c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.
- **Grado 1:** Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
- **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.

Análisis de causalidad (AC)

De acuerdo a la guía de FV para el desarrollo de actividades de los Centros Institucionales de Farmacovigilancia y de las Unidades de Farmacovigilancia del sistema nacional de salud de la comisión federal de prevención del riesgo sanitario (COFEPRIS); el objetivo de la evaluación de la causalidad es determinar la relación causal entre la exposición al medicamento y las posibles sospechas de reacción adversa. Existen varios procedimientos para determinar una relación causal entre la exposición del medicamento y los efectos adversos, estos procedimientos se basan principalmente en los siguientes aspectos: la relación temporal entre la administración del medicamento y el acontecimiento, los signos, síntomas, el desenlace de la reacción después de la retirada del medicamento sospechoso o la reexposición, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos, el mecanismo, la probabilidad o exclusión de otras causas. Una herramienta utilizada para la evaluación de la relación causa-efecto es el algoritmo de Naranjo.

Algoritmo de Naranjo

De acuerdo a este algoritmo, las sospechas de reacciones adversas se clasifican en cuatro categorías, y esto de acuerdo al puntaje obtenido a la respuesta de un cuestionario (Tabla 2), por lo tanto puede ser:

- 1) **Definida:** Cuando al realizar el algoritmo se obtiene una puntuación de 9 o más puntos.
- 2) **Probable:** Cuando al realizar el algoritmo se obtiene una puntuación de 5 a 8 puntos.
- 3) **Posible:** Cuando al realizar el algoritmo se obtiene una puntuación de 1 a 4 puntos.
- 4) **Dudosa:** Cuando al realizar el algoritmo se obtiene una puntuación de 0 o inferior.

Actividades	Si	No	No sabe	Puntaje
1. ¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa después de la administración del medicamento?	2	-1	0	
3. ¿Mejora el paciente cuando se suspende el medicamento o bien se administra un antagonista específico?	1	0	0	
4. ¿Aparece de nuevo la reacción adversa cuando se readministra el medicamento?	2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (distintas a los medicamentos) que podrían haber causado la reacción?	-1	2	0	
6. ¿Aparece la reacción de nuevo al readministrar un placebo?	-1	1	0	
7. ¿Se detectó el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0	
8. ¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis, o menos severa cuando la dosis disminuyó?	1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	1	0	0	
10. ¿Se confirmó la reacción adversa por alguna evidencia objetiva?	1	0	0	
Puntuación				
Causalidad				
Intensidad de la manifestación				
Desenlace de la SRAM				
Sistema				

Definida puntuación > 9

Probable puntuación 5-8

Posible puntuación 1-4

Dudosa < 0

Tabla 2. Cuestionario para el puntaje aplicando el Algoritmo de Naranjo,

La Notificación de las reacciones adversas de los medicamentos se realiza por un profesional de la salud y las reacciones pueden ser esperadas o inesperadas; esperadas son las ya conocidas y que están documentadas e inesperadas, son las RAM que no han sido reportadas previamente y que no están registradas dentro de las RAM conocidas para ese medicamento.

La notificación se puede realizar durante la atención médica, en los estudios clínicos, en actividades de farmacovigilancia activa, en estudios de farmacovigilancia intensiva y en campañas de vacunación.

La notificación puede ser de un reporte espontáneo o durante la realización de la farmacovigilancia activa en donde se va en busca de las RAM que pudieran presentar los pacientes.

Sistema de reporte

Existen diferentes sistemas para notificar o realizar el reporte de las RAM. De acuerdo con la secretaría de salud (SS), Vigiflow es un sistema de gestión de notificaciones de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, el cual opera en línea y funciona como la base de datos oficial del Centro Nacional de Farmacovigilancia en México (CNFV), permitiendo la recepción, procesamiento y análisis de notificaciones, para así, facilitar la transferencia de información a la base de datos mundial de la OMS que es UMC (Uppsala Monitoring Centre) misma que promueve la seguridad de los pacientes explorando y comprendiendo los riesgos y beneficios de los medicamentos, con el objetivo final de ayudar a los pacientes a tener mejores tratamientos y a los médicos a tomar decisiones terapéuticas acertadas.

La FV en Oncología

La FV, considerada como la ciencia cuyas actividades están destinadas a controlar la seguridad de los medicamentos, es particularmente importante en oncología, debido a la toxicidad biológica intrínseca de los agentes antineoplásicos, las estrechas ventanas terapéuticas, las altas dosis utilizadas, el estado crítico de la mayoría de los pacientes y el rígido calendario de los regímenes de tratamiento (Baldo et al., 2018).

METODOLOGÍA

Este estudio se basó en la aplicación de encuestas a los pacientes con cáncer de pulmón que acudieron a la consulta externa de oncología en el INER, con mesotelioma pleural y epiteloide, adenocarcinoma, carcinoma escamoso, sarcoma de Kaposi pulmonar, liposarcoma retificante y carcinoma de células pequeñas, se incluyeron a los pacientes de ambos géneros y mayores de edad que aceptaron participar, con previa autorización del médico a cargo y que contestaron dicha encuesta. La finalidad de la encuesta fue recabar información de las RAM presentadas en los pacientes del INER durante su tratamiento de QT, TD, IT, RT y TA.

La información de la encuesta estaba relacionada con la enfermedad, alergias a medicamentos, el tipo de tratamiento oncológico asignado, funcionalidad del tratamiento, ciclos y periodicidad del tratamiento, líneas de tratamiento (cambios de tratamiento), RAM presentadas durante el tratamiento y recuperación de las mismas.

Los datos obtenidos sobre esta encuesta se subieron a una base de datos para registrar y cuantificar las RAM así como determinar su frecuencia, realizar el análisis de gravedad (Graves o No graves) y de intensidad (leves, moderadas o severas) y finalmente realizar el análisis de causalidad para establecer la relación entre la RAM presentada y la contribución del medicamento sospechoso en la aparición de dicha reacción.

Los medicamentos utilizados en los diferentes tratamientos fueron:

Quimioterapia: Carboplatino, Gemcitabina, Pemetrexed, Docetaxel, Doxorubicina Liposomal, Etoposido y Vinorelbina, solos o en combinaciones como: Gemcitabina/ Docetaxel, Carboplatino/ Pemetrexed, Carboplatino/ Paclitaxel, Carboplatino/ Epirubicina, Etoposido/ Carboplatino, Gemcitabina/ Carboplatino, Epirubicina/ Carboplatino, Pemetrexed/ Cisplatino y Paclitaxel/ Gemcitabina.

