



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN: CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
LICENCIATURA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

INFORME DE SERVICIO SOCIAL

**Incidencia de reacciones adversas asociadas a carboplatino en
combinación con paclitaxel en el servicio de quimioterapia
ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología**

Alumno / Matrícula: Salinas Pérez Leslie Concepción / 2173065820

Asesor Interno: Dra. Sánchez Herrera Karina

Asesor Externo: Dra. López Gamboa Mireya

**Lugar de realización: Centro Institucional de Farmacovigilancia en
el Instituto Nacional de Cancerología, México.**

Periodo de realización: 01 de agosto de 2022 al 31 de enero de 2023

Agradecimiento

A la Universidad Autónoma Metropolitana por ser mi casa durante estos años y permitirme formarme como un profesional de la salud.

A mis asesores, la Dra. Sánchez Herrera Karina y la Dra. López Gamboa Mireya por su esfuerzo y dedicación; quienes sin sus conocimientos, experiencia, paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado.

A mis profesores a quienes les debo mis conocimientos y la motivación por querer seguir aprendiendo. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mi transitar profesional.

A mis principales apoyos y soportes la ing. Esperanza de la Paz Ortega Esquivel y familia a quienes les agradezco el haberme apoyado hasta hacer realidad mi graduación.

¡Muchas gracias!

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Planteamiento del problema y justificación	4
3. Objetivos	5
3.1 Objetivo general	5
3.2 Objetivos específicos	5
4. Antecedentes	5
4.1 Quimioterapia	5
4.1.2 Quimioterapia ambulatoria	6
4.2 Quimioterapia con paclitaxel y carboplatino	7
4.2.1 Paclitaxel	7
4.2.2 Carboplatino	8
4.3 Farmacovigilancia	9
4.4 Reacciones adversas	10
4.4.1 Reacciones adversas durante la infusión	10
4.4.2 Criterios de clasificación para casos de SRAM, RAM o EA	11
4.4.3 Causalidad de casos de SRAM, RAM o EA	13
5. Metodología	15
5.1 Recolección de casos reportados	16
5.2 Registro de SRAM en la plataforma PPROVigi®	16
5.3 Reporte de SRAM a COFEPRIS	16
5.4 Selección de casos de SRAM asociados a carboplatino en combinación con paclitaxel	17
5.5 Análisis de datos	17
6. Resultados y discusión. Meta alcanzadas	17
6.1 Recolección, registro y reporte de SRAM.	17
6.2 Análisis de datos y discusión	17
7. Conclusiones	24
8. Recomendaciones	24
9. Referencias bibliográficas	24

INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A CARBOPLATINO EN COMBINACIÓN CON PACLITAXEL EN EL SERVICIO DE QUIMIOTERAPIA AMBULATORIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

1. Introducción

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y la diseminación descontrolada de células anormales. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2019 el cáncer resultó ser la primera o segunda causa de muerte antes de la edad de 70 años en 112 de 183 países y ocupa el tercer o cuarto lugar en otros 23 países. La incidencia del cáncer está en aumento en todo el mundo, lo cual conlleva a un incremento en el número de pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia (QT) contra el cáncer (Fujii, et al., 2022; Lei, et al., 2021; Sung, et al., 2021).

La quimioterapia es una de las modalidades de tratamiento más utilizada y extremadamente eficaz para el tratamiento contra el cáncer. Controla la propagación de las células cancerosas, alivia los síntomas relacionados con el tumor, y, por lo tanto, prolonga la supervivencia del paciente. Sin embargo, la quimioterapia no solo afecta a las células cancerosas, también afecta en mayor o menor grado, a todas las demás células del cuerpo. Por tanto, los tratamientos quimioterapéuticos tienen una serie de efectos más o menos graves en el resto del organismo, los cuales se denominan: reacciones adversas (Fujii, et al., 2022; Workalemahu, et al., 2020).

La OMS define una Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) como una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que ocurre en las dosis normalmente utilizadas para la profilaxis, el diagnóstico, la terapia de la enfermedad o para la modificación de la función fisiológica. Esta toxicidad debe evaluarse de acuerdo con su severidad, frecuencia y duración. Para ello, la OMS ha puesto en marcha un sistema de farmacovigilancia para detectar, evaluar y prevenir las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. La implementación de sistemas de farmacovigilancia puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer a través de la pronta notificación de reacciones adversas; ya que brinda la posibilidad de evitar o minimizar la toxicidad asociada a la quimioterapia (Baldo, et al., 2018; Crestan, et al., 2020; Prieto-Callejero, et al., 2020). Ya que una de las primeras líneas para el tratamiento contra los distintos tipos de cáncer son los agentes de platino como el carboplatino y taxoles como el paclitaxel (Tsao, et al., 2021) y considerando la importancia de la farmacovigilancia, el objetivo de este estudio fue

determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a carboplatino en combinación con paclitaxel en el servicio de quimioterapia ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

2. Planteamiento del problema y justificación

Aunque los medicamentos utilizados en quimioterapia contra el cáncer están bien estudiados y son muy beneficiosos para obtener buenos resultados en el tratamiento, se asocian con diversas reacciones adversas. Las RAM presentadas por quimioterapia no solo afectan la tasa de recuperación de los pacientes, sino también disminuyen su calidad de vida; el efecto de las RAM puede variar desde un simple inconveniente hasta una discapacidad permanente o muerte. Como resultado de sus implicaciones para la salud, se han convertido en una de las principales causas de morbilidad asociada con mayores tasas de ingreso hospitalario y malos resultados del tratamiento. Las RAM siguen siendo una causa importante y frecuente de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; por ello, el objetivo principal de la farmacovigilancia es reducir el riesgo de problemas relacionados con los medicamentos, para que con ello se mejore la seguridad del paciente y su calidad de vida. Por consiguiente, la información generada por la farmacovigilancia sobre las Sospechas de Reacción Adversa a Medicamentos (SRAM) resulta útil para médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, ya que brinda la posibilidad de evitar o minimizar la toxicidad asociada a la QT. Además, el informe de SRAM permite a los oncólogos decidir si se mantienen, reducen o retrasan la administración del siguiente ciclo de quimioterapia según la toxicidad recopilada (Crestan, et al., 2020; Jose, et al., 2021; Prieto-Callejero, et al., 2020; Workalemahu, et al., 2020).

Por ello, es importante conocer, recoger y registrar las reacciones adversas asociadas a cada tipo de medicamento. Uno de los esquemas de quimioterapia más utilizado es el carboplatino con paclitaxel. Por tanto, el siguiente trabajo tuvo como objetivo determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a carboplatino en combinación con paclitaxel durante los meses de mayo a octubre del año 2022 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Determinar la incidencia de reacciones adversas asociadas a carboplatino en combinación con paclitaxel en el servicio de quimioterapia ambulatoria en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

3.2 Objetivos específicos

1. Recolectar los casos reportados de sospechas de reacciones adversas en el servicio de quimioterapia ambulatoria.
2. Registrar las SRAM identificadas en la plataforma PPROVigi ®
3. Reportar las SRAM asociadas a las quimioterapias con carboplatino en combinación con paclitaxel a la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) a través de la plataforma VigiFlow.
4. Seleccionar los casos de SRAM asociados a carboplatino en combinación con paclitaxel.
5. Realizar un análisis estadístico con los resultados de las SRAM obtenidas para identificar las principales SRAM y su incidencia durante la administración de quimioterapia.

