



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

FARMACOVIGILANCIA DEL USO DE TRASTUZUMAB EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA HER2 (+).

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN FARMACIA

P R E S E N T A

MIRIAM ISABEL MORALES FLORIDO

ASESORA: M. en F.C. MARIA EUGENIA ROSALIA POSADA
GALARZA

COASESOR: M. en F..C RICARDO OROPEZA CORNEJO

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos a comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Farmacovigilancia del uso de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 (+)

Que presenta la pasante: Miriam Isabel Morales Florido
Con número de cuenta: 307183428 para obtener el Título de: Licenciada en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 01 de Octubre de 2014.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|---------------|--------------------------------------|-------|
| PRESIDENTE | M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza | |
| VOCAL | M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy | |
| SECRETARIO | Dr. Salvador Fonseca Coronado | |
| 1er. SUPLENTE | Dr. José Juan Escobar Chávez | |
| 2do. SUPLENTE | M.C. Gabriela Rodríguez Patiño | |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

AGRADECIMIENTOS

A mi Madre por luchar, por ser siempre incondicional para mí y mis hermanos, porque a pesar de no poder compartir esta etapa de mi vida día con día, siempre me impulso hacia adelante con un abrazo y con la confianza de una madre.

A mi Padre, por estar a mi lado noche a noche, tarea tras tarea, porque el día que con lágrimas en los ojos le dije que ya no podía más, me abrazo y me dio fuerzas para continuar con este proyecto.

A mis hermanos, desde el más grande hasta el más pequeño, Viníssa, Denise, Julio y Jesús que siempre creyeron en mí y estuvieron apoyándome a cada paso.

A mi hermano Miguel, que me apoyo de manera incondicional en todo este proceso y a todo G11: Mafer, Karina, Tania, Mónica, Arturo, Efrén, Javier, Juan y Andrés por ser mi segunda familia, aquella que se escoge en la etapa más importante de la vida como fue ésta, gracias por cada momento y cada recuerdo que me regalaron.

A mis amigos que fuera de la facultad me apoyaron incondicionalmente aun cuando los tiempos ya no coincidían y siempre estuvieron conmigo. A Alejandra Murillo, Alejandro Escamilla y Fernando Ramost hoy mi ángel, Gracias!

A mi tutor, profesor y amigo, el Dr. Salvador Fonseca quien siempre tuvo un consejo para mí y me guió con una sonrisa, un profesionista en toda la extensión de la palabra, gracias por su paciencia, apoyo y confianza en todo este proyecto.

A mis sinodales el Dr. José Juan Escobar, la M. en F.C. Beatriz Monroy, y en especial a mis asesores la M. en F.C. Ma. Eugenia Posada y el M. en F.C. Ricardo Oropeza quienes desde el primer día me enseñaron lo hermosa que es esta profesión.

A todos, por siempre creer en mí: GRACIAS!!!

LO LOGRAMOS!!!

CONTENIDO

| | |
|--|------------|
| ÍNDICE DE FÍGURAS..... | i |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | ii |
| ABREVIATURAS..... | iii |
| | |
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| | |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| | |
| 3. OBJETIVO GENERAL..... | 4 |
| 3.1 Objetivos particulares..... | 4 |
| | |
| 4. MARCO TEORICO..... | 5 |
| 4.1 Farmacia Clínica..... | 5 |
| 4.1.1 Historia de la atención farmacéutica..... | 5 |
| 4.1.2 Importancia y participación del Farmacéutico..... | 6 |
| 4.2 Farmacovigilancia..... | 6 |
| 4.2.1 Uso racional de los medicamentos..... | 7 |
| 4.2.2 Seguridad de los medicamentos..... | 8 |
| 4.2.3 Reacciones adversas de los medicamentos: clasificación de las sospechas de reacciones adversas..... | 8 |
| 4.2.4 Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos..... | 12 |
| 4.3 Cáncer..... | 15 |
| 4.3.1 Epidemiología..... | 16 |
| 4.3.2 Factores de riesgo..... | 17 |
| 4.3.3 Tratamientos convencionales..... | 17 |
| 4.4 Cáncer de mama..... | 25 |
| 4.4.1 El seno normal..... | 26 |
| 4.4.2 Sistema linfático del seno..... | 27 |

| | |
|--|---------------|
| 4.4.3 Factores de riesgo..... | 29 |
| 4.4.4 Tipos de cáncer de mama | 30 |
| 4.4.5 Subtipos moleculares..... | 30 |
| 4.4.6 Estado HER2 | 31 |
| 4.4.7 Diagnóstico..... | 35 |
| 4.4.8 Sistema de Estadificación..... | 39 |
| 4.4.9 Esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento de cáncer de mama..... | 42 |
| 4.5 Terapia biológica..... | 43 |
| 4.5.1 Estructura y producción de anticuerpos monoclonales | 44 |
| 4.5.2 Uso de anticuerpos monoclonales..... | 46 |
| 4.6 Trastuzumab..... | 47 |
| 4.6.1 Eficacia Clínica..... | 48 |
| 4.6.2 Seguridad Farmacoterapéutica..... | 49 |
| 4.6.3 Resistencia al tratamiento..... | 50 |
| 4.7 Aplicación del estudio de farmacovigilancia en pacientes oncológicos..... | 52 |
| 5. METODOLOGÍA..... | 53 |
| 6. RESULTADOS..... | 55 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 69 |
| 8. CONCLUSIONES..... | 84 |
| 9. REFERENCIAS..... | 85 |
| 10. ANEXOS..... | 90 |
| Anexo 1.Algoritmo de naranja. | |
| Anexo 2.Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas. | |
| Anexo 3. Sistema TMN (Tumor, Nudo Linfático, Metástasis) para la estadificación del cáncer de mama. | |