Terapia dirigida: Afatinib, Brigatinib, Gefitinib, Erlotinib y Osimertinib.

Inmunoterapia: Atezolizumab, Bevasizumab, Durvaluma e Irinotecan.

RESULTADOS

Se aplicaron 180 encuestas, de éstas hubo 10 pacientes que no presentaron RAMs y se eliminaron 12 encuestas por información insuficiente; por lo tanto, el total de encuestas incluidas en este estudio para el análisis de RAM fueron 158 (de las cuales se analizó la gravedad, severidad y causalidad).

A continuación se muestra la información de los 10 pacientes que no presentaron RAM.

- 3 mujeres y 7 hombres de edades entre 44 y 81 años cuyos diagnósticos y tratamientos se describen aquí.
- 4 Pacientes con adenocarcinomas que recibieron los siguientes tratamientos (Carboplatino/Pemetrexed, Durvalumab, Cisplatino/Manitol y Gefitinib).
- 3 Pacientes con mesotelioma (2 con Pemetrexed y 1 con Doxorubicina liposomal) y
- 3 Pacientes con carcinoma escamoso (uno con Paclitaxel Carboplatino y 2 con Docetaxel/Cisplatino, uno de ellos adicionalmente con Atezolizumab).

De los 158 Pacientes que presentaron RAMs 88 fueron mujeres y 70 hombres con edades de 19 a 89 años, el intervalo de edad con mayor número de RAM fue de 57 a 72 años, con un mayor predominio en los 67 años.

Con respecto a las diferentes terapias, 98 pacientes recibieron quimioterapia en 3 casos combinada con radioterapia y en un caso con inmunoterapia, 55 pacientes recibieron terapia dirigida en un caso combinada con radioterapia y otro caso con inmunoterapia, 5 pacientes recibieron inmunoterapia (adyuvancia) un caso combinado con terapia dirigida y otro con quimioterapia. 4 pacientes recibieron radioterapia en combinación con quimioterapia en 3 de los casos y en combinación con terapia dirigida 1 caso.

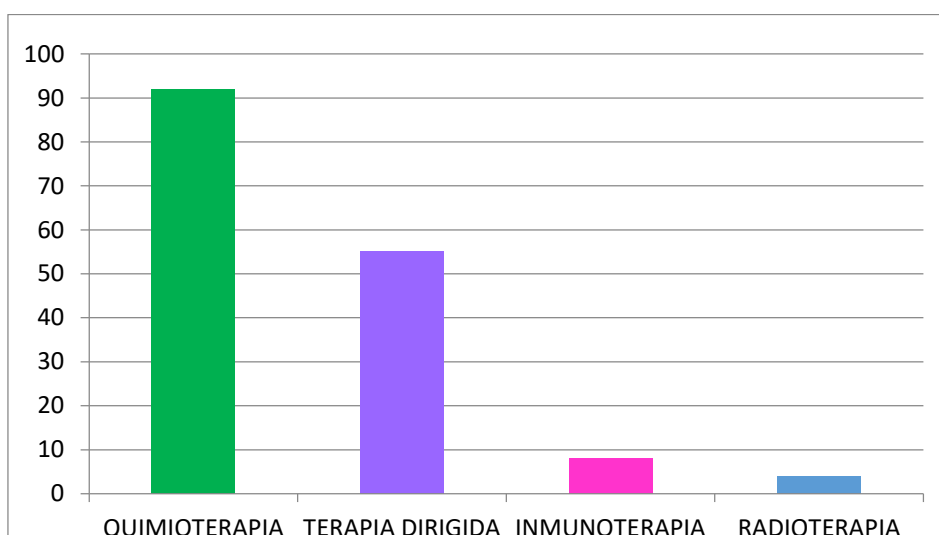
Los 158 pacientes presentaron un total de 877 RAM. En la tabla 3 se muestra esta información de manera desglosada y en la gráfica 1 se muestran los pacientes con RAMs en las diferentes terapias. Un mismo paciente pudo haber presentado más de una RAM, adicionalmente el mismo paciente pudo haber presentado la misma RAM en diferentes momentos (en los diferentes ciclos del tratamiento).

De las reacciones reportadas ninguna fue grave y el grado de información en todos los casos fue de 1, porque de acuerdo con la norma 220, todas cumplieron con la siguiente información: nombre y datos del paciente, SRAM o RAM relacionada con el uso del medicamento, medicamento sospechoso, datos del notificador, fecha del inicio de SRAM o RAM, fecha del inicio y término del tratamiento.

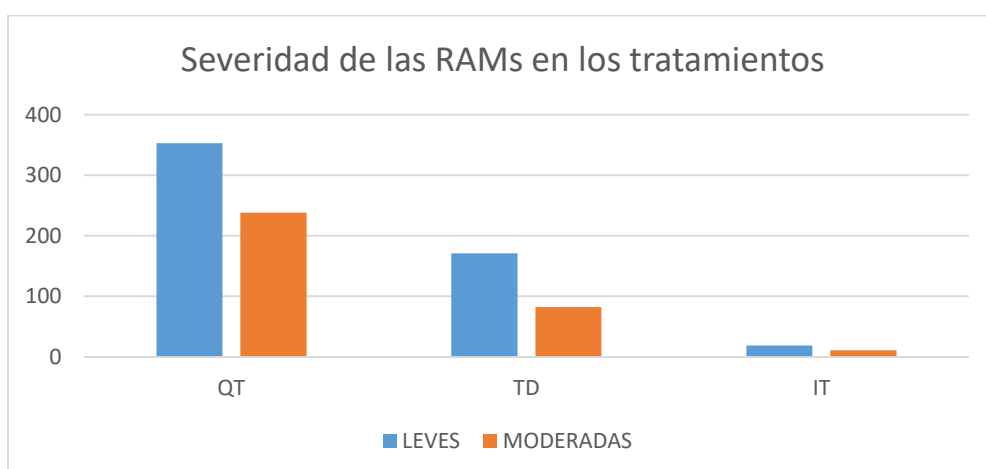
De acuerdo a la severidad de las RAMs solo hubo leves y moderadas, 543 fueron leves y 334 moderadas, en la gráfica 2 se muestra la cantidad de RAMs de acuerdo a su severidad (en este caso ninguna reacción fue severa); lo cual pudo haber sido porque los pacientes recibieron premedicación para contrarrestar las RAM y en la tabla 4 se muestran las 15 principales RAM de las 32 diferentes RAM presentadas con los diferentes tratamientos y su severidad. Al realizar el análisis de causalidad con el algoritmo de Naranjo, 14 reacciones fueron posibles, 812 probables y 51 definidas (gráfica 3).

