



**UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA**
Unidad Xochimilco



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**INFORME DE SERVICIO SOCIAL DE LA LICENCIATURA EN QUÍMICA
FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

**Descripción y análisis de reacciones
infusionales en pacientes ambulatorios que
reciben tratamiento con medicamentos
hemato-oncológicos**

**ALUMNA: MENDOZA REBOLLO LIZETH
MATRÍCULA: 2183070379**

**LUGAR DE REALIZACIÓN: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

PERIODO: FEBRERO – AGOSTO 2023

**ASESOR INTERNO
M. EN C. FRANCISCO LÓPEZ NARANJO**

**ASESOR EXTERNO
DR. GÓTES PALAZUELOS JOSÉ**

CDMX, SEPTIEMBRE 2023

I. Introducción

El cáncer o neoplasia maligna es una enfermedad que se caracteriza por el crecimiento celular indiscriminado y autónomo, existen cerca de 200 tipos diferentes de cáncer, que afectan a cuatro de cada 10 personas en algún momento de su vida, por lo que actualmente el cáncer se encuentra entre las causas de mayor mortalidad en el mundo (Benedi & Gómez, 2006).

La terapia farmacológica contra el cáncer es una de las estrategias más usadas para combatir esta afección, sin embargo, al igual que muchos fármacos, los medicamentos antineoplásicos tienen potencial para causar reacciones adversas a medicamentos (RAMs), siendo las reacciones infusionales (RI) una de las más comunes, presentando síntomas característicos tales como agotamiento, mareo, náuseas, falta de apetito, etc. Las RI ocurren cuando el organismo presenta una respuesta inmunitaria frente al tratamiento que se administra por vía intravenosa (IV) el cual por lo general es toxicológicamente muy agresivo, de acuerdo con la clasificación de las RAMs, son de "Tipo B" es decir que no están relacionadas con la dosis, son impredecibles, generalmente no interviene la actividad farmacológica y usualmente llegan a su resolución cuando finaliza el tratamiento. Los mecanismos inmunes a través de los cuales se produce una reacción infusional pueden ser de naturaleza alérgica, las cuales están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), mientras que otras que no son verdaderas reacciones alérgicas, son llamadas anafilactoides y no están mediadas por IgE, en cambio son reacciones de liberación de citocinas (Velcheti & Punekar, 2021). Entre los grupos más comunes de medicamentos que provocan estas reacciones, se encuentran los derivados del platino, taxanos, asparraginasas, anticuerpos monoclonales y las epipodofilotoxinas. Sus manifestaciones clínicas son variables e impredecibles y típicamente son de intensidad leve a moderada, estas se desarrollan durante la infusión o algunas horas después, y comúnmente se manifiestan como escalofríos, fiebre, náusea, astenia, dolor de cabeza, erupción cutánea y prurito, por mencionar algunos (Roldán, 2017).

Debido a que las RAMs son hechos que ocurren en torno a una serie de complejos factores entre los que se incluyen características del paciente y su enfermedad, aspectos en torno a la fabricación y manejo del medicamento así como la intervención del personal sanitario encargado de la administración, la identificación de su origen para la realización de una evaluación riesgo-beneficio, así como la prevención de una nueva RAM ante la exposición cíclica o continua, resulta en una ardua tarea en la que deben considerarse todos los factores antes mencionados y debe gestionarse un análisis de acuerdo con los procedimientos de farmacovigilancia establecidos en México y en concordancia la Organización Mundial de la Salud. Por lo cual, el presente trabajo tiene como objetivo realizar un análisis las reacciones a la infusión derivadas del uso de medicamentos hemato-oncológicos de naturaleza química y biotecnológica en pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), mediante la realización de actividades tales como la identificación, evaluación y comprensión de los posibles factores causales a fin de prevenir este tipo de reacciones.

II. Planteamiento del problema

Las reacciones infusionales son uno de los tipos de RAMs que se presentan más comúnmente durante la administración de tratamientos hemato-oncológicos, por lo que es necesario identificar, cuantificar, analizar y evaluar las causas de este tipo de reacciones.

III. Justificación

Derivado de la limitada contribución de las unidades de farmacovigilancia (FV) hospitalaria a las actividades de reportes sobre reacciones adversas a medicamentos al centro nacional de farmacovigilancia, la realización de un estudio que describa y evalúe las implicaciones en torno a la presencia de reacciones infusionales en pacientes ambulatorios, contribuye a lograr el objetivo de estos centros, el cual es lograr al uso seguro de los medicamentos a través de la identificación, comunicación, registro, análisis y retroalimentación de las reacciones adversas detectadas y atendidas en la institución. De manera que estas puedan prevenirse o minimizarse, logrando un mejor balance riesgo-beneficio para el tratamiento del paciente.

IV. Objetivos

Objetivo general

Describir la frecuencia, gravedad y sintomatología de las reacciones infusionales de acuerdo al tipo de esquema terapéutico administrado, así como analizar los factores de riesgo para la aparición de reacciones adversas a medicamentos con el uso de medicamentos hemato-oncológicos en pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de reacciones infusionales en una unidad ambulatoria de tratamiento antineoplásico
- Conocer las características de las reacciones infusionales de acuerdo con el tipo de tratamiento utilizado
- Clasificar las reacciones adversas de acuerdo con la sintomatología presentada en la reacción, así como los órganos y sistemas que se ven afectados por esta
- Identificar la gravedad y factores relacionados con la infusión que favorecen la aparición de reacciones adversas
- Determinar el tipo de medicamento con más incidencia en casos de reacciones infusionales
- Realizar un análisis multivariado de los factores que contribuyen al desarrollo de reacciones infusionales

V. Marco teórico

5.1 Farmacovigilancia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia (FV) puede definirse como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos”, siendo esta, parte fundamental de la salud pública y la encargada de la evaluación riesgo-beneficio del consumo de fármacos (OMS, 2019). La FV se considera como parte de las actividades relacionadas con el uso adecuado de sustancias medicamentosas en el tratamiento de enfermedades y surge a partir de la identificación de sucesos lamentables en torno a este tema, como lo fueron, en los años treinta el envenenamiento en niños posterior al uso de sulfonamidas que utilizaban dietilenglicol como disolvente, la asociación entre dietilestilbestrol y el adenocarcinoma en los años sesenta, el practolol y su relación con el síndrome de Steven Johnson, así como el suceso más conocido a nivel mundial; la asociación de la talidomida con casos de focomelia, este último, siendo el hecho determinante que dejó al descubierto la necesidad de contar con un sistema continuo de vigilancia de los medicamentos una vez que estos culminan la fase de pruebas clínicas y comienza su etapa de comercialización (COFEPRIS, 2017).

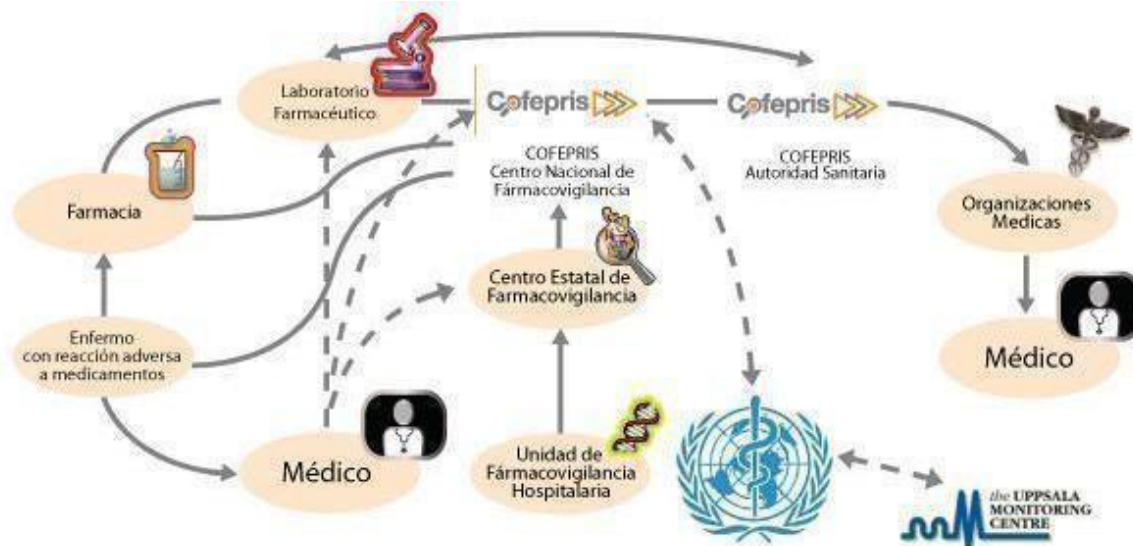


Figura 1. Flujo de información en el proceso de farmacovigilancia en México.
Obtenido de: COFEPRIS, 2017.

En México, la notificación voluntaria de reacciones adversas a medicamentos inició en 1989 a través del Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos creado por la OMS, posteriormente la Secretaría de Salud incluyó a la FV dentro de las Reformas del Sector Salud 1995-2000, y a partir de la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 2001, este se encarga de recibir sospechas de reacciones adversas a

medicamentos (SRAM), vacunas y dispositivos médicos, así como de la evaluación, análisis y retroalimentación de la información a fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en el país. En territorio nacional, las SRAM se reportan a través del llenado del formato de tarjeta amarilla por parte del notificador primario y el vaciado de la información por parte del Centro de Farmacovigilancia de la institución en la plataforma VigiFlow del Uppsala Monitoring Centre. Este proceso debe realizarse de acuerdo con la NOM-020-SSA-2002 “Para la instalación y operación de la Farmacovigilancia” y la NOM-017-SSA2-1994 “Para la Vigilancia Epidemiológica” en las cuales se establece que el sistema de FV está compuesto por el CNFV, los Centros Estatales, Centros Institucionales y su respectivo Comité Técnico Científico en cada uno de estos; y es a través de estos organismos que ocurre el flujo de información obtenida de los reportes y notificaciones realizadas (Figura 1) (COFEPRIS, 2017; González, 2012).

Las actividades de la FV como esfuerzo mundial buscan mejorar la seguridad de los medicamentos mediante la monitorización de las RAMs, así como la identificación y análisis de sus causas. De tal manera que las acciones de FV tienen un alcance extendido que engloba a todos los involucrados en el proceso de manipulación de los medicamentos, desde su fabricación hasta la comercialización y uso, dicho alcance abarca desde el gobierno tanto federal como estatal, las instituciones de investigación, centros de salud y hospitales, la industria farmacéutica, proveedores, distribuidores y comercializadores, hasta el personal de salud, e incluso, los consumidores. Sin embargo, de los sectores antes mencionados, algunos se han involucrado más que otros, siendo la industria farmacéutica el principal notificador, ya que de acuerdo con datos generados en 2015 por el CNFV, los porcentajes de reporte de RAMs son en su inmensa mayoría producidos en la industria químico-farmacéutica (66%), seguido de los centros estatales, centros institucionales y estudios clínicos, siendo prácticamente nulo el reporte por parte del personal de salud, unidades de farmacovigilancia hospitalaria, y pacientes (Maza *et al.*, 2018). Lo cual sugiere que la vigilancia de los medicamentos comercializados y el reporte de las RAMs es de poco interés para la población y para el propio personal de salud y no se dimensionan los alcances de la problemática a menos que el caso sea particularmente grave o fatal, por lo tanto, el ejercicio de la FV actualmente evidencia un proceso deficiente de reporte y mala *praxis*.