| ÍNDICE DE FIGURAS | Pag. |
|--|-------------|
| Figura 1 Flujo de información en el proceso de Farmacovigilancia. | 14 |
| Figura 2 Células tumorales. | 15 |
| Figura 3 Objetivos de la quimioterapia. | 18 |
| Figura 4 Etapas del Ciclo Celular. | 20 |
| Figura 5 Mecanismo de acción de antineoplásicos comunes. | 22 |
| Figura 6 Fisiología de la mama. | 26 |
| Figura 7 Células cancerosas. | 27 |
| Figura 8 Sistema linfático del seno. | 28 |
| Figura 9 Vía de señalización donde participa HER2. | 32 |
| Figura 10 Mutación de RAS en células tumorales. | 33 |
| Figura 11 Cromosoma 17 normal y mutado para cáncer de mama HER2 (+). | 34 |
| Figura 12 Carcinoma ductal <i>in situ</i> . | 40 |
| Figura 13 Celulas de cancer en estadio 1. | 40 |
| Figura 14 Estructura de un anticuerpo. | 44 |
| Figura 15 Producción de anticuerpos monoclonales por medio de la técnica de hibridación. | 45 |
| Figura 16 Tipos de anticuerpos monoclonales | 46 |
| Figura 17 Mecanismo de acción de trastuzumab y pertuzumab. | 51 |
| Figura 18 Incidencia de HER2 | 55 |
| Figura 19 Grupo etario con cáncer de mama HER2 (+). | 55 |
| Figura 20 Frecuencia de RAM´s presentes en las pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico. | 56 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 21 | Clasificación de RAM's. | 57 |
| Figura 22 | Esquemas quimioterapéuticos utilizados por cada paciente. | 62 |
| Figura 23 | Porcentaje de RAM's presentes por cada esquema. | 63 |
| Figura 24 | Presencia de RAM's en pacientes con y sin trastuzumab como parte de su farmacoterapia. | 63 |
| Figura 25 | Interacciones farmacológicas entre medicamentos antineoplásicos y concomitantes. | 64 |
| Figura 26 | Medicamentos concomitantes Vs IF's. | 66 |
| Figura 27 | Estadio Clínico. | 68 |
| Figura 28 | Concentración de fármaco ideal. | 82 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | | Pag. |
|---------|--|------|
| Tabla 1 | Esquemas de quimioterapia de combinación para el cáncer de mama metastásico. | 42 |
| Tabla 2 | Esquemas de quimioterapia dirigidos a HER2 | 43 |
| Tabla 3 | Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM's). | 57 |
| Tabla 4 | Algoritmo de naranjo. | 61 |
| Tabla 5 | Mecanismo y manejo clínico de las Interacciones Farmacológicas. | 65 |
| Tabla 6 | Indicación terapéutica de los esquemas utilizados. | 67 |
| Tabla 7 | Variación de dosis en los fármacos administrados | 68 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------|--|
| A | Doxorrubicina |
| AC | Doxorrubicina-Ciclofosfamida |
| ADCC | Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos |
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| MAb`s | Monoclonal antibodies |
| B | Bevacizumab |
| C | Ciclofosfamida |
| CDC | Citotoxicidad dependiente del complemento |
| DCH | Docetaxel-Carboplatin-Trastuzumab |
| DCIS | Carcinoma ductal <i>in situ</i> |
| E | Epirubicina |
| EC | Epirubicina-Ciclofosfamida |
| F | 5-Fluorouracilo |
| FAC | 5-FU-Doxorrubicina-Ciclofosfamida |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEC | 5-Fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida |
| H | Trastuzumab |
| HER2 | Factor de crecimiento epidérmico humano receptor-2 |
| HP | Trastuzumab-Pertuzumab |
| IF | Interacción farmacológica |
| P | Pertuzumab |
| PRM | Problemas relacionados con los medicamentos |
| RAM | Reacción adversa a medicamento |
| T | Paclitaxel |
| TH | Paclitaxel-Trastuzumab |
| V | Vinorelbina |
| VH | Vinorelbina-Trastuzumab |

1. RESUMEN

En este trabajo se revisaran las farmacoterapias que incluyen trasuzumab, administradas a mujeres que asistieron al servicio de oncología en un hospital privado, trastuzumab es un fármaco utilizado en el tratamiento de cáncer de mama HER2 (+), mediante un estudio de farmacovigilancia que revisa la idoneidad de cada uno de los esquemas empleados, así como la seguridad que le otorga al paciente al disminuir el uso de medicamentos concomitantes, las reacciones adversas y las interacciones farmacológicas, obteniendo como resultado el uso de éste como tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada y metastásica aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en combinación con Paclitaxel (TH), Vinorelbine (VH), Pertuzumab (HP), Docetaxel y Carboplatino (DCH), Paclitaxel y Pertuzumab (HPT), administrado posterior a uno o dos esquemas quimioterapéuticos, a dosis de carga de 4mg/Kg seguido de dosis de mantenimiento semanales de 2mg/Kg por hasta 15 ciclos, trastuzumab demostró ser más seguro que otros quimioterapéuticos citotóxicos al presentar menor cantidad de interacciones farmacológicas y reacciones adversas medicamentosas entre las cuales se encuentran las náuseas, molestias gastrointestinales, adelgazamiento o pérdida del cabello y astenia, por otra parte la única interacción farmacológica encontrada fue entre trastuzumab y epirubicina sin embargo, su mecanismo de acción aún es desconocido.

2. INTRODUCCIÓN

El cuerpo está compuesto por millones de células. Las células normales del cuerpo crecen, se dividen en nuevas células y mueren de manera ordenada por apoptosis.

El cáncer se origina cuando las células en alguna parte del cuerpo pierden la capacidad de modular el ciclo celular e inician un proceso de crecimiento de manera descontrolada (Komen, 2013).

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Un estimado de 14.1 millones de nuevos casos de cáncer y 8.2 millones de muertes relacionadas con el cáncer, se produjeron en 2012, en comparación con 12.7 millones y 7.6 millones, respectivamente en el año 2008, de acuerdo con la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, 2013). Se estima que el número de muertes siga aumentando y alcance los 9 millones en 2015 y los 11,4 millones en 2030 (Ruiz, 2007).

En México, esta enfermedad es la tercera causa de muerte, y según estimaciones de la Unión Internacional contra el Cáncer, cada año se suman más de 128,000 casos de pacientes mexicanos (Taniguchi, 2013).

Entre estos, el cáncer de mama ocupa en la actualidad el primer lugar en incidencia de las neoplasias malignas en las mujeres a nivel nacional y representa el 11.34% de todos los casos de cáncer. Siendo el grupo de edad más afectado el que se encuentra entre los 40 y los 59 años de edad (Arce, 2011).

En la última década, los principales avances en la biología celular, genética, farmacología e inmunología han comenzado a traducirse en la mejora del tratamiento contra el cáncer buscando siempre la obtención de los

mayores beneficios para los pacientes con los niveles de toxicidad mínimos (Sikic, 1999).

El fármaco trastuzumab (Herceptin ®) es un tratamiento con beneficio de supervivencia demostrado en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, éste es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido al factor de crecimiento epidérmico humano receptor-2 (HER2) aprobado por la FDA, que en comparación con los medicamentos de quimioterapia, sus efectos secundarios reportados son relativamente leves (Komen, 2013; Sliwkowski y cols., 1999). Sin embargo, a pesar del éxito obtenido, muchas mujeres no responden o bien, eventualmente progresan a pesar del tratamiento, adquiriendo una resistencia, por lo cual se buscan mejores tratamientos de combinación con agentes quimioterapéuticos u otras modalidades nuevas para aumentar la eficacia de trastuzumab. Lo anterior es de suma importancia para este trabajo ya que las pruebas del uso de tratamientos de combinación, y en particular, trastuzumab con antraciclinas, han puesto de manifiesto una elevada incidencia de cardiotoxicidad en algunos pacientes, lo que no era evidente en los estudios de preclínica o clínica inicial (Suter y cols., 2004).

3. OBJETIVO GENERAL

Realizar la farmacovigilancia del uso de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 (+) atendidas en un hospital privado de México D.F. de enero 2013 a junio 2014 mediante un análisis longitudinal, descriptivo, observacional y retrospectivo-prospectivo para identificar la farmacoterapia más eficaz y segura utilizada en dicho hospital.

3.1 Objetivos particulares

- Determinar las reacciones adversas e interacciones farmacológicas más frecuentes que se presentaron en el uso de trastuzumab como parte de esquemas quimioterapéuticos a través de un estudio retrospectivo-prospectivo.
- Evaluar la eficacia de trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 (+) con base a la idoneidad de la terapia, comparando con los criterios de administración aprobados por la FDA (Food and Drug Administration).
- Identificar el tratamiento quimioterapéutico más seguro y eficaz para el cáncer de mama HER2 positivo utilizado en un hospital privado de México D.F., según la progresión de la enfermedad y en función de los parámetros evaluados.