4. Antecedentes

4.1 Quimioterapia

Actualmente se encuentran disponibles distintos tratamientos contra el cáncer incluyendo quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia hormonal, inmunológica y biológica. Una de las modalidades de tratamiento más comunes es la quimioterapia, ya que ha resultado ser una opción muy exitosa, especialmente para los cánceres complicados con metástasis. Los medicamentos quimioterapéuticos se han utilizado en el tratamiento de las neoplasias desde la década de 1940, controla la propagación de las células cancerosas, alivia los síntomas relacionados con el tumor, mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia del paciente (Behranvand, et al., 2021; Fujii, et al., 2022; Pagani, et al., 2022).

Los medicamentos de quimioterapia pueden administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa para alcanzar niveles sistémicos. Desafortunadamente, no tienen una actividad

antitumoral específica, por lo que no solo inhiben la proliferación descontrolada de células malignas, sino que también suprimen las células normales que poseen altas tasas de proliferación, como los folículos pilosos, el epitelio del tracto digestivo y las células madre de la médula ósea, lo que lleva a efectos secundarios graves y daños en las células y tejidos normales. La eficacia de los medicamentos de quimioterapia se estima en función del número de células tumorales restantes y los efectos secundarios observados (Behranvand, et al., 2021; Chakraborty, et al., 2021; Workalemahu, et al., 2020).

4.1.2 Quimioterapia ambulatoria

La quimioterapia ambulatoria (QA) permite la administración de infusiones de quimioterapia cortas (5-7 horas) y extendidas (1-5 días) a través de una bomba portátil. La razón detrás de esto es el desarrollo de terapia de apoyo y medicamentos que no requieren hospitalización y cambios en el entorno de atención médica para reducir los costos médicos. La terapia con medicamentos contra el cáncer generalmente tiene una alta incidencia de reacciones adversas, su tiempo de aparición varía según el medicamento utilizado. Una reacción relacionada con la infusión es cualquier signo o síntoma experimentado por los pacientes durante la infusión de los agentes farmacológicos. Las principales reacciones a la infusión incluyen: enrojecimiento, picazón, alteraciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, disnea o molestias en el pecho, dolor de espalda o abdominal, fiebre y/o escalofríos, náuseas/vómitos, diarrea, erupciones en la piel, opresión en la garganta, hipoxia, convulsiones y mareos. Los factores de riesgo para las reacciones a la infusión estándar incluyen reacciones alérgicas previas, asma, sexo femenino, dosis más altas del fármaco, alergias al yodo y a los mariscos, disfunción cardíaca o pulmonar preexistente, exposición previa al medicamento, terapia concomitante con bloqueadores β -adrenérgicos y enfermedad autoinmune concurrente. Estas reacciones relacionadas con la infusión pueden dar lugar a tiempos de infusión prolongados, reducciones de dosis, retrasos en la dosis y/o suspensión del fármaco. También pueden dar lugar a hospitalizaciones y comprometer el resultado óptimo de la terapia contra el cáncer. Por esta razón, es importante que todos los oncólogos, enfermeros y farmacéuticos tengan una formación fundamental en la prevención y el manejo de las reacciones a la infusión (Jung, et al., 2019; Peterson, 2022; Sabbagh, et al., 2021).

4.2 Quimioterapia con paclitaxel y carboplatino

Hace más de 20 años, los agentes de platino y el paclitaxel se convirtieron en los regímenes estándar de primera línea para el tratamiento del cáncer de ovario según los datos de ensayos clínicos del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) e investigadores europeos. Su uso en quimioterapia ambulatoria ha estado acompañado por una prevalencia relativamente alta de reacciones adversas durante la infusión, así como de reacciones de hipersensibilidad (RHS) en ciclos repetidos de quimioterapia (Pagani, et al., 2022; Tsao, et al., 2021).

4.2.1 Paclitaxel

El paclitaxel (PTX), es un metabolito secundario perteneciente a la familia de los isoprenoides, producido principalmente por *Taxus sp*, tiene un peso molecular de 853,93 Da, es un compuesto altamente hidrofóbico ($\log P = 3,96$, solubilidad acuosa $< 0,01$ mg/mL) ya que su estructura química consiste en un enlace de anillo taxano con un anillo lateral de oxetano de cuatro miembros y un homoquiral activo cadena lateral de éster (Figura 1). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) han aprobado el uso de PTX para el tratamiento del cáncer de mama, ovario y pulmón, así como del sarcoma de Kaposi en combinación con o sin otros agentes quimioterapéuticos. Aunque la tasa de respuesta depende de diferentes factores, incluido el tipo de cáncer, la tasa de respuesta de paclitaxel se ha aproximado a un 30 % para el cáncer de ovario y un 56 % para el cáncer de mama metastásico. Considerando esto, la demanda de paclitaxel ha provocado una batalla por el dominio antitumoral más rentable de la historia (Cheng, et al., 2020; Chou, et al., 2020; Gallego-Jara, et al., 2020).

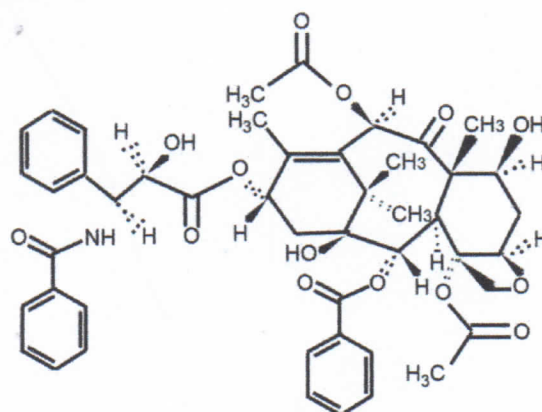


Figura 1. Estructura química de paclitaxel ($C_{47}H_{51}NO_{14}$).

Es importante destacar que, a diferencia de la mayoría de los fármacos antitumorales, cuyo objetivo es dañar el ADN o el ARN, el PTX actúa como un agente antimicrotúbulos al promover la polimerización de la tubulina en microtúbulos intracelulares altamente estables, lo que interrumpe la mitosis y la división celular normal y, finalmente, conduce a la muerte celular. Las principales reacciones adversas del PTX son la hipersensibilidad y las neuropatías. La hipersensibilidad incluye: disnea, broncoespasmo, urticaria, sofocos, erupción eritematosa, hipotensión, angioedema, dolor torácico, dolor abdominal, fiebre o escalofríos, suele ser visible dentro de los primeros diez minutos de la administración del fármaco. Además, la hipersensibilidad a la PTX suele provocar la interrupción inmediata del tratamiento. Sin embargo, la premedicación con dexametasona, difenhidramina o cimetidina puede reducir las reacciones de hipersensibilidad. Es importante destacar que la reducción de la dosis de PTX en un 20 % o la administración de amitriptilina pueden aliviar algunos de los efectos secundarios neuropáticos (Abu-Samaan, et al., 2019; Gallego-Jara, et al., 2020).

