

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

ALUMNO:

Sebastián Enrique Aguirre Domínguez

MATRÍCULA:

2173025291

LICENCIATURA:

Química Farmacéutica Biológica

NOMBRE DEL PROYECTO:

Análisis de la frecuencia de reacciones adversas vinculadas a quimioterapia basado en platinos, presentadas en pacientes con cáncer de pulmón del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

PROYECTO GENÉRICO:

Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapa: Estudios de campo, detección de problemas de dispensación

LUGAR DE REALIZACIÓN:

Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

TIEMPO DE DEDICACIÓN:

480 horas

FECHA DE REALIZACIÓN:

14 de Marzo del 2022 – 19 de Septiembre del 2022

ASESOR INTERNO:

M. en C. Francisco López Naranjo

ASESOR EXTERNO:

Dra. en C. Mireya López Gamboa

DIRECTORIO

Dr. Eduardo Abel Peñalosa Castro

Rector General

Dr. José Antonio De los Reyes Heredia

Secretario General

Dr. Fernando De León González

Rector de la Unidad Xochimilco

Dr. Luis Antonio Ayala Pérez

Director de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud

C.D.E Patricia Enzaldo de la Cruz

Coordinadora Divisional del Servicio Social

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Dra. Norma Angelica Noguez

Coordinadora de la Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| 1. Farmacovigilancia..... | 2 |
| 1.2 Criterios de evaluación de los casos | 3 |
| 1.2.1 Gravedad..... | 3 |
| 1.2.2 Severidad | 3 |
| 1.2.2.1. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). | 3 |
| 1.2.3. Causalidad | 4 |
| 2. Cáncer de pulmón (CP) | 5 |
| 2.1 Factores | 5 |
| 2.2 Síntomas | 6 |
| 2.3 Diagnóstico | 6 |
| 2.3.1 Tomografía computarizada (TC) | 6 |
| 2.3.2 Resonancia magnética (RM) | 6 |
| 2.4 Tipos..... | 7 |
| 2.4.1 El Cáncer de Pulmón microcítico o de células pequeñas (CPCP) | 7 |
| 2.4.2 El Cáncer de Pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPCNP) | 7 |
| 2.5 Tratamientos | 7 |
| 2.6 Quimioterapia basadas en platino | 8 |
| 2.6.1 Cisplatino | 8 |
| 2.6.2 Carboplatino | 9 |
| JUSTIFICACIÓN | 10 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 10 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 10 |
| METODOLOGÍA | 11 |
| DURACIÓN EN ETAPAS | 12 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 13 |
| 1.Aspectos generales..... | 13 |
| 1.1 Edad y género..... | 13 |
| 1.2.Tratamientos | 14 |
| 1.3. RAMs más comunes | 15 |
| 2. Carboplatino-Pemetrexed | 16 |
| 2.1. RAMs más comunes en Carboplatino-Pemetrexed | 16 |
| 3. Carboplatino-Paclitaxel | 19 |
| 3.1. RAMs más comunes en Carboplatino-Paclitaxel | 19 |
| 4. Carboplatino-Gemcitabina | 20 |
| 4.1. RAMs más comunes en Carboplatino-Gemcitabina | 20 |
| 5. Cisplatino-Gemcitabina..... | 21 |
| 5.1. RAMs más comunes en Cisplatino-Gemcitabina | 21 |
| REFERENCIAS..... | 24 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Criterios para determinar la severidad | 3 |
| Tabla 2. Criterios para determinar la causalidad..... | 4 |
| Tabla 3. Ejemplos de tratamientos más comunes para el cáncer de pulmón | 7 |
| Tabla 4. Cronograma de actividades | 12 |
| Tabla 5. RAMs referidas en tratamientos administrados | 15 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|------------------------------------------------|----------|
| <i>Figura 1. Molécula de Cisplatino.....</i> | <i>8</i> |
| <i>Figura 2. Molécula de Carboplatino.....</i> | <i>9</i> |

ÍNDICE DE GRÁFICAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfica 1. Género y edad de los pacientes de los casos recopilados | 13 |
| Gráfica 2. Tratamientos de platinos más administrados | 14 |
| Gráfica 3. Tratamientos en conjunto más utilizados | 15 |
| Gráfica 4. Frecuencia de RAMs según su CTCAE..... | 16 |
| Gráfica 5. RAMs más comunes en Carboplatino-Pemetrexed | 17 |
| Gráfica 6. RAMs más comunes en G1 y G2 en Carboplatino-Pemetrexed | 18 |
| Gráfica 7. RAMs más comunes en Carboplatino-Paclitaxel..... | 19 |
| Gráfica 8. RAMs más comunes en G1 y G2 en Carboplatino-Paclitaxel | 20 |
| Gráfica 9. RAMs presentadas en Carboplatino-Gemcitabina..... | 21 |
| Gráfica 10. RAMs presentadas en Cisplatino-Gemcitabina | 22 |
| Gráfica 11. RAMs más comunes en G1 y G2 en Cisplatino-Gemcitabina..... | 22 |

GLOSARIO

Alopecia: Falta o pérdida del cabello en las partes del cuerpo donde este suele encontrarse habitualmente.

Anorexia: Pérdida anormal del apetito por las comidas.

Artralgia: Dolor en las articulaciones.

Astenia: Debilidad, falta de energía y fuerza.

Cáncer: Enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control e invaden los tejidos cercanos.

Carcinoma: Cáncer que empieza en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos.

Causalidad: Es la relación causa-efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento.

Centro Estatal de Farmacovigilancia (CEFV): Instancia que es designada por la Secretaría de Salud Estatal para participar en actividades de Farmacovigilancia junto con el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV): Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa en actividades de Farmacovigilancia.

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV): Área de la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, que emite lineamientos y políticas para la Farmacovigilancia en México.

Disfonía: Dificultad con la voz al tratar de conversar, incluida la ronquera y el cambio en el tono o la calidad o la voz.

Disnea: Respiración difícil, dolorosa o deficiencia respiratoria.

Evento adverso (EA): Suceso médico indeseable presentado en sujeto de investigación en una investigación clínica de un medicamento o vacuna, no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI): Manifestaciones clínicas que suceden posterior a la vacunación y son supuestamente atribuidos a la vacunación.

Farmacovigilancia (FV): Actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, sospechas de reacciones adversas, reacciones adversas, eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o

inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

Hemoptisis: Toser o escupir sangre de las vías respiratorias.

Hiperpigmentación: Aparición de manchas de piel más oscura que la piel que la rodea.

Hiporexia: Pérdida gradual del apetito

Incidencia: Cantidad de casos nuevos de una enfermedad, síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo.

Infusión venosa: Incorporación de medicamentos al torrente sanguíneo. También llamada infusión.

Manifestaciones clínicas: Alteraciones estructurales o funcionales del organismo que por su magnitud y repercusión llegan a convertirse en estados patológicos.

Mielosupresión: Afección de la actividad de la médula ósea, provocando una disminución de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

Nefrotoxicidad: Lesión renal provocada de forma directa o indirecta por fármacos.

Neoplasias: Formación de un neoplasma o tumor

Neuropatía: Problema de los nervios que produce dolor, adormecimiento, cosquilleo, hinchazón y debilidad muscular en distintas partes del cuerpo

Neurotoxicidad: Daño del sistema nervioso, debido a un medicamento.

Neutropenia: Número más bajo que el normal de neutrófilos en la sangre.

Notificación: Acción que le da a conocer al CNFV de una Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, Reacción Adversa a un Medicamento, EA, ESAVI.

Pujo: Contracción violenta y dolorosa de un órgano, especialmente el recto.

Quimioterapia: Tratamiento con medicamentos para evitar la formación de células cancerosas.

Reacción adversa a un medicamento (RAM): Respuesta indeseada a un medicamento, con una relación causal atribuible.

Responsable de Farmacovigilancia: Profesional de la salud capacitado en Farmacovigilancia, encargado de coordinar actividades de Farmacovigilancia y será interlocutor ante el CNFV.

Sialorrea: Producción en exceso de saliva.

Sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM): Manifestación clínica o de laboratorio no deseada que tienen lugar después de la administración de algunos medicamentos.

Tenesmo: Sensación de necesidad de defecar.

Tratamiento paliativo: Atención para mejorar la calidad de vida y para aliviar el dolor en una enfermedad grave o mortal.

Trombocitopenia: Recuento de plaquetas bajo.

Fuentes: (Corona y Fonseca, 2011; U.S. Department of Health and Human Service, 2017 Sobrevilla y Ochoa, 2016; Velasco y Bruna, 2010:Rodriguez, 2013; NIH, s.f.).

INTRODUCCIÓN

La neumología se define como la especialidad médica que se encarga de estudiar la fisiología del aparato respiratorio, así como sus respectivas patologías, técnicas diagnósticas y terapéuticas. Algunos de los síntomas más recurrentes en estas enfermedades son tos, disnea y dolor torácico, que es cuando los pacientes al presentar alguno de estos síntomas suelen recurrir al neumólogo. Aquí se inicia la fase de diagnóstico, con la apertura de una historia clínica, que incluye los antecedentes personales y familiares, seguida de múltiples exámenes físicos claves para dirigir el proceso diagnóstico con el uso de las diferentes pruebas diagnósticas disponibles (Diez y Álvarez, 2009; Consejo Nacional de Especialidades Médicas, 1996).

Dentro de las patologías en neumología, el cáncer de pulmón (CP) se considera la más frecuentes a nivel mundial, además de ser una de las más mortales debido a tumores malignos en personas adultas, siendo su principal incidencia de 60 años o más. En los últimos años ha habido grandes avances en las terapias para el cáncer de pulmón, como la radioterapia y la quimioterapia. A pesar de esto, los medicamentos utilizados suelen causar manifestaciones clínicas no deseadas, dependiendo del tipo, dosis suministrada y la periodicidad (Cabo, et al., 2016; Herrera, 2011).

Algunos de los medicamentos de quimioterapia que se emplean con más frecuencia para el cáncer de pulmón son los basados en platinos, que son administrados mediante infusión venosa. Se ha reportado que este tipo de medicamentos pueden causar neurotoxicidad y nefrotoxicidad que puede derivar en otros síntomas como dolor, ardor, hormigueo, sensibilidad e insuficiencia renal. Dichas sospechas de reacciones adversas a los medicamentos (SRAMs) son de especial interés en los programas de salud pública, por lo que en distintos lugares donde se brinda atención a la salud como en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), cuenta con un Centro Institucional de Farmacovigilancia, donde las RAMs reportadas por pacientes y personal de salud, se monitorean y notifican al Centro Estatal de Farmacovigilancia (CEFV) y de ahí al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), útil para evitar poner en peligro la seguridad del paciente (Rodríguez, 2016; Guardado, *et al.*, 2018).

ANTECEDENTES

1. Farmacovigilancia

Las sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAMs), son un problema global de salud pública, ya que representan el 7% de los ingresos hospitalarios, además de ser una potencial causa de muerte en paciente, si no se encuentra bajo supervisión. Es por eso que la importancia de la debida identificación de riesgos asociados a los medicamentos comercializados recae en la farmacovigilancia (FV) (Guardado, *et al.*, 2018).

La FV es una actividad que es realizada a nivel mundial, mayormente por el sector salud desde hace más de 45 años, que se instauró con el principal objetivo de mantener la mejor relación riesgo-beneficio de los medicamentos, de lo contrario suspender su administración. Propiamente son el conjunto de actividades que incluyen la detección, evaluación y prevención de cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, especialmente de las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) (NOM-220-SSA1-2016; COFEPRIS, 2020; Guardado, *et al.*, 2018).