TRATAMIENTOS	TA	TD	QT	Total	RT*
RAM	33	253	591	877	10

Tabla 3. RAM que presentaron los pacientes en los diferentes tratamientos. Terapia Adyuvante (TA), Terapia dirigida (TD) y Quimioterapia (QT). *Las RAMs de Radioterapia (RT) estuvieron en combinación con QT y TD.



Gráfica 1. Pacientes que presentaron RAM con los diferentes tratamientos: QT (92), TD (55), IT (8) y RT 4 (combinada con QT 3 y 1 con IT).

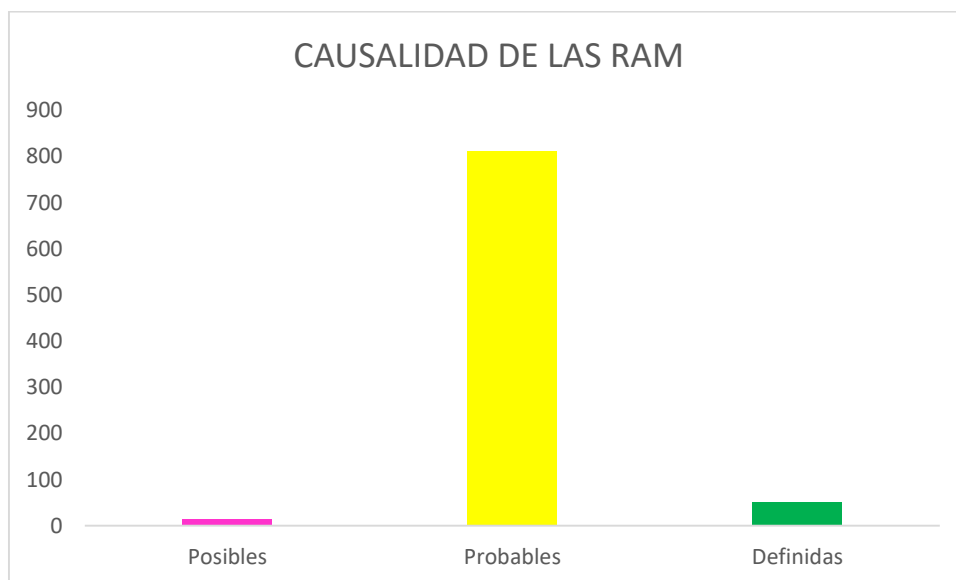


Gráfica 2. Severidad de las RAM en las diferentes terapias.

RAM	N	MODERADAS	LEVES
Astenia	139	60	79
Diarrea	108	41	67
Nausea	107	28	79
Rash	73	31	42
Estreñimiento	70	25	45
Anemia	59	40	19
Vómito	53	14	39
Neutropenia	44	12	32
Neuropatia	40	9	31
Leucocitopenia	35	10	25
Hiporexia	27	14	13
Trombocitopenia	22	8	14
Alopecia	18	10	8
Mucositis	16	6	10
Anorexia	13	4	9

Tabla 4. Principales 15 RAM presentadas con las diferentes terapias y la severidad de las reacciones.

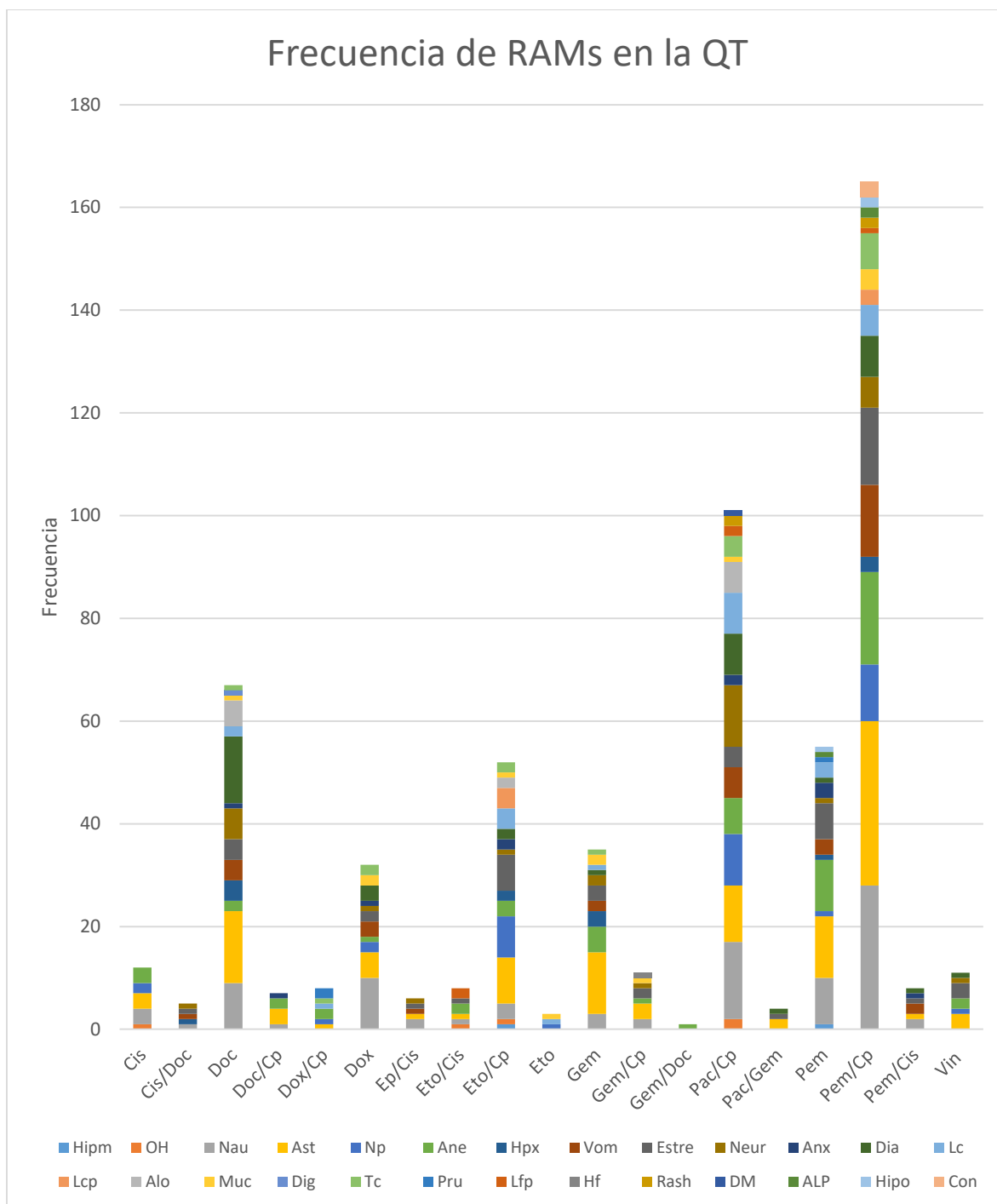
En la siguiente figura se muestra el análisis de causalidad realizado con el Algoritmo de Naranja