4.2.2 Carboplatino

El carboplatino (CRB) es un complejo de coordinación planar cuadrado neutro de platino (II) coordinado con dos grupos de cloruro y dos de amoníaco, donde los ligandos de cloruro están en la geometría *cis* (Figura 2). Se encuentra clínicamente aprobado en todo el mundo y junto con los demás derivados del platino forma parte de la primera opción para el tratamiento de tumores malignos. Se usa ampliamente en el tratamiento de múltiples tipos de cáncer, incluidos los de ovario, pulmón, cabeza y cuello, y el tumor de Wilms. El carboplatino es un análogo de segunda generación del cisplatino, con el que comparte varias características estructurales y farmacológicas (Rottenberg, et al., 2020; Zhang, et al., 2022; Zhou, et al., 2020).

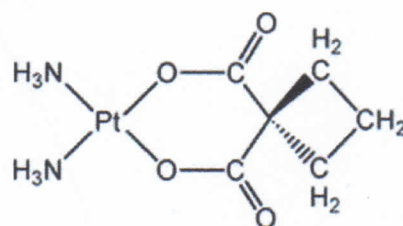


Figura 2. Estructura química de cisplatino.

El CRB exhibe su efecto terapéutico a través de la inducción de la apoptosis y la muerte de células cancerosas. Los medicamentos contra el cáncer de platino tienen reacciones

indeseables graves, incluida la toxicidad limitante de la dosis, especialmente nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad y mielosupresión, y el uso a largo plazo de cisplatino causa daños graves a los tejidos normales. La mayoría de las reacciones a CRB son inmediatas y ocurren durante o dentro de las horas posteriores a la infusión, se han informado erupciones tardías horas o días después de la infusión de carboplatino, cuya gravedad varía desde reacciones leves hasta descamación de la piel (Rottenberg, et al., 2020; Surnar, et al., 2018).

4.3 Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia, es definida por la OMS como: la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos, tiene como objetivo mejorar la seguridad del paciente y calidad de vida. Hay varios objetivos de la farmacovigilancia, comenzando con la recopilación y gestión de datos de seguridad, para promover el uso seguro y eficaz de los medicamentos. La farmacovigilancia emplea varios métodos para monitorear la seguridad de los medicamentos, siendo el más común el informe espontáneo. Los informes espontáneos son realizados por personas que establecen una conexión entre un medicamento y una presunta SRAM. La farmacovigilancia sirve como un indicador de los estándares de atención clínica que se practican dentro de un país. Cada país tiene su propio programa de farmacovigilancia debido a las diferencias en varios factores, incluidas las enfermedades predominantes, las prácticas de prescripción, la composición genética de la población, la dieta y el estado de ánimo de las personas. tradiciones estos factores pueden influir en el patrón, la presentación y la incidencia de las RAM. En México, se comenzaron oficialmente las actividades de Farmacovigilancia en el año de 1989, y posteriormente tras la creación de la COFEPRIS se estableció la figura del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). Además, el 19 de julio del 2017 la Secretaría de Salud publicó en el Diario Oficial de la Federación (DOF) la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, para garantizar la implementación y correcta operación de las actividades de farmacovigilancia; el establecimiento, adopción y aplicación de esta Norma, ha permitido que México quede alineado con prácticas a nivel internacional en materia de Farmacovigilancia (Baldo, et al., 2018; Crestan, et al., 2020; Jose, et al., 2021).

4.4 Reacciones adversas

La OMS define a las Reacción Adversa a Medicamentos como una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que ocurre en las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de enfermedades o para la modificación de la función fisiológica. Esta toxicidad debe evaluarse de acuerdo con su severidad, frecuencia y duración, teniendo en cuenta dimensiones objetivas y subjetivas en su evaluación. Dentro de las primeras se incluyen aquellas que pueden ser evaluadas mediante exploración física o pruebas de laboratorio, mientras que entre las segundas se incluirían aquellas que provocan síntomas que no se relacionan con signos físicos evaluables o alteraciones analíticas, y deben ser valoradas exclusivamente en la consulta médica. La razón para evaluar la toxicidad asociada a la quimioterapia es que muchas de las reacciones adversas podrían evitarse o minimizarse realizando una evaluación minuciosa después de cada ciclo de quimioterapia. La posibilidad de evitar o minimizar la toxicidad asociada a la quimioterapia es un aspecto muy relevante en la atención del paciente con cáncer, principalmente por el impacto que representa en su calidad de vida, así como el riesgo vital que puede ocasionar en algunas circunstancias. La subestimación de las reacciones adversas puede conducir a la falta de ajustes de dosis cuando sea apropiado y, posteriormente, la dosis no ajustada puede reproducir o aumentar las complicaciones experimentadas en el ciclo anterior, lo que lleva a una mayor morbilidad, hospitalizaciones evitables o la eliminación prematura de la quimioterapia (Micaglio, et al., 2021; Prieto-Callejero, et al., 2020).

4.4.1 Reacciones adversas durante la infusión

Las reacciones adversas ocurridas durante la infusión de quimioterapia se definen como reacciones inesperadas que no pueden explicarse por el perfil de toxicidad conocido de un medicamento. Estas son reacciones alérgicas a proteínas extrañas (generalmente mediadas por inmunoglobulina E [IgE]) o reacciones no inmunomediadas. Las reacciones a la infusión pueden variar desde leves a moderadas se asocian con escalofríos, fiebre, hipotensión leve, sofocos, picazón, disnea y erupción cutánea; hasta reacciones graves e incluso fatales, las cuales son menos comunes y están, entre otros síntomas, asociados con disnea, opresión en la garganta, anafilaxia y disfunción cardíaca, hipoxia y/o convulsiones. Una reacción a la infusión generalmente comienza dentro de los 30 a 120 minutos después del inicio de la administración del medicamento, pero se han observado

reacciones a la infusión retardadas hasta 24 horas (e incluso una semana) después de la infusión. La identificación y el tratamiento de las RAM son fundamentales, ya que no hacerlo puede dar lugar a morbilidades y mortalidades potencialmente evitables, en particular tras una nueva exposición (Clemmons, et al., 2021; Rombouts, et al., 2020).

4.4.2 Criterios de clasificación para casos de SRAM, RAM o EA

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia (DOF: 19/07/2017, 30/09/2020), los criterios de clasificación para los casos de SRAM, RAM, eventos adversos (EA) o evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESAVI) pueden ser por el grado de información: grado 0, 1, 2 y 3; siendo el grado 0 aquellos casos que contengan información acerca del paciente/consumidor identificable, al menos una SRAM, el medicamento o vacuna sospechoso y los datos del notificador, hasta el grado 3 que son aquellos casos que incluyan el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna. Otro criterio de clasificación es por la gravedad del caso, en la cual puede ser grave o no grave; siendo grave si: causa la muerte del paciente; pone en peligro la vida del paciente; hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido o son considerados médicamente importantes y no grave si no ocasiona ninguno de los parámetros anteriores. Finalmente, está el criterio de severidad del caso, el cual permite clasificar en: leve, moderado y severo, siendo leve si se presentan signos y síntomas fácilmente tolerados, que no necesita tratamiento, no requiere ni prolonga la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante, moderado si interfiere con las actividades habituales, pero sin amenazar directamente la vida del paciente, requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante, finalmente los casos severos serán aquellos que además de interferir con las actividades habituales, requieran de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de las sospechas de reacciones adversas.