5.2 Reacciones adversas a medicamentos

De manera general, podemos decir que el objetivo de la FV es mejorar la salud pública en materia del uso seguro de los medicamentos a través de la detección, análisis y comunicación de los riesgos asociados a su administración, logrando de esta manera una “evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgo de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizar los beneficios” (OPS, 2011). Para lograr esta adecuada evaluación, es importante contar con un sistema de gestión de riesgos que a través de la FV sea capaz de identificarlos y prevenirlos.

De acuerdo con la OMS, una RAM puede definirse como “la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”. Es importante acotar que el uso de esta definición implica obligatoriamente una relación de causalidad que incluya una secuencia cronológica o temporal posible entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, ya que muchas veces el término de RAMs se utiliza de manera indistinta para referirse a acontecimientos que no implican necesariamente el establecimiento de una relación de causa a efecto (OPS, 2011).

Las RAMs son comunes e inherentes a toda terapia farmacológica y de acuerdo con O'Hehir *et al.* (2022), de manera general afectan del 10% al 20% de los pacientes hospitalizados y hasta el 25% de los pacientes ambulatorios. Las reacciones adversas suelen clasificarse en dos subtipos (Figura 2), reacciones de tipo A, que son predecibles a partir de propiedades farmacológicas conocidas y reacciones de tipo B, que son impredecibles o inesperadas y restringidas a una subpoblación vulnerable.

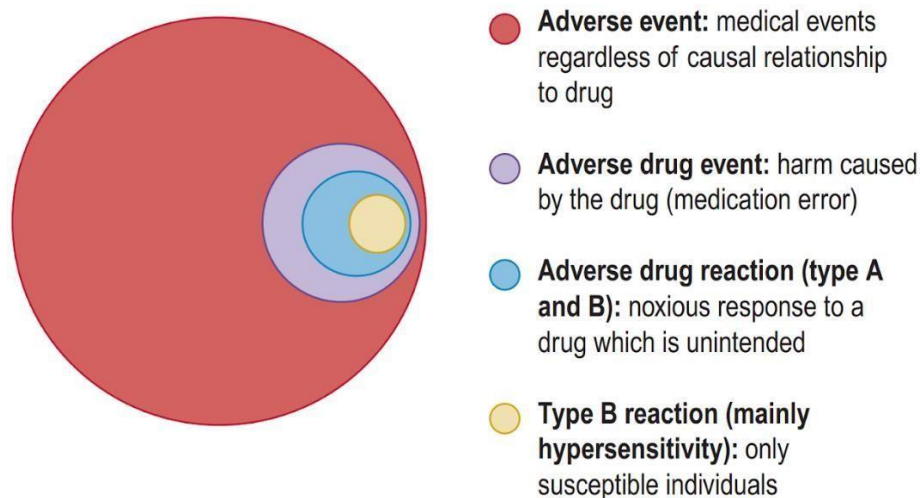


Figura 2. Clasificación general de las RAM.

Obtenido de: O'Hehir *et al.*, 2022.

La mayoría de las RAMs pueden evitarse, ya que en muchos casos se presentan por diagnóstico erróneo, prescripción equivocada del medicamento, trastornos médicos, genéticos o alérgicos, automedicación, incumplimiento del tratamiento, interacciones medicamentosas, uso de medicamentos de calidad inferior a lo indicado en la normatividad o falsificados, entre otros. Es importante entender que en el entorno de la prescripción y administración de medicamentos existen factores que afectan y aumentan los riesgos de presentar RAMs, siendo esta una de las razones por las cuales son un problema tan complejo. Entre estos factores se incluyen las características mismas del paciente como su enfermedad, los métodos de diagnósticos, la disponibilidad de recursos, condiciones

culturales, económicas, sociales, religiosas, e incluso de accesibilidad a los medicamentos, además de muchos otros elementos ajenos al paciente, como el desarrollo, fabricación, almacenamiento, transporte y distribución, falsificación o medicamentos subestándar, de la misma manera dentro de los potenciales causantes, se encuentra la capacitación del personal sanitario y el conocimiento que tienen sobre los medicamentos, la influencia de la industria farmacéutica y muchos otros aspectos ajenos a la prescripción (González, 2012; Maza *et al.*, 2018).

Derivado de la complejidad del origen de las RAMs, es necesario identificar los riesgos para poder minimizarlas, para lo cual, en primera instancia es imprescindible clasificarlas para comprenderlas de mejor manera. Ya que, a pesar de su alta prevalencia, la identificación de su origen sigue siendo un reto médico, principalmente en pacientes polimedificados.

Las RAMs pueden ser identificadas como leves, graves o fatales en las que el resultado es la muerte del paciente y pueden o no, estar relacionadas con la dosis del medicamento. En una primera clasificación según la frecuencia de aparición, pueden ser muy frecuentes, frecuentes, poco frecuentes, raras, muy raras y de frecuencia no conocida es decir que no puede estimarse a partir de los datos conocidos. Actualmente, la clasificación más conocida agrupa las RAMs en 6 grupos de la A a la F (Montané & Santesmases, 2020).

- Las reacciones de tipo A (augmented) resultan de un aumento de la acción farmacológica y dependen del mecanismo de acción, generalmente, son predecibles, frecuentes, dependientes de la dosis y tienen una baja mortalidad.
- Las reacciones de tipo B (bizarre) no se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco, generalmente son impredecibles, poco frecuentes y tienen una alta mortalidad. Dentro de este grupo se incluyen causas relacionadas con polimorfismos genéticos y reacciones de hipersensibilidad alérgica que son desencadenadas por un mecanismo inmunológico y que pueden subclasificarse en los 4 tipos presentados por Gell y Coombs.
- Las reacciones de tipo C (chronic) están relacionadas con la duración del tiempo de tratamiento o con la acumulación de dosis.
- Las reacciones de tipo D (delayed) o retardadas, ocurren tiempo después de haber tomado el fármaco.
- Las reacciones de tipo E (end of treatment), aparecen tras la retirada brusca del fármaco y se podrían evitar con una disminución progresiva de las dosis hasta la supresión del tratamiento.
- Las reacciones de tipo F (foreign) se originan por agentes distintos al principio activo del medicamento, como excipientes, impurezas o contaminantes.

5.3 Tipos de farmacovigilancia

Los métodos para la detección de una RAM constituyen un criterio para clasificar a la farmacovigilancia que habitualmente se divide en pasiva y activa.

La FV pasiva se refiere a la obtención espontánea, voluntaria y directa de SRAM, en casos individuales la identificación y detección se realiza por el personal de salud en su labor cotidiana al monitorear constantemente al paciente, en este tipo de FV también pueden incluirse reportes realizados por pacientes o algún familiar de estos. Las sospechas detectadas de esta manera son centralizadas por un comité de expertos propio de la institución de salud, que evalúa y determina si puede considerarse como una RAM y de esta manera son reportadas al CNFV. Las notificaciones espontáneas se envían de forma voluntaria y la información se ingresa en una base de datos que se analiza periódicamente para detectar señales (Waller & Harrison, 2017). La estrategia de FV pasiva resulta ventajosa en torno a que permite detectar toxicidad farmacológica, efectos desconocidos y generar señales, ya que el producto es consumido por un número mayor de personas en comparación con las fases de pruebas y en condiciones no controladas. Sin embargo, entre las deficiencias más notables de este método encontramos que puede generar únicamente sospechas de reacciones que necesariamente requieren de un proceso de evaluación por expertos y en muchas ocasiones los casos no están relacionados con el consumo del medicamento, además de que es incapaz de confirmar de manera rápida efectos adversos no informados previamente en la literatura (Waller & Harrison-Woolrych, 2017).

Por otro lado, la FV activa es una estrategia organizada, que consta de planes de acción específicos para obtener información sobre RAMs, este tipo de FV es ejecutada por personal de salud experto en la materia y su objetivo es realizar un búsqueda de casos con un propósito en específico, que puede ser la vigilancia de medicamentos recientemente introducidos al mercado, algún tipo de tratamiento específico que genere un alto número de reportes, poblaciones con predisposición o comorbilidades que aumentan el riesgo de presentar una RAM o estudios controlados con fines de investigación. La FV activa al ser ejecutada exclusivamente por personal de salud, es capaz de obtener información mucho más detallada sobre el paciente en comparación con la pasiva, esto durante un período de seguimiento prolongado y con un alto nivel de detalle sobre las características del paciente y su tratamiento, lo cual es especialmente importante en pacientes polimedicados para poder evaluar todas las posibles causas, en este tipo de FV usualmente se tiene acceso a formatos electrónicos completos, de los registros médicos y es posible estudiar variables como la edad, el sexo, el estado de salud del paciente, la duración y la intensidad de la exposición al fármaco y los efectos de los medicamentos concomitantes, permitiendo una caracterización más completa de los riesgos potenciales asociados con el uso de medicamentos prescritos (Zuho *et al.*, 2014).

5.4 Gestión de la información

Dado que la presencia de una reacción adversa asociada a medicamentos es un riesgo inherente a su consumo, es de suma importancia notificar los casos en los que exista alguna sospecha de RAMs. Una vez que se ha presentado algún acontecimiento o síntoma que provoque daño en la salud del paciente y que de acuerdo con los conocimientos o la experiencia del personal de salud o del propio paciente pueda de alguna manera relacionarse con el consumo del medicamento, se considera una SRAM, la cual debe notificarse al responsable de FV de la institución hospitalaria, empresa titular del medicamento o al propio CNFV, según sea el contexto del origen del caso. Es imprescindible no dejar de comunicar una sospecha, aun cuando no se esté completamente seguro de que se relacione con un fármaco en específico, ya que toda información puede ser útil.

La comunicación de la SRAM al personal experto en FV debe realizarse idealmente a través de los formularios de notificación de reacción adversa o tarjeta amarilla, que es el documento donde se recoge la información relativa al caso. La tarjeta amarilla no es documento con un formato armonizado a nivel mundial, sin embargo, la OMS indica que debe contener como mínimo cuatro secciones (OPS, 2011):

1. Datos del paciente, usualmente las iniciales de su nombre para identificación, edad, sexo, peso y talla.
2. Descripción de la reacción, fecha de comienzo y final, tratamiento, resolución, efecto de la reexposición si ha existido, etc.
3. Datos del medicamento, nombre, dosis, frecuencia, fecha de comienzo y finalización de la administración e indicación terapéutica.
4. Datos del notificador profesional que realiza la notificación como nombre, dirección, teléfono, profesión, nivel asistencial, etc.

Una vez que el personal responsable de FV recibe la notificación es imprescindible realizar una revisión para el procesamiento de los datos, verificando que el reporte contenga la información mínima requerida, posteriormente se realiza una codificación de la reacción y su sintomatología, lo cual se lleva a cabo regularmente mediante el uso de diccionarios de terminología médica internacional como el Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA) o el de Terminología de Reacciones Adversas de la OMS (WHO-ART), los medicamentos sospechosos también deben registrarse de manera sistemática con el uso de diccionarios, siendo el más común el Diccionario de Medicamentos de la OMS, lo anterior con la finalidad de usar terminología armonizada a nivel global que contribuya efectivamente a los estudios de seguridad de medicamentos. Como parte de las responsabilidades de la FV se incluye la evaluación de los casos notificados, examinando la causalidad que es el factor determinante para poder afirmar o verificar que el medicamento es efectivamente el responsable de la reacción.

El análisis de causalidad representa un reto debido al contexto multifactorial en el cual se encuentra el paciente, y es necesario tomar en cuenta para cada caso, por lo menos tres aspectos básicos. En primera instancia, la relación temporal, que debe ser una secuencia posible entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción y esta secuencia debe ser compatible con el mecanismo de acción o el proceso fisiopatológico del fármaco; un segundo criterio es la plausibilidad médica o farmacológica que explica lógicamente el origen de la reacción siendo los signos y síntomas, pruebas de laboratorio, hallazgos patológicos o mecanismo de acción del fármaco, evidencias objetivas que pueden contribuir a la determinación de la causalidad; y el tercer a incluir en la evaluación es la probabilidad o exclusión de otras causas que puedan relacionarse o contribuir a la presencia de la reacción (OPS, 2011).