En México, la farmacovigilancia (FV) se realiza desde 1989, cuando se instauró el “Programa Notificación Voluntaria”. Pero en el año de 1995 es cuando se crea el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), que se encarga de emitir las políticas y lineamientos para la operación de la farmacovigilancia en el territorio nacional. Desde entonces se ha incrementado las notificaciones que llegan al CNFV, que se realizan a través de los diversos participantes, incluyendo al Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV). Esta es la unidad de farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud, por lo que el INCAN pertenece a esta categoría en cuanto a reporte de casos se refiere (NOM-220-SSA1-2016; COFEPRIS, 2020; Guardado, *et al.*, 2018).

1.2 Criterios de evaluación de los casos

Existen varios criterios para evaluar los casos de las RAMs reportadas y así poder determinar su importancia; entre ellos se encuentran la gravedad, severidad y causalidad.

1.2.1 Gravedad

Para que un caso asociado a RAM de un paciente se considere como grave debe cumplir los criterios de la NOM 220. Se considera a toda manifestación clínica que es ocasionada a partir de la administración de un medicamento o vacunas que causan la muerte, ponen en peligro la vida, necesitan hospitalizar, causan alteraciones en el recién nacido y/o son considerados médicamente importantes (NOM-220-SSA1-2016).

1.2.2 Severidad

Como se observa en la Tabla 1, para determinar la severidad de una RAM, según lo establecido con la NOM 220, se clasifica respecto a la intensidad de la manifestación clínica en cuestión.

Tabla 1. Criterios para determinar la severidad

| Grado | Principal criterio a considerar |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Leves | Signos y síntomas tolerados |
| Moderadas | Interfiere con actividades habituales Requiere de tratamiento farmacológico |
| Severas | Requiere de tratamiento farmacológico Suspensión del medicamento |

Fuente: NOM-220-SSA1-2016.

1.2.2.1. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE).

Los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) es una descripción que se usa para el informe de Eventos Adversos (EA). Esta proporciona una escala de calificación única (del 1 al 5) según la severidad clínica de cada EA, donde 1 es de menor severidad y 5 es muerte relacionada con EA (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2017).

1.2.3. Causalidad

Las SRAMs se clasifican de acuerdo a su valoración de causalidad en las diversas categorías probabilísticas según la NOM 220 (Tabla 2). Un medicamento es elegible para poder evaluar su causalidad, si se encuentra completamente identificado y es administrado en un plazo razonable antes de la aparición de la SRAM (NOM-220-SSA1-2016; Alcántara, 2006).

Tabla 2. Criterios para determinar la causalidad

| Categoría | Criterios |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cierta | Secuencia temporal plausible con la administración del medicamento. No puede ser explicado por la enfermedad. Respuesta a suspensión del fármaco plausible clínicamente. |
| Probable | Secuencia temporal razonable. Improbable a la enfermedad concurrente. Respuesta a suspensión del fármaco clínicamente razonable. |
| Posible. | Secuencia temporal razonable. Puede ser explicado por la enfermedad. Sin información respecto a suspensión retirada del medicamento. |
| Improbable. | Secuencia temporal improbable. Explicado por la enfermedad. |
| Condicional | Es necesario obtener más información para la evaluación. |
| No evaluable | Información insuficiente o contradictoria, que no puede ser completada. |

Fuente: NOM-220-SSA1-2016.

La razón por la que se realiza una evaluación de causalidad es poder determinar la relación causal entre la administración del medicamento con las SRAMs. Para la evaluación se aplica el algoritmo de Naranjo, que consta de 10 preguntas que se responden con “sí, no o no se sabe”. Cada pregunta va sumando puntajes que van

desde -1 a +2, que al sumarse dan un resultado que corresponde al grado de causalidad (Alcántara, 2006).

2. Cáncer de pulmón (CP)

Este cáncer es el resultado de un crecimiento desenfrenado de células pertenecientes al tejido pulmonar del tracto respiratorio, que posteriormente puede desencadenar en metástasis en tejidos del cuerpo. Este se encuentra entre las patologías con más incidencia mundialmente. Además es considerado como uno de los cánceres más mortales en cuanto a tumores malignos en adultos, ya que solo un 15% de los casos llega a curarse. Estas defunciones son causadas principalmente por neoplasias pulmonares. Hablando de cifras a nivel nacional, se ha estimado que anualmente se diagnostican 10,000 casos de cáncer de pulmón en México, afectando sobre todo a personas entre 55 y 74 años de edad, especialmente aquellas que declararon haber consumido frecuentemente tabaco (Cabo, *et al.*, 2016; Arroyo, Zinser y Vázquez, 2019).

2.1 Factores

La incidencia de esta patología está fuertemente vinculada con el tabaquismo, además de otros factores como los del tipo inmunológicos y predisposición genética. La relación que existe entre el tabaquismo y el desarrollo del CP ha sido confirmada mediante numerosos estudios epidemiológicos, siendo el responsable del 90% de los casos. Esto es debido a las partículas nocivas como los fenoles, la acroleína, los cresoles, el acetaldehído, el benceno, el formaldehído, entre otros. En México, al igual que en otros países considerados en desarrollo, la exposición al humo de leña y contaminación también se considera como un factor considerable de riesgo (Arroyo, Zinser y Vázquez, 2019; Amorín, 2013; Diez y Álvarez-Sala, 2009).

Los aspectos genéticos son otro factor que se encuentra muy relacionado con el CP, ya que se presentan múltiples cambios en la secuencia del ADN (mutaciones) y anomalías en la expresión genética (alteraciones epigenéticas), que generalmente se inician en una clonación celular. Todas estas anomalías juntas resultan en la

activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores y reparadores de ADN (Amorín, 2013).

2.2 Síntomas

El CP temprano suele no presentar síntomas o al menos se estima que el 80% de los pacientes presenta síntomas generales e inespecíficos como astenia, hiporexia y pérdida de peso. Por lo que es común que cuando esta enfermedad se detecta, se puede encontrar en estado avanzado, donde los síntomas pueden ser tos, disnea, disfonía, hemoptisis y dolor torácico. En casos muy avanzados de enfermedad metastásica los síntomas están determinados principalmente por los sitios específicos afectados tales como hueso, cerebro, hígado y glándulas adrenales (Amorín, 2013).

2.3 Diagnóstico

Para un diagnóstico acertado en enfermedades del aparato respiratorio, tales como CP, se requiere de la historia clínica seguida de pruebas que se tienen que realizar al paciente, para descubrir todos los posibles signos objetivos de la patología respiratoria en cuestión.

2.3.1 Tomografía computarizada (TC)

Emplea rayos X en una determinada región del cuerpo para obtener información de la misma. La TC tiene una baja dosis de radiación y una mayor sensibilidad frente a la radiografía convencional. Con ella se puede tener una medición del tamaño, la relación con los bronquios y evaluar una posible invasión de estructuras vasculares, donde aquellas con un diámetro superior a 10 mm se consideran patológicas (Diez y Álvarez, 2009).

2.3.2 Resonancia magnética (RM)

La RM en el tórax evalúa la invasión de estructuras vasculares y del mediastino, de la pared torácica. Se recomienda cuando no puede practicarse una TC debido a una alergia por parte del paciente a contrastes yodados, por lo que quedaría limitada a ciertos pacientes (Diez y Álvarez-Sala, 2009).

2.4 Tipos

2.4.1 El Cáncer de Pulmón microcítico o de células pequeñas (CPCP)

Se caracteriza por una tasa de duplicación alta y desarrollo temprano de metástasis. Las células cancerosas se ven pequeñas y redondas con un microscopio. Ocurre principalmente en las vías aéreas centrales. Provoca síntomas de instauración rápida como tos, disnea, pérdida de peso y habitualmente neumonía obstructiva. El 70% de los casos tienen metástasis en hígado, hueso, glándulas suprarrenales y cerebro (Valdivia, 2017).

2.4.2 El Cáncer de Pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPCNP)

Se conoce como carcinoma (indiferenciado) de células grandes, debido al aspecto cuando se examinan bajo un microscopio, se desarrolla en las células que recubren las vías respiratorias y en células que producen moco de las vías respiratorias (Valdivia, 2017).

2.5 Tratamientos

A pesar del desolador panorama de esta patología, y gracias al desarrollo tecnológico, los nuevos conocimientos genéticos, los nuevos modelos de diagnóstico y los nuevos tratamientos terapéuticos han permitido un mejor control de la enfermedad, donde en etapas muy tempranas la cirugía es la solución curativa. Sin embargo, otros casos deben recibir tratamiento de quimioterapia, radioterapia o inclusive una combinación de ambas, seguida de cirugía. Finalmente, el último tipo de pacientes solo recibirán tratamiento paliativo con quimioterapia, radioterapia o ambos (Amorín, 2013).

Tabla 3. Ejemplos de tratamientos más comunes para el cáncer de pulmón

| Tipo de terapia | Nombre | Descripción | Principales RAMs |
|-----------------|--------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Quimioterapia | Cisplatino | Concentrado para solución para perfusión | Nefrotoxicidad Fatiga Náuseas Vómito Mielosupresión Neurotoxicidad |
| | Carboplatino | | |

| | | | |
|--------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | Efectos hepáticos |
| | Palictaxel | Se administra por infusión intravenosa. | Efectos sobre el sistema nervioso Efectos cardiovasculares Efectos hepáticos Úlceras bucales |
| | Gemcitabina | Concentrado para solución para perfusión | Mielosupresión Insuficiencia renal o hepática |
| Radioterapia | De rayo externo | Dirige la radiación desde fuera del cuerpo hacia el cáncer. Indicado para no microcítico. | Fatiga Náuseas Vómito Hiporexia Pérdida de peso Alteraciones dermatológicas en el área de la piel tratada. Pérdida de pelo en el lugar de la radiación. |
| | Radiación interna | Para reducir el tamaño de los tumores en la vía respiratoria. | |

Fuente: Herrera, 2011; Bartolomé, *et al.*, 2007; ACS, 2020.

2.6 Quimioterapia basadas en platino

Debido a que el cáncer de pulmón microcítico (de células pequeñas) suele ser muy agresivo, la quimioterapia suele ser el tratamiento por elección para este, donde regímenes basados en el platino mostró porcentajes más altos de efectividad en tumores. Entre las quimioterapia basadas en platino destaca el uso de cisplatino y carboplatino (Amarasena, *et al.*, 2015).

2.6.1 Cisplatino

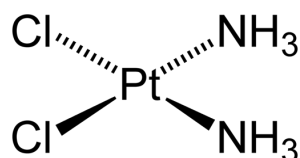


Figura 1. Molécula de Cisplatino

El cisplatino es un complejo de coordinación, en el que el átomo central es metálico (platino(II)) y a su alrededor se unen ligandos aniónicos (cloruro) y neutros

(amoníaco). Se observó que producía inhibición de la división celular por el uso de electrodos de platino, por lo que se empezó a formular para su uso como un agente antitumoral. Se utiliza como monoterapia o en combinación, teniendo diferentes aplicaciones en diversos tipos de cáncer como el de pulmón microcítico y no microcítico, ovario, cabeza y vejiga (Rodríguez, 2016; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2011).

Al igual que otras quimioterapias el uso de este medicamento puede inducir RAMs, donde las más frecuentes son la nefrotoxicidad, náuseas, vómitos, fiebre y neurotoxicidad. A pesar de estas manifestaciones clínicas no deseadas, sigue teniendo un uso amplio debido al elevado éxito terapéutico (Amarasena, *et al.*, 2015; Rodríguez, 2016; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2011).