4. MARCO TEORICO

4.1 Farmacia Clínica

La Farmacia es una de las seis áreas de colaboración establecidas en la Ley 16/2003, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, para asegurar a los ciudadanos el derecho a la protección de la salud, con el objetivo común de garantizar la equidad, calidad y participación social sin embargo, en la realidad del Sistema Sanitario cada paciente es atendido por más de un profesional de la salud dando al farmacéutico la responsabilidad de satisfacer las necesidades de los pacientes y los demás miembros del equipo de salud tanto en las farmacias comunitarias como en el ámbito hospitalario (CIMED, 2003; Climente & Jiménez, 2005).

4.1.1 Historia de la atención farmacéutica

La relación de la Farmacia Clínica con el concepto de Atención Farmacéutica (Pharmaceutical Care) inicia en 1990 con Hepler y Strand en EE.UU. con su artículo titulado “Oportunities and responsibilities on pharmaceutical Care” sin embargo, durante mucho tiempo estos dos conceptos fueron utilizados como sinónimos, que no son más que la participación activa del farmacéutico para la asistencia del paciente en la dispensación y el seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios, a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente; también conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que promuevan la salud y prevengan enfermedades (Bonafant, 2003; CIMED, 2003). Años después los profesionales expertos identificaron la diferencia entre ambos términos, y el concepto de seguimiento del tratamiento farmacológico se convirtió en el mejor sinónimo de Pharmaceutical Care.

En 2001 se publica en España, por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo, un Documento de Consenso sobre Atención Farmacéutica, el cual define al

seguimiento farmacoterapéutico como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados a la medicación (PRM's) de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (CIMED, 2003; COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, 2007).

4.1.2 Importancia y participación del Farmacéutico

Con lo anterior el papel fundamental del farmacéutico se puede resumir en ofrecer una atención farmacéutica eficiente, donde es necesaria una relación con el médico mucho más intensa y donde el farmacéutico tiene fácil acceso a los datos clínicos de los pacientes y a realizar un seguimiento sistemático del tratamiento farmacológico de cada paciente, con el objetivo de obtener el máximo beneficio de los medicamentos con la mayor seguridad (Bonaf, 2003).

4.2 Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es una actividad que cada vez requiere mayor atención por parte de la industria farmacéutica y las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, en particular de las unidades hospitalarias.

La Farmacovigilancia tiene como propósito la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos (OMS, 2012), mediante la identificación de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) potenciales o reales, resolución de PRM reales y prevención de PRM potenciales.

Se entiende por PRM aquellas situaciones que en el proceso del uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (RNM) (COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, 2007).

A continuación se indican algunos de los errores que pueden producirse durante los procesos de prescripción, dispensación o administración, los cuales deben vigilarse.

- No se administra el medicamento prescrito.
- Se administra un medicamento no prescrito.
- Se administra el medicamento a un paciente equivocado.
- Se administra una dosis o potencia equivocada.
- Se administra una forma farmacéutica equivocada.
- Vía de administración equivocada.
- Tasa de administración equivocada; por ejemplo, en la infusión intravenosa.
- Momento de administración o pauta posológica equivocados.
- Duración equivocada del tratamiento.

Algunos de estos errores pueden evitarse si un farmacéutico (que es el profesional especializado para esta función), una enfermera, u otro médico o prescriptor revisan las recetas antes de la administración de los fármacos. Cuando se detecta un error, éste debe documentarse y el prescriptor o enfermera que administró la medicación debe ser informado.

4.2.1 Uso racional de los medicamentos

El uso racional de los medicamentos se entiende por el uso correcto y apropiado. Para que haya un uso racional, el paciente tiene que recibir el medicamento adecuado y la dosis debida durante un periodo de tiempo suficiente, al menor costo para él y para la comunidad (OMS, 2010).

El servicio de farmacovigilancia toma gran importancia en el uso de medicamentos, debido a que no siempre se consiguen resultados positivos en la salud de los pacientes, sino que en ocasiones la farmacoterapia falla cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos buscados y/o cuando se provocan daños adicionales, esto tiene un costo en recursos sanitarios y sociales, lo que lo convierte en un auténtico problema de salud pública (COMITÉ DE CONSENSO GIAF-UGR, 2007).

4.2.2 Seguridad de los medicamentos

La seguridad de los medicamentos es una parte integral de la práctica clínica y tiene un gran impacto en la calidad de los servicios de atención sanitaria.

La aprobación de los medicamentos se basa en pruebas clínicas controladas y reguladas. Una vez que un medicamento aprobado llega al mercado, abandona el entorno científicamente controlado. En este momento, la mayor parte de los medicamentos se habrá probado, únicamente en cuanto a seguridad y eficacia a corto plazo, en un número limitado de individuos cuidadosamente seleccionados. Por lo tanto, es importante que el uso de tales medicamentos sea controlado regularmente post-marketing, para confirmar su eficacia y seguridad, siendo los farmacéuticos los que tienen principalmente ésta responsabilidad (FIP, 2006).

4.2.3 Reacciones adversas de los medicamentos (RAM):

Clasificación de las sospechas de reacciones adversas

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable (NOM-220-SSA1-2002). Una reacción adversa se describe como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se

presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función (OMS 1972).

CLASIFICACIÓN DE LAS RAM

Se han propuesto diferentes clasificaciones de las RAM's, atendiendo a criterios variados. Una de las más sencillas las agrupa en cinco categorías, A, B, C, D y E, estas letras corresponden a la primera letra de la palabra inglesa con la que se definen los diferentes tipos:

Reacciones previsibles de tipo A

Las reacciones previsibles de tipo A (augmented: aumentada) son las desencadenadas por los efectos aumentados de un fármaco. Son debidas a efectos farmacológicos en los que el sistema inmunológico no está involucrado. Son consecuencia de la propia acción farmacológica de un medicamento, y por tanto, dependen de la dosis y son predecibles.

Comprenden alrededor del 80 por ciento de todas las RAM. Generalmente no revisten gravedad y habitualmente son de baja mortalidad.

Reacciones de tipo B

Las reacciones tipo B (bizarros: raras) se caracterizan por no estar relacionadas con la acción farmacológica y ser imprevisibles, solo aparecen en individuos susceptibles. Son independientes de la dosis del medicamento, incluso pueden aparecer con dosis subterapéuticas. Tienen una baja incidencia aunque suelen ser más graves que las anteriores, representando el 10-20 por ciento de las RAM.

Son reacciones raras e imprevisibles que no guardan relación con la dosis y son habitualmente de naturaleza alérgica. Son frecuentemente graves y producen una mortalidad alta.

Reacciones tipo C

Las reacciones tipo C (continuous: continua), están relacionadas con el tratamiento prolongado con un fármaco. Generalmente cursan como reacciones de dependencia o de taquifilaxia y son previsibles.

Reacciones tipo D

Las reacciones tipo D (delayed: retardado), también se denominan retardadas, aunque no hay que confundir con lo que se conoce como reacción tardía. Pueden empezar a desarrollarse al inicio del tratamiento, pero sólo se ponen de manifiesto a largo plazo. Los ejemplos más representativos son la teratogénesis y carcinogénesis. No tienen por qué ser debidas a una exposición prolongada o continua, como en el caso anterior, sino que aparecen tarde, incluso aunque la exposición haya sido corta o se haya producido mucho tiempo antes.