Clasificación	Descripción
Criterios para determinar el grado de información	
Grado 0	Incluyen: a) un paciente/consumidor identificable; b) al menos una SRAM, RAM, EA, ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas;

	c) medicamento o vacuna sospechoso y d) datos del notificador.
Grado 1	Además de los datos del Grado 0, incluyen: a) fechas de inicio de la SRAM, EA, RAM o ESAVI; b) fecha de inicio del tratamiento y c) fecha de término del tratamiento (día, mes y año).
Grado 2	Además de los datos del Grado 1, se incluyen: a) denominación genérica; b) denominación distintiva; c) posología; d) vía de administración; e) motivo de prescripción; f) consecuencia del evento; g) datos importantes de la historia clínica para el caso; h) número de lote y i) nombre de laboratorio fabricante.
Grado 3	Además de los datos del Grado 2, se incluye el resultado de la re-administración del medicamento o vacuna.
Criterios para determinar la gravedad de un caso	
Graves (serias).	Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento incluyendo vacunas, y que: a) Causan la muerte del paciente; b) ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan; c) hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; d) son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; e) son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; f) son considerados médicamente importantes.
No Graves	A las SRAM, RAM, EA o ESAVI o algún otro problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas que no cumplan los criterios de gravedad especificados para los graves.
Criterios para determinar la severidad del caso	
Leves	Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante.
Moderadas	Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante.
Severas	Interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante.

4.4.3 Causalidad de casos de SRAM, RAM o EA

La evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos es un enfoque esencial y complejo en farmacovigilancia, como un intento de investigar la conexión entre la sospecha de RAM y el uso de un determinado medicamento. Es una evaluación de la probabilidad de que un tratamiento en particular sea la causa de un evento adverso observado. Esta es una parte importante y desafiante de la farmacovigilancia, en la que se intenta descubrir el medicamento exacto responsable de causar la reacción. Una adecuada clasificación de causalidad de las RAM, especialmente en instituciones que brindan asistencia de alta complejidad, puede contribuir a su reconocimiento temprano, prevención de recurrencias y optimización de la farmacoterapia, mejorando así la calidad de la atención al paciente (Menezes, et al., 2021; Pande, 2018).

Actualmente, existen múltiples criterios como algoritmos, enfoques probabilísticos y métodos de introspección global para establecer una relación causal en casos de RAM, lo que indica que ninguno de ellos es específico o completo. Algunos de los criterios comúnmente disponibles que se utilizan en todo el mundo son el algoritmo de Naranjo, el algoritmo de Kramer, el algoritmo de Jones, el algoritmo de Karch, el algoritmo de Bégaud, las directrices del Comité Asesor de Reacciones Adversas a Medicamentos, etc. Los algoritmos son inflexibles y han sido diseñados para reducir la variabilidad intraevaluador e interevaluador para hacer que la evaluación de causalidad sea reproducible y válida. Los detalles de la escala o algoritmo de Naranjo se dan en la Tabla 2.

Tabla 2. Algoritmo o escala de Naranjo.

No.	Pregunta	Valor de respuesta		
		Sí	No	No se sabe
1	¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?			
2	¿El acontecimiento adverso apareció después de que se le administró el medicamento sospechoso?			
3	La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se le administró un antagonista específico?			
4	¿Reapareció la reacción adversa cuando se le volvió a administrar el medicamento?			
5	¿Hay otras causas (distintas a la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?			
6	¿Reapareció la reacción cuando se le administró un placebo?			
7	¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?			

8	¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentar la dosis o disminuyó al reducirla?			
9	¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en una exposición previa?			
10	¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?			
	Puntuación total para determinar causalidad			

Cuando las preguntas del cuestionario anterior son respondidas por un médico, se obtiene una puntuación. Según esta puntuación, la RAM se clasifica en las siguientes cuatro categorías: ≥ 9 = RAM segura, 5–8 = RAM probable, 1–4 = RAM posible y 0 = RAM dudosa (Pande, 2018).

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia (DOF: 19/07/2017, 30/09/2020), en concordancia a la valoración de la causalidad provista por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo de la Uppsala las categorías probabilísticas para la causalidad son las siguientes: cierta, probable, posible, improbable, condicional/No clasificada y no evaluable/Inclasificable; sus características se encuentran descritas en la Tabla 3.

Tabla 3. Categorías probabilísticas para la causalidad.

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

	fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere tener información sobre re-exposición para asignar esta definición.
Posible	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
Improbable	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
Condicional/No clasificada	Acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, notificado como una reacción adversa, de la que es imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o los datos adicionales están bajo examen.
No evaluable/Inclasificable	Notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser verificada o completada en sus datos.

5. Metodología

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de las sospechas de reacciones adversas de pacientes que recibieron quimioterapia ambulatoria con carboplatino en combinación con paclitaxel durante los meses de mayo a octubre del año 2022 en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), un organismo descentralizado de tercer nivel de la Ciudad de México.

5.1 Recolección de casos reportados

Se realizó un seguimiento semanal de los casos reportados de sospechas de reacciones adversas, los cuales se registraron a través de un formato interno para Recolección de Información de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento, el cual consideró las siguientes variables:

- 1) *Datos del paciente*: edad, sexo, peso, estatura y expediente clínico.
- 2) *Datos clínicos*: diagnóstico, alergias, enfermedades concomitantes y medicación habitual.
- 3) *Datos referentes al tratamiento oncológico*: nombre genérico del medicamento, vía de administración, dosis, frecuencia, ciclo, quimioterapia concomitante y premedicación.
- 4) *Sospechas de reacciones adversas*: se reportaron las SRAM que aparecieron durante o después de la infusión de quimioterapia. Para las cuales se consideró su gravedad utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0; su causalidad se estableció con el Algoritmo de Naranjo.

Para la obtención de estos datos se consultaron los expedientes clínicos y las SRAM fueron tomadas de las bitácoras de: Sospechas de Reacciones Adversas ubicadas en el área de quimioterapia ambulatoria.

5.2 Registro de SRAM en la plataforma PPROVigi®

Posteriormente, las SRAM se registrarán en la plataforma PPROVigi® (<https://pprovigi.propharmaresearch.com/login/login/>), la cual es una aplicación para reportar Eventos Adversos (EA) o sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). Una vez capturados, revisados y verificados se descargaron los acuses en formato PDF.

5.3 Reporte de SRAM a COFEPRIS

Para el reporte a COFEPRIS se utilizó la plataforma de Vigiflow (<https://vigiflow.who-umc.org/>), la cual es una herramienta digital para reportar cualquier problema de seguridad sobre medicamentos y vacunas. La importancia de esta plataforma es facilitar la transferencia de información, homologada y estandarizada conforme a parámetros internacionales, en la base de la Organización Mundial de la Salud (OMS)/Centro de

Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), para el análisis sobre la seguridad de fármacos y vacunas.

5.4 Selección de casos de SRAM asociados a carboplatino en combinación con paclitaxel

Se seleccionaron los casos de SRAM de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1) *Criterios de inclusión* a) Pacientes con esquema de quimioterapia de carboplatino y paclitaxel y b) Causalidad: probable o segura.
- 2) *Criterios de exclusión*: a) pacientes con radioterapia, b) SRAM asociadas a interacciones medicamentosas y c) casos duplicados.