Con la finalidad de efectuar la evaluación, se han propuesto numerosos algoritmos de causalidad y sistemas de categorización, sin embargo, no existe un criterio armonizado a nivel mundial acerca de cuál de ellos ofrece más ventajas o es más factible y certero para determinar un criterio, ya que, de acuerdo con el tipo de notificaciones recibidas o el objetivo de la evaluación a realizar, es conveniente usar uno u otro. En el contexto hospitalario donde la evaluación causal puede aplicarse tanto a casos individuales como a estudios epidemiológicos, se utilizan comúnmente algoritmos como el de Karch y Lasagna, algoritmo FDA de EUA, algoritmo de la OMS y el algoritmo de Naranjo *et al.* Este último consiste en una escala de probabilidad que considera la secuencia temporal, la plausibilidad, el desenlace de la reacción tras la suspensión del medicamento, la repetición del episodio clínico ante re-administración del medicamento sospechoso, así como la posible existencia de causas alternativas (OPS, 2011). El objetivo de la escala de Naranjo es evaluar la probabilidad de una SRAM asociada con un solo medicamento y las clasifica en cuatro categorías:

1. Reacción adversa probada o definitiva
2. Probable
3. Posible
4. No relacionada o dudosa

A pesar de que este algoritmo tiene como objetivo la aplicación en estudios clínicos, presenta ventajas tales como la difusión y aceptación internacional, además de ser fácil de aplicar, por lo que comúnmente se usa para la evaluación de las SRAM en el contexto de post comercialización. Es importante recalcar que los algoritmos utilizados actualmente son herramientas imperfectas para el procesamiento de las notificaciones y tienen deficiencias en algún punto de su evaluación, por lo que es recomendable utilizar más de uno de ellos para poder generar un criterio sólido que contribuya a la toma de decisiones en relación con la causalidad de la reacción.

Tras la evaluación de causalidad, es posible establecer si se trata de una RAM comprobada o se encuentra dentro de alguna de las clasificaciones que la asocian directamente con el uso del medicamento sospechoso. Sin embargo, este no es el punto culminante de la detección de una RAM, para que las notificaciones puedan influir en la seguridad es necesario generar retroalimentación al notificador primario que informe acerca la evaluación efectuada sobre el caso particular del paciente y permita tomar decisiones sobre continuar o no el tratamiento, ajustar la dosis o sustituirlo por algún otro.

5.5 Terapia hemato-oncológica ambulatoria

Hasta el año 2021, el Observatorio Mexicano de enfermedades No Transmisibles informa que las displasias y neoplasias tanto benignas como malignas o cancerosas, forman parte de los cuatro grupos de enfermedades más frecuentes entre la población mexicana. Actualmente, el cáncer se encuentra entre las causas de mayor mortalidad y su incidencia se ha incrementado en los últimos cincuenta años. El aumento del diagnóstico de esta enfermedad y, por lo tanto, la necesidad de terapias farmacológicas dirigidas a su tratamiento, resulta fundamental conocer las implicaciones en torno a su uso, a fin de analizar, prevenir y tratar los efectos adversos provocados por los fármacos utilizados, así como lograr proporcionar un tratamiento apropiado y seguro para el paciente (Benedi & Gómez, 2006).

La terapéutica farmacológica contra el cáncer ha sufrido una serie de transformaciones, desde el uso de la quimioterapia citotóxica en la década de los 40s y años más tarde, el desarrollo de terapias diseñadas para interferir con dianas moleculares específicas. A pesar de contar con una gama de opciones de tratamientos, la elección de este, se basa en factores como el tipo de cáncer, la etapa en la que se encuentra, la disponibilidad del tratamiento, entre otras. En la mayoría de los casos, el tratamiento se administra al paciente a través de un proceso de terapia ambulatoria, la cual puede definirse como la administración de un tratamiento antineoplásico ya sea por vía oral o más comúnmente IV, en el cual el paciente permanece en la institución hospitalaria por pocas horas y no se requiere su internamiento (Salas & Portilla, 2022). La terapia antineoplásica ambulatoria presenta una serie de ventajas, entre las que se incluyen la reducción de la exposición a condiciones de estrés, falta de control y de autonomía, ya que en una hospitalización siempre hay mayores posibilidades de experimentar alteraciones emocionales, asociadas a temor o ansiedad (Salas & Portilla, 2022). En este contexto, las opciones de terapia que abarca el presente estudio pertenecen a tratamientos antineoplásicos hemato-oncológicos, es decir, medicamentos administrados por IV y durante una estancia ambulatoria, ejemplos de estos, la quimioterapia convencional, inmunoterapias y terapias dirigidas hormonales.

La quimioterapia citotóxica es el tratamiento farmacológico más común para combatir enfermedades neoplásicas cancerígenas, este tratamiento agrupa diversos fármacos que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular. Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de proliferación celular, siendo tratadas con la

máxima dosis tolerable para producir el mayor porcentaje de muerte celular posible y realizando un tratamiento en forma secuencial y cíclica para optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos (Benedi & Gómez, 2006).

La inmunoterapia, también conocida como terapia biológica se basa en la compleja relación del cáncer con el sistema inmunitario, a diferencia de la quimioterapia, esta es capaz de mejorar la respuesta inmunitaria antitumoral al bloquear los puntos de control inmunitarios inhibidores y permitir que el propio sistema inmunitario luche contra las células cancerosas. Este tipo de tratamiento abarca terapias con vacunas, citocinas y anticuerpos monoclonales (mAb) diseñados para bloquear la vía de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos, la vía de la proteína 1 de muerte celular, por mencionar algunos de los blancos terapéuticos más comunes, ejemplos de este tipo de tratamiento son ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab, atezolizumab (Barquín et al., 2019).

Finalmente, la terapia dirigida, usualmente mediante la administración de mAb o moléculas pequeñas, bloquea el crecimiento y la propagación de células cancerosas en el tratamiento de tumores tanto sólidos como hematológicos, este tipo de tratamiento afecta específicamente la actividad de genes o proteínas que intervienen en la carcinogénesis y a diferencia de los fármacos quimioterapéuticos que actúan a nivel celular para tratar tumores, los fármacos dirigidos son más efectivos y menos dañinos para las células sanas, ya que están involucrados con mecanismos específicos a nivel moleculares, tales como la interferencia con dianas moleculares específicas o señales responsables de la progresión tumoral (Reyes & Roh, 2014).

5.7 Efectos adversos en la terapia hemato-oncológica

Al igual que en el resto de tratamientos farmacológicos, el uso de medicamentos antineoplásicos conlleva riesgos potenciales de causar RAMs. Es importante mencionar que tanto la quimioterapia citotóxica como las terapias con agentes biotecnológicos como mAb poseen la capacidad de generar sintomatología que afecte de manera negativa el tratamiento del paciente. Las RAMs que se presentan en este tipo de tratamiento pueden ir desde leves hasta graves generando contratiempos en torno al uso del medicamento tales como la interrupción de la administración y el requerimiento de intervenciones médicas costosas en casos graves (Velcheti & Punekar, 2021).

5.7.1 Reacciones infusionales

Las reacciones infusionales son aquellas RAMs que pueden ocurrir cuando el organismo presenta una respuesta inmunitaria a la administración de tratamientos farmacológicos por vía intravenosa, de acuerdo con la clasificación de las RAMs, estas reacciones son de "Tipo B" es decir que no están relacionadas con la dosis, son impredecibles, generalmente no se relacionan con la actividad farmacológica y usualmente llegan a su resolución cuando finaliza el tratamiento. Las reacciones infusionales pueden ocurrir cuando el paciente recibe la infusión por primera vez o en cualquier momento durante el periodo de tratamiento, incluso si

el paciente ha recibido la infusión una o más veces anteriormente (Roselló et al., 2017). Para fines de este estudio los esquemas farmacológicos estudiados son de tipo antineoplásico.

Las RI pueden ser inmediatas o tardías. Las reacciones inmediatas ocurren a los pocos minutos de comenzar a recibir la infusión o durante el tiempo de administración del medicamento y las reacciones tardías, también llamadas perinfusionales pueden ocurrir al término de la administración y hasta unos pocos días o semanas después de recibirla. Ambos tipos de reacciones se pueden presentar en distintos grados, que van desde leves, moderadas o graves. Los síntomas que se relacionan comúnmente con RI incluyen hipotensión, broncoespasmo, erupciones cutáneas, edema orolingual y palpebral, eritema en rostro y cuello, fiebre o escalofríos, náuseas, cefalea, urticaria, tos e incluso en casos graves compromiso de la función cardiovascular y respiratorio (García et al., 2015). Generalmente los síntomas son reversibles y se resuelven con medidas de soporte, disminución de la velocidad o interrupción de la infusión.

Cualquier fármaco tiene potencial de provocar alguna respuesta inmune, sin embargo, determinados grupos han sido asociados con un mayor riesgo, tales como los derivados del platino, los taxanos, las asparraginasas, los anticuerpos monoclonales y las epipodofilotoxinas (Roldán, 2017). De acuerdo con el estudio realizado por García et al. (2015), sobre la prevalencia de RI, estas son señaladas como frecuentes y la mayoría de ellas son de gravedad moderada, mientras que la incidencia de reacciones severas es generalmente baja. Entre los factores de riesgo más comúnmente asociados se encuentra la linfocitosis, antecedentes de alergia a medicamentos, alta carga tumoral, infiltrados pulmonares, pacientes en edad avanzada, por mencionar algunos.

Es importante mencionar que los mecanismos a través de los cuales se produce una RI siempre involucra al sistema inmunológico, sin embargo, algunas de ellas son de naturaleza alérgica, las cuales están mediadas por la IgE, mientras que otras que no son verdaderas reacciones alérgicas son llamadas anafilactoides y no están mediadas por IgE, en cambio son reacciones de liberación de citocinas (Velcheti & Punekar, 2021).

La mayoría de los tratamientos contra el cáncer conllevan un riesgo de RI y la incidencia puede aumentar cuando se administran diferentes agentes de forma concomitante. Es importante acotar que tanto las reacciones alérgicas como las anafilactoides, la mayoría de las veces manifiestan síntomas clínicamente indistinguibles y solo podrían ser diferenciados con certeza mediante el conteo de mediadores químicos liberados en las reacciones, sin embargo, estas pruebas no están disponibles universalmente y no se realizan de forma urgente. Por lo cual cobra una especial importancia el registro de cualquier episodio de RI, su descripción y evaluación para clasificar su gravedad y establecer las medidas que se podrían tomar para prevenir futuros episodios, en función del fármaco desencadenante y de las características del evento (Roselló et al., 2017).

5.7.2 Reacciones infusionales alérgicas

La mayoría de las RI provocadas por agentes antineoplásicos quimioterapéuticos son respuestas alérgicas mediadas por IgE y clasificadas como reacciones de hipersensibilidad tipo 1, estas son inmediatas y ocurren a los pocos minutos de la exposición al medicamento, aunque también pueden ocurrir de manera tardía hasta aproximadamente 10 a 12 horas después de la exposición (Vogel, 2010).