Gráfica 3. Causalidad de las RAM, se observa que la mayoría fueron Probables (812), seguidas por Definidas (51) y Posibles (14).

En las gráficas 4, 5 y 6 se exponen la frecuencia de las RAM en las diferentes terapias con sus respectivos tratamientos. En la gráfica 4, se expone el total de RAM por cada tratamiento y la abreviatura de cada RAM se muestra en el punto *1. Cada una de las barras de la gráfica está organizada por medicamento y dosificación con una secuencia similar como se observa en el punto *2. En la QT se presentaron 26 diferentes RAM y las de mayor frecuencia fueron astenia, nausea, anemia, estreñimiento, diarrea y

neutropenia. El tratamiento con mayor cantidad de RAM fue Pemetrexed con Carboplatino.

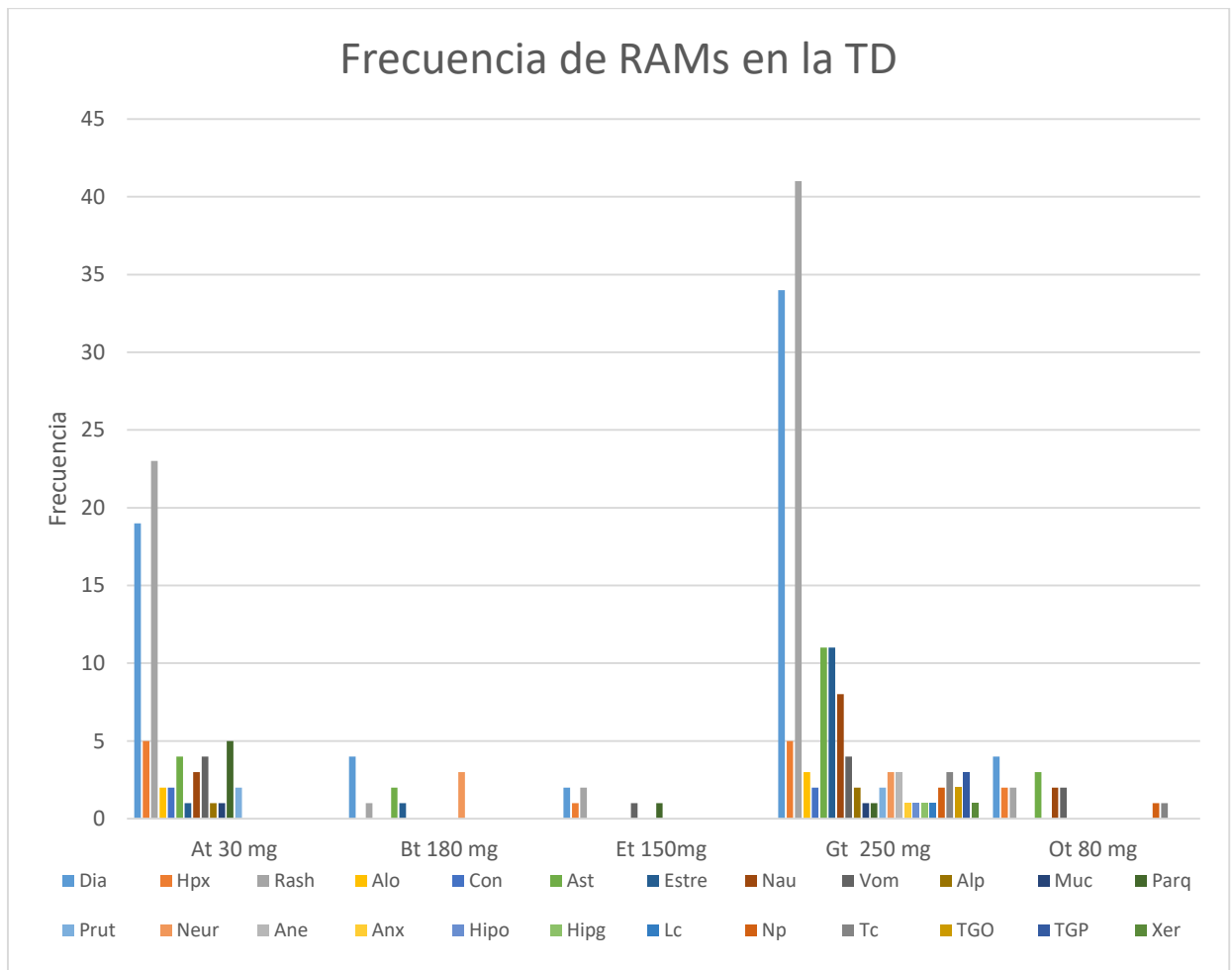


Gráfica 4. Frecuencia de RAM en la QT.

1*- RAM: Ast (astenia), Dia (diarrea), Estre (estreñimiento), Vom (vomito), Neur (neuropatía), Muc (mucositis), Con (conjuntivitis), Hipg (hipogeusia), Alo (alopecia), Hpx (hiporexia), Anx (anorexia), Dig (disguesia), Pru (prurito), Cu (Cambio ungueal), Hipm (Hiponatremia), Ane (anemia), Np (neutropenia), Tc (trombocitopenia), Lc (leucocitopenia), Lcp (leucopenia), Lfp (Linfopenia), OH (Otros eventos hematológicos como monocitos y Eritrocitos), Hf (hiperemia facial), DM (Debilidad muscular), Xer (Xerodermia), Parq (paroniquia), TGO y TGP (Transaminasas) y ALP (fosfatasa alcalina).