5.5 Análisis de datos

Para determinar las reacciones con mayor incidencia llevó a cabo una recopilación de datos en forma gráfica de las variables cualitativas y cuantitativas con el programa Microsoft Excel ®.

6. Resultados y discusión. Metal alcanzadas

6.1 Recolección, registro y reporte de SRAM.

Durante los 6 meses de estudio se reportaron un total 140 casos de sospechas de reacciones adversas para los medicamentos de carboplatino y paclitaxel, los cuales fueron cargados en la plataforma de PPROVigi ® y posteriormente en la plataforma de Vigiflow.

6.2 Análisis de datos y discusión

En los 140 casos se reportaron 430 reacciones adversas en quimioterapia ambulatoria con los medicamentos oncológicos: carboplatino y paclitaxel. Durante la infusión de paclitaxel se presentó un mayor número de reacciones adversas (67.20 %) en comparación al carboplatino (32.79 %). Respecto al grado de información, un total del 98.45 % correspondió a un grado 1, mientras que solo un 1.32 % de fue un grado 2 y un 0.22 % grado 3. De acuerdo con los criterios para determinar la gravedad de un caso de la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia (DOF 19/07/2017), el 78.58 % de los casos fueron consideradas como no graves; mientras que un 21.41 % de los casos la reacción fue considerada como grave ya que se requirieron

medidas de soporte vital y en ocasiones el cambio de esquema de quimioterapia. Conforme los criterios para determinar la severidad del caso un 31.34 % fueron considerados *severos*, un 68.21 % *moderados* y solo un 0.44 % *leves*. En concordancia a la valoración de la causalidad provista por la Organización Mundial de la Salud y el Centro de Monitoreo de la Uppsala un 13.02 % resultaron tener una causalidad *segura*, un 86.53 % *probable* y solo un 0.44 % *posible*. Un 97.13 % le ocurrieron a pacientes del sexo femenino y solo un 2.86% a pacientes masculinos, en donde sus edades comprendidas eran entre los 19 y 79 años, con una media de edad de 48.6 años. La indicación más habitual para ambos medicamentos fue para cáncer de mama (51.21 %), seguido del cáncer de ovario (27.15 %) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los tratamientos incluidos en el estudio.

Medicamento	Carboplatino	Paclitaxel	Total
Grado de información, n (%)			
Grado 1	142 (31.34 %)	304 (67.10 %)	446 (98.45 %)
Grado 2	0 (0%)	6 (1.32 %)	6 (1.32 %)
Grado 3	0 (0%)	1 (0.22 %)	1 (0.22 %)
Gravedad, n (%)			
Grave	46 (10.15 %)	51 (11.25 %)	97 (21.41 %)
No grave	96 (21.19 %)	260 (57.39 %)	356 (78.58 %)
Severidad, n (%)			
Severa	66 (14.56 %)	76 (16.77 %)	142 (31.34 %)
Moderada	76 (16.77 %)	235 (51.43 %)	309 (68.21 %)
Leve	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Causalidad, n (%)			
Segura	17 (3.75 %)	42 (9.27 %)	59 (13.02 %)
Probable	125 (27.59 %)	267 (58.94 %)	392 (86.53 %)
Posible	0 (0 %)	2 (0.44 %)	2 (0.44 %)
Sexo, n (%)			
Masculino	4 (0.88 %)	9 (1.98 %)	13 (2.86 %)
Femenino	138 (30.46 %)	302 (66.66%)	440 (97.13 %)
Edad, años (rango)			
19-39	27	57	84
39-59	86	179	265

59-79	29	75	104
Localización del cáncer, n (%)			
Colon, recto y ano	1 (0.22 %)	1 (0.22 %)	2 (0.44 %)
Estómago	0 (0 %)	2 (0.44 %)	2 (0.44 %)
Mama	51 (11.25 %)	181 (39.95 %)	232 (51.21 %)
Ovario	63 (13.90 %)	60 (13.24 %)	123 (27.15 %)
Páncreas	2 (0.44 %)	0 (0 %)	2 (0.44 %)
Piel (piel, uñas, pelo, sarcomas)	0 (0 %)	7 (1.54 %)	7 (1.54 %)
Pulmón, bronquios, y vía respiratoria	7 (1.54 %)	5 (1.10 %)	12 (2.64 %)
Sangre (leucemias, mielomas, linfomas)	4 (0.88 %)	0 (0 %)	4 (0.88 %)
Testículo	0 (0 %)	2 (0.44 %)	2 (0.44 %)
Tiroides	0 (0 %)	2 (0.44 %)	2 (0.44 %)
Útero y cuello uterino	13 (2.86 %)	47 (10.37 %)	60 (13.24 %)
Vejiga urinaria	1 (0.22 %)	1 (0.22 %)	2 (0.44 %)
Vulva, vagina	0 (0 %)	3 (0.66 %)	3 (0.66 %)
Reacción o evento adverso, n (%)	141 (32.79 %)	289 (67.20 %)	430 (100 %)
Bradicardia	0 (0 %)	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)
Broncoespasmo	3 (0.69 %)	2 (0.46 %)	5 (1.16 %)
Calor	0 (0 %)	7 (1.62 %)	7 (1.62 %)
Cefalea	0 (0 %)	3 (0.69 %)	3 (0.69 %)
Cianosis	0 (0 %)	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)
Comezón	2 (0.46 %)	1 (0.23 %)	3 (0.69 %)
Comezón en laringe	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Comezón en manos	2 (0.46 %)	0 (0 %)	2 (0.46 %)
Comezón en oídos	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Desaturación	11 (2.55 %)	14 (3.25 %)	25 (5.81 %)
Diaforesis	5 (1.16 %)	6 (1.39 %)	11 (2.55 %)
Dificultad respiratoria	6 (1.39 %)	17 (3.95 %)	23 (5.34 %)
Disfagia	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)	2 (0.46 %)
Disnea	8 (1.86 %)	24 (5.58 %)	32 (7.44 %)
Dolor abdominal	2 (0.46 %)	3 (0.69 %)	5 (1.16 %)
Dolor en esófago	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Dolor de espalda	0 (0 %)	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)