Reacciones tipo E

Las reacciones tipo E (end-use) son las que se producen cuando cesa un tratamiento, el conocido "efecto rebote", es decir el síntoma por el que se había iniciado el tratamiento, al suspenderlo, aparece de forma más acentuada.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

- Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.
- Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del

paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

- Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.

Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

- Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente (OMS, Comites de Farmacoterapia: Guía práctica , 2003).

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la calidad de la información y a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

- Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.
- Probable. Consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario re administrar el medicamento.
- Posible. Consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías

concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

- Dudosos. Consiste en un evento que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.
- Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.
- No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

El algoritmo de naranjo es un método utilizado para realizar el análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de RAM, utiliza 10 preguntas que se responden con SI o NO, se desconoce / o no aplica, de las respuestas se asignan puntos y la suma de estos corresponde a un grado de causalidad que es la puntuación (anexo 1).

4.2.4 Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos

Según la NOM-220-SSA1-2002 los profesionales de la salud deben notificar las sospechas de RAM tanto esperadas como inesperadas.

Las notificaciones de las sospechas de las RAM deberán llevarse a cabo en los períodos que a continuación se estipulan:

En los estudios clínicos.

Las reacciones adversas graves (serias) o letales que ocurran en investigaciones clínicas deben ser reportadas inmediatamente. Las autoridades regulatorias deben ser notificadas por escrito (incluso por fax o correo electrónico) tan pronto sea posible durante los siete días naturales después del primer conocimiento por parte del patrocinador, seguido de un informe tan completo como sea posible durante ocho días naturales adicionales.

Las reacciones adversas leves o moderadas esperadas e inesperadas, deberán notificarse con el resumen final del estudio que incluye a todos los sitios de investigación.

Los reportes de seguridad internacionales de estudios clínicos deberán enviarse al CNFV con el producto en investigación a partir del momento de la aprobación del centro de investigación y hasta el cierre del estudio en México cada 6 meses.

En la atención médica.

Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deberán ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso, cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deberán ser reportadas inmediatamente.

Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

En las campañas de vacunación.

En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de las sospechas de las reacciones adversas durante la realización de los mismos recae conjuntamente en la Industria Químico Farmacéutica que los patrocine y en los Centros de

Investigación que realicen el estudio. Los usuarios de los medicamentos podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan, en la figura 1, se muestra el flujo de información de un proceso de farmacovigilancia donde las sospechas de reacciones adversas a medicamentos que presentan los pacientes, deberán ser notificadas al laboratorio farmacéutico que produce el medicamento y a la Cofepris, a través de los profesionales de la salud (médicos y farmacéuticos), la cual se encarga de revisar y notificar a la OMS que a su vez reporta al Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC), la resolución de las sospechas de reacciones adversas es redirigida a las organizaciones medicas responsables del reporte las cuales informan a todo su personal clínico para evitar un nuevo incidente, si la resolución es el retiro del medicamento del mercado o el implemento de un monitoreo específico ésta se comunica a todas las organizaciones médicas (Hospitales, Clínicas, Farmacias, etc) y a su personal sanitario.

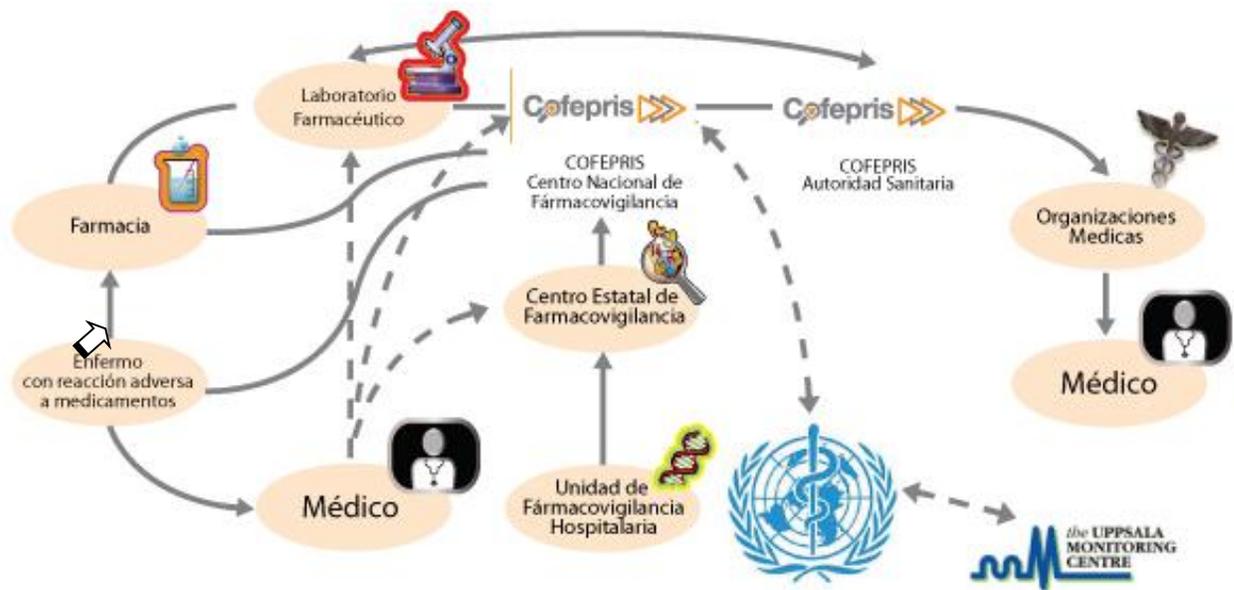


Figura 1. Flujo de información en el proceso de farmacovigilancia.

Todos los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear los formatos oficiales que establezca el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) (anexo 2) (NOM-220-SSA1-2002).

4.3 Cáncer

El cáncer es una enfermedad que se produce cuando una célula del cuerpo pierde la regulación de su división celular. La división celular es un proceso que debe llevarse a cabo con absoluta fidelidad y que continúa durante la vida adulta para reponer las células esenciales restringidas a una vida limitada. Como resultado de ello, los organismos han desarrollado estrategias de duplicación celular que incluyen medidas redundantes de seguridad para evitar errores o corregirlos en caso de presentarse. Sin embargo, los errores se producen con mucha frecuencia y las mutaciones acumuladas a través del tiempo pueden debilitar los mecanismos de protección, haciendo al genoma cada vez más vulnerable a los desafíos. La consiguiente pérdida de la estabilidad genética y genómica tiene serias implicaciones para la supervivencia, esto es el principal factor que contribuye al desarrollo de malignidad. Por lo general, las células hijas descendientes de una célula pre-cancerígena se dividirán lentamente permaneciendo juntas en una densa, firme y bien definida masa que se conoce como tumor benigno y que normalmente puede ser removida por un cirujano. Sin embargo, cuando las células hijas empiezan a extenderse por todo el órgano o tejido en el que surgieron se conoce como tumores invasivos. En la figura 2, se muestra la proliferación de células normales y tumorales, las cuales debido a mutaciones se duplican sin control.