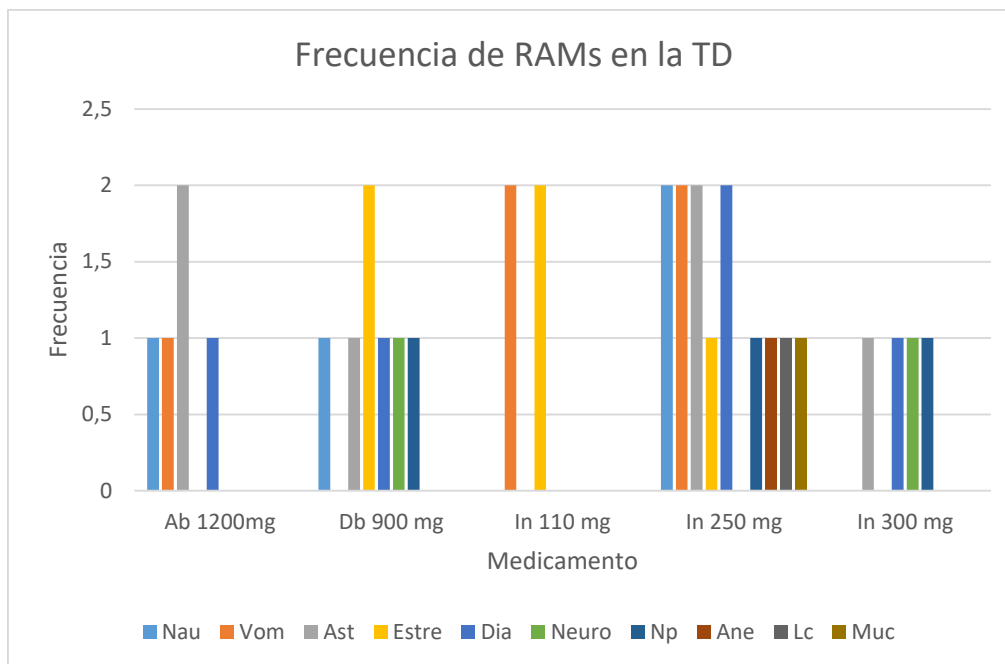
2*- **Cis:** 90-100-150 mg, **Cis/ Doc:** 100 mg/ 100 mg, **Doc:** 40-50-75-95-100-110-120 mg, **Doc/ Cp:** 80-120 mg/ 320-400 mg, **Dox/ Cp:** 50 mg/ 425-650 mg, **Dox:** 30-40-50 mg, **Ep/ Cis:** 10-50 mg/ 100-50 mg, **Eto/ Cis** 135 mg/ 25 mg, **Eto/ Cp:** 20-140-150-200mg/ 400-435-500-550-600mg, **Eto:** 160 mg, **Gem:** 350-1100-1200-1400-1600-1800 mg, **Gem/ Cp:** 400-1200-1300 mg/ 400-450-500 mg, **Gem/ Doc:** 1400 mg/ 100 mg, **Pac/ Cp:** 100-120-140-200-240-250-270-280-290-350 / 180-200-400-480-500-550-570-600-630-700 mg, **Pac/ Gem:** 240 mg/ 1000 mg, **Pem:** 600-630-650-700-750- 800-850-900 mg, **Pem/ Cp:** 600-650-700-800-850-900 mg/ 250-400-430-450-480-500-540-550-600-630-650-700-750-800-850 mg, **Pem/ Cis:** 680 mg/ 100 mg y **Vin:** 40-400 mg

Cp /Ep: Cp 400-550-600 mg/ Ep 120-140 mg, **Cp /Pt:** Cp 180- 650 mg/Pt 120-800 mg, **C:** C



Gráfica 5. Frecuencia de RAM en la terapia dirigida.

En la gráfica 5, se muestra la frecuencia de RAM en la TD, las RAM más frecuentes fueron rash, diarrea, astenia, hiporexia y náusea. El tratamiento con mayor frecuencia de RAM fue Gefitinib (Gt) 250 mg y posteriormente At (afatinib) 30 mg.



Gráfica 6. Frecuencia de RAM en la terapia adyuvante (TA).

En la gráfica 6, se muestra la frecuencia de RAM en la TA, donde las RAM con mayor frecuencia son astenia, diarrea, estreñimiento y vómito. El medicamento con mayor frecuencia de RAM fue Irinotecan 250 mg.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue detectar y efectuar el seguimiento de RAM en los pacientes con cáncer de pulmón de la consulta externa de oncología; siendo la principal terapia administrada la quimioterapia, seguida por la terapia dirigida y la terapia adyuvante, en algunos casos combinada con radioterapia. En todos los tratamientos se esperan resultados positivos principalmente, aunque con estas terapias que resultan ser más agresivas que el común de los tratamientos utilizados para otras enfermedades los resultados negativos también son relevantes y por lo tanto las RAM se presentan en la mayoría de los pacientes, pudiendo desarrollar respuestas condicionadas a su tratamiento como: ansiedad, náusea, vómito, entre otras, pero pueden ocurrir en diferente momento, durante o después de la sesión de acuerdo al tipo de terapia que reciben.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las encuestas realizadas a estos pacientes con excepción de 10 que no presentaron RAM; no se presentaron RAM graves ni severas, posiblemente porque los pacientes recibieron premedicación antes de recibir la terapia oncológica, esto con el fin de contrarrestar las RAM, sin embargo; en algunos casos las RAM fueron frecuentes ocasionando molestias a los pacientes. Se determinó la causalidad de las RAM con el algoritmo de naranjo y en su mayoría fueron "posibles", esto significa que es probable que las diferentes terapias oncológicas fueran la causa de las RAM presentadas en los pacientes.

Con respecto a las RAM la astenia tuvo mayor frecuencia en las tres terapias y sobre todo en QT siendo la principal RAM que experimentan los pacientes con cáncer (Sha et al., 2015), de acuerdo con The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), es un estado de debilidad generalizada con una incapacidad pronunciada para reunir la energía suficiente para realizar las actividades diarias, y su clasificación

depende de si el paciente mejora con el descanso y hasta qué punto limita las actividades de la vida diaria (Sebastian et al., 2018); sin embargo esta RAM no limitó la continuación del tratamiento en la mayoría de los pacientes. En el caso de los pacientes que presentaron anemia, leucocitopenia o trombocitopenia graves, el tratamiento se cancelaba y se cambiaba por otro, ya que esta situación clínica pone en peligro la vida del paciente.