Dolor epigástrico	0 (0 %)	2 (0.46 %)	2 (0.46 %)
Dolor estomacal	0 (0 %)	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)
Dolor lumbar	3 (0.69 %)	29 (6.74 %)	32 (7.44 %)
Dolor pélvico	0 (0 %)	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)
Dolor precordial	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Dolor torácico	0 (0 %)	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)
Edema facial	8 (1.86 %)	1 (0.23 %)	9 (2.09 %)
Edema laríngeo	0 (0 %)	2 (0.46 %)	2 (0.46 %)
Emesis	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Eritema	5 (1.16 %)	11 (2.55 %)	16 (3.72 %)
Eritrodermia	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)	2 (0.46 %)
Extravasación	1 (0.23 %)	2 (0.46 %)	3 (0.69 %)
Falta de aire	0 (0 %)	9 (2.09 %)	9 (2.09 %)
Hipersensibilidad	1 (0.23 %)	3 (0.69 %)	4 (0.93 %)
Hipertensión	2 (0.46 %)	0 (0 %)	2 (0.46 %)
Hipotensión	5 (1.16 %)	3 (0.69 %)	8 (1.86 %)
Hormigueo peribucal	0 (0 %)	5 (1.16 %)	5 (1.16 %)
Lipotimia	5 (1.16 %)	1 (0.23 %)	6 (1.39 %)
Mareo	0 (0 %)	2 (0.46 %)	2 (0.46 %)
Náuseas	7 (1.62 %)	12 (2.79 %)	19 (4.41 %)
Opresión en el pecho	1 (0.23 %)	11 (2.55 %)	12 (2.79 %)
Opresión torácica	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Palpitaciones	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)	2 (0.46 %)
Pérdida del estado de la conciencia	1 (0.23 %)	1 (0.23 %)	2 (0.46 %)
Picor en garganta	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Prurito	10 (2.32 %)	12 (2.79 %)	22 (5.11 %)
Rash	16 (3.72 %)	17 (3.95 %)	33 (7.67 %)
Resequedad en ojos	1 (0.23 %)	0 (0 %)	1 (0.23 %)
Rubicundez	10 (2.32 %)	45 (10.46 %)	55 (12.79 %)
Rubor facial	2 (0.46 %)	18 (4.18 %)	20 (4.65 %)
Taquicardia	4 (0.93 %)	3 (0.69 %)	7 (1.62 %)
Tos	2 (0.46 %)	5 (1.16 %)	7 (1.62 %)
Urticaria	4 (0.93 %)	2 (0.46 %)	6 (1.39 %)

Vómito	5 (1.16 %)	5 (1.16 %)	10 (2.32 %)
--------	------------	------------	-------------

En la Tabla 3 se muestran las reacciones adversas presentadas durante la administración de carboplatino y paclitaxel; de las cuales las que se presentaron con mayor frecuencia fueron: rubicundez (12.79 %), disnea (7.44 %) y desaturación (8.81 %). En los gráficos 1 y 2 se observa las reacciones adversas presentadas y su incidencia durante la infusión de quimioterapia. De acuerdo a Clemmons, et al., 2021 y Rombouts, et al., 2020 las reacciones a la infusión pueden variar desde leves a moderadas y se asocian con escalofríos, fiebre, hipotensión leve, sofocos, picazón, disnea y erupción cutánea; hasta reacciones graves e incluso fatales, las cuales son menos comunes y están, entre otros síntomas, asociados con disnea, opresión en la garganta, anafilaxia y disfunción cardíaca, hipoxia y/o convulsiones; los cuales coinciden con las principales RAM que se reportaron para paclitaxel y carboplatino en el INCan en quimioterapia ambulatoria. De acuerdo con resultados obtenidos por Yamamoto, et al., 2020 las principales reacciones adversas del carboplatino varían de leves a graves o incluso conducen a la muerte. Las reacciones leves incluyen manifestaciones en la piel, como sarpullido y picazón; y síntomas gastrointestinales, como dolor de estómago y diarrea. Las reacciones graves incluyen síntomas cardiovasculares, como hipotensión, síntomas respiratorios, como hipoxia y broncoespasmo, y anafilaxia, de acuerdo con los resultados obtenidos durante la infusión de carboplatino la reacción adversa presentada con una mayor incidencia fue el rash (11.26 %), seguido de la desaturación (7.74 %), prurito (7.04 %) y rubicundez (7.04 %) (Gráfico 1), lo cual coincide con lo anteriormente reportado. De acuerdo con lo reportado por Chou, et al., 2020, el paclitaxel se asocia con varias SRAM, que incluyen reacciones como: enrojecimiento, prurito/urticaria, alteraciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, disnea y/o hipoxia, dolor/malestar en el pecho, dolor de espalda o abdominal, fiebre y/o escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, convulsiones, mareos y/o síncope, y en casos graves la anafilaxia. Durante la infusión de paclitaxel (Gráfico 2) la reacción adversa presentada con una mayor incidencia fue la rubicundez (14.46 %), seguido de dolor lumbar (9.32 %), disnea respiratoria (7.71 %) y rubor facial (5.78 %), lo cual coincide con lo anteriormente reportado por otros autores.

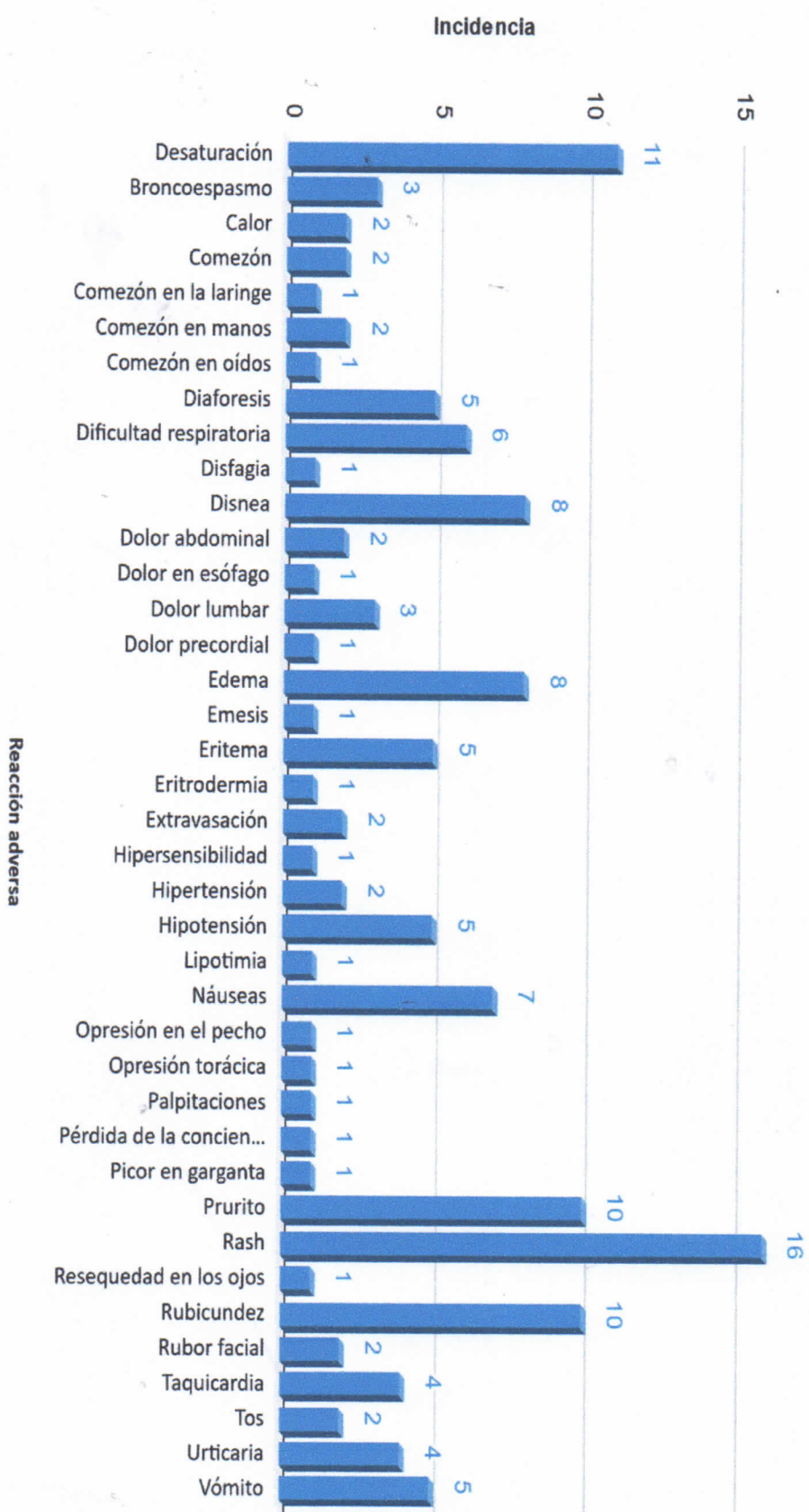


Gráfico 1. Incidencia de reacciones adversas presentadas durante la infusión de carboplatino. Se muestran las distintas reacciones adversas asociadas al esquema carboplatino con paclitaxel, así como su número de incidencias durante 6 meses en quimioterapia ambulatoria del INCan.