2.6.2 Carboplatino

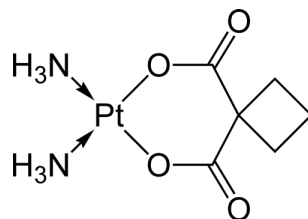


Figura 2. Molécula de Carboplatino

Es un fármaco de segunda generación y análogo de platino. Tiene un mecanismo de acción parecido al de cisplatino, pero con una menor reactividad, dando como opción poder administrar de forma intravenosa una mayor concentración a comparación de la de cisplatino. Debido a la presencia de átomos de oxígeno en su estructura, existe más estabilidad en el proceso de hidrólisis, formando un producto menos tóxico y por lo tanto, con una menor nefrotoxicidad. Sin embargo, se ha reportado que puede ocasionar mielosupresión, que es el daño de la médula ósea, bajando la concentración de plaquetas, glóbulos rojos y blancos (Rodríguez, 2016).

JUSTIFICACIÓN

Cada año en el INCAN se reciben miles de pacientes que son atendidos para consulta relacionadas con algún tipo de neoplasia, donde los motivos más frecuentes son cáncer de mama en cuanto a mujeres y de pulmón en cuanto a hombres, este último es considerado una de las neoplasias más frecuentes y mortales a nivel mundial. Además, dentro de sus tratamientos más utilizados suelen estar las quimioterapias basadas en platinos como son el cisplatino y el carboplatino, que pueden causar múltiples RAMs, que son de especial interés para Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAN, que son monitoreadas y reportadas, para así garantizar la seguridad de los pacientes. Debido a la considerable población que sufre de CP y que cuentan con quimioterapia de platinos en el INCAN, en este proyecto que fue realizado durante el servicio social en dicha institución, se decidió analizar la incidencia de las RAMs vinculadas a estas quimioterapias.

OBJETIVO GENERAL

Identificar y analizar las principales reacciones adversas debido al uso de quimioterapia basada en platinos, presentadas en pacientes con cáncer de pulmón que son tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una búsqueda bibliográfica sistematizada sobre los principales aspectos en torno al CP.
- Búsqueda de los pacientes con CP del INCAN, el expediente electrónico y en el área de oncología del tórax.
- Identificar las principales reacciones adversas de quimioterapia basada en platinos en pacientes con cáncer de pulmón del INCAN.
- Analizar los resultados obtenidos.

METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos de este proyecto se realizaron varias fases durante la estadía en el servicio social en el CIFV del INCAN.

1. La primera fase consistió en una capacitación de un mes por parte de la responsable de FV del INCAN, donde se presentaron las instalaciones del lugar, medidas de seguridad y principalmente las herramientas con las que se trabajaron; que consistía en el acceso y uso del expediente electrónico del INCAN, así como de la plataforma PROVIGI.
 - A) Expediente electrónico INCAN: En este expediente se tenía acceso a la información personal y al historial de notas médicas de las consultas de los pacientes de todos los servicios de interés que brinda el INCAN. Esta herramienta es de gran ayuda para obtener información específica del paciente, así como tener acceso a la información importante con respecto a su tratamiento.
 - B) PROVIGI: Esta es una plataforma electrónica que sirve para llenar los formatos de reporte de las SRAM. En ella se recaban los principales datos del paciente, RAMs y del medicamento sospechoso, para poder ser enviado a COFEPRIS.
2. En la segunda fase se realizó una recopilación de información de los principales aspectos del CP, así como sus principales tratamientos con más RAMs, para poder definir el proyecto en cuestión.
3. En la tercera fase se inició con la búsqueda de pacientes con CP a través del expediente electrónico y en el área de oncología médica del tórax del INCAN. En esta área se asistieron a consultas en vivo para poder escuchar de voz propia de los pacientes las principales molestias, signos y síntomas que ellos mismos refieren a sus médicos con respecto a sus tratamientos. También se consultaron a los médicos del área para ayudar a determinar si realmente se trata de una RAM. Finalmente se pudieron hacer entrevistas a los mismos pacientes para poder recabar más información de ayudar para el caso. Todos los casos recopilados fueron reportados usando el formato físico de reporte de reacciones adversas para posteriormente subirlas a la plataforma PROVIGI.
4. Para la cuarta fase se identificaron las principales RAMs presentadas en el periodo de febrero del 2022 hasta julio del 2022, asociadas a quimioterapias

con uso de platinos, que finalmente se analizaron estadísticamente la incidencia de estas reacciones junto con sus principales características, para la realización de este proyecto.

DURACIÓN EN ETAPAS

Tabla 4. Cronograma de actividades

| Actividad | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto |
|-------------------------------------------------------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| Capacitación por parte del INCAN | X | | | | | | |
| Recolección y reporte de casos | X | X | X | X | X | X | |
| Identificación de las principales reacciones adversas | | | X | X | | | |
| Análisis de los resultados | | | | | X | X | |
| Entrega de reporte final | | | | | | | X |

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

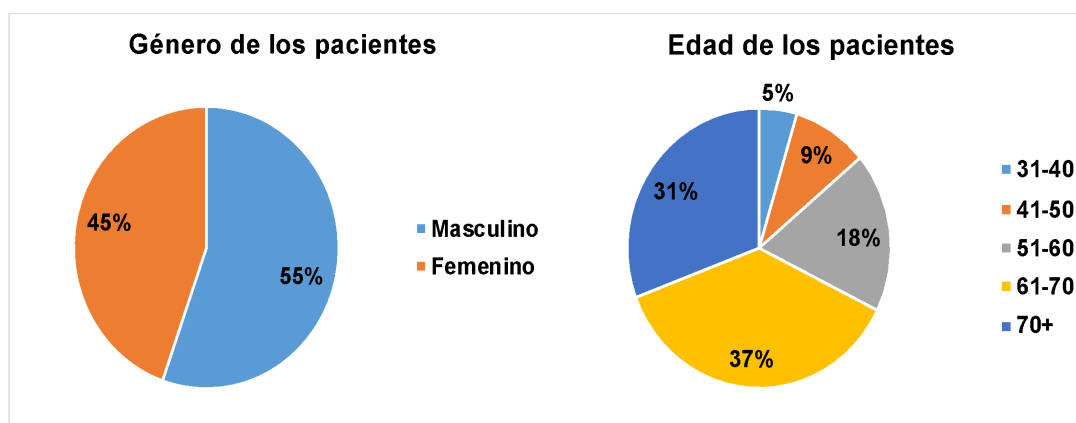
1.Aspectos generales

1.1 Edad y género

Hasta el 21 de julio del 2022 se recopilaron 65 casos de SRAMs referidos en el servicio de consultas de “Oncología médica del tórax”, de distintos pacientes que tienen diagnóstico de cáncer de pulmón. Como se mencionó en la metodología, a cada caso se le realizó su respectivo reporte físico y en PROVIGI, junto con su análisis de causalidad, para finalmente reportar las RAMs en el portal de COFEPRIS.

Como se observa en la gráfica 1, el género que predominó en los casos recopilados fue de género masculino, teniendo el 55% (36 pacientes). La edad promedio de los pacientes con cáncer de pulmón que recibieron quimioterapia de platinos fue de 64 años, siendo el paciente de mayor edad de 87 años, mientras que el de menor edad de 31 años. En cuanto al rango de edad que predominó en los casos recopilados fue el de 61 a 70 años, con un 37%.

Gráfica 1. Género y edad de los pacientes de los casos recopilados

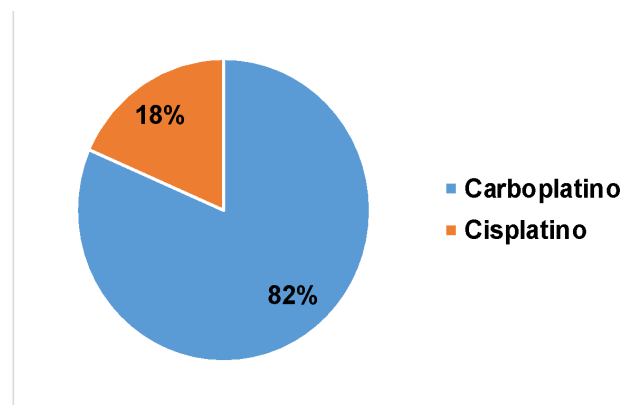


Estas cifras coinciden con las estadísticas realizadas en México en el 2021 del Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía (INEGI), ya que describe que el género masculino tiene más recurrencia a desarrollar cáncer de pulmón y con mayor frecuencia en un rango de edad entre los 50 y los 80 años (INEGI, 2021).

1.2.Tratamientos

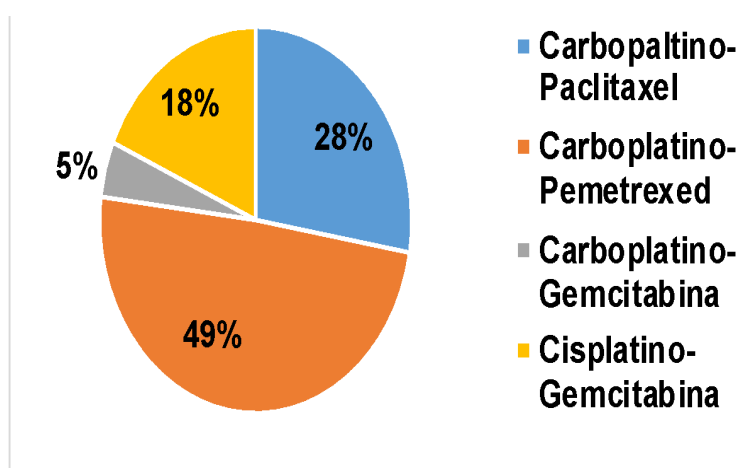
Todos los casos recopilados fueron pacientes que se les administró alguna quimioterapia por vía intravenosa (I.V.) basada en platinos. Cabe destacar que tanto carboplatino como cisplatino son los tratamientos que se suelen administrar en el servicio de “Oncología médica del tórax” del INCan. Así como lo mencionó la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) en el 2020, carboplatino y cisplatino son los medicamentos por elección para tratar los tipos de cáncer de pulmón. Como se observa en la Gráfica 2, de forma general Carboplatino fue el medicamento de quimioterapia más administrado de estos dos, con un 82% (53 casos).

Gráfica 2. Tratamientos de platinos más administrados



En tratamientos para el cáncer de pulmón, es común que se utilicen combinaciones de dos medicamentos de quimioterapia, donde se incluye cisplatino o carboplatino más otro medicamento (ACH, 2020). En todos los casos recopilados, los medicamentos fueron administrados en conjunto de Paclitaxel, Pemetrexed o Gemcitabine, con el objetivo de tener un mayor beneficio clínico para el paciente en cuestión. Como se observa en la gráfica 3, el tratamiento en combinación más administrado fue el de Carboplatino y Pemetrexed, con un 49% (32 casos).

Gráfica 3. Tratamientos en conjunto más utilizados



1.3. RAMs más comunes

Como se mencionó en la tabla 3, tanto el Carboplatino, Cisplatino y los medicamentos que se pueden administrar en conjunto, comparten perfil de RAMs más frecuentes. De los 65 casos recopilados, se reportaron 133 SRAMs de todos los tratamientos mencionados, que después de realizar el análisis de causalidad, todos fueron clasificados como probables y por lo tanto considerados como RAMs. En la tabla 5 se observa una lista de todas RAMs referidas por los pacientes del INCan. Las más comunes fueron fatiga (21.05%), náuseas (19.55%) y neuropatía (12.78%). A excepción de las que tuvieron un porcentaje de 0.75 %, las RAMs mencionadas se encuentran dentro de las fichas técnicas de Cisplatino y Carboplatino consideradas como “muy frecuentes” y “frecuentes”. Cabe resaltar que en esta lista es de forma general y no se encuentran clasificadas según el CTCAE ni por tratamiento.