Los tratamientos solos o combinados con mayor frecuencia de RAM en la QT fueron Pemetrexed/ Carboplatino, Paclitaxel/ Carboplatino y Docetaxel, estos medicamentos se prefieren utilizar en una etapa avanzada de la enfermedad y están asociados con toxicidades de tipo renal, neurológica y hematológica, para la quimioterapia basada en platino, trastornos hematológicos y diarrea, para docetaxel y pemetrexed, toxicidad cutánea y diarrea (Chouaid et al., 2017). La TD es menos citotóxica que la QT, los eventos adversos comunes asociados con este tratamiento son diarrea, erupciones cutáneas y náuseas, pero la mayoría de ellos son de gravedad leve y manejables (Beom et al., 2015), las RAM con mayor frecuencia en este estudio fueron rash, diarrea y astenia sobre todo en los tratamientos de Gefitinib y Afatinib; sin embargo este tipo de medicamentos que actúan como inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) pueden desarrollar erupciones cutáneas graves que pueden conducir a una mala calidad de vida relacionada con la piel (Tseng et al., 2020). Las RAM con mayor frecuencia en el tratamiento adyuvante fueron astenia, diarrea, vómito y estreñimiento y sobre todo en los tratamientos de Irinotecan y Atezolizumab, ninguna RAM fue grave. El tratamiento con Irinotecan tiene un perfil de tolerancia aceptable en la mayoría de los pacientes, aunque hasta un 20-35% de los pacientes desarrollan toxicidades adversas graves, como diarrea de tipo retardado y mielosupresión (Páez, 2019), mientras que los tratamientos de Atezolizumab y Durvalumab (utilizados en la inmunoterapia) se caracterizan por producir erupciones cutáneas (Tseng et al., 2020), las cuales no fueron frecuentes en este estudio en los pacientes con estos tratamientos.

Los pacientes de 57 a 72 años mostraron mayor frecuencia de RAM y esto pudiera ser debido al inicio del proceso de envejecimiento y la complejidad de las comorbilidades; la edad es un factor importante para que ocurran las RAM y otro factor importante en este caso es el tipo de medicamentos utilizados, que resultan ser muy agresivos, la concentración del medicamento, la vía de administración y el apego del paciente al tratamiento, así como el estadio de la enfermedad (Wang et al., 2019).

El seguimiento de RAM es un proceso de verificación de un sistema que cambia con el tiempo, con el fin de guiar cambios en el sistema que lo mantendrá o lo mejorará (Coleman et al., 2006), por lo que es importante para la calidad de vida del paciente ya que se busca que sea mayor el beneficio que el riesgo y además de que el medicamento administrado sea seguro para el paciente, por tal motivo es importante notificar las RAM que se presenten, para reducir o evitar el daño producido por las RAM ya que tratamientos como los que se mostraron en este estudio, difícilmente se suspenden.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los pacientes con tratamientos oncológicos presentan RAM, por lo que es importante realizar el seguimiento de las RAM cuando se administran este tipo de medicamentos, como la QT, que fue la que presentó una mayor cantidad de RAM, sin embargo, en estos pacientes generalmente no se puede suspender el tratamiento ya que es mayor el beneficio que el riesgo.

Aun así, parte del riesgo afecta su calidad de vida; por lo que es importante que el profesional de salud realice la notificación sobre ello y así poder brindar al paciente una mayor seguridad en el uso de los medicamentos; así mismo realizar la cuantificación, clasificación y análisis sobre las RAM que se presenten, con el fin de recabar información que enriquezca el conocimiento y que permita conocer el comportamiento de los pacientes ante estos tratamientos.

Finalmente, el dar un seguimiento directo a estos pacientes por un equipo de profesionales de la salud, brinda muchos beneficios que se ven reflejados en una mayor calidad en la atención a los pacientes con una mayor seguridad en el uso de los medicamentos ya que permite detectar a tiempo cualquier problemática relacionada con el uso de los medicamentos y como se pudo observar en este estudio ninguna de las RAM presentadas fueron graves ni severas, lo cual confirma que el realizar este tipo de estudios mejora la calidad de atención hacia los pacientes que reciben tratamientos oncológicos y permite la obtención de mejores resultados durante su tratamiento.

Bibliografía

- American society of Clinical Oncology (ASCO). (13 de Febrero de 2018). *Acerca de nosotros: ASCO*. Obtenido de Cancer. Net: <https://www.cancer.net/es/terapia-adyuvante>
- Averett, L., & Rudin, C. (2014). Small cell lung cancer: Where do we go from here? *American cancer society* , 664-672.
- Baldo, P., Fornasier, G., Sartor, I., & Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 832-841.
- Beom, S.-H., Kim, D.-W., Sim, S. H., Keam, B., Park, J. H., Lee, J.-O., . . . Heo, D. S. (3 de Marzo de 2015). Gefitinib-Induced Interstitial Lung Disease in Korean Lung Cancer Patients. *Cancr research and treatment*, 88-97.
- Campos-Parra, A. D., Cruz-Rico, G., & Arrieta, O. (2012). Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 35-44.
- Cancer.gov. (2020 de Julio de 2020). *Acerca de nosotros: Cancer.gov*. Obtenido de Instituto nacional del cancer (NIH): <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>
- Chouaid, C., Loirat, D., Clay, E., Millier, A., Godard, C., Fannan, A., . . . Angevin, E. (31 de Mayo de 2017). Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. *Dovepress*, 443-449.
- Chuang, Y., Chang, W., & Chen, I. (2010). Topiramate- induced Hair loss: case report. *Dermatol Psychosom*, 183-184.
- Coleman, J., & Pontefract, S. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*, 481-485.
- Fornasier, G., Francescon, S., leone, R., & Baldo, P. (2018). An historical overview over Pharmacovigilance. *International Journal of Clinical Pharmacy* , 744–747 .