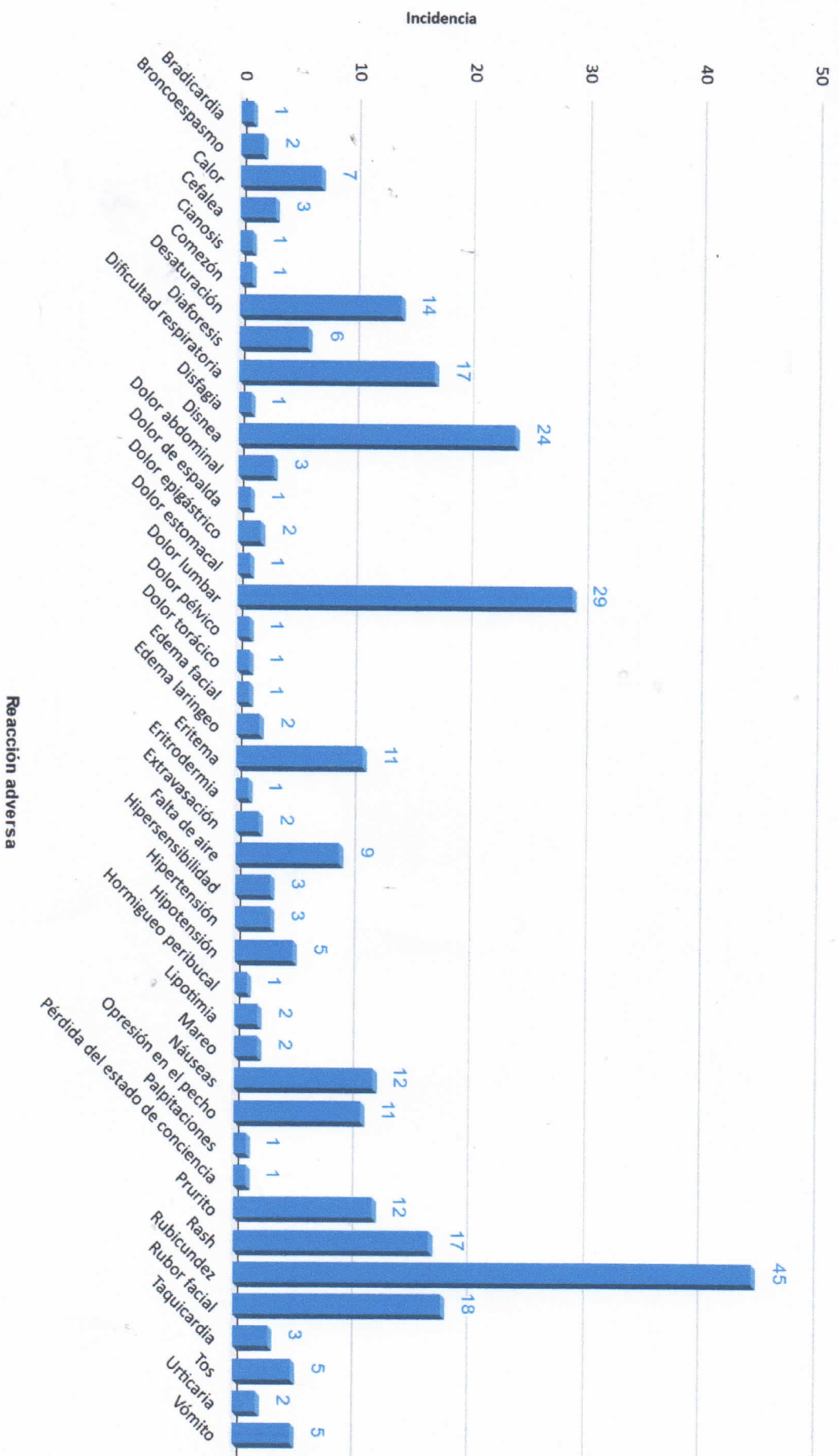


Gráfico 2. Incidencia de reacciones adversas presentadas durante la infusión de paclitaxel. Se muestran las distintas reacciones adversas asociadas al esquema carboplatino con paclitaxel, así como su número de incidencias durante 6 meses en quimioterapia ambulatoria del INCan.

El conocer las principales RAM de los medicamentos comúnmente utilizados para quimioterapia resulta clave debido a la falta de terapias alternativas. Las opciones de manejo incluyen premedicación mejorada con antihistamínicos y corticosteroides, el aumento de tiempo de infusión, la disminución de la dosis del medicamento, o hasta la interrupción y el cambio a otro medicamento (Clemmons, et al., 2021).

7. Conclusiones

Tanto el paclitaxel como el carboplatino son agentes quimioterapéuticos ampliamente utilizados para el tratamiento eficaz de varios tipos de cáncer, sin embargo, se asocian con varias reacciones adversas durante y después de su infusión, por lo que su efectividad puede verse comprometida; en ocasiones éstas pueden obligar a suspender el tratamiento teniendo que recurrir a otros esquemas que podrían ser menos efectivos. El propósito de este estudio fue resumir las principales reacciones adversas a paclitaxel y carboplatino durante su infusión en quimioterapia ambulatoria.

Es imprescindible realizar más estudios para poder conocer con exactitud la etiología de estas reacciones y así poder aplicar medidas efectivas que eviten su aparición.

8. Recomendaciones

Ninguna.