En las RI alérgicas es posible que ante una primera exposición al agente antineoplásico el sistema inmunológico produzca IgE que se unen a receptores en mastocitos y basófilos. Ante una exposición subsecuente al fármaco, los anticuerpos fijados en las células reaccionan al fármaco como antígeno y desencadenan la producción y liberación de mediadores como histaminas, leucotrienos y prostaglandinas de los mastocitos en los tejidos y basófilos en la sangre periférica. Esta liberación de mediadores produce contracciones del músculo liso, vasodilatación, extravasación de líquidos y aumento de las secreciones de la mucosa, lo que da lugar a los signos y síntomas característicos de la RI, como lo son náuseas, vómitos, reacciones cutáneas, síntomas respiratorios e hipotensión en caso de reacciones de gravedad leve, sin embargo, en menor medida pueden presentarse reacciones graves como la anafilaxia sistémica que involucra sintomatología como broncoespasmo, angioedema, hipotensión, urticaria y erupciones cutáneas que ponen en riesgo la vida del paciente (Vogel, 2010). Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos quimioterapéuticos ocurren generalmente después de múltiples infusiones y el riesgo de presentarlas aumenta tras administraciones subsecuentes, en este tipo de reacciones la rapidez con la que aparecen los síntomas puede aumentar el nivel de gravedad de esta.

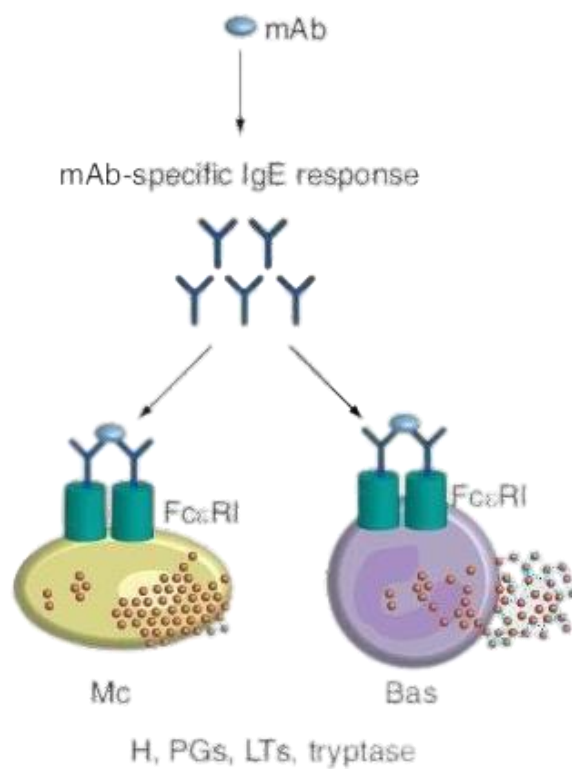


Figura 3. Mecanismo de RI mediada por IgE asociada con activación de mastocitos y/o basófilos.
Bas: basófilo; H: histamina; LT: leucotrieno; mAb: anticuerpo monoclonal; Mc: mastocitos; PG: Prostaglandina.
Obtenido de: Maggi et al., 2011.

Debido a que la mayoría de las RI provocadas por agentes quimioterapéuticos son de naturaleza alérgica, es posible clasificar estos fármacos en tres grupos de acuerdo con el potencial alto, intermedio o bajo de causar reacciones de hipersensibilidad. Los medicamentos incluidos en el grupo de potencial alto son compuestos de platino, taxanos, inhibidores de la epipodofilotoxina topoisomerasa II, L-

asparaginasa y procarbazona. Las antraciclinas como daunorrubicina, doxorubicina y epirubicina, la 6-mercaptopurina y metotrexato poseen un potencial intermedio. Finalmente, citarabina, ciclofosfamida e ifosfamida constituyen el grupo de bajo potencial (Baldo & Pham, 2013).

A pesar de que las RI alérgicas son más comunes en el tratamiento de quimioterapia, en la terapia biológica con mAb también es posible el desarrollo de reacciones mediadas por IgE (Figura 3) y esto puede atribuirse a que los anticuerpos monoclonales contienen secuencias que el receptor puede reconocer como epítopos no propios y posteriormente estimular la respuesta inmunitaria que conduce a la producción de anticuerpos específicos, siendo en muchos casos la porción murina del anticuerpo la responsable de la respuesta inmunitaria cuando los mAb son de naturaleza quimérica, aunque también es posible la presencia de RI cuando se administran anticuerpos monoclonales humanizados o completamente humanos (Maggi et al., 2011).

En las RI alérgicas causadas por anticuerpos monoclonales, la primera exposición al fármaco no desencadena síntomas, mientras que todas las exposiciones posteriores sí lo hacen, ya que el fármaco como antígeno es reconocido por los anticuerpos IgE unidos a las células. Ya que es necesaria una primera exposición al antígeno para la sensibilización de IgE, las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 con mAb no ocurren durante la primera infusión (Maggi et al., 2011).

5.7.3 Reacciones infusionales anafilactoides

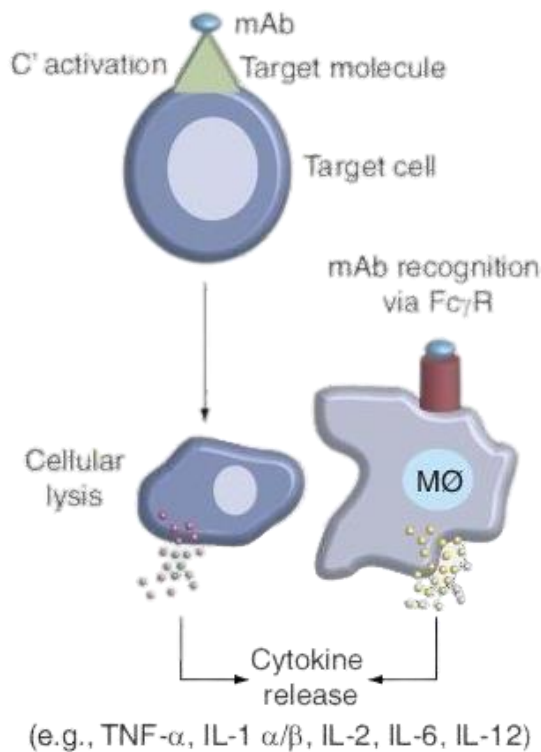


Figura 4. Mecanismo de liberación de citoquinas por células diana y macrófagos inducida por anticuerpos monoclonales.

C': complemento; mAb: anticuerpo monoclonal; MØ: monocitos

Obtenido de: Maggi et al., 2011.

Las RI anafilactoides se presentan de manera similar a las RI alérgicas, pero estas no están mediadas por IgE, en cambio se relacionan con la liberación de citocinas y mediadores inmunitarios. Cabe mencionar que la mayoría de las reacciones a la infusión relacionadas con tratamientos antineoplásicos con mAb son causadas por el síndrome de liberación de citocinas (Velcheti & Punekar, 2021).

Cuando un anticuerpo monoclonal se une a un antígeno en la célula objetivo, las quimiocinas que son citocinas especializadas, reclutan células efectoras inmunitarias como monocitos, macrófagos, células Tc, células NK, así como moléculas del complemento. Las células efectoras inmunitarias se unen a la región Fc del anticuerpo y marcan a la célula objetivo para su destrucción por citólisis o fagocitosis. Cuando se destruye esta célula, tanto la célula diana como la célula efectora liberan citocinas como la interleucina, interferón o factor de necrosis tumoral a la circulación, lo cual provoca la

aparición de los síntomas característicos de la RI (Figura 4). El síndrome de liberación de citocinas tiene una apariencia similar a una reacción de hipersensibilidad tipo 1 y puede ser clínicamente indistinguible ya que de la misma manera, sus síntomas tales como náuseas, dolor de cabeza, taquicardia, hipotensión, sarpullido y dificultad para respirar, generalmente son de gravedad leve a moderada y ocurren dentro de las primeras horas (entre 30 y 120 minutos) y durante primera infusión, pero a diferencia de las hipersensibilidades tipo 1, los síntomas usualmente son remitidos con administraciones subsecuentes. Se cree que la destrucción de las células efectoras inmunitarias y diana libera citocinas como TNF e interleucinas en la circulación, lo que produce síntomas similares a una respuesta de hipersensibilidad de tipo 1.

Este hecho puede explicarse en pacientes que no han recibido administraciones previas y son más susceptibles a presentar reacciones más graves debido que su carga tumoral es mayor durante la primera infusión y, por lo tanto, existen más células diana produciendo una mayor liberación de citocinas. De acuerdo con Voguel (2010), la mayoría de los anticuerpos monoclonales tienen el potencial de causar el síndrome de liberación de citoquinas, siendo rituximab y trastuzumab de manera general los agentes con mayores incidencias. Y aunque la incidencia de reacciones varía entre los distintos anticuerpos monoclonales, una constante es que la mayoría de ellas ocurren durante la primera infusión y se clasifican como leves, siendo generalmente baja la incidencia del síndrome de liberación de citocinas grave, pero puede ser letal, con reacciones anafilactoides como broncoespasmo, angioedema, shock e hipoxemia.

Aunque las RI anafilactoides generalmente son consistentes con el síndrome de liberación de citocinas provocado por anticuerpos monoclonales, algunos agentes de quimioterapia y sus metabolitos, interactúan directamente con los mastocitos y los basófilos, produciendo una respuesta anafilactoide que es indistinguible de una respuesta mediada por IgE. Ejemplo de esto son los taxanos como paclitaxel y docetaxel que producen reacciones clínicamente similares a la hipersensibilidad tipo 1, pero se sugiere que estas reacciones no están mediadas por IgE, en cambio, pueden ser causadas por efectos directos sobre las células inmunitarias. De acuerdo con Lenz (2007), de manera general, las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos están asociadas con la exposición repetida al agente y por el contrario, casi el 95% de las reacciones a los taxanos ocurren durante la primera o la segunda infusión, que sugiere un mecanismo no mediado por IgE, estas reacciones ocurren rápidamente, y hasta el 80 % de los pacientes desarrollan síntomas dentro de los primeros 10 minutos de la infusión. Este cuadro sintomatológico es similar al de las RI provocadas por anticuerpos monoclonales que ocurren principalmente durante la primera infusión.

Generalmente, las RI anafilactoides pueden controlarse con la suspensión temporal de la infusión, administración de bloqueadores de histamina y reinicio de la infusión a velocidades de flujo más lentas.

5.8 Factores de riesgo de RI

Debido a que las manifestaciones clínicas de las reacciones infusionales son variables e impredecibles, resulta de vital importancia detectar y evaluar el origen de la RAM a fin de prevenir que esta vuelva presentarse con mayor gravedad. Las RI pueden controlarse no solo mediante una intervención inmediata, sino también mediante el reconocimiento de los factores de riesgo para su prevención, ejemplos de estos son los

factores específicos del paciente como edad, sexo, tipo de cáncer, enfermedades concomitantes, fenotipo atópico y uso concurrentes de medicamentos inmunosupresores, así como factores específicos del fármaco tales como la dosis, duración, número de exposiciones y vía de administración. La monitorización cuidadosa del paciente, así como el conocimiento de los principios básicos de las RI permite proporcionar medidas profilácticas y un manejo óptimo de los síntomas (Maggi et al., 2011).

VI. Método

Mediante la realización de un estudio observacional retrospectivo de los expedientes clínicos de pacientes ambulatorios que recibieron terapia hemato-oncológica entre los años 2016 y 2023 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se describen las reacciones infusionales causadas por medicamentos hemato-oncológicos, la sintomatología provocada por la reacción, considerando la incidencia de estas. Determinando la clase de fármaco que reporta la mayor cantidad de casos de reacciones infusionales y bajo qué condiciones ocurren estas, de acuerdo con los procedimientos de reporte y evaluación del sistema de farmacovigilancia utilizado en México.