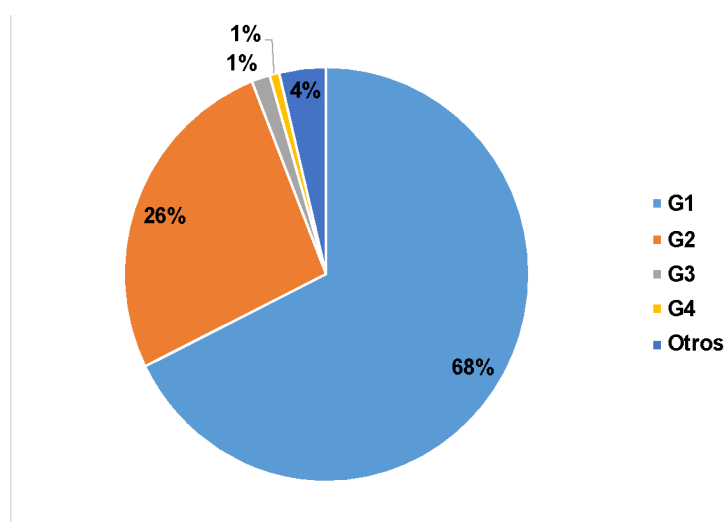
Tabla 5. RAMs referidas en tratamientos administrados

| RAM | % | RAM | % |
|-----------------|-------|--------------------|------|
| Fatiga | 21.05 | Anorexia | 1.50 |
| Náuseas | 19.55 | Artralgia | 1.50 |
| Neuropatía | 12.78 | Lesión renal aguda | 1.50 |
| Estreñimiento | 8.27 | Pujo | 0.75 |
| Hiporexia | 8.27 | Tenesmo | 0.75 |
| Vómito | 7.52 | Mucositis | 0.75 |
| Alopecia | 5.26 | Escalofríos | 0.75 |
| Trombocitopenia | 3.01 | Hiperpigmentación | 0.75 |

| | | | |
|-------------|------|-----------|------|
| Neutropenia | 3.01 | Sialorrea | 0.75 |
| Diarrea | 2.26 | | |

Ahora bien, analizando la frecuencia de la RAMs según su clasificación establecida por el CTCAE, como se observa en la gráfica 4, el grado más frecuente con el que fueron referidas fue con un Grado 1 (68%). Esto significa que las RAMs que se clasificaron como “G1” tuvieron menor severidad y fueron la mayoría, a comparación de las que tuvieron Grado 3 y 4, que fueron mínimas. Sin embargo, también hubo RAMs que no fueron referidas en algún grado específico, por lo que entraron en la categoría de “otros”, con un 4%.

Gráfica 4. Frecuencia de RAMs según su CTCAE



2. Carboplatino-Pemetrexed

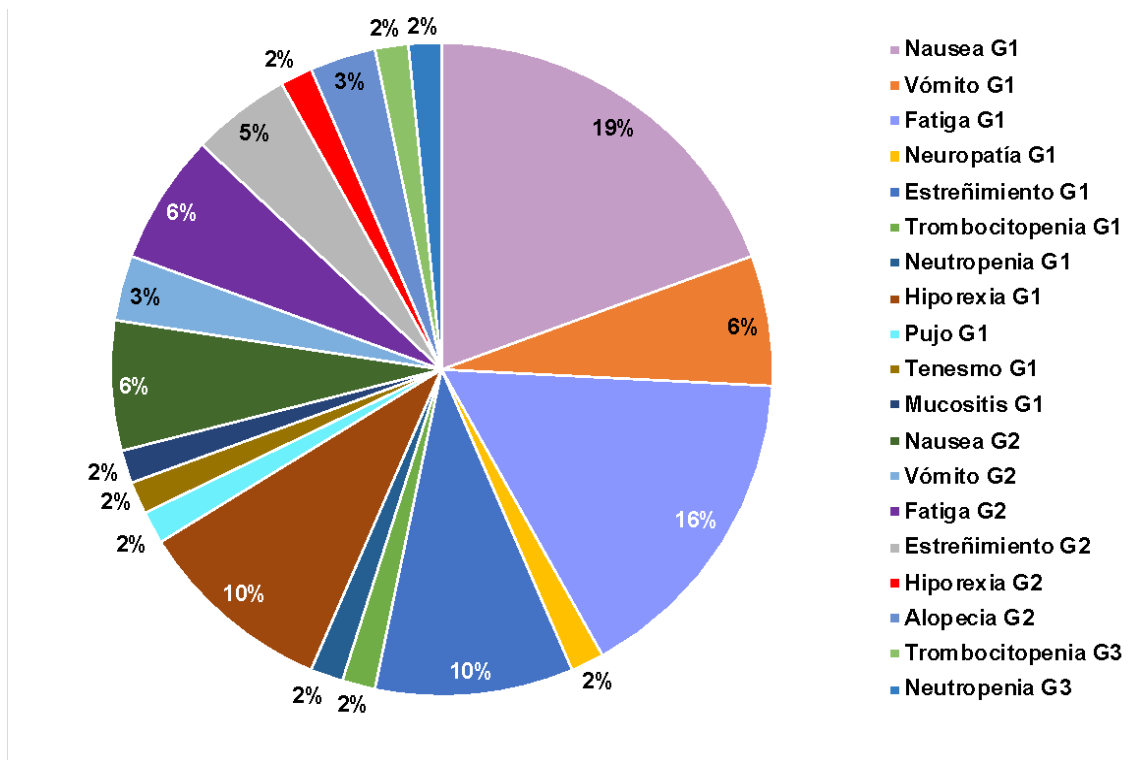
Como se mencionó en la gráfica 2, el tratamiento más frecuente fue el de Carboplatino en conjunto con Pemetrexed, con un total de 32 casos donde fue administrado. En estos casos, el género femenino fue el predominante con un 59%. Mientras que los rangos de edad más frecuentes para este tratamiento fueron el de 51 a 60 y el de más de 71 años, con el 32% cada uno.

2.1. RAMs más comunes en Carboplatino-Pemetrexed

De los 32 casos donde fue administrado Carboplatino y Pemetrexed, todos fueron considerados como casos no graves. Además, de las RAMs referidas, el 95% tuvieron una severidad leve y el 5% moderada. Como se observa en la gráfica 5, las RAMs

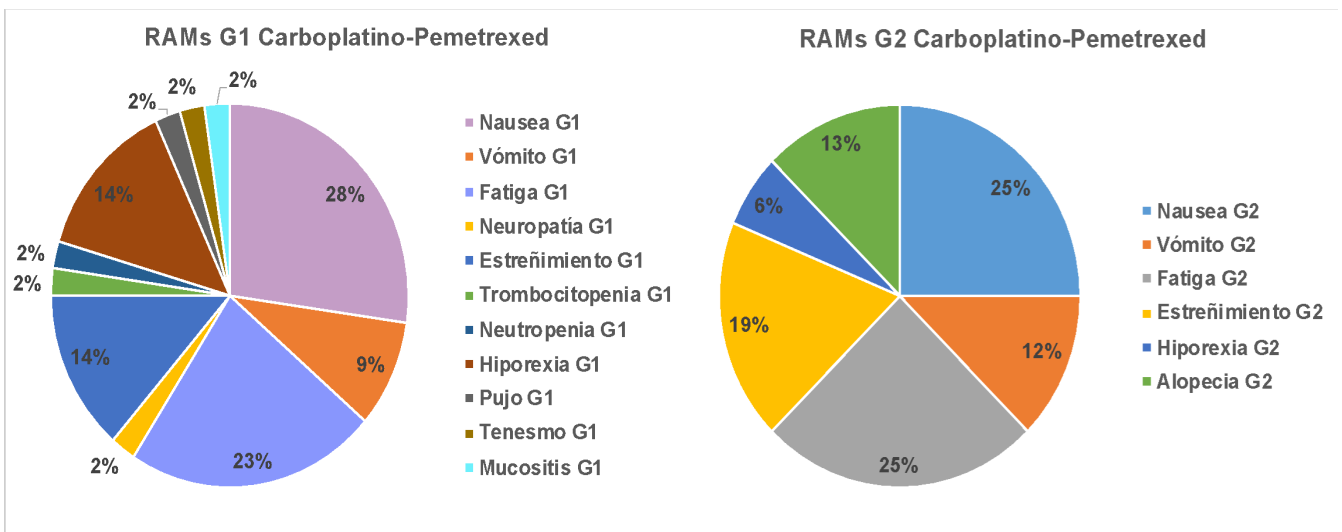
más comunes fueron las clasificadas con un Grado 1 del CTCAE, donde destacan náuseas G1 (19%) y fatiga G1 (19%). Para el Grado 3 fueron referidos dos veces trombocitopenia G3 y una vez neutropenia G3. También cabe resaltar que en estos casos no fueron referidas RAMs con un Grado 4.

Gráfica 5. RAMs más comunes en Carboplatino-Pemetrexed



En las gráficas 6, se comparan las RAMs clasificadas en Grado 1 y Grado 2, donde en ambos casos las más comunes fueron fatiga y náuseas.

Gráfica 6. RAMs más comunes en G1 y G2 en Carboplatino-Pemetrexed



Como se mencionó, las RAMs con más severidad y clasificadas con un Grado 3 fueron trombocitopenia y neutropenia. Esto significa que para la neutropenia, el recuento de neutrófilos fue baja, teniendo valores aproximados de 1,000 células/mm³, cuando el rango normal establecido va de 2,000- 60,000 células/mm³. Mientras que para la trombocitopenia el recuento de plaquetas fue baja, teniendo valores aproximados de 27,000 células/mm³ donde el rango normal establecido va de 150,000 - 450,000 células/mm³ (U.S. Department of Health and Human Service, 2017).

La mielosupresión es la afección de la actividad de la médula ósea, ocasionando la disminución de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Tanto Carboplatino como Pemetrexed al ser considerados medicamentos citotóxicos, estas RAMs son muy frecuentes en sus respectivas fichas técnicas. Una de las posibles consecuencias es la suspensión del tratamiento, que a su vez puede llegar a afectar la respuesta de otros tratamientos oncológicos. La identificación oportuna de factores de riesgo asociados a estas RAMs es de mucha importancia para brindar un manejo adecuado y evitar interferir negativamente con la calidad de vida del paciente (Sobrevilla, Sobrevilla y Ochoa, 2016; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017 /2021).