9. Referencias bibliográficas

- Abu-Samaan, T. M., Samec, M., Liskova, A., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2019). Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*, 9(12), 789. <https://doi.org/10.3390/biom9120789>
- Baldo, P., Fornasier, G., Ciolfi, L., Sartor, I., & Francescon, S. (2018). Pharmacovigilance in oncology. *International Journal of Clinical Pharmacy*. doi:10.1007/s11096-018-0706-9
- Behranvand, N., Nasri, F., Zolfaghari Emameh, R., Khani, P., Hosseini, A., Garsen, J., & Falak, R. (2021). Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. doi:10.1007/s00262-021-03013-3

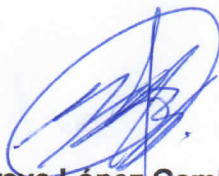
- Chakraborty D., Kale R. S., Das L., Das M. & Kirde S. (2021). Pharmacovigilance Study of Anticancer Drugs in a Tertiary Care Rural Hospital in Central India. *Biomed Pharmacol J*;14(2). doi: <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/2162>
- Cheng, M.H., Chou, P.L., Fang, Y.P., Huang, Y.P. & Rau, K.M. (2020). Improvement of Paclitaxel-Associated Adverse Reactions (ADRs) via the Use of Nano-Based Drug Delivery Systems: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Nanomedicine*;15:1731-1743 <https://doi.org/10.2147/IJN.S231407>
- Chen, L. & Zhu, L. (2019). Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 24(1). doi:10.1186/s11658-019-0164-y
- Chou, P. L., Huang, Y. P., Cheng, M. H., Rau, K. M., & Fang, Y. P. (2020). Improvement of Paclitaxel-Associated Adverse Reactions (ADRs) via the Use of Nano-Based Drug Delivery Systems: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International journal of nanomedicine*, 15, 1731–1743. <https://doi.org/10.2147/IJN.S231407>
- Clemmons, A., Gandhi, A., Clarke, A., Jimenez, S., Le, T., & Ajebo, G. (2021). Premedications for Cancer Therapies: A Primer for the Hematology/Oncology Provider. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 12(8), 810–832. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2021.12.8.4>
- Crestan, D., Trojniak, M. P., Francescon, S., Fornasier, G., & Baldo, P. (2020). Pharmacovigilance of anti-cancer medicines: opportunities and challenges. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1–11. doi:10.1080/14740338.2020.177275
- Fujii, H., Ueda, Y., Hirose, C., Ohata, K., Sekiya, K., Kitahara, M., Sadaka, S., Yamamoto, S., Watanabe, D., Kato-Hayashi, H., Iihara, H., Kobayashi, R., Kaburaki, M., Matsushashi, N., Takahashi, T., Makiyama, A., Yoshida, K., Hayashi, H., & Suzuki, A. (2022). Pharmaceutical intervention for adverse events improves quality of life in patients with cancer undergoing outpatient chemotherapy. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40780-022-00239-w>
- Gallego-Jara, J., Lozano-Terol, G., Sola-Martínez, R. A., Cánovas-Díaz, M., & de Diego Puente, T. (2020). A Comprehensive Review about Taxol®: History and Future Challenges. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5986. <https://doi.org/10.3390/molecules25245986>
- Jose, J., Al Rubaie, M. H., Al Ramimmy, H., & Varughese, S. S. (2021). Pharmacovigilance: Basic concepts and an overview of the system in Oman. *Sultan*

Qaboos University medical journal, 21(2), e161–e163.
<https://doi.org/10.18295/squmj.2021.21.02.001>

- Jung, J., Feldman, R., & Kalidindi, Y. (2019). The impact of integration on outpatient chemotherapy use and spending in Medicare. *Health economics*, 28(4), 517–528. <https://doi.org/10.1002/hec.3860>
- Lei, S., Zheng, R., Zhang, S., Wang, S., Chen, R., Sun, K., Zeng, H., Zhou, J., & Wei, W. (2021). Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer communications (London, England)*, 41(11), 1183–1194. <https://doi.org/10.1002/cac2.12207>
- Menezes, R. R., Silva, M. D. D. G., Ribeiro, A. L. P., Pinto Filho, M. M., Martinho, G. H., Ferreira, L. E. C., & Martins, M. A. P. (2021). Causality assessment of adverse drug reactions by applying a global introspection method in a high complexity hospital. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 3, 100064.
- Micaglio, E., Locati, E. T., Monasky, M. M., Romani, F., Heilbron, F., & Pappone, C. (2021). Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Frontiers in pharmacology*, 12, 651720. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651720>
- Pagani, M., Bavbek, S., Alvarez-Cuesta, E., Berna Dursun, A., Bonadonna, P., Castells, M., Cernadas, J., Chiriac, A., Sahar, H., Madrigal-Burgaleta, R., & Sanchez Sanchez, S. (2022). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 77(2), 388–403. <https://doi.org/10.1111/all.15113>
- Pande S. (2018). Causality or Relatedness Assessment in Adverse Drug Reaction and Its Relevance in Dermatology. *Indian journal of dermatology*, 63(1), 18–21. https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_579_17
- Peterson C. (2022). An AP Perspective on Infusion Reactions in the Era of Immunotherapy. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 13(3), 247–252. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.3.13>
- Prieto-Callejero, B., Rivera, F., Fagundo-Rivera, J., Romero, A., Romero-Martín, M., Gómez-Salgado, J., & Ruiz-Frutos, C. (2020). Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine*, 99(33), e21695. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021695>
- Rombouts, M. D., Swart, E. L., Van Den Eertwegh, A. J. M., & Crul, M. (2020). Systematic Review on Infusion Reactions to and Infusion Rate of Monoclonal

- Antibodies Used in Cancer Treatment. *Anticancer Research*, 40(3), 1201–1218. doi:10.21873/anticancer.14062
- Rottenberg, S., Disler, C., & Perego, P. (2020). The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. doi:10.1038/s41568-020-00308-y
 - Sabbagh Dit Hawasli, R., Barton, S., & Nabhani-Gebara, S. (2021). Ambulatory chemotherapy: Past, present, and future. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 27(4), 962–973. <https://doi.org/10.1177/1078155220985916>
 - Surnar, B., Kolishetti, N., Basu, U., Ahmad, Anis, Goka, E., Marples, B., ... Dhar, S. (2018). Reduction of cisplatin induced ototoxicity without compromising its antitumor activity. *Biochemistry*. doi:10.1021/acs.biochem.8b00712
 - Tsao, L. R., Young, F. D., Otani, I. M., & Castells, M. C. (2021). Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. doi:10.1007/s12016-021-08877-y
 - Workalemahu, G., Abdela, O. A., & Yenit, M. K. (2020). Chemotherapy-Related Adverse Drug Reaction and Associated Factors Among Hospitalized Paediatric Cancer Patients at Hospitals in North-West Ethiopia. *Drug, healthcare and patient safety*, 12, 195–205. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S254644>
 - Yamamoto, A., Kamoi, S., Matsuda, S., Kawase, R., Nakanishi, K., & Suzuki, S. (2022). Efficacy and Adverse Events of Carboplatin Desensitisation Therapy for Gynaecological Cancer: A Retrospective Study. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 9(4), 26. <https://doi.org/10.3390/medicines9040026>
 - Zhang, C., Xu, C., Gao, X., & Yao, Q. (2022). Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*, 12(5), 2115–2132. <https://doi.org/10.7150/thno.69424>
 - Zhou, J., Kang, Y., Chen, L., Wang, H., Liu, J., Zeng, S., & Yu, L. (2020). The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Frontiers in pharmacology*, 11, 343. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00343>

V.º B.º de asesores:



Dra. Mireya López Gamboa

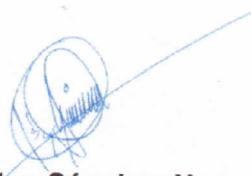
Cédula profesional: 7243226

Responsable del Centro Institucional de

Farmacovigilancia

Instituto Nacional de Cancerología

Asesor externo



Dra. Karina Sánchez Herrera

No. Eco.: 29037

Profesor investigador de UAM-X

Universidad Autónoma Metropolitana

Asesor interno