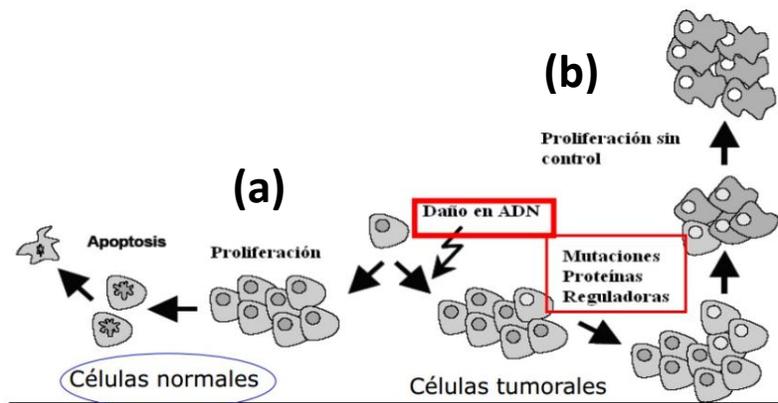


Figura 2. Proliferación regulada por apoptosis (células normales) (a); Proliferación celular sin control por causa de daño en el DNA (células tumorales) (b).

En algunos casos las células tumorales comprometidas a una división rápida y descontrolada encuentran su camino a través de los ganglios linfáticos o torrente sanguíneo hacia otros sitios o tejidos, estableciendo nuevos sitios o nodos de la formación de tumores. Este movimiento a nuevos sitios se llama metástasis, los tumores invasivos o metastásicos se denominan como malignos.

Las mutaciones que regulan el crecimiento y la proliferación celular pueden ocurrir en muchos niveles. Un gran número de receptores y vías puede influir en la proliferación celular sin embargo, en este trabajo solo se mencionará HER2/neu que es el receptor de interés.

HER 2/neu es un receptor transmembranal de tirosina cinasa que se encuentra en muchos tipos de células epiteliales, es a menudo sobreexpresado debido a la amplificación de genes en cáncer, principalmente en el de mama (Khosravi & Pérez, 2006).

4.3.1 Epidemiología

De los más de 200 tipos de cáncer que se conocen hoy en día, el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en los países menos desarrollados del mundo. Esto es en parte, debido a un cambio en el estilo de vida que está causando un aumento en la incidencia, y en parte porque los avances clínicos para combatir la enfermedad no están llegando a las mujeres que viven en estas regiones. Dadas las estimaciones de 2008, la incidencia del cáncer de mama ha aumentado en más del 20%, mientras que la mortalidad ha aumentado en un 14% para el 2012 (IARC, 2013).

Las proyecciones basadas en los GLOBOCAN 2012, prevén un incremento sustantivo a 19,3 millones de nuevos casos de cáncer por año en el 2025, debido al crecimiento y envejecimiento de la población mundial (OMS) (IARC, 2013).

4.3.2 Factores de riesgo

En general, el cáncer no se origina por una sola causa, sino que en su generación operan múltiples factores; es decir, que el cáncer es una enfermedad multifactorial. De manera amplia, las causas del cáncer se clasifican en dos categorías: externas o internas. Las causas internas se conocen como una predisposición genética, lo que quiere decir que en ciertas familias se hereda un gen anormal que hace que sus miembros presenten una alta probabilidad de desarrollar cáncer. Esto ocurre sólo en un pequeño porcentaje (5-10%) del total de casos. En la actualidad se sabe que la mayoría de los cánceres son ocasionados por causas externas, es decir, por exposiciones a sustancias químicas o agentes físicos o biológicos que afectan los genes de las células, transformándolas en cancerosas.

Los factores de riesgo asociados al cáncer son:

- Dieta
- Consumo de cigarrillo
- Infecciones
- Rayos solares
- Alcohol
- Ocupación
- Radiación
- Contaminación
- Medicamentos (Camargo y cols., 2004).

4.3.3 Tratamientos convencionales

El tratamiento de cáncer está determinado por su localización y grado de avance en el que se ha diagnosticado la enfermedad. Las principales formas de tratarlo son:

- Cirugía: Consiste en la extirpación del tumor o del tejido afectado.

- Quimioterapia: Es un tratamiento en el que se emplean medicamentos para destruir las células tumorales por medio de la detención de la división celular, muerte espontánea, alteración de estructuras celulares y el impedimento del crecimiento de vasos sanguíneos que nutren dichas células (figura 3).

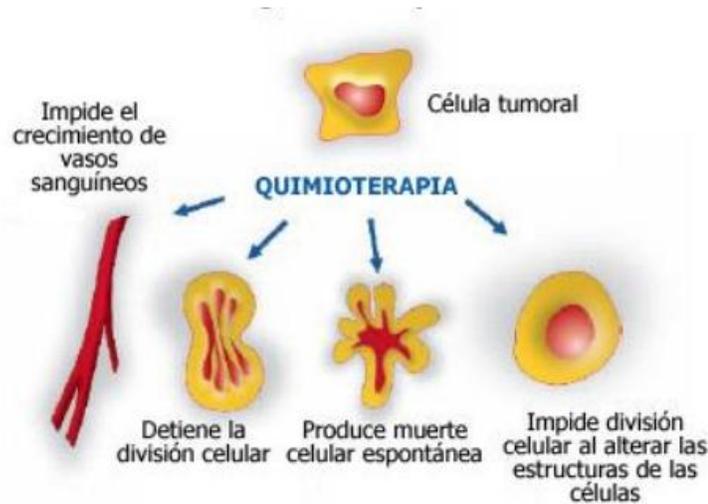


Figura 3. Objetivos de la quimioterapia.

El término quimioterapia suele reservarse a los fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas. Dichos fármacos se denominan medicamentos citostáticos o citotóxicos, su mecanismo de acción es provocar una alteración celular ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular o síntesis de proteínas. La acción de los diferentes citotóxicos varía según la dosis a la que se administre. Por lo tanto, la quimioterapia es el uso de diversos fármacos que tiene la propiedad de interferir con el ciclo celular ocasionando la destrucción de células (Vega, 2012).

El ciclo celular consiste en cinco fases que se designan con letras y números. Todas las fases regresan a la fase de reposo (G0) que es el punto de partida (figura 4).

Cuando la célula se reproduce, el resultado son dos células nuevas idénticas. Cada una de las dos células que se originan de la primera célula puede pasar por este ciclo celular otra vez cuando se necesitan células nuevas.

Fase G0 (etapa de reposo): la célula aún no comienza a dividirse. Las células pasan una gran parte de su vida en esta fase. Dependiendo del tipo de célula, la etapa G0 puede durar desde unas pocas horas hasta unos pocos años. Cuando la célula recibe una señal de duplicarse, pasa a la fase G1.

Fase G1: durante esta fase, la célula comienza a sintetizar más proteínas y a crecer, para que las células nuevas tengan el tamaño normal. Esta fase dura aproximadamente de 18 a 30 horas.

Fase S: en la fase S, los cromosomas que contienen el código genético (ADN) se replican para que ambas células nuevas tengan hebras iguales de ADN. La fase S dura aproximadamente de 18 a 20 horas.

Fase G2: en la fase G2, la célula revisa el ADN y comienza a prepararse para dividirse en dos células. Esta fase dura aproximadamente de dos a 10 horas.

Fase M (mitosis): en esta fase, que dura sólo de 30 a 60 minutos, la célula se divide para formar dos células nuevas.

El ciclo celular es importante porque muchos medicamentos quimioterapéuticos sólo ejercen su acción en células que se están reproduciendo activamente (no en células que se encuentran en la fase de reposo, G0). Algunos medicamentos atacan específicamente las células en

una fase particular de su ciclo (por ejemplo en la fase M o S). Al entender el funcionamiento de estos medicamentos, los oncólogos pueden predecir las combinaciones de medicamentos que tienen probabilidades de surtir un buen efecto. Los médicos también pueden planear la frecuencia de administración de las dosis con base en la duración de las fases celulares.