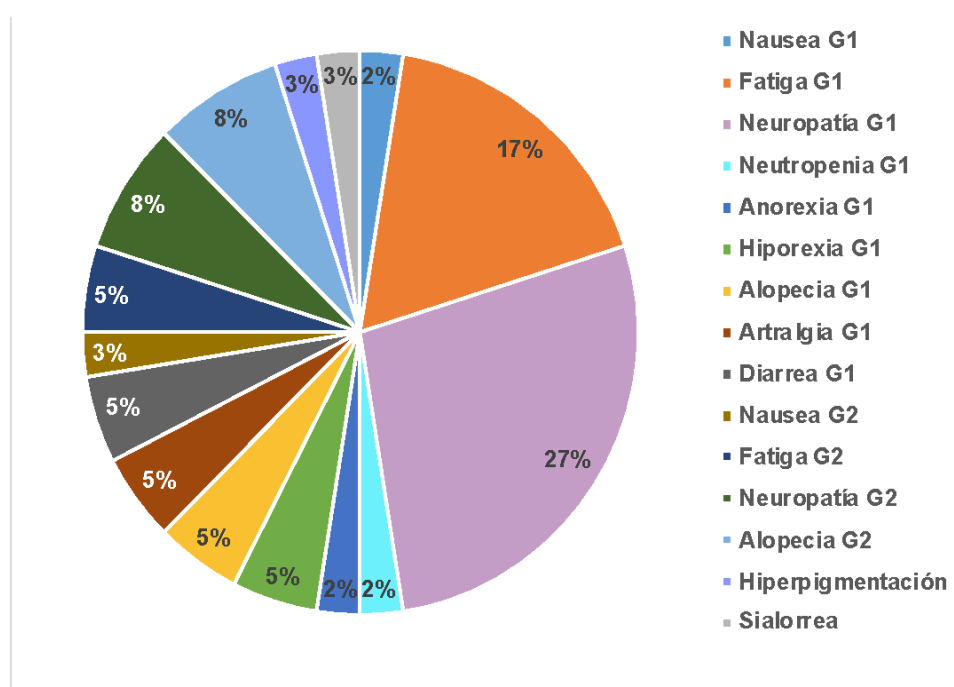
3. Carboplatino-Paclitaxel

La administración de Carboplatino en conjunto con Paclitaxel fue el segundo tratamiento más frecuente, con un total de 18 casos. Aquí, el género predominante fue el masculino, con un 67%. Mientras que el rango de edad más frecuente para este tratamiento fue el de más de 71 años, con el 39%.

3.1. RAMs más comunes en Carboplatino-Paclitaxel

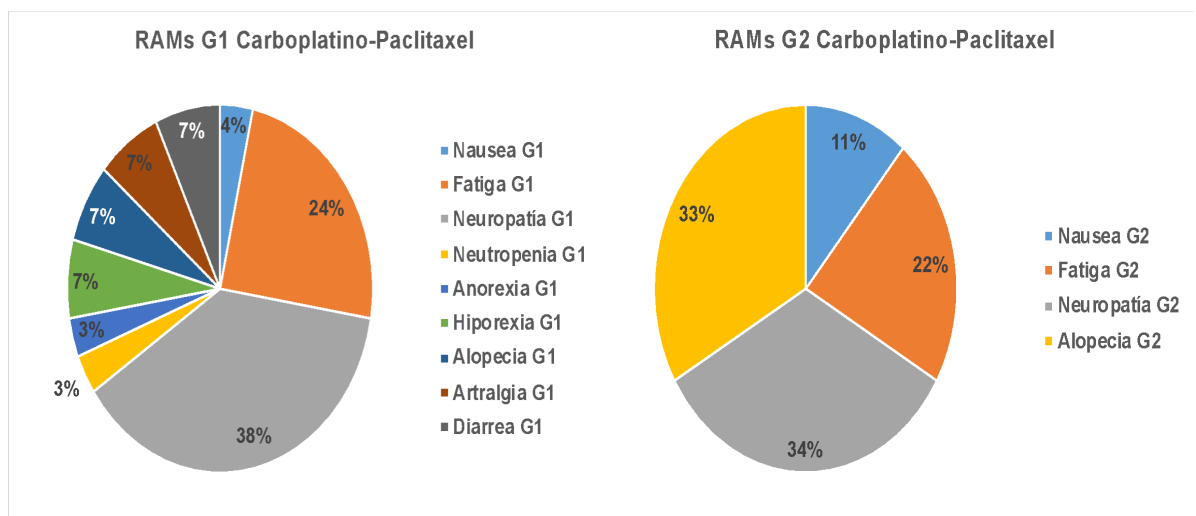
De los 18 casos donde fue administrado Carboplatino y Paclitaxel, todos fueron considerados como casos no graves. El 97% de las RAMs tuvieron una severidad leve y el resto moderada. Como se observa en la gráfica 7, las RAMs más comunes fueron las clasificadas con un Grado 1 del CTCAE, donde destacan neuropatía G1 (27%) y fatiga G1 (17%). En estos casos no fueron referidas RAMs con un Grado 3 o 4. Sin embargo, fueron referidas hiperpigmentación y sialorrea, que son RAMs poco comunes en estos tratamientos y no se encuentran reportadas en las fichas técnicas.

Gráfica 7. RAMs más comunes en Carboplatino-Paclitaxel



En las gráficas 8, se comparan las RAMs clasificadas en Grado 1 y Grado 2, donde en ambos casos la más común fue neuropatía.

Gráfica 8. RAMs más comunes en G1 y G2 en Carboplatino-Paclitaxel



En estos casos la RAM más común fue la neuropatía, teniendo tanto Grado 1 y 2. La neuropatía periférica también es una RAM muy frecuente en estos tratamientos del cáncer y afecta aproximadamente a una tercera parte de los pacientes. Se ha demostrado que especialmente las quimioterapias derivadas de platinos inducen la apoptosis de las neuronas sensitivas mediante la unión irreversible al ADN. Dependiendo de su severidad, podría producir retrasos en el esquema del tratamiento, reducción de dosis o inclusive suspender el tratamiento, condicionando el potencial curativo (Velasco y Bruna, 2010).

4. Carboplatino-Gemcitabina

El tratamiento menos frecuente de todos fue el de Carboplatino y Gemcitabina, con un total de 3 casos, donde hubo 2 pacientes de género femenino. En cuanto a edad, 2 de los casos tenían más de 71 años y 1 caso tenía 66 años.

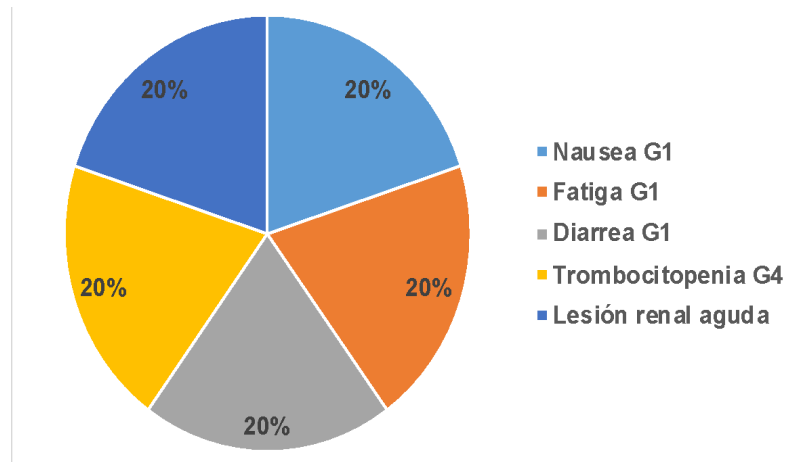
4.1. RAMs más comunes en Carboplatino-Gemcitabina

En la gráfica 9, se observa las RAMs presentadas con el tratamiento de Carboplatino y Gemcitabina. En estos casos no fueron referidas RAMs con un Grado 2 y 3. Sin embargo, fue referida una lesión renal aguda, caracterizada por elevación de creatinina posterior a cada ciclo de quimioterapia aplicado.

En otro caso, el paciente presentó trombocitopenia G4, ya que los valores de plaquetas fueron de 2,000 células/mm³, donde el rango normal establecido va de 150,000-450,000 células/mm³. Esta RAM es considerada como severa, ya que el

medicamento fue suspendido. Además, es considerado como un caso grave, ya que el paciente fue hospitalizado y el doctor lo reportó como clínicamente importante.

Gráfica 9. RAMs presentadas en Carboplatino-Gemcitabina



5. Cisplatino-Gemcitabina

El tratamiento de Cisplatino y Gemcitabina tuvo un total de 12 casos, donde hubo 10 pacientes de género masculino y 2 de género femenino. En cuanto a edad, 11 pacientes entraban en el rango de 61 a 70 años y solo un paciente tenía más de 71 años.

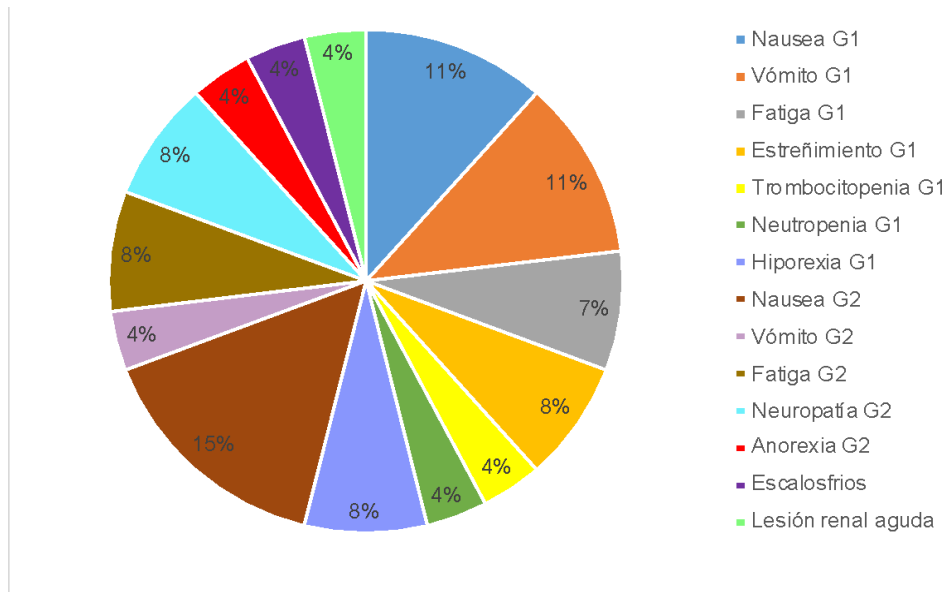
5.1. RAMs más comunes en Cisplatino-Gemcitabina

En la gráfica 10, se observa las RAMs presentadas con el tratamiento de Cisplatino y Gemcitabina. En estos casos no fueron referidas RAMs con un Grado 3 y 4. Todos los casos con este tratamiento fueron considerados como no graves. El 96% de las RAMs tuvieron una severidad leve. Sin embargo, igualmente fue referida una lesión renal aguda, caracterizada por elevación de creatinina posterior a cada ciclo de quimioterapia aplicado, que en este caso fue considerada como severa, ya que los medicamentos fueron suspendidos.

El cisplatino es uno de los principales tratamientos que ocasionan toxicidades renales, que es dependiente de dosis y llega a presentarse en el 20% de los pacientes tratados. Esta consiste en una reducción del flujo plasmático renal, disminución del filtrado glomerular y necrosis tubular. La elevación de creatinina es considerada como

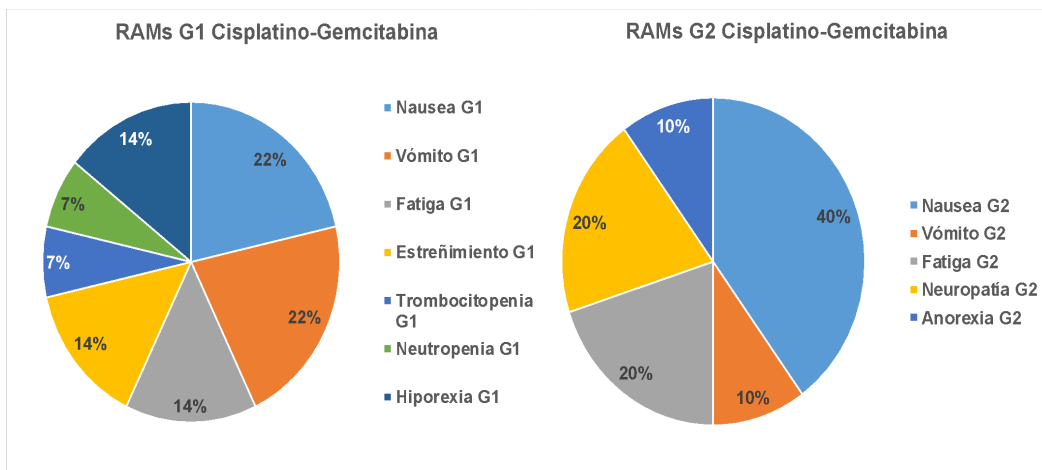
lo más característico para identificar una nefrotoxicidad, tras la administración de cisplatino (Aladrén, Guitierrez y Tres, 1993; Rodriguez, 2013).