En el estudio se incluyen 125 casos clínicos de pacientes ambulatorios, es decir que recibieron el tratamiento hemato-oncológico indicado para enfermedades neoplásicas en la unidad de radio oncología del Instituto, el grupo etario de los pacientes incluye adultos y adultos mayores, se excluyen menores de edad y mujeres embarazadas.

Los datos referentes a información general del paciente, fármaco sospechoso, descripción sintomatológica de la RAM, así como clasificación de gravedad fueron obtenidos de los formatos de tarjetas amarillas, por otro lado, los datos correspondientes a la identificación del paciente y su padecimiento, así como información útil para el caso, tales como antecedentes clínicos relevantes y comorbilidades, fueron obtenidas de la historia clínica del paciente, bajo la autorización del Centro Institucional de Farmacovigilancia del INCMNSZ, manteniendo en todo momento la confidencialidad de datos personales del paciente.

En primera instancia se construyó una base de datos con los 125 casos, con la finalidad de concentrar la información de todos los formatos de reportes de RAM. Dichos datos fueron sometidos a la asignación del tipo de reacción presentada, ya sea, reacción a la infusión, alergia o anafilaxia, así como su clasificación de gravedad, lo anterior mediante el uso de la versión 5.0 del diccionario de Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE). De la misma manera, la sintomatología reportada en cada caso, fue codificada por término preferente (PT) y sistema-órgano-clase (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en su versión 25.1, con la finalidad de unificar la terminología médica presentada.

Para el tratamiento estadístico de los datos recabados, se utilizó el software estadístico STATA versión 13.0. Categorizando a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con el tipo de terapia antineoplásica recibida: 1) monoterapia con agente citotóxico; 2) combinación de agentes quimioterapéuticos citotóxicos; 3) agente citotóxico más anticuerpo monoclonal y 4)

terapia únicamente con anticuerpo monoclonal. Se realizó la caracterización básica de la población estudiada, donde se incluye edad, sexo, IMC, presencia de alergias, atopias, fallas renal y hepática, resultados de laboratorio relevantes y tipo de tumor que presenta el paciente. Posteriormente se realizó una caracterización por tipo de tratamiento, en la cual se comparan las características básicas, frecuencia de la RAM, tiempo de infusión, tipo y gravedad de la reacción.

VII. Resultados

7.1 Características basales

Se identificaron 125 casos clínicos en los cuales se reportaron RAMs relacionadas con la infusión de medicamentos antineoplásicos entre los años 2016 y 2023. En tabla 1 se muestran las características basales de la población estudiada, donde se encontró que el rango de edad de los pacientes que sufrieron reacciones esta entre 19 y 84 años, siendo 51 años la media de edad en que estas ocurren, predominando el riesgo de presentar RI en mujeres, ya que el 73.60 % de los casos evaluados pertenecen a pacientes de sexo femenino y solo el 26.40 % al sexo masculino. Al extraer parámetros hematológicos de los pacientes tales como nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas y eosinófilos totales es posible resaltar que los niveles de hemoglobina se encuentran por debajo de los valores de referencia establecidos, lo cual refleja tendencia a la anemia en esta población, el resto de los parámetros se encuentran equilibrados. Como parte de las comorbilidades y factores de riesgo (tabla 2) se encontró que la media del IMC es de 25.96 evidenciando tendencia al sobrepeso, por otro lado, solo el 3.20 % está diagnosticado con enfermedades atópicas, el 6.40 % presenta falla renal, el 8.80 % presenta falla hepática y 37.60 % de los pacientes manifestó alergias a medicamentos previas a la RAM estudiada. El 92.68% de la población estudiada presenta una escala ECOG de funcionalidad de 1, lo cual es congruente ya que solo requieren atención ambulatoria y no hospitalización. De la población estudiada, el 30.40% de pacientes que presentaron una RAM se encuentran diagnosticados con neoplasias hematológicas malignas y el 69.60% padecen de tumores sólidos cancerosos en el tracto GI superior, colorrectales, genitourinarios, de mama, entre algunos otros como carcinoma tiroideo, peritoneo y neuroendocrino (tabla 3).

Tabla 1. Características basales

Variable	Valor mínimo	Valor máximo	Media n=125
Edad	19 años	84 años	51 años
IMC	15.82	42.54	25.96
Hemoglobina	4.4 g/dL	17.9 g/dL	12.00 g/dL
Leucocitos	0.2 x10 ³ /μL	121 x10 ³ /μL	7.99 x10 ³ /μL
Plaquetas	7 x10 ³ /μL	889 x10 ³ /μL	232.59 x10 ³ /μL
Eosinófilos totales	0 x10 ³ /μL	0.938 x10 ³ /μL	0.10 x10 ³ /μL

Tabla 2. Factores de riesgo

Factor de riesgo	Si %	No %	Total %
Antecedente de atopia	3.20	96.80	100.00
Falla renal	6.40	93.60	100.00
Falla hepática	8.80	91.20	100.00
Antecedente de alergias a medicamentos	37.60	62.40	100.00

Tabla 3. Tipo de cáncer presente en la población estudiada

	Tipo de tumor	%
	Colorrectal	8.80
	Mama	10.40
Tumor sólido	Genitourinario	14.40
	Gastrointestinal superior	23.20
	Otros *	12.80
	Neoplasia hematológica	30.40

**Otros: Carcinoma tiroideo, peritoneo y neuroendocrino*

7.2 Esquemas de tratamiento hemato-oncológico

En la población estudiada se administraron 4 tipos de esquemas de tratamiento antineoplásico (tabla 4), el 61.7% fue tratado con quimioterapia de combinación, el 25.60% con quimioterapia más terapia biológica con anticuerpos monoclonales, el 7.20 % fue tratado solo con un agente quimioterapéutico y el 5.60% fue tratado únicamente con mAb, destacando que en su mayoría los pacientes con neoplasias hematológicas fueron tratadas con anticuerpos monoclonales ya sea como terapia única o en combinación con agentes de quimioterapia, en cambio los pacientes con tumores sólidos fueron tratados con agentes citotóxicos.

Tabla 4. Esquemas de tratamiento hemato-oncológico

Tipo de tratamiento	Tipo de neoplasia	Pacientes tratados %	Total % n=125
Monoterapia con citotóxico n= 9	Tumor sólido	77.78	7.20
	Neoplasia hematológica	22.22	
Terapia combinada con citotóxico n= 77	Tumor sólido	89.61	61.60
	Neoplasia hematológica	10.39	
Terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal n= 32	Tumor sólido	31.25	25.60
	Neoplasia hematológica	68.75	
Terapia con anticuerpo monoclonal n= 7	Tumor sólido	14.29	5.50
	Neoplasia hematológica	85.71	

7.3 Clasificación de las RAM

El total de casos se clasificaron como: 1) Reacciones a la infusión, 2) Alergias o 3) Anafilaxia (tabla 5) de acuerdo con la sintomatología que se presentó en la reacción, cabe destacar que todas las reacciones son consideradas como infusionales, sin embargo existe la distinción de alergia o anafilaxia como parte de la asignación de gravedad de la reacción infusional y estas distinciones se evidencian en la sintomatología que describe el diccionario CTCAE versión 5.0 o corresponde al diagnóstico establecido por el equipo médico que trató el caso clínico.

Tabla 5. Clasificación de tipo de reacción

Tipo de reacción	Tipo de tratamiento antineoplásico				Total % n=125
	Monoterapia con citotóxico % n= 9	Terapia combinada con citotóxico % n= 77	Terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal % n= 32	Terapia con anticuerpo monoclonal % n= 7	
Reacción infusional	77.78	84.42	78.13	42.86	80.0
Reacción alérgica	11.11	9.09	6.25	42.86	10.40
Reacción anafiláctica	11.11	6.49	15.63	14.29	9.60
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

El 80% de la población presentó reacciones clasificadas como RI y estas predominan en los casos donde se utiliza tratamiento de quimioterapia con un solo agente citotóxico o de combinación, así como quimioterapias en combinación con anticuerpos monoclonales; y en el caso de la monoterapia biológica con mAb, las reacciones alérgicas igualan el porcentaje de RI, con 42.86% cada una. En cuanto a la gravedad de las reacciones (tabla 6), se encontró que la mayoría de estas son de grado 2 que de acuerdo con el diccionario CTCAE son de tipo no graves o leves, en el total de los casos estudiados solo el 9.60 % presentó reacciones anafilácticas que pueden considerarse como graves y sólo una de estas se clasificó como nivel 5, la cual provocó la muerte del paciente.

Tabla 6. Clasificación de gravedad de la reacción

Grado CTCAE	Tipo de tratamiento antineoplásico				Total % n=125
	Monoterapia con citotóxico % n= 9	Terapia combinada con citotóxico % n= 77	Terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal % n= 32	Terapia con anticuerpo monoclonal % n= 7	
Grado 1	0.00	10.39	0.00	14.29	7.20
Grado 2	88.89	68.83	75.00	42.86	70.40
Grado 3	11.11	19.48	21.88	42.86	20.80
Grado 4	0.00	1.30	0.00	0.00	0.80
Grado 5	0.00	0.00	3.13	0.00	0.80
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

7.4 Factores relacionados con la infusión

Como parte de los factores que se encuentran estrechamente relacionados con el desarrollo de reacciones adversas asociadas a la terapia antineoplásica, se encuentra el episodio de infusión, es decir, que la reacción haya ocurrido en la primera infusión o en administraciones subsecuentes. En la tabla 7 es posible observar que en tratamientos que solo involucran agentes quimioterapéuticos, las RI tienden a presentarse en administraciones subsecuentes, mientras que en esquemas donde se administran anticuerpos monoclonales, la reacción se presenta en mayor medida durante la primera infusión. En este mismo contexto, en la tabla 8 puede observarse detalladamente este patrón, ya que existe una diferencia significativa entre el número de infusiones que son necesarias para presentar reacciones en tratamientos citotóxicos y tratamientos con mAb, en el caso de la monoterapia y terapia combinada de agentes citotóxicos en promedio son necesarias de 3 a 4 administraciones previas, mientras tanto en la terapia con anticuerpos monoclonales las RAM usualmente ocurren desde la primera administración del medicamento.

Tabla 7. Tipo de administración antes de la reacción

	Tipo de tratamiento antineoplásico				Total % n=125
	Monoterapia con citotóxico % n= 9	Terapia combinada con citotóxico % n= 77	Terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal % n= 32	Terapia con anticuerpo monoclonal % n= 7	
Primer infusión	33.33	25.95	65.63	57.14	38.40
Infusión subsecuente	66.67	74.03	34.38	42.89	61.60
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Otro de los factores que se correlaciona con la presencia de RI y el tipo de medicamento que los provoca es el tiempo de infusión que transcurre antes del desarrollo de esta (tabla 8), sólo en el caso de la monoterapia citotóxica se muestra una media de 13 minutos de infusión antes de presentar la reacción, es decir posee una naturaleza aguda ya que ocurrió rápidamente a los pocos minutos de iniciada la administración, los fármacos que se destacan por iniciar dentro de los primeros 10 minutos de infusión son paclitaxel, docetaxel y gemcitabina. En el resto de esquemas las reacciones ocurrieron entre los 50 y 71 minutos de administración.