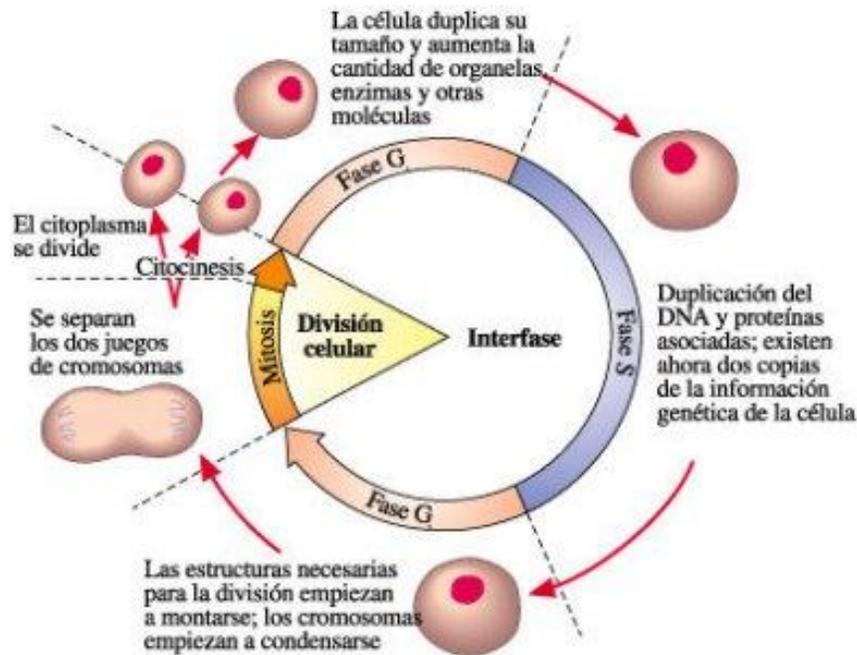


Figura 4. Etapas del Ciclo Celular.

Tradicionalmente, los medicamentos para el cáncer se descubrieron a través de pruebas a gran escala de sustancias químicas sintéticas y productos naturales contra sistemas tumorales de proliferación rápida en animales. Casi todos los fármacos que se descubrieron en los dos primeros decenios de la quimioterapia del cáncer (1950 a 1970) interactuaban con el DNA o sus precursores, inhibiendo la síntesis de nuevo material genético o causando daño irreparable en su DNA. En los últimos años, se extendió a campos de investigación completamente nuevos el descubrimiento de medicamentos a partir de productos naturales más convencionales, como el paclitaxel y de fármacos semisintéticos como el etopósido, ambos dirigidos al proceso proliferativo.

Existen varios medicamentos anticancerosos que actúan de diferentes formas dentro del cuerpo que según su grupo farmacológico se clasifican en:

- ✚ Agentes alquilantes
- ✚ Antimetabolitos
- ✚ Alcaloides de la vinca
- ✚ Antineoplásicos de platino
- ✚ Inhibidores de la proteína cinasa
- ✚ Antibióticos antineoplásicos
- ✚ Otros antineoplásicos

Sin embargo, estos medicamentos no solo destruyen a las células cancerosas, sino que además afectan a las células sanas (Camargo y cols., 2004). En la figura 5, se señalan algunos de los blancos comunes de los fármacos quimioterapéuticos que se administran en la actualidad para enfermedades neoplásicas. Sus efectos adversos agudos incluyen pérdida temporal de cabello, náuseas, vómito, fatiga, mucositis y diarrea (Cigler & Ryan, 2009).

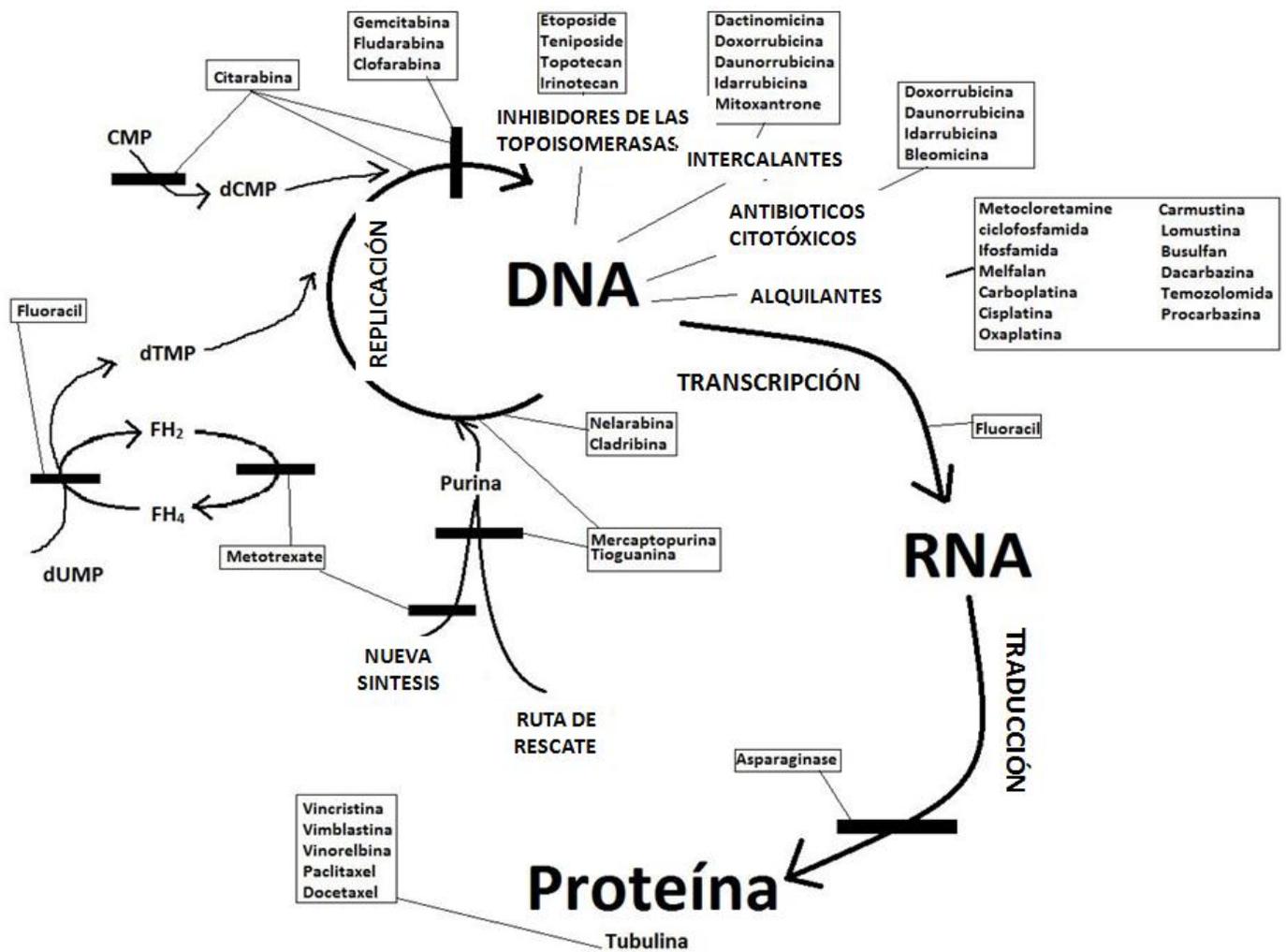


Figura 5. Mecanismo de acción de antineoplásicos comunes.