Gráfica 10. RAMs presentadas en Cisplatino-Gemcitabina



En las gráficas 11, se comparan las RAMs clasificadas en Grado 1 y Grado 2, donde en ambos casos la más común fue náuseas.

Gráfica 11. RAMs más comunes en G1 y G2 en Cisplatino-Gemcitabina



CONCLUSIÓN

Dentro de las quimioterapias basadas en platinos administradas en dicho servicio, el Carboplatino fue el más frecuente. Adicionalmente, tanto Cisplatino y Carboplatino fueron administrados en conjunto de Paclitaxel, Pemetrexed o Gemcitabine. Todos los tratamientos analizados en estos casos compartieron un perfil en común de RAMs, donde las más comunes fueron fatiga, náuseas y neuropatía, que son consideradas como muy frecuentes en sus respectivas fichas técnicas.

El grado más frecuente de severidad del CTCAE fue con un Grado 1. Sin embargo, tanto mielosupresión y nefrotoxicidad fueron consideradas como las más severas, ya que en ambos casos ocasionaron la suspensión del tratamiento; a pesar de que no fueron las RAMs más frecuentes en los casos analizados.

El tratamiento que destacó fue el de Carboplatino-Gemcitabina, al tener el único caso clasificado como grave, ya que el paciente fue hospitalizado por su trombocitopenia G4. Está igualmente fue la única RAM que fue clasificada como Grado 4.

En todas las SRAMs reportadas es de suma importancia su respectivo análisis de causalidad, severidad y gravedad, así como su oportuno reporte. Gracias a la FV se puede realizar una identificación oportuna de factores de riesgo asociados a las RAMs, para brindar un manejo adecuado y evitar interferir negativamente con la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2011). FICHA TÉCNICA CISPLATINO. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). FICHA TÉCNICA CARBOPLATINO. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65108/FichaTecnica_65108.html#4-8-reacciones-adversas
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). FICHA TÉCNICA PEMETREXED. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83032/FT_83032.html#4-8-reacciones-adversas
- Aladrén, M., Guitierrez, A. y Tres, A. (1993). Nefrotoxicidad por cisplatino: afectación funcional glomerular y tubular precoz. Nefrología. Vol. 13 (3).
- Alcántara, L. (2006). Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010. (Tesis). UNAM, Ciudad de México, México.
- Amarasena, I., Chatterjee, S., Walters, J., Wood, R. y Fong, K. (2015). Una comparación de los regímenes de quimioterapia basados en platino y no basados en platino para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas. Cochrane Database of Systematic Reviews. Recuperado de: https://www.cochrane.org/es/CD006849/LUNGCA_una-comparacion-de-los-regimenes-de-quimioterapia-basados-en-platino-y-no-basados-en-platino-para-el
- American Cancer Society (ACS). (2020). Quimioterapia para cáncer de pulmón no microcítico. American Cancer Society. Recuperado de: https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/tratamiento-no-microcitico/quimioterapia.html#escrito_por
- Amorín Kajatt E. (2013) Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. Revista Peru Med Exp Salud Publica, 30(1):85-92.
- Arroyo, M., Zinser, J. y Vázquez, J. (2019). Detección temprana de cáncer de pulmón en México. Salud pública Méx. 61 (3) 20. Recuperado de: <https://www.scielosp.org/article/spm/2019.v61n3/347-351/es/>
- Bartolomé, A., Calzas, J., Cortés, H., Díaz, V., García, J., Izquierdo, M., Jiménez, A., López, A., López, F, López, A., Madrigal, L., Martín, J., Perpiña, A., Rodríguez, P. (2007). Tratamiento y diagnóstico del cáncer del pulmón. Fundación Médica Mutua Madrileña. Madrid, España. Recuperado de: <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia clinica oncosur cancerpulmon.pdf>
- Cabo, A., del Campo, E., Rubio, T., Nápoles, N. y Columbie, J. (2018). Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. MEDISAN, 22(4), 394-405. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009&lng=es&tlng=es.
- COFEPRIS (2020). Guía de Farmacovigilancia para la notificación de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado

- con el uso de medicamentos y vacunas. COFEPRIS. Recuperado de: <https://bit.ly/3GLLrsk>
- Consejo Nacional de Especialidades Médicas (1996). Neumología. Madrid, España: Guía de formación de especialistas. Recuperado de: <https://www.sanidad.gob.es/fr/profesionales/formacion/docs/Neumologia.pdf>
- Corona L. y Fonseca M. (2011). El método clínico y los dilemas de la clínica. *MediSur*, 9(5), 474-483. Recuperado en: de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000500010&lng=es&tlng=es.
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (2017). Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE) v5.0. Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Diez, M. y Álvarez, R. (2009) Neumología clínica. NEUMOMADRID, Madrid España. Recuperado de: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/manual_neumo_nm.pdf
- Guardado, M., Bermúdez, I., Reyes, I., Flores, J., López, M. (2018) Farmacovigilancia en México. *Revista Cubana de Farmacia* 51 (2). Recuperado de: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204>
- Herrera, F. (2011). Actualidades En El Diagnóstico Y Tratamiento Del Cáncer De Pulmón. *REV MED HONDUR*, 79 (1), 25-10. Recuperado de: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2011/pdf/Vol79-1-2011-8.pdf>
- Instituto Nacional De Estadísticas Y Geografía (2021), Estadísticas a Propósito Del Día Mundial Contra El Cáncer. Comunicado De Prensa Núm. 105/21. Recuperado De: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_nal.pdf
- Instituto Nacional del Cáncer (NIH). (s.f.). Diccionario del cáncer. NIH. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/buscar/paliativo/?searchMode=Begins>
- NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Recuperado de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- Planchard, D., Novello, S., Peters, S., Califano, R., Douillard, J. Longo, F., Bramley, C. y Jezdic, S. (2019). ¿Qué es el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas? *European Society for Medical Oncology (ESMO)*. Recuperado de: <https://www.esmo.org/content/download/7253/143223/1/ES-Cancer-de-Pulmon-de-Celulas-No-Pequeñas-Guia-para-Pacientes.pdf>
- Rodríguez, L. (2013) FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR CISPLATINO. *Rev Electron Biomed*. Recuperado de: <https://biomed.uninet.edu/2013/n3/rodriguez.html>
- Rodríguez, M. (2016) Uso de cisplatino y derivados de platino en quimioterapia, (Tesis). Universidad Complutense, Madrid, España. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20RODRIGUEZ%20GOMEZ.pdf>

- Sobrevilla, P., Sobrevilla, N. y Ochoa, F. (2016). Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. Gaceta Mexicana de Oncología. Vol. 15 (6), 344-349. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006>
- U.S. Department of Health and Human Service. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Valdivia, J. (2017). Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas. Rev Esp Patol Torac.29 (2), 111-116. Recuperado de: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-7-9.pdf>.
- Velasco, R. y Bruna, J. (2010). Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. Centro de Investigación en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), España. Vol. 25 (2), 116-131. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-neuropatia-inducida-por-quimioterapia-un-S0213485310700360>

Vo, Bo. De los asesores



ASESOR INTERNO:

M. en C. Francisco López Naranjo



ASESOR EXTERNO:

Dra. en C. Mireya López Gamboa



DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

ALUMNO: Sebastián Enrique Aguirre Domínguez

MATRÍCULA: 2173025291

DIRECCIÓN PARTICULAR: Calle Hacienda Santa Cecilia #62, Col. Villa Quietud,
C.P. 04960, Coyoacán, CDMX

TELÉFONO: (777) 3137319 **CELULAR:** (777) 1379009

E-MAIL: agdosebastian@outlook.com

LICENCIATURA: Química Farmacéutica Biológica

NOMBRE DEL PROYECTO:

Análisis de la frecuencia de reacciones adversas vinculadas a quimioterapia basado en platinos, presentadas en pacientes con cáncer de pulmón del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

PROYECTO GENÉRICO:

Aspectos socio sanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del QFB

Etapas: Estudios de campo, detección de problemas de dispensación

LUGAR DE REALIZACIÓN: Instituto Nacional de Cancerología (INCAN)

TIEMPO DE DEDICACIÓN: 480 horas

FECHA DE REALIZACIÓN:

14 de Marzo del 2022 – 19 de Septiembre del 2022

ASESOR INTERNO: M. en C. Francisco López Naranjo

ASESOR EXTERNO: Dra. en C. Mireya López Gamboa

CDMX, Octubre del 2022

INTRODUCCIÓN

La neumología se define como la especialidad médica que se encarga de estudiar la fisiología del aparato respiratorio, así como sus respectivas patologías, técnicas diagnósticas y terapéuticas. Dentro sus patologías, el cáncer de pulmón (CP) se considera la más frecuentes a nivel mundial, además de ser una de las más mortales, siendo su principal incidencia de 60 años o más. En los últimos años ha habido grandes avances en las terapias para el cáncer de pulmón. Sin embargo, los medicamentos utilizados suelen causar efectos y manifestaciones clínicas no deseadas, dependiendo del tipo, dosis suministrada y la periodicidad (Cabo, et al., 2016; Herrera, 2011; Diez y Álvarez, 2009)

Algunos de los medicamentos de quimioterapia que se emplean con más frecuencia para el cáncer de pulmón son los basados en platinos. Se ha reportado que este tipo de medicamentos comunmente pueden causar neurotoxicidad, nefrotoxicidad e insuficiencia renal. Dichas sospechas de reacciones adversas a los medicamentos (SRAMs) son de especial interés en los programas de salud pública, por lo que en distintos lugares donde se brinda atención a la salud como en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), cuenta con un Centro Institucional de Farmacovigilancia, donde las RAMs reportadas por pacientes y personal de salud, se monitorean y notifican de forma oportuna para evitar poner en peligro la seguridad de los pacientes (Rodríguez, 2016; Guardado, *et al.*, 2018).

ANTECEDENTES

1. Farmacovigilancia

Las sospechas de reacciones adversas al medicamento (SRAMs), son un problema global de salud pública, ya que representan el 7% de los ingresos hospitalarios. La importancia de la debida identificación de riesgos asociados a los medicamentos comercializados recae en la farmacovigilancia (FV). La FV son el conjunto de actividades que incluyen la detección, evaluación y prevención de cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas, especialmente de las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) y eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) (NOM-220-SSA1-2016; COFEPRIS, 2020; Guardado, et al., 2018).

1.2 Criterios de evaluación de los casos

Existen varios criterios para evaluar los casos de las RAMs reportadas y así poder determinar su importancia;

- **Gravedad:** Considera a toda manifestación clínica que es ocasionada a partir de la administración de un medicamento o vacuna que causan la muerte, ponen en peligro la vida, necesitan hospitalizar, causan alteraciones en el recién nacido y/o son considerados médicamente importantes (NOM-220-SSA1-2016).
- **Severidad:** se clasifica respecto a la intensidad de la manifestación clínica en cuestión. Los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) proporciona una escala de calificación única (del 1 al 5) según la severidad clínica donde 1 es de menor severidad y 5 es muerte (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, 2017).
- **Causalidad:** Las SRAMs se clasifican de acuerdo a su valoración de causalidad. Igualmente, un medicamento es elegible para evaluar su causalidad, si es administrado en un plazo razonable antes de la aparición de la SRAM (NOM-220-SSA1-2016; Alcántara, 2006).