Tabla 8. Numero de administraciones antes de la reacción

	Tipo de tratamiento antineoplásico			
	Monoterapia con citotóxico	Terapia combinada con citotóxico	Terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal	Terapia con anticuerpo monoclonal
Promedio de infusiones administradas antes de la RI n= 125	3.25	4.0	1.34	0.85
Promedio de minutos transcurridos de la infusión antes de la RI n= 125	13.57	50.66	71.70	67.4

7.5 Sintomatología

Independientemente del esquema antineoplásico administrado al paciente, la sintomatología de las RI fue extensa y variada de un paciente a otro (tabla 9), afectando doce SOCs de la clasificación MedDRA, principalmente a la piel y el tejido subcutáneo (26.20 %), así como al sistema respiratorio (14.84 %), acotando que del total de casos solo el 10.4 % requirió acudir al servicio de urgencias para la remisión de la sintomatología de la reacción y en la mayoría de los casos (87. 8 %) los pacientes recibieron premedicación como forma de prevención de los posibles efectos adversos relacionados con la terapia antineoplásica.

Tabla 9. Sintomatología provocada por los diferentes esquemas de tratamiento antineoplásico

Sistema-Órgano-Clase SOC	Tipo de tratamiento antineoplásico				Total % n= 519 síntomas
	Monoterapia con citotóxico	Terapia combinada con citotóxico	Terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal	Terapia con anticuerpo monoclonal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (%)	34.39	26.96	23.24	23.08	26.20
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (%)	12.5	15.34	14.07	15.39	14.84
Trastornos del sistema nervioso (%)	21.88	11.56	4.91	0.00	10.21
Trastornos gastrointestinales (%)	6.26	9.09	11.27	7.7	9.44
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (%)	12.52	11.59	15.49	26.93	13.49
Trastornos cardiacos (%)	9.38	6.9	7.03	7.69	7.13
Trastornos vasculares (%)	13.13	10.34	9.86	3.85	9.44
Exploraciones complementarias (%)	0.00	5.02	9.15	3.85	5.78
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (%)	0.00	2.19	1.4	0.00	1.73
Trastornos psiquiátricos (%)	0.00	0.31	1.41	7.7	0.58
Trastornos oculares (%)	0.00	0.62	0.7	3.85	0.77
Trastornos del oído y del laberinto (%)	0.00	0.00	1.4	0.00	0.39
Total %	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

7.5.1 Monoterapia con agente citotóxico

En el esquema de monoterapia con citotóxico (figura 5), el 34.39% de la sintomatología se trata de trastornos de la piel, presentando en mayor medida eritema y erupciones, el segundo sistema más afectado es el nervioso, con 21.88 % de síntomas como parestesia y mareos; por otra parte 12.52 % de los síntomas corresponden a malestares generales tales como escalofríos, molestia en el pecho, sensación de mucho calor y pirexia. Con el mismo porcentaje

de 12.5% se ve afectado el sistema respiratorio presentando disnea y en proporciones mucho menores se manifiestan síntomas vasculares, cardíacos y gastrointestinales.

7.5.2 Terapia de combinación con agentes quimioterapéuticos citotóxicos

El esquema de quimioterapia de combinación presenta similitudes con respecto a la monoterapia, ya que los trastornos que afectan la piel presentan el mayor porcentaje (26.96 %) de síntomas incluyendo prurito, eritema y erosiones como manifestaciones con más incidencia, de nueva cuenta el sistema respiratorio es el segundo más afectado (15.34 %) con predominio casi total de la disnea. En este esquema la afección al sistema nervioso, cardíaco, trastornos generales y vasculares vuelven a formar parte de los porcentajes más altos, sin embargo se agrega sintomatología que provoca trastornos musculoesqueléticos, psiquiátricos y oculares así como la presencia de saturación de oxígeno disminuida, la cual se presenta como una exploración complementaria ya que solo se utilizó como un indicador de la capacidad del paciente para respirar sin ayuda complementaria y no se define si es referida a la disminución de concentración de oxígeno venoso o arterial (figura 6).

7.5.3 Terapia de agente citotóxico y anticuerpo monoclonal

Para el caso de la terapia que combina agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales, con un 23.24 % predomina la presencia de sintomatología que afecta a la piel con la presencia en mayor medida de eritema, erupciones y edema laríngeo; con un porcentaje de 15.49 % de los pacientes que recibieron este esquema fueron afectados con trastornos generales como escalofríos, pirexia, astenia y edema. Al igual que en el esquema anterior, los sistemas más afectados fueron el respiratorio, vascular, cardíaco y nervioso y en menor medida trastornos musculoesqueléticos, psiquiátricos, oculares y del oído. En este grupo de estudio es destacable que es el único en el cual se presentaron afecciones de los doce SOC categorizados en el total de sintomatología, y por lo tanto sus reacciones corresponden a las más variadas en cuanto a sintomatología (figura 7).

7.5.4 Terapia con anticuerpos monoclonales

En el esquema de terapia solo con anticuerpos monoclonales se muestra un ligero cambio en el patrón que siguen los tratamientos anteriores, en este caso, los trastornos generales como dolor torácico, pirexia, escalofríos y sensación de cuerpo extraño en garganta pertenecen tipo de sintomatología con mayor presencia (26.93 %), seguido de los trastornos en la piel y tejido subcutáneo (23.08 %) con la presencia de eritema, prurito, erupción e hiperhidrosis. Retomando el patrón presentado en los tres esquemas anteriores, los trastornos respiratorios, gastrointestinales y en esta ocasión psiquiátricos presentan un porcentaje alto de síntomas en la reacción y en menor medida afecciones vasculares, oculares y de saturación disminuida, reflejando que es el grupo con menor variabilidad de síntomas (figura 8).