- J J Coleman, J. J., Ferner, R. E., & Evans, S. J. (2006). Monitoring for adverse drug reactions. *British Journal of clinical pharmacology*, 371-378.
- Jung, G., Kim, J., & Chung, M. (Febrero de 2019). Changes in weight, body composition, and physical activity among patients with breast cancer under adjuvant chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 44, 1462-3889.
- Kant, A., Bilmen, J., & Hopkins, P. (2019). *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*. New York: Elsevier.
- Kasielska, A., J. T. Manning, A. A., Kuczyński, W., Sitek, A., & Antoszewski, B. (2020). Digit ratio (2D:4D) in women and men with lung cancer. *Scientific Reports*, 155.
- Kaznowska, E., Depciuch, J., Łach, K., Kołodziej, M., Kozirowska, A., Vongsvivut, J., & Cebulski, J. (15 de Agosto de 2018). The classification of lung cancers and their degree of malignancy by FTIR, PCA-LDA analysis, and a physics-based computational model. *Talanta*, 337-345.
- Lemjabbar-Alaoui, H., Ui Hassan, O., Yang, Y.-W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 189-210.
- Lezotre, P.-L. (2014). *International Cooperation, Convergence and Harmonization of Pharmaceutical Regulations*. San Diego: Academic Press.
- Nature. (3 de Junio de 2020). *Nature*. Obtenido de Nature: <http://www.nature.com>
- Páez, D. (23 de Mayo de 2019). Genetics and adverse events with irinotecan treatment: what do we know? *Future Medicine*, 393-396.
- Petersen, I. (2011). The Morphological and Molecular Diagnosis of Lung Cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*, 525-531.
- Samant, R., & Chuen Chiang, A. (2005). Radiotherapy basics for family physicians. Potent tool for symptom relief. *The College of Family Physicians of Canada*, 1496-1501.
- Sarode, P., Mansouri, S., Karger, A., Schaefer, M., Grimminger, F., Seeger, W., & Savai, R. (Enero de 2019). Epithelial cell plasticity defines heterogeneity in lung cancer. *Cellular Signalling*, 65, 898-6568.
- Sebastian, M., Rydén, A., Walding, A., & Papadimitrakopoulou, V. (1 de Agosto de 2018). Patient-reported symptoms possibly related to treatment with osimertinib or chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 122, 100-106.
- Secretaria de Salud . (7 de Abril de 2018). *Secretaria de Salud*. Obtenido de Secretaria de Salud sitio Web: <https://www.gob.mx/salud/prensa/145-cada-ano-mueren-cerca-de-ocho-mil-mexicanos-por-cancer-de-pulmon?idiom=es>
- Sha, F., Zhuang, S., Zhou, L., Zhang, L., Yang, Y., Zhang, S., Shuayao, Z. (2015). Biomarkers for cancer-related fatigue and adverse reactions to chemotherapy in lung cancer patients. *Molecular and clinical oncology*, 163-166.
- Tseng, L.-C., Chen, K.-H., Wang, C.-L., & Weng, L.-C. (5 de Junio de 2020). Effects of tyrosine kinase inhibitor therapy on skin toxicity and skin-related quality of life in patients with lung cancer. *Medicine*, 99 (23).

Wang, Y., Zhang, R., Shen, Y., Su, L., Dong, B., & Hao, Q. (5 de Julio de 2019). Prediction of chemotherapy adverse reactions and mortality in older patients with primary lung cancer through frailty index based on routine laboratory data. *Dovepress*, 1187–1197.

Winter, N., & Higgins, J. (2018). *La estrategia metabólica contra el cáncer: Plan intensivo de nutrición*. Madrid: Edaf.

Vo. Bo. de los asesores

M en C Francisco López Naranjo

Asesor interno

Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

Asesora externa

RESUMEN



UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LIC. QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Protocolo de servicio social

“Seguimiento de Reacciones Adversas a los medicamentos en pacientes que acuden a consulta externa de oncología”

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

Etapas: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Alumna: Gabriela López Hernández

Matricula: 2152029324

Eugenia 267, Col. Narvarte, Delegación Benito Juárez

gab07lopez@gmail.com

Celular: 5579424136

Lugar de realización: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) y Lab. N-109 de UDIS en la UAM- Xochimilco

Asesor interno: M en C Francisco López Naranjo

Asesor externo: Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

Fecha de inicio: 01 de noviembre de 2019

Fecha de término: 30 de Abril de 2020

El cáncer pulmonar es la división incontrolada de células pulmonares; se divide en dos grupos: células pequeñas y células no pequeñas (adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y células grandes) (Sarode et al., 2019), Las opciones de tratamiento para el cáncer de pulmón incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapia dirigida. Las recomendaciones de modalidades terapéuticas dependen de varios factores, incluido el tipo y la etapa del cáncer (Lemjabbar- Alaoui et al., 2015); los tratamientos utilizados en estos pacientes son muy agresivos y afectan tanto células cancerígenas como células normales por lo que provocan efectos secundarios considerables en los pacientes a pesar de ser medicamentos autorizados para su comercialización (Jung et al., 2019).

Por tal motivo es importante realizar actividades de farmacovigilancia con el fin de detectar, registrar, estudiar y analizar las RAM y brindar una mayor seguridad en el uso de estos medicamentos que pueden afectar la calidad de vida del paciente (Fornasier et al., 2018).

OBJETIVO GENERAL: Detectar y efectuar el seguimiento de reacciones adversas medicamentosas (RAM) en pacientes que acuden a la consulta externa de oncología en el INER.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar encuestas a pacientes en tratamiento para cáncer de pulmón que acuden a la consulta externa con el fin de detectar las RAM.
- Identificar las RAM que presentan estos pacientes y realizar los reportes.
- Identificar la frecuencia en que se presenta una RAM en este tipo de pacientes.
- Clasificar las RAM detectadas en los pacientes de acuerdo a su gravedad, a su intensidad y a su causalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo pretende recabar información sobre las RAM que presentan los pacientes que acuden a la consulta externa de oncología del INER; para realizar el monitoreo de estos eventos, se utilizó una encuesta y adicionalmente se dio seguimiento a los pacientes con tratamiento para cáncer (quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia, radioterapia y terapia adyuvante); ya que es bien conocido que los medicamentos oncológicos considerados citotóxicos destruyen tanto las células cancerígenas como las células sanas, sin embargo la tolerancia para estos tratamientos varía entre cada paciente y en ese sentido se administran ciertos medicamentos para reducir estas molestias; de acuerdo al beneficio vs el riesgo de uso de estos medicamentos resulta complicado la suspensión del tratamiento ya que éste ayuda a disminuir la actividad tumoral a pesar de causar RAM; por lo que el presente proyecto tiene como objetivo el seguimiento de las RAM en pacientes del INER con tratamiento oncológico.

METODOLOGÍA

Este estudio se basó en la aplicación de encuestas a los pacientes con cáncer de pulmón que acudieron a la consulta externa de oncología en el INER, con mesotelioma pleural y epitelioide, adenocarcinoma, carcinoma escamoso, sarcoma de Kaposi pulmonar, liposarcoma retificante y carcinoma de células pequeñas, se incluyeron a los

pacientes de ambos géneros y mayores de edad que aceptaron participar, con previa autorización del médico a cargo y que contestaron dicha encuesta. La finalidad de la encuesta fue recabar información de las RAM presentadas en los pacientes del INER durante su tratamiento de QT, TD, IT, RT y TA.