Para alcanzar remisiones completas mantenidas en los tumores es preciso emplear más de un fármaco, se justifica ya que de esta manera se amplía al espectro de actividad del tratamiento, cubriendo líneas celulares resistentes a un sólo medicamento, y se retrasa la aparición de resistencias.

Los fármacos citotóxicos pueden utilizarse tan cerca como sea posible de su dosis máxima individual y administrarse con tanta frecuencia como sea factible a fin de impedir que el tumor vuelva a crecer y de maximizar la

intensidad de la dosis. La dosis administrada por unidad de tiempo es un parámetro fundamental en el éxito de la quimioterapia que tiene como objetivo erradicar las células tumorales haciendo necesario que los tratamientos sean aplicados en múltiples ciclos.

Tipos de quimioterapia:

- Quimioterapia curativa: Se puede curar la enfermedad en relación a la extensión de la enfermedad.
- Quimioterapia complementaria o adyuvante: Ayuda en el pronóstico en cuanto a supervivencia global o prolongación del intervalo libre de enfermedad.
- Quimioterapia de inducción o neoadyuvante: Permite lograr una reducción del tumor de cara a realizar un tratamiento local más conservador.
- Quimioterapia paliativa: Se administra cuando el cáncer ya no es curable y el objetivo del tratamiento es incrementar en cierta medida la supervivencia asintomática y aliviar los problemas clínicos.

Criterios sobre el uso de fármacos.

A medida que avanzan la enfermedad y el deterioro, cambian los criterios de utilización de muchos fármacos que han sido útiles para el control y mejora de enfermedades crónicas concomitantes; por ello, se debe simplificar gradualmente el tratamiento farmacológico para adaptarlo a objetivos más específicos relacionados con la calidad de vida. La reducción y adaptación deben hacerse de forma gradual, delicada y respetuosa con el enfermo, asociando información coherente y seguimiento adecuado.

Principios básicos de un tratamiento oncológico:

1. Recordar el objetivo de bienestar, revisando y retirando los fármacos que no contribuyen a éste.

2. Tratar los mecanismos fisiopatológicos causales con fármacos de eficacia demostrada y tiempo de acción adecuado. El proceso de diagnóstico etiológico de los síntomas ayuda a establecer al tratamiento farmacológico etiológico específico más eficaz.
3. Posología fácil y sencilla referida al gusto y a la presentación de fácil ingesta. Es conveniente el uso de fármacos retard y asociarlos a momentos del día reconocibles.
4. Evitar la polifarmacia, racionalizando el uso de fármacos.
5. Administración fija y regular, no aconsejables “a demanda”.
6. Vías de administración adecuadas.
7. Prevenir efectos secundarios.
8. Informar adecuadamente a enfermos y familiares sobre los mecanismos de acción, posología, efectos previsibles, efectos secundarios, etc. La información detallada es la base del cumplimiento terapéutico.
9. Revisar frecuentemente la respuesta, la dosis y la indicación.
10. Actuar en equipo. Médicos (dedicados a la prescripción), enfermería (administración, educación para el cumplimiento, detección de efectos secundarios), farmacéuticos (educación, soporte en farmacia y seguimiento en hospitales) deben actuar en equipo para la toma de decisiones y el seguimiento.

Otros tipos de terapias para el tratamiento del cáncer son:

- Radioterapia: Consiste en el uso de rayos similares a los rayos x, en altas dosis, para eliminar las células cancerosas y reducir el tamaño del tumor. La radiación anula la capacidad de las células cancerosas a crecer y multiplicarse.
- Terapia fotodinámica: Es un tipo reciente de tratamiento, en el que se emplean medicamentos especiales y luz para eliminar las células cancerosas.

- Terapia hormonal: Consiste en la administración de medicamentos que inhiben o estimulan la generación de hormonas en el organismo. Con el fin de controlar la velocidad de crecimiento, multiplicación y muerte de las células tumorales.
- Terapia biológica (inmunoterapia): Consiste en lograr que el mismo cuerpo combata al cáncer. Emplea sustancias generadas por el propio organismo o elaboradas en un laboratorio, para estimular, dirigir o restaurar las defensas naturales del cuerpo contra la enfermedad.
- Trasplante de medula ósea: Se recurre a esta terapia para reforzar el sistema productor de las células sanguíneas de los pacientes que se han sometido a grandes dosis de radiación o quimioterapia. Consiste en la aplicación intravenosa de células “madre” que se obtienen de la aspiración de la parte interna de algunos huesos (medula ósea) de otras personas (donación alogénica) o se extraen del propio paciente antes de la terapia (donación autóloga) (Camargo y cols., 2004).

4.4 Cáncer de mama

El cáncer de seno (mama) es un tumor maligno que se origina en las células del seno, en la mayoría de los casos, ésta enfermedad se presenta de manera subclínica en etapas iniciales, es decir, que solamente es detectable por estudios de imagen (mastografía, ultrasonido y resonancia magnética), en menor proporción por clínica (tumores palpables); sin embargo, otra forma de presentación común es como una masa no dolorosa que fácilmente se confunde con los cambios benignos que se presentan en las mamas de la mujer, como los quistes. Por esta razón, muchas mujeres no consultan a tiempo pensando que desaparecerá espontáneamente (Komen, 2013; Camargo y cols., 2004).

4.4.1 El seno normal

La mama está situada encima de los músculos que cubren las costillas. Principalmente está formada por tejido adiposo (grasa) que es el que le da consistencia y volumen. La mama se compone de lóbulos que a la vez contienen lobulillos, donde se hallan las glándulas de secreción de leche. Hay unos pequeños conductos, los conductos galactóforos, que conectan las glándulas, los lóbulos y los lobulillos. Mediante los conductos la leche llega hasta el pezón, que se encuentra en el centro de la areola (zona de piel más oscura que rodea el pezón) como se muestra en la figura 6.

Toda la mama está irrigada por vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Los vasos sanguíneos aportan la sangre a las células. Los vasos linfáticos forman parte del sistema de defensa del cuerpo y están conectados con los ganglios linfáticos que son unas estructuras nodulares que forman parte del sistema linfático y se agrupan en forma de racimos cuya principal función es la producción y maduración de linfocitos para la formación de anticuerpos.

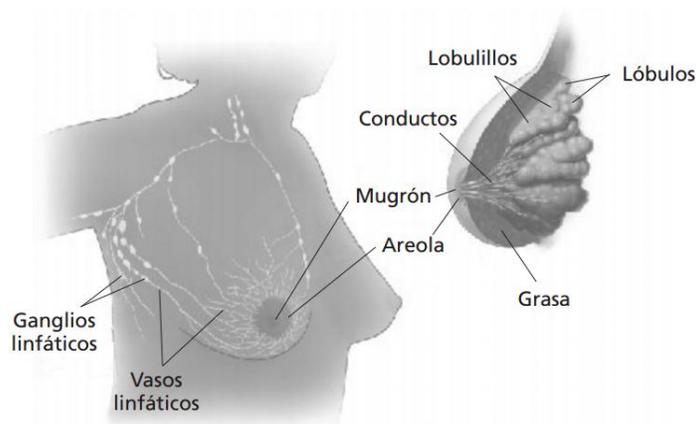


Figura 6: Fisiología de la mama.