Sintomatología de RI asociadas a monoterapia con citotóxico

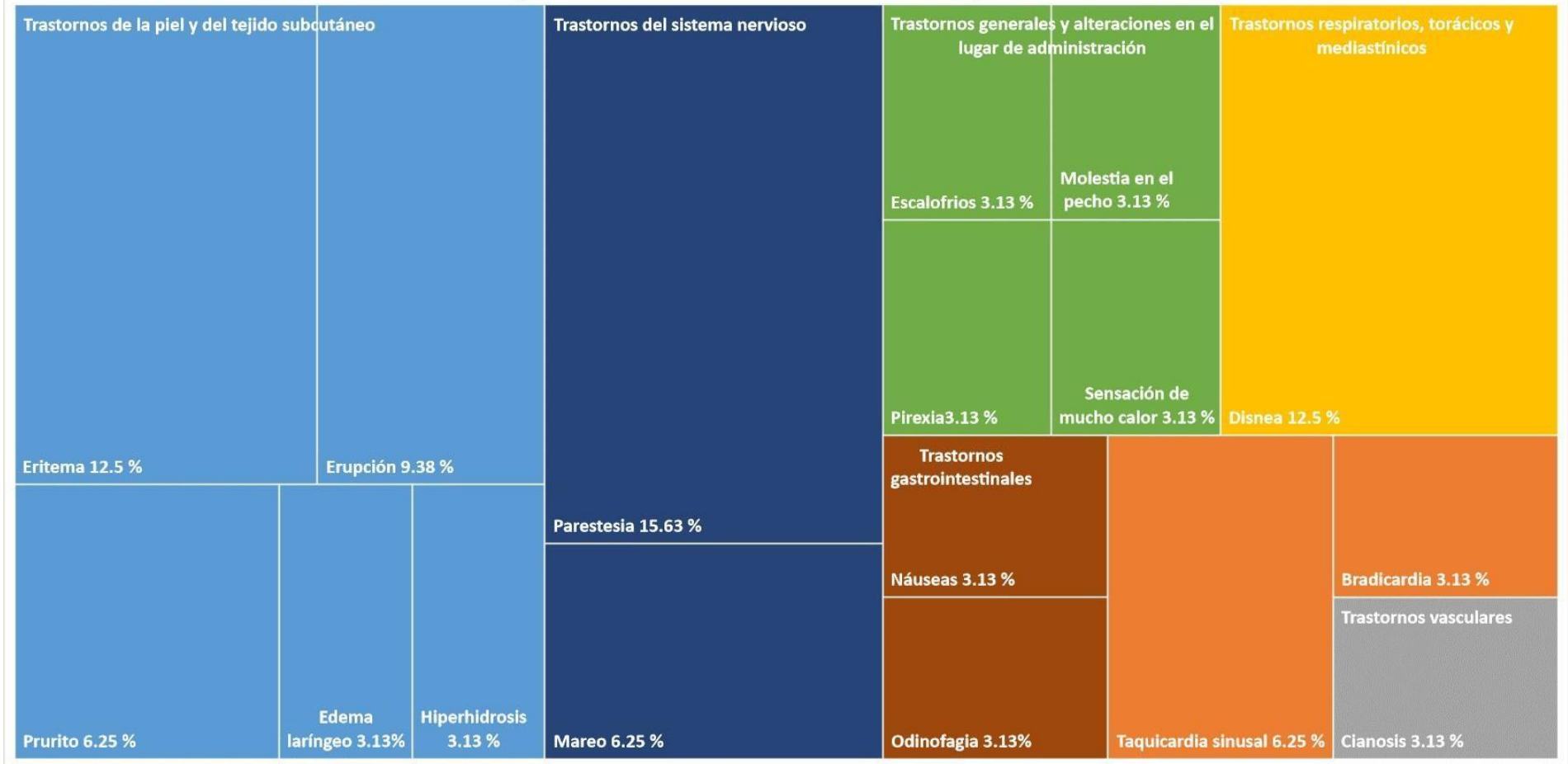


Figura 5. Sintomatología de RI asociadas a monoterapia con citotóxico

Sintomatología de RI asociadas a terapia combinada de citotóxicos

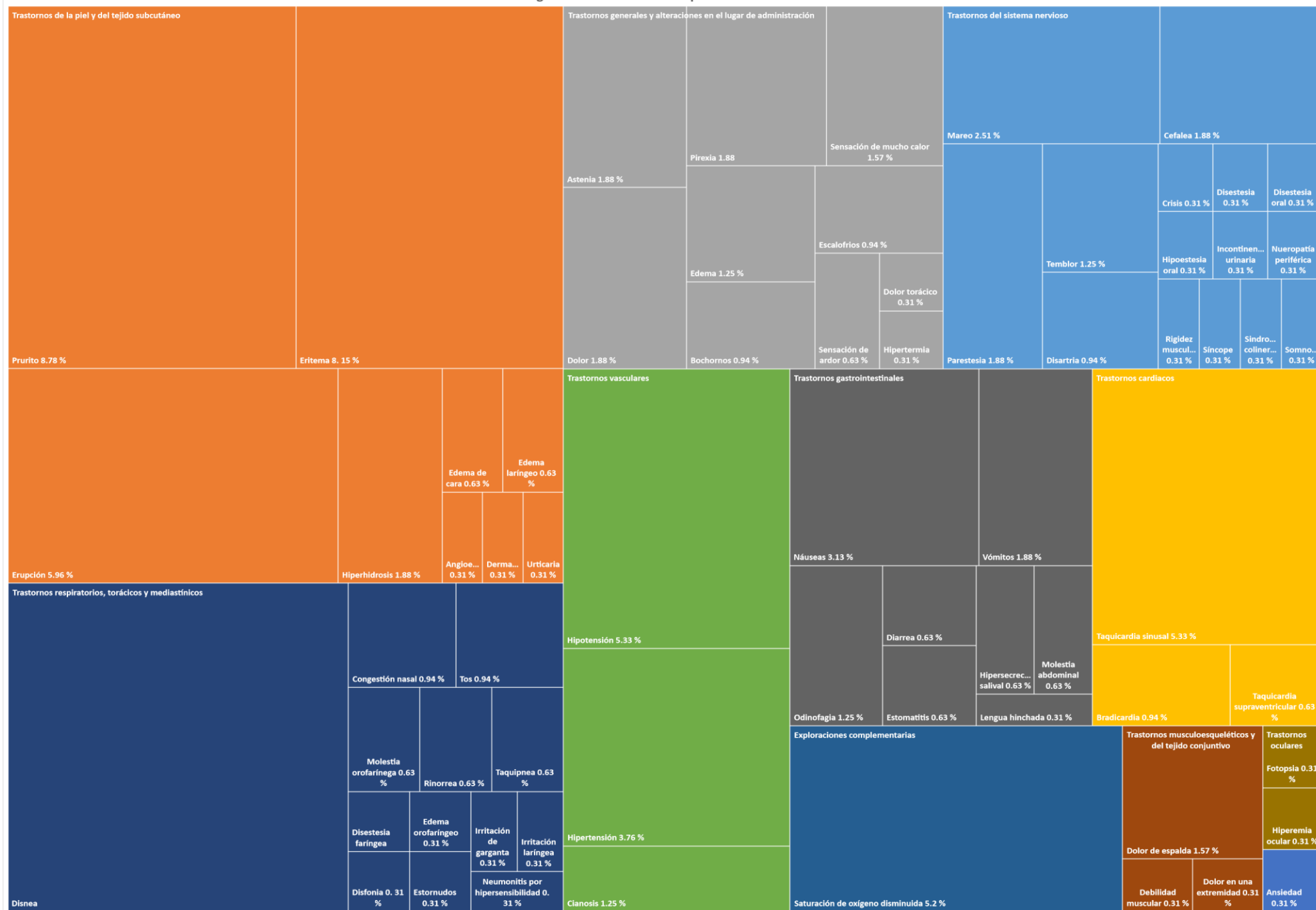


Figura 6. Sintomatología de RI asociadas a terapia combinada de citotóxicos

Sintomatología de RI asociadas a terapia con citotóxico y anticuerpo monoclonal

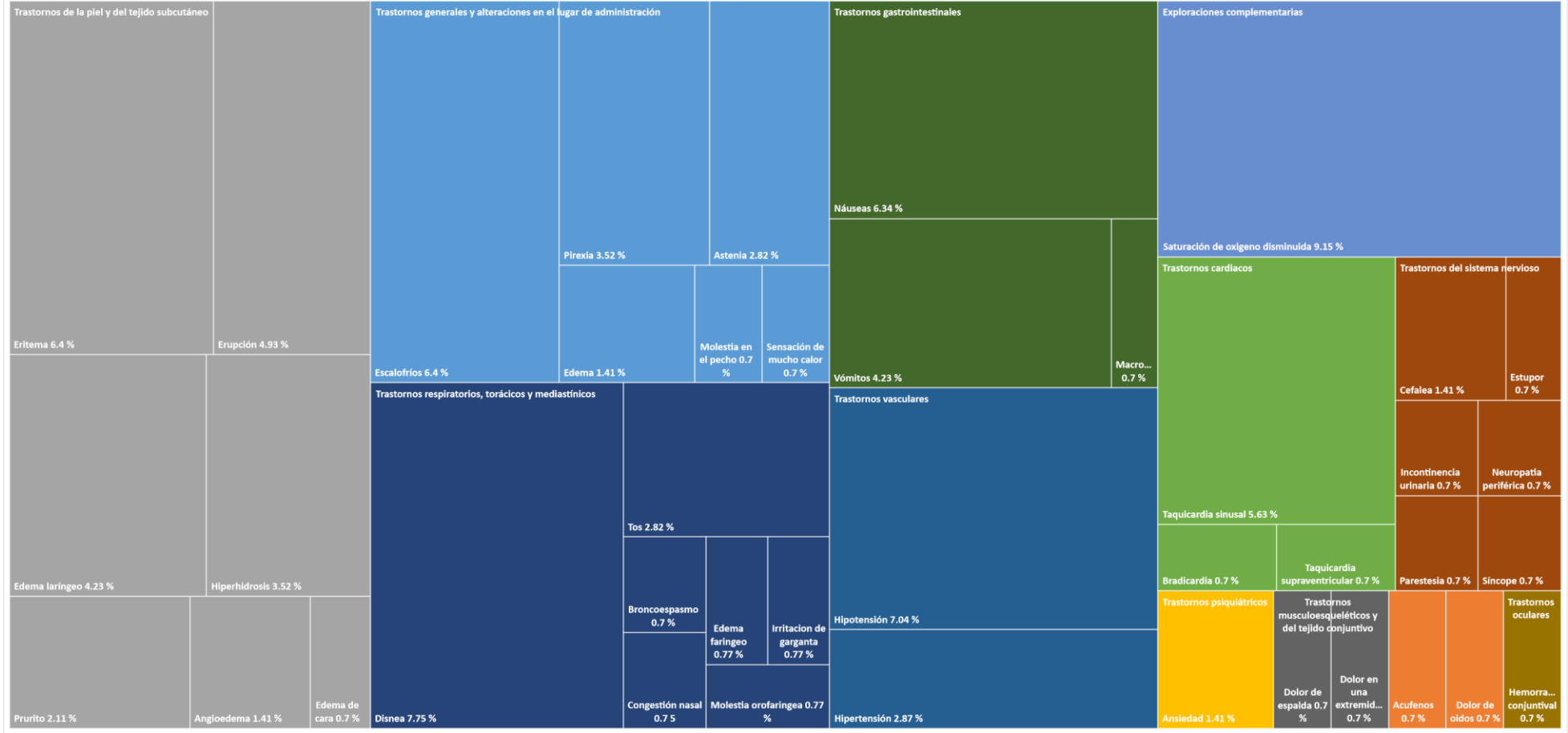


Figura 7. Sintomatología de RI asociadas a terapia con citotóxicos y anticuerpo monoclonal

Sintomatología asociada a terapia con anticuerpo monoclonal

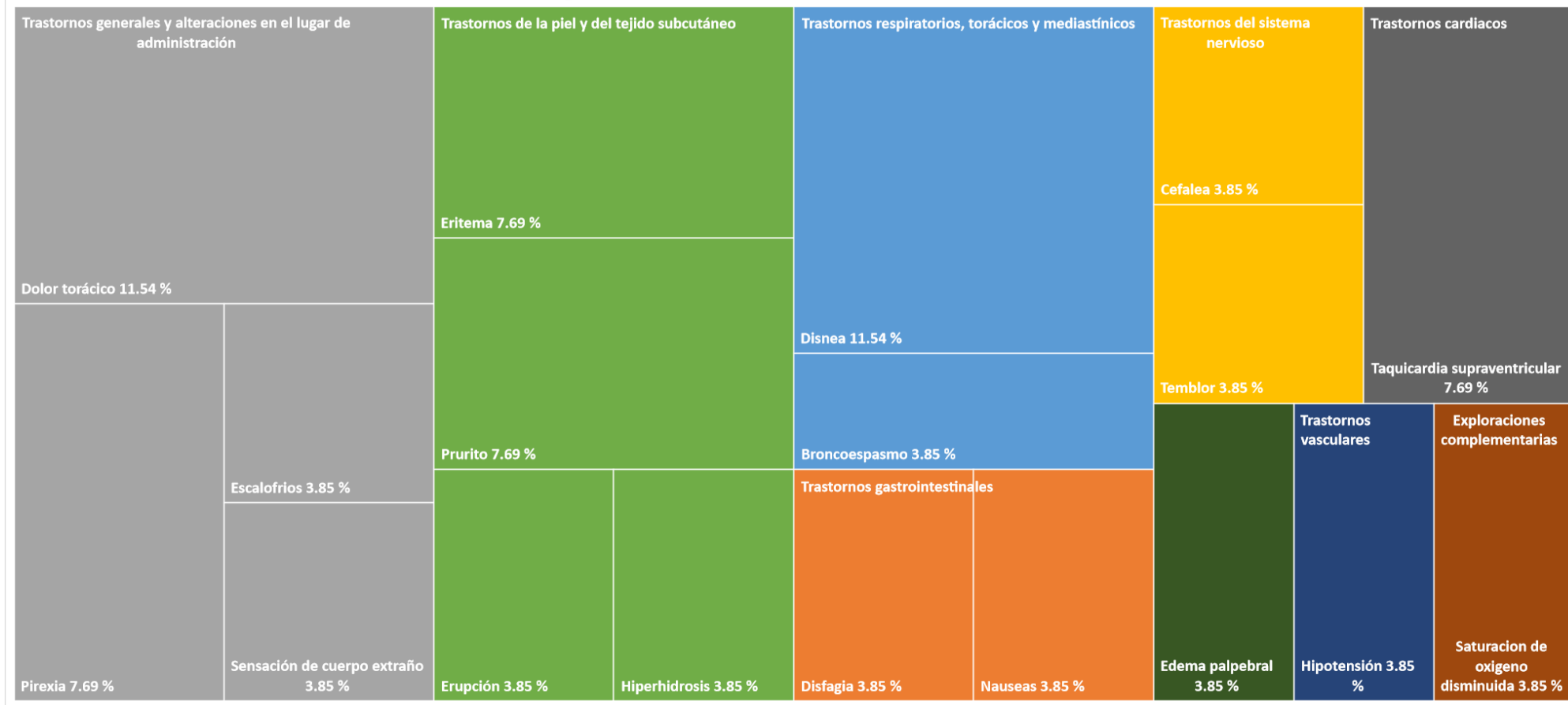


Figura 8. Sintomatología de RI asociadas a terapia con citotóxicos y anticuerpo monoclonal

7.6 Fármacos asociados a RAMs

El listado de principios activos de los medicamentos que fueron asociados a RAMs se presenta en la tabla 10, donde pueden observarse distintas clases de fármacos tales como platinos, taxanos, anticuerpos monoclonales, antraciclina, alcaloides, agentes alquilantes y antimetabolitos. De manera general, los fármacos que reportan mayor porcentaje de casos asociados con RAMs son oxaliplatino (20.14 %), paclitaxel (10.42 %) y docetaxel (10.42 %) por parte de la quimioterapia citotóxica y rituximab (17.36 %) por parte de los anticuerpos monoclonales.

Los fármacos más administrados en monoterapia citotóxica fueron docetaxel y carboplatino, en la quimioterapia de combinación se administró con mayor frecuencia oxaliplatino, docetaxel y paclitaxel, en el esquema de quimioterapia combinada con anticuerpo monoclonal el

Tabla 10. Principios activos de medicamentos asociados a RAMs

Tipo de fármaco	Fármaco asociado	Reacción infusional %	Reacción alérgica %	Reacción anafiláctica %	Total %
Platino	Oxaliplatino	18.06	1.39	0.69	20.14
Anticuerpo monoclonal	Rituximab	12.50	2.78	2.08	17.36
Taxano	Docetaxel	7.64	1.39	1.39	10.42
Taxano	Paclitaxel	9.72	1.39	0.69	10.42
Antimetabolito	Ácido folínico	8.33	0.69	0.69	9.72
Platino	Carboplatino	6.94	0.00	0.00	6.94
Antimetabolito	Citarabina	1.39	1.39	1.39	4.17
Platino	Cisplatino	3.47	0.00	0.00	3.47
Antraciclina	Doxorrubicina	2.78	0.00	0.69	3.47
Alcaloide	Irinotecan	2.08	1.39	0.00	3.47
Enzima	L-Asparginasa	0.69	0.69	2.08	3.47
Anticuerpo monoclonal	Pertuzumab	1.39	0.00	0.00	1.39
Alcaloide	Vincristina	0.00	0.00	1.30	1.39
Agente alquilante	Bendamustina	0.69	0.00	0.00	0.69
Agente alquilante	Ciclofosfamida	0.69	0.00	0.00	0.69
Anticuerpo monoclonal	Daratumumab	0.69	0.00	0.00	0.69
Antimetabolito	Gemcitabina	0.69	0.00	0.00	0.69
Antimetabolito	Metotrexato	0.00	1.39	0.00	0.69
Anticuerpo monoclonal	Nivolumab	0.69	0.00	0.00	0.69
Total %					100.00

fármaco más administrado fue rituximab al igual que en terapia solo con anticuerpos monoclonales. De manera general, tanto los fármacos de síntesis química como los de origen biotecnológico son asociados con reacciones a la infusión, sin embargo, el rituximab es el fármaco que contribuye en mayor medida a la aparición de reacciones alérgicas. Cabe recalcar que en uno de los casos estudiados se asocia al principio activo paclitaxel y al aceite de ricino siendo uno de los excipientes de la formulación como agentes sospechosos asociados a la reacción, debido a que, tras el cambio de medicamento, la nueva formulación mostraba

paclitaxel unido a albúmina y dicha reacción no se presentó nuevamente, sin embargo, no se realizó algún estudio complementario que señala únicamente al excipiente como responsable del desarrollo de la reacción y por lo tanto no puede eximirse al principio activo.