2. Cáncer de pulmón (CP)

Es el resultado de un crecimiento desenfrenado de células pertenecientes al tejido pulmonar del tracto respiratorio, que posteriormente puede desencadenar en metástasis en tejidos del cuerpo. Este se encuentra entre las patologías con más incidencia y mortales, ya que solo un 15% de los casos son curados. En México, se ha estimado que anualmente se diagnostican 10,000 casos de cáncer de pulmón, afectando principalmente a personas entre 55 y 74 años de edad. La incidencia de esta patología está fuertemente vinculada con el tabaquismo, además de otros factores como los del tipo inmunológicos y predisposición genética (Cabo, et al., 2016; Arroyo, Zinser y Vázquez, 2019).

El CP temprano suele no presentar síntomas. Por lo que es común que esta enfermedad sea detectada en estado avanzado. Para dicho diagnóstico se requiere de la historia clínica seguida de pruebas que se tienen que realizar al paciente, como

tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) (Diez y Álvarez, 2009; Amorín, 2013).

2.1 Tipos de CP (Valdivia, 2017).

- **Cáncer de Pulmón microcítico o de células pequeñas (CPCP):** Se caracteriza por una tasa de duplicación alta y desarrollo temprano de metástasis. Las células cancerosas se ven pequeñas y redondas con un microscopio. Ocurre principalmente en las vías aéreas centrales
- **Cáncer de Pulmón no microcítico o de células no pequeñas (CPCNP):** Se conoce como carcinoma (indiferenciado) de células grandes, debido al aspecto cuando se examinan bajo un microscopio, se desarrolla en las células que recubren las vías respiratorias y en células que producen moco de las vías respiratorias.

2.2 Tratamientos

Gracias al desarrollo tecnológico, los tratamientos terapéuticos han permitido un mejor control de la enfermedad, donde en etapas muy tempranas la cirugía es la solución curativa. Sin embargo, otros casos deben recibir tratamiento de quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambas. La quimioterapia basada en el platino mostró porcentajes más altos de efectividad en tumores. Entre las quimioterapia basadas en platino destaca el uso de cisplatino y carboplatino (Amarasena, et al., 2015; Amorín, 2013).

2.2.1 Cisplatino

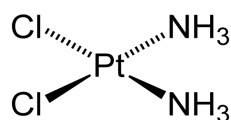


Figura 1. Molécula de Cisplatino

El cisplatino es un complejo de coordinación, en el que el átomo central es metálico (platino(II)) y a su alrededor se unen ligandos aniónicos (cloruro) y neutros (amoníaco). Se observó que producía inhibición de la división celular por lo que se utiliza como monoterapia o en combinación para diversos tipos de cáncer. Su uso puede inducir RAMs, donde las más frecuentes son la nefrotoxicidad, náuseas, vómitos, fiebre y neurotoxicidad (Rodríguez, 2016; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2011; Amarasena, et al., 2015).

2.2.2 Carboplatino

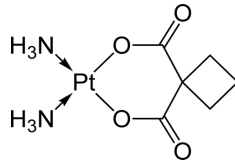


Figura 2. Molécula de Carboplatino

Es un fármaco de segunda generación y análogo de platino. Tiene un mecanismo de acción parecido al de cisplatino, pero con una menor reactividad, dando como opción poder administrar una mayor concentración que el cisplatino. La presencia oxígeno en su estructura, le da más estabilidad en el proceso de hidrólisis, formando un producto menos tóxico. Sin embargo, se ha reportado que puede ocasionar mielosupresión (Rodríguez, 2016).

JUSTIFICACIÓN

Cada año en el INCAN se reciben miles de pacientes que son atendidos para consulta relacionadas con algún tipo de neoplasia, donde los motivos más frecuentes son cáncer de mama en cuanto a mujeres y de pulmón en cuanto a hombres, este último es considerado una de las neoplasias más frecuentes y mortales a nivel mundial. Además, dentro de sus tratamientos más utilizados suelen estar las quimioterapias basadas en platinos como son el cisplatino y el carboplatino, que pueden causar múltiples RAMs, que son de especial interés para Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCAN, que son monitoreadas y reportadas, para así garantizar la seguridad de los pacientes. Debido a la considerable población que sufre de CP y que cuentan con quimioterapia de platinos en el INCAN, en este proyecto que fue realizado durante el servicio social en dicha institución, se decidió analizar la incidencia de las RAMs vinculadas a estas quimioterapias.

OBJETIVO GENERAL

Identificar y analizar las principales reacciones adversas debido al uso de quimioterapia basada en platinos, presentadas en pacientes con cáncer de pulmón que son tratados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una búsqueda bibliográfica sistematizada sobre los principales aspectos en torno al CP.

- Búsqueda de los pacientes con CP del INCAN, el expediente electrónico y en el área de oncología del tórax.
- Identificar las principales reacciones adversas de quimioterapia basada en platinos en pacientes con cáncer de pulmón del INCAN.
- Analizar los resultados obtenidos.

METODOLOGÍA

Para cumplir con los objetivos de este proyecto se realizaron varias fases durante la estadía en el servicio social en el CIFV del INCAN.

1. La primera fase consistió en una capacitación por parte de la responsable de FV del INCAN, donde se presentaron las herramientas con las que se trabajaron; expediente electrónico del INCAN y la plataforma PROVIGI.
2. En la segunda fase se realizó una recopilación de información de los principales aspectos del CP, así como sus principales tratamientos.
3. En la tercera fase se inició con la búsqueda pacientes con CP a través del expediente electrónico y en el área de oncología médica del tórax del INCAN. Todos los casos recopilados fueron reportados usando el formato físico de reporte de reacciones adversas para posteriormente subirlas a la plataforma PROVIGI.
4. Para la cuarta fase se identificaron las principales RAMs presentadas en el periodo de febrero del 2022 hasta julio del 2022, asociadas a quimioterapias con uso de platinos, que finalmente se analizó la incidencia de estas reacciones.

RESULTADOS

1.Aspectos generales

Hasta el 21 de julio del 2022 se recopilaron 65 casos de SRAMs referidos en el servicio de consultas de “Oncología médica del tórax”, con diagnóstico de cáncer de pulmón. El género que predominó fue maculino, teniendo el 55% (36 pacientes). La edad promedio de los pacientes con cáncer de pulmón que recibieron quimioterapia de platinos fue de 64 años.

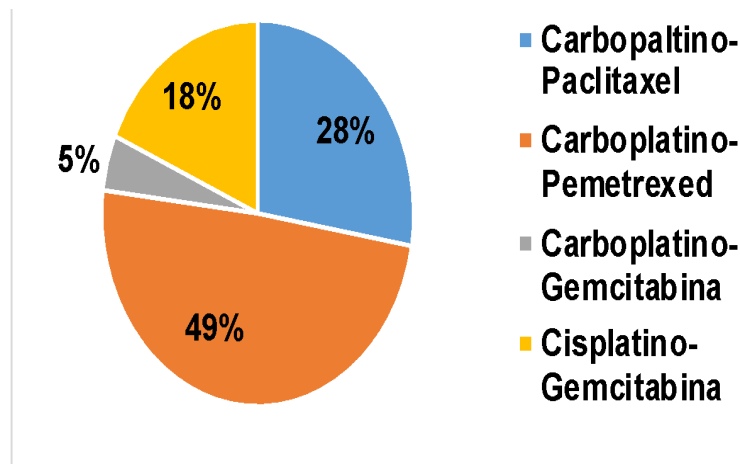
1.2.Tratamientos

Tanto carboplatino como cisplatino son los tratamientos que se suelen administrar en el servicio de “Oncología médica del tórax” del INCAN. De forma general, carboplatino

fue el medicamento de quimioterapia más administrado de estos dos, con un 82% (53 casos).

En todos los casos recopilados, los medicamentos fueron administrados en conjunto de Paclitaxel, Pemetrexed o Gemcitabine. El tratamiento en combinación más administrado fue el de Carboplatino y Pemetrexed, con un 49% (32 casos).

Gráfica 1. Tratamientos en conjunto más utilizados



1.3. RAMs más comunes

De los 65 casos recopilados, se reportaron 133 SRAMs, todos fueron clasificados como probables. En la tabla 1 se observa una lista de todas RAMs referidas por los pacientes. Las más comunes fueron fatiga (21.05%), náuseas (19.55%) y neuropatía (12.78%).

Tabla 1. RAMs referidas en tratamientos administrados

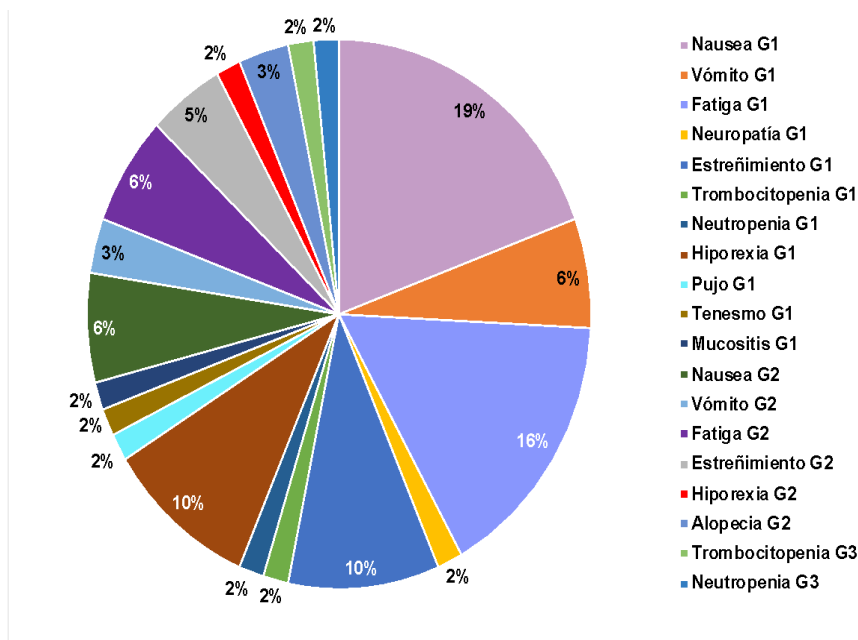
| RAM | % | RAM | % |
|-----------------|-------|--------------------|------|
| Fatiga | 21.05 | Anorexia | 1.50 |
| Náuseas | 19.55 | Artralgia | 1.50 |
| Neuropatía | 12.78 | Lesión renal aguda | 1.50 |
| Estreñimiento | 8.27 | Pujo | 0.75 |
| Hiporexia | 8.27 | Tenesmo | 0.75 |
| Vómito | 7.52 | Mucositis | 0.75 |
| Alopecia | 5.26 | Escalofríos | 0.75 |
| Trombocitopenia | 3.01 | Hiperpigmentación | 0.75 |
| Neutropenia | 3.01 | Sialorrea | 0.75 |

| | | | |
|---------|------|--|--|
| Diarrea | 2.26 | | |
|---------|------|--|--|

2. Carboplatino-Pemetrexed

El tratamiento más frecuente fue el de Carboplatino en conjunto con Pemetrexed, con un total de 32 casos donde fue administrado. Todos fueron considerados como casos no graves. El 95% de las RAMs tuvieron una severidad leve y el 5% moderada. Como se observa en la gráfica 2, las RAMs más comunes fueron las clasificadas con un Grado 1 del CTCAE, donde destacan náuseas G1 (19%) y fatiga G1 (19%). Para el Grado 3 fueron referidos dos veces trombocitopenia G3 y una vez neutropenia G3.