La información de la encuesta estaba relacionada con la enfermedad, alergias a medicamentos, el tipo de tratamiento oncológico asignado, funcionalidad del tratamiento, ciclos y periodicidad del tratamiento, líneas de tratamiento (cambios de tratamiento), RAM presentadas durante el tratamiento y recuperación de las mismas.

Los datos obtenidos sobre esta encuesta se subieron a una base de datos para registrar y cuantificar las RAM así como determinar su frecuencia, realizar el análisis de gravedad (Graves o No graves) y de intensidad (leves, moderadas o severas) y finalmente realizar el análisis de causalidad para establecer la relación entre la RAM presentada y la contribución del medicamento sospechoso en la aparición de dicha reacción.

RESULTADOS

Se aplicaron 180 encuestas, 10 pacientes no presentaron RAM y se eliminaron 12 encuestas por información insuficiente; por lo tanto, el total de encuestas incluidas en el estudio para el análisis de RAM fueron 158.

De los 158 Pacientes con RAM 88 fueron mujeres y 70 hombres de 19 a 89 años, el intervalo de edad con mayor número de RAM fue de 57 a 72 años, con un mayor predominio en los 67 años.

Con respecto a las diferentes terapias, 98 pacientes recibieron quimioterapia en 3 casos combinada con radioterapia y en un caso con inmunoterapia, 55 pacientes recibieron terapia dirigida en un caso combinada con radioterapia y otro caso con inmunoterapia, 5 pacientes recibieron inmunoterapia (adyuvancia) un caso combinado con terapia dirigida y otro con quimioterapia. 4 pacientes recibieron radioterapia en combinación con quimioterapia en 3 de los casos y en combinación con terapia dirigida 1 caso.

Los 158 pacientes presentaron un total de 877 RAM.

De las reacciones reportadas ninguna fue grave y el grado de información en todos los casos fue de 1. De acuerdo a la severidad de las RAM, 543 fueron leves y 334 moderadas, ninguna reacción fue severa; lo cual pudo haber sido porque los pacientes recibieron premedicación para contrarrestar las RAM y en la tabla 1 se muestran las 15 principales RAM presentadas con los diferentes tratamientos y su severidad. Al realizar el análisis de causalidad con el algoritmo de Naranjo, 14 reacciones fueron posibles, 812 probables y 51 definidas.

RAM	N	MODERADAS	LEVES
Astenia	139	60	79
Diarrea	108	41	67
Nausea	107	28	79
Rash	73	31	42
Estreñimiento	70	25	45
Anemia	59	40	19
Vómito	53	14	39
Neutropenia	44	12	32

Neuropatía	40	9	31
Leucocitopenia	35	10	25
Hiporexia	27	14	13
Trombocitopenia	22	8	14
Alopecia	18	10	8
Mucositis	16	6	10
Anorexia	13	4	9

Tabla 1. Principales 15 RAM presentadas con las diferentes terapias y la severidad de las reacciones.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue detectar y efectuar el seguimiento de RAM en los pacientes con cáncer de pulmón de la consulta externa de oncología; por lo que no hubo RAM graves o severas, esto se debe a que los pacientes les aplicaron una premedicación para tolerar la agresividad del tratamiento; a pesar de ello presentaron RAM para el paciente significaba una molestia. De acuerdo con el análisis de causalidad, el resultado dado por el algoritmo de naranjo la mayoría de RAM saco un puntaje de 6 a 8 puntos por lo que fue probable, esto quiere decir que probablemente las RAM sean consecuencia de los tratamientos administrados.

La RAM con mayor frecuencia en las diferentes terapias fue la astenia pero no limitaba proseguir con el tratamiento en comparación que la leucocitopenia o neutropenia. Los tratamientos pertenecientes a la quimioterapia con mayor frecuencia de RAM fue pemetrexed/ carboplatino, paclitaxel/ carboplatino y docetaxel son tratamientos asociados a toxicidades; en comparación con la terapia dirigida y la adyuvancia, estas son menos agresivas que la QT. En la terapia dirigida, el tratamiento de gefitinib presento mayormente rash (RAM) lo cual era una molestia para el paciente a pesar del beneficio que se tenía. Los pacientes de 57 a 72 años mostraron mayor frecuencia de RAM y esto pudiera ser debido al inicio del proceso de envejecimiento y la complejidad de las comorbilidades.

Es importante realizar el monitoreo de RAM en este tipo de tratamientos ya que se puede tener en la mayoría veces un beneficio pero sin embargo se pueden presentar las RAM a pesar de que haya una premedicación y esto puede ser una molestia para el paciente, además es importante para recabar información sobre el tipo de RAM que pueda causar el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Es importante realizar el monitoreo de RAM por el personal de salud para mejorar la calidad de vida del paciente ya que en este tipo de tratamientos por lo general son de mayor beneficio que riesgo para el paciente, a pesar de lo último es complicado que el paciente suspenda su tratamiento.

Palabras clave: RAMs, FV, Tratamiento oncológico, cáncer pulmonar y quimioterapia.

Bibliografía

Coleman, J., & Pontefract, S. (2016). Adverse drug reactions. *Clinical Medicine*, 481-485.

Fornasier, G., Francescon, S., Leone, R., & Baldo, P. (2018). An historical overview over Pharmacovigilance. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 744–747.

British Journal of clinical pharmacology, 371-378.

Jung, G., Kim, J., & Chung, M. (Febrero de 2019). Changes in weight, body composition, and physical activity among patients with breast cancer under adjuvant chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*, 44, 1462-3889.

Lemjabbar-Alaoui, H., Ui Hassan, O., Yang, Y.-W., & Buchanan, P. (2015). Lung cancer: *Biology and treatment options. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 189-210.

Sarode, P., Mansouri, S., Karger, A., Schaefer, M., Grimminger, F., Seeger, W., & Savai, R. (Enero de 2019). Epithelial cell plasticity defines heterogeneity in lung cancer. *Cellular Signalling*, 65, 898-6568.

Vo. Bo. de los asesores

M en C Francisco López Naranjo

Asesor interno

Dra. Miriam del Carmen Carrasco Portugal

Asesora externa