VIII. Discusión

Las RAMs asociadas a la infusión requieren un análisis multivariado para determinar los factores de riesgo en torno a su desarrollo en el paciente, en este estudio se encontró que los factores asociados a las RIs fueron el sexo, ya que mayoría de las reacciones se presentaron en mujeres y de acuerdo con la literatura de manera general, las RAMs tienden a presentarse en mayor medida en el sexo femenino, otro de los factores posiblemente asociados es la tendencia a la anemia ya que fue el único parámetro hematológico fuera de los valores establecidos, de la misma manera la tendencia al sobrepeso pudo contribuir a la presencia de las reacciones, los antecedentes de alergias en la población estudiada resultan en un porcentaje importante por lo tanto, podría considerarse como otro posible factor que contribuya a la presencia de RI en especial las que son consideradas de hipersensibilidad y mediadas por IgE. Contrario a lo que podría esperarse, en la población estudiada, las enfermedades hepáticas o renales no mostraron implicación en la presencia de la reacción por lo tanto en este grupo no se involucra alguna alteración con respecto al metabolismo o eliminación de los principios activos.

La categorización por tipo de tratamiento permite la comparación entre los esquemas donde se utilizan agentes quimioterapéuticos y anticuerpos monoclonales, resultando en la identificación de factores de riesgo de acuerdo con el esquema administrado. La sintomatología de las reacciones infusionales mediadas por IgE y mediadas por liberación de citocinas son muy parecidas, además de que en ambos tipos de reacciones usualmente los síntomas son agudos, es decir se presentan durante la infusión o al poco tiempo de haberla terminado, haciendo prácticamente indistinguible al tipo de RI de la que se trata en realidad, por lo que solo fue posible categorizar como alérgicas y anafilácticas a aquellas reacciones donde este fuera el diagnóstico médico y los síntomas coinciden con los establecidos en el diccionario CTCAE. Bajo este contexto, los factores que fungen como un indicador del tipo de RI del que puede tratarse es el número de infusiones previas a la reacción, que en el caso de agentes de quimioterapia estas se presentaron mayormente en administraciones subsecuentes lo que sugiere que se trata de RI mediadas por IgE, en cambio en administraciones de anticuerpos monoclonales la RAM estudiada se presentó en la primer administración del medicamento lo cual indica que podría tratarse de liberación de citocinas. Sin embargo, pudo observarse que el grupo de terapia con anticuerpos monoclonales se presentan porcentaje igual de incidencia en reacciones a la infusión y reacciones alérgicas por lo tanto podría asegurarse que este esquema de tratamiento no solo es responsable de reacciones mediadas por liberación de citocinas, también es responsable de reacciones mediadas por IgE, este hecho es posible debido a la naturaleza química de los mAb administrados, rituximab, daratumumab y nivolumab, estos al ser un anticuerpos quiméricos con dominios murinos poseen una mayor capacidad antigénica que un anticuerpo humanizado como el pertuzumab, siendo capaces de estimular la producción de IgE en el receptor como resultado del reconocimiento de epítomos ajenos por el sistema inmunológico.

En concordancia con mucha de la bibliografía en torno a las RAMs en la terapia antineoplásica, este estudio evidencia que la sintomatología manifestada en reacciones infusionales afecta principalmente a la piel, el sistema respiratorio, nervioso, gastrointestinal y cardiovascular.

Aunque estas manifestaciones poseen la capacidad de comprometer órganos y funciones vitales, en su mayoría la gravedad de estas no es la suficiente para causar problemas permanentes o que pongan en peligro la vida del paciente y comúnmente es posible prevenirlas mediante acciones como la medicación previa, disminución de la velocidad o suspensión temporal de la infusión, así como sesiones de inducción con dosis menores a las terapéuticas.

La evaluación de otros factores como los marcadores bioquímicos durante la desgranulación de mastocitos y basófilos o la histamina plasmática y sus metabolitos serían de gran utilidad para determinar si la Ri es de naturaleza alérgica o anafilactoide y podría ayudar al tratamiento correcto de los síntomas, así como a la toma de decisiones en torno al uso repetido del agente antineoplásico en el paciente. De la misma manera el estudio del estadio de la enfermedad sería un marcador útil para conocer si efectivamente la aparición de Ri causadas por liberación de citocinas se relaciona con la elevada carga tumoral en las primeras administraciones. Dilucidar la naturaleza de la reacción y entender los factores relacionados con su desarrollo en cada caso clínico contribuyen a una atención óptima y seguridad en el tratamiento de la enfermedad.

IX. Conclusión

Debido al número creciente de diagnósticos de cáncer ya sea hematológico o de tumores sólidos y la implementación de terapia farmacológica para su tratamiento, es inherente la aparición de reacciones adversas a estas terapias. En este estudio se evidencia que el riesgo de presentar reacciones infusionales es mayor en administraciones subsecuentes con quimioterapia clásica y en una primera administración en tratamientos con anticuerpos monoclonales señalando como posible responsable de esta particularidad a la naturaleza química de estos agentes antineoplásicos, la frecuencia de reacciones infusionales con el uso de citotóxicos es alta, mientras que los fenómenos alérgicos son igualmente comunes en el uso de anticuerpos monoclonales, por lo tanto su mecanismo puede ser alérgico o anafilactoide. La sintomatología de cada reacción es extensa y la aparición de las RAMs se asocia a antecedentes como sobrepeso, alergias y al número de infusiones previas. A pesar de que las reacciones infusionales más comunes no son graves y afectan sistemas y órganos como la piel o el sistema respiratorio que pueden ser tratados con facilidad, la rapidez con que estas ocurren las hace capaces de volverse potencialmente mortales. Comprender los factores de riesgo en torno a la aparición de estas reacciones puede ayudar a tratarlas adecuadamente y a prevenir futuros eventos similares contribuyendo directamente en la seguridad de tratamientos farmacológicos.

X. Bibliografía

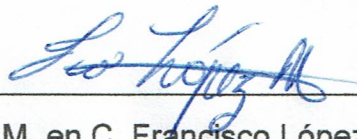
- Baldo, B. & Pham, N. (2013). Adverse reactions to targeted and non-targeted chemotherapeutic drugs with emphasis on hypersensitivity responses and the invasive metastatic switch. *Cancer and Metastasis Reviews*, 32(3-4), 723-761. <https://doi.org/10.1007/s10555-013-9447-3>
- Barquín, A., Molina, J., Garrido, P., Garcia, D., Carrato, A., & Alonso, T. (2019). New oncologic emergencies: What is there to know about immunotherapy and its potential side effects? *European Journal of Internal Medicine*, 66, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.05.020>
- Benedi, J. & Gómez, M. (2006). Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional*, 20(2), 60-64. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacos-antineoplasticos-i-13084621>
- COFEPRIS- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2017). *Farmacovigilancia en México*. Recuperado de: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
- García, T., Ferrando, R., Vicedo, A., García, R., Liñana, C. & Ibáñez, E. (2015). Factores predictores de reacción infusional tras administración de rituximab. *Revista de la O.F.I.L.*, 25(3), 155-163. <https://www.ilaphar.org/factores-predictores-de-reaccion-infusional-tras-administracion-de-rituximab/>
- Gonzalez, A. (2012). Evaluación del Sistema de Farmacovigilancia utilizado en México. ARTÍCULO DE REVISIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE: MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD CON ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN VACUNOLOGÍA. Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado de: <https://catalogoinsp.mx/files/tes/052574.pdf>
- Lenz, H. (2007). Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *Oncologist*, 12(5), 601-609. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-601>
- Maggi, E., Vultaggio, A., & Matucci, A. (2011). Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 7(1), 55-63. <https://doi.org/10.1586/eci.10.90>
- Maza, J., Aguilar, L., & Mendoza, J. (2018). Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. *Revista de sanidad militar*, 72(1), 47-53. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047&lng=es&tlng=es
- Montané, E. & Santesmases, J. (2020). Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*, 154(5), 178-184. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
- O'Hehir, R. E., MD, Holgate, S. T., Hershey, G. K. K., Hershey, G. K., MD PhD, & Sheikh, A., MD. (2022). 9 - Drug Allergy. En *Allergy Essentials* (2da Edición, pp. 184-201). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-05606-6>

- OMS Organización Mundial de la Salud. (2019). OMS Indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325851>.
- OPS Organización Panamericana de la Salud (2011). Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Red PARF Documento Técnico; 5. ISBN: 978-92-75-33160-6. Recuperado de: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51553>
- Reyes, C., & Roh, E. (2014). Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer. *Journal of The American Academy of Dermatology*, 71(2), 217.e1-217.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.013>
- Roldán, J. (2017). Reacciones de infusión. *Boletín de Farmacovigilancia*. Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud. Gobierno de Chile., 9, 1-5. <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/09/images/parte04.pdf>
- Roselló, S., Blasco, I., Fabregat, L. G., Cervantes, A., & Jordan, K. (2017). Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 28, iv100-iv118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216>
- Salas, C. & Portilla, D. (2022). Ventajas de la quimioterapia ambulatoria. *Clínica Alemana*. Recuperado de: <https://www.clinicaalemana.cl/articulos/detalle/2022/ventajas-de-la-quimioterapia-ambulatoria>
- Velcheti, V. & Punekar, S. (2021). Cancer Treatment Infusion Reactions. En *Handbook of Cancer Treatment-Related Toxicities* (1.a ed., pp. 107-112). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-02538-7>
- Vogel, W. (2010). Infusion Reactions. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14(2), E10-E21. <https://doi.org/10.1188/10.cjon.e10-e21>
- Waller, P., & Harrison, M. (2017). Types and Sources of Data. In *An Introduction to Pharmacovigilance* (2nd ed., pp. 37-53). <https://doi.org/10.1002/9781119289777>
- Zhuo, L., Farrell, P. E., McNair, D., & Krewski, D. (2014). Statistical Methods for Active Pharmacovigilance, With Applications to Diabetes Drugs. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 24(4), 856-873. <https://doi.org/10.1080/10543406.2014.901338>

INFORME DE SERVICIO SOCIAL DE LA LICENCIATURA EN QUÍMICA
FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

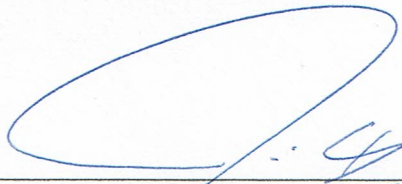
**Descripción y análisis de reacciones infusionales en
pacientes ambulatorios que reciben tratamiento con
medicamentos hemato-oncológicos**

Vo. Bo. De los asesores



M. en C. Francisco López Naranjo

Asesor interno



Dr. José Gotés Palazuelos

Asesor externo