Gráfica 2. RAMs más comunes en Carboplatino-Pemetrexed



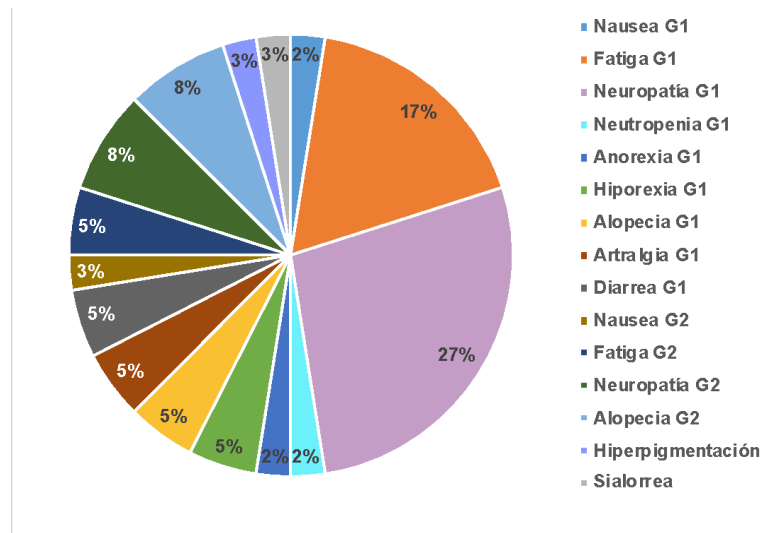
Las RAMs con más severidad fueron trombocitopenia y neutropenia. Esto significa que una afección de la actividad de la médula ósea, ocasionando la disminución de glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Tanto Carboplatino como Pemetrexed al ser considerados medicamentos citotóxicos, estas RAMs son muy frecuentes (Sobrevilla, Sobrevilla y Ochoa, 2016; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2017 /2021; U.S. Department of Health and Human Service, 2017).

3. Carboplatino-Paclitaxel

La administración de Carboplatino en conjunto con Paclitaxel fue el segundo tratamiento más frecuente, con un total de 18 casos. De los 18 casos, todos fueron considerados como casos no graves. El 97% de las RAMs tuvieron una severidad

leve y el resto moderada. Como se observa en la gráfica 3, las RAMs más comunes fueron las clasificadas con un Grado 1 del CTCAE, donde destacan neuropatía G1 (27%) y fatiga G1 (17%). En estos casos no fueron referidas RAMs con un Grado 3 o 4.

Gráfica 3. RAMs más comunes en Carboplatino-Paclitaxel

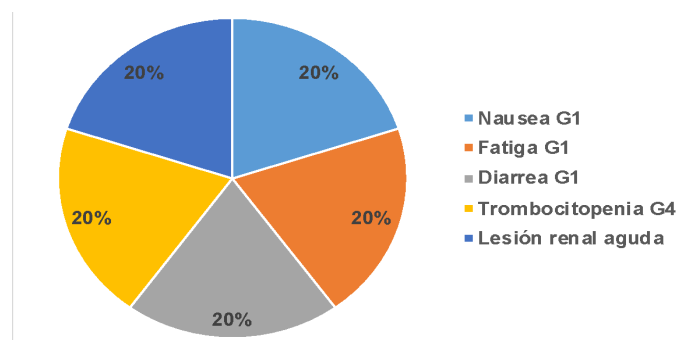


En estos casos la RAM más común fue la neuropatía periférica, que es muy frecuente en tratamientos del cáncer y se ha demostrado que especialmente las quimioterapias derivadas de platinos inducen la apoptosis de las neuronas sensitivas mediante la unión irreversible al ADN (Velasco y Bruna, 2010).

4. Carboplatino-Gemcitabina

El tratamiento menos frecuente de todos fue el de Carboplatino y Gemcitabina, con un total de 3 casos. En la gráfica 4, se observa las RAMs presentadas, donde se presentó trombocitopenia G4. Esta RAM es considerada como severa, ya que el medicamento fue suspendido. Además, es considerado como un caso grave, ya que el paciente fue hospitalizado y el doctor lo reportó como clínicamente importante.

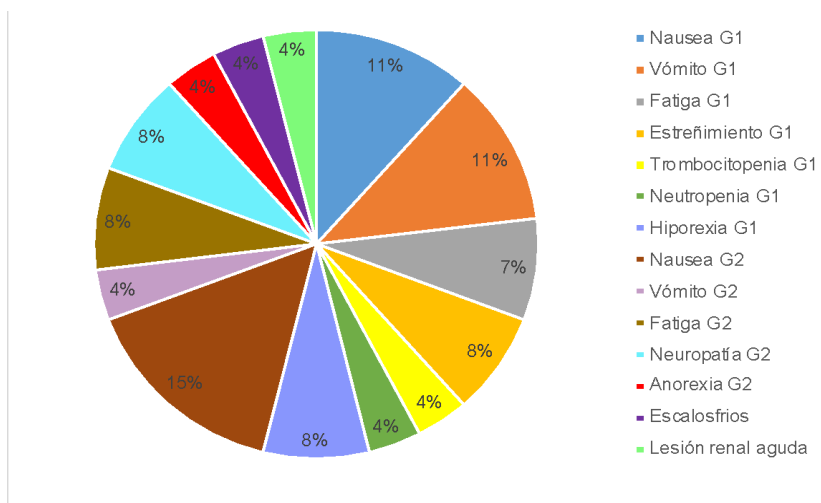
Gráfica 4. RAMs presentadas en Carboplatino-Gemcitabina



5. Cisplatino-Gemcitabina

El tratamiento de Cisplatino y Gemcitabina tuvo un total de 12 casos. En la gráfica 5, se observa las RAMs presentadas. Todos los casos con este tratamiento fueron considerados como no graves. El 96% de las RAMs tuvieron una severidad leve. Sin embargo, fue referida una lesión renal aguda, caracterizada por elevación de creatinina posterior a cada ciclo de quimioterapia aplicado, que en este caso fue considerada como severa, ya que los medicamentos fueron suspendidos. El cisplatino es uno de los principales tratamientos que ocasionan toxicidades renales. La elevación de creatinina es considerada como lo más característico para identificar una nefrotoxicidad, tras la administración de cisplatino (Aladrén, Guitierrez y Tres, 1993; Rodriguez, 2013).

Gráfica 5. RAMs presentadas en Cisplatino-Gemcitabina



CONCLUSIONES

Dentro de las quimioterapias basadas en platinos administradas en dicho servicio, el Carboplatino fue el más frecuente. Adicionalmente, tanto Cisplatino y Carboplatino fueron administrados en conjunto de Paclitaxel, Pemetrexed o Gemcitabine. Todos los tratamientos analizados en estos casos compartieron un perfil en común de RAMs, donde las más comunes fueron fatiga, náuseas y neuropatía, que son consideradas como muy frecuentes en sus respectivas fichas técnicas.

El grado más frecuente de severidad del CTCAE fue con un Grado 1. Sin embargo, tanto mielosupresión y nefrotoxicidad fueron consideradas como las más severas, ya que en ambos casos ocasionaron la suspensión del tratamiento; a pesar de que no fueron las RAMs más frecuentes en los casos analizados.

El tratamiento que destacó fue el de Carboplatino-Gemcitabina, al tener el único caso clasificado como grave, ya que el paciente fue hospitalizado por su trombocitopenia G4. Está igualmente fue la única RAM que fue clasificada como Grado 4.

En todas las SRAMs reportadas es de suma importancia su respectivo análisis de causalidad, severidad y gravedad, así como su oportuno reporte. Gracias a la FV se puede realizar una identificación oportuna de factores de riesgo asociados a las RAMs, para brindar un manejo adecuado y evitar interferir negativamente con la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2011). FICHA TÉCNICA CISPLATINO. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72609/FichaTecnica_72609.html
- Aladrén, M., Guitierrez, A. y Tres, A. (1993). Nefrotoxicidad por cisplatino: afectación funcional glomerular y tubular precoz. *Nefrología*. Vol. 13 (3).
- Alcántara, L. (2006). Aplicación de Algoritmos Estandarizados internacionalmente para evaluar Notificaciones Espontaneas de Sospecha de Reacción Adversa en el CNFV del año 2010. (Tesis). UNAM, Ciudad de México, México.
- Amarasena, I., Chatterjee, S., Walters, J., Wood, R. y Fong, K. (2015). Una comparación de los regímenes de quimioterapia basados en platino y no basados en platino para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Recuperado de: https://www.cochrane.org/es/CD006849/LUNGCA_una-comparacion-de-los-regimenes-de-quimioterapia-basados-en-platino-y-no-basados-en-platino-para-el
- Amorín Kajatt E. (2013) Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Revista Peru Med Exp Salud Publica*, 30(1):85-92.
- Arroyo, M., Zinser, J. y Vázquez, J. (2019). Detección temprana de cáncer de pulmón en México. *Salud pública Méx.* 61 (3) 20. Recuperado de: <https://www.scielosp.org/article/spm/2019.v61n3/347-351/es/>
- Cabo, A., del Campo, E., Rubio, T., Nápoles, N. y Columbie, J. (2018). Aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con cáncer de pulmón en un servicio de neumología. *MEDISAN*, 22(4), 394-405. Recuperado de:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400009&lng=es&tlng=es.
- COFEPRIS (2020). Guía de Farmacovigilancia para la notificación de SRAM, RAM, EA, ESAVI o cualquier problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. COFEPRIS. Recuperado de: <https://bit.ly/3GLLrsk>
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (2017). Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE) v5.0. Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Diez, M. y Álvarez, R. (2009) Nemología clínica. NEUMOMADRID, Madrid España. Recuperado de: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/manual_neumo_nm.pdf
- Guardado, M., Bermúdez, I., Reyes, I., Flores, J., López, M. (2018) Farmacovigilancia en México. Revista Cubana de Farmacia 51 (2). Recuperado de: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/204>
- Herrera, F. (2011). Actualidades En El Diagnóstico Y Tratamiento Del Cáncer De Pulmón. REV MED HONDUR, 79 (1), 25-10. Recuperado de: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2011/pdf/Vol79-1-2011-8.pdf>
- NOM-220-SSA1-2016 Instalación y operación de la Farmacovigilancia. Recuperado de: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
- Rodríguez, L. (2013) FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR CISPLATINO. Rev Electron Biomed. Recuperado de: <https://biomed.uninet.edu/2013/n3/rodriguez.html>
- Rodríguez, M. (2016) Uso de cisplatino y derivados de platino en quimioterapia, (Tesis). Universidad Complutense, Madrid, España. Recuperado de: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20RODRIGUEZ%20GOMEZ.pdf>
- Sobrevilla, P., Sobrevilla, N. y Ochoa, F. (2016). Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. Gaceta Mexicana de Oncología. Vol. 15 (6), 344-349. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006>
- U.S. Department of Health and Human Service. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- Valdivia, J. (2017). Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas. Rev Esp Patol Torac. 29 (2), 111-116. Recuperado de: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-7-9.pdf>.
- Velasco, R. y Bruna, J. (2010). Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. Centro de Investigación en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), España. Vol. 25 (2), 116-131. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-neuropatia-inducida-por-quimioterapia-un-S0213485310700360>

Vo, Bo. De los asesores



ASESOR INTERNO:
M. en C. Francisco López Naranjo



ASESOR EXTERNO:
Dra. en C. Mireya López Gamboa