Si se encuentra cáncer de seno, es importante saber si se ha diseminado fuera de los conductos lácteos o lóbulos del seno donde comenzó. Los cánceres no invasivos permanecen dentro de los conductos lácteos o lóbulos lácteos en el

seno. No crecen hacia los tejidos normales dentro o más allá del seno, ni los invaden. Los cánceres no invasivos a veces se denominan in situ o precánceres.

Si el cáncer se ha desarrollado hacia tejidos normales, se llama invasivo. La mayoría de los cánceres de seno son invasivos. A veces las células de cáncer se esparcen a otras partes del cuerpo a través de la sangre o del sistema linfático. Cuando las células de cáncer se esparcen a otras partes del cuerpo, se le llama cáncer de seno metastásico. En algunos casos, el cáncer de seno puede ser a la vez invasivo y no invasivo (figura 7) (Weiss, 2010).



Figura 7. Células cancerosas de tipo invasivo y no invasivo.

4.4.2 Sistema linfático del seno

Es importante entender el sistema linfático, ya que el cáncer de seno se puede propagar a través de este sistema. Este sistema tiene varias partes.

Los ganglios linfáticos son pequeñas agrupaciones en forma de fríjol de células del sistema inmunológico (importantes en las respuestas contra las infecciones y en la homeostasia) que se interconectan mediante los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos son similares a venas pequeñas, excepto que transportan un líquido claro llamado *linfa* (en lugar de sangre) fuera del seno. La linfa contiene líquido intersticial y productos de desecho, así como células del sistema inmunológico. Las células del cáncer de seno pueden ingresar en los vasos linfáticos y comenzar a crecer en los ganglios linfáticos. La mayoría de los vasos linfáticos del seno conducen a los ganglios linfáticos en las axilas (*ganglios axilares*). Algunos vasos

linfáticos conducen a los ganglios linfáticos dentro del tórax (*ganglios mamarios internos*) y a aquellos en la parte superior o inferior de la clavícula (*ganglios supraclaviculares* o *infraclaviculares*) figura 8.

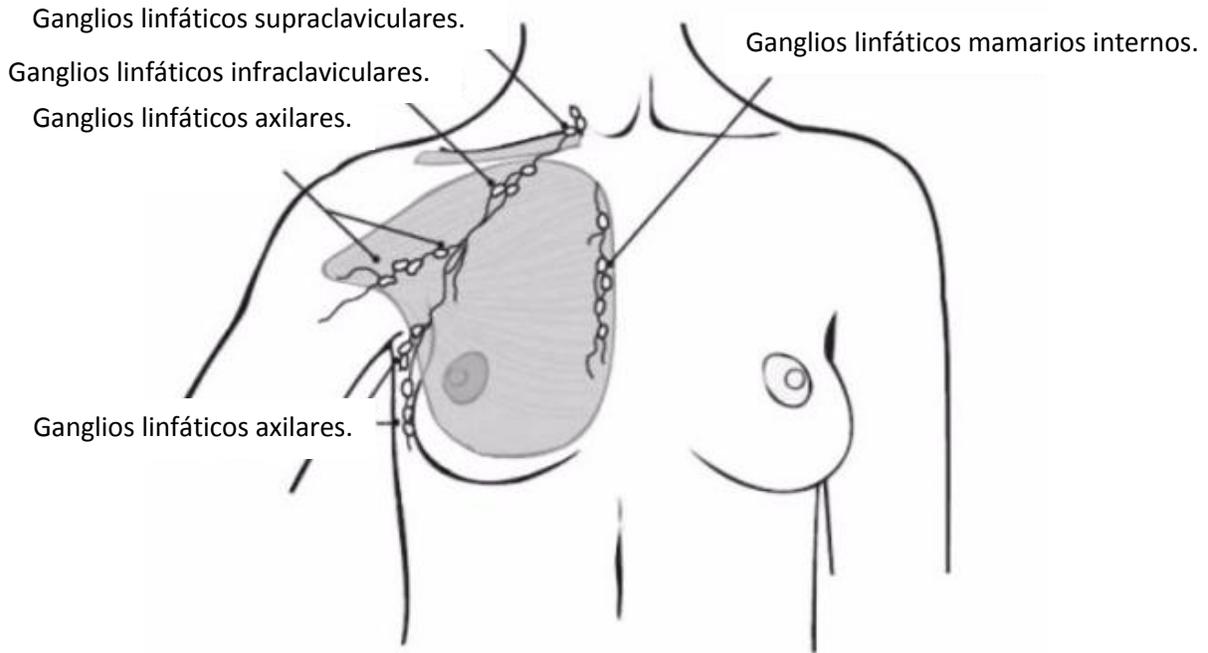


Figura 8. Sistema linfático del seno.

Si las células cancerosas se han propagado a los ganglios linfáticos, existe una probabilidad mayor de que las células también hayan alcanzado el torrente sanguíneo y se hayan propagado (metástasis) a otros lugares del cuerpo. Mientras más ganglios linfáticos haya con células cancerosas del seno, mayor es la probabilidad de que el cáncer también sea encontrado en otros órganos. Debido a esto, encontrar cáncer en uno o más ganglios linfáticos a menudo afecta el plan de tratamiento. Aun así, no todas las mujeres con células cancerosas en sus ganglios linfáticos presentan metástasis, y es posible que algunas mujeres no tengan células cancerosas en sus ganglios linfáticos y luego presentar metástasis (Komen, 2013).

4.4.3 Factores de riesgo

Se conocen bien varios factores de riesgo del cáncer de mama. Sin embargo, en la mayoría de las mujeres afectadas no es posible identificar factores de riesgo específicos (IARC, 2008). Se estima que 50% de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tiene factores de riesgo identificables aparte de la edad y género. Ciertos factores hormonales y reproductores así como el estilo de vida, dieta y ambiente están relacionados con el riesgo. Además de antecedentes familiares o personales de esta neoplasia, los historiales de enfermedad benigna de la mama son otro factor predisponente.

La exposición a estrógenos endógenos/ factores reproductivos confieren también aumento en el riesgo. Éstos incluyen menarca temprana, menopausia y nuliparidad tardías o mayor de 30 años de edad al nacimiento del primer hijo, por otra parte, la exposición a estrógenos exógenos como el uso de anticonceptivos orales no resulta en ningún aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores a 40 años de edad. Sin embargo, en usuarias jóvenes confiere un incremento ligero en el riesgo.

Mientras que 20 a 30% de las mujeres con cáncer de mama tiene cuando menos un pariente con antecedentes de esta neoplasia, solo 5% de ellas tiene predisposición hereditaria identificable. La mayoría de los cánceres mamarios hereditarios conocidos se debe a mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, que también predisponen a cáncer de ovario. Mutaciones raras en otros genes incluyendo PTEN, p53, MLH1, MLH2 y STK11 se relacionan también con el aumento en el riesgo de cáncer mamario (Cigler & Ryan, 2009).

4.4.4 Tipos de cáncer de mama

Cáncer de mama localizado

Se considera cáncer de mama “localizado” si es técnicamente posible remover todo el tejido canceroso, si el tumor no afecta la piel ni estructuras profundas de la mama y si no hay metástasis más allá de los ganglios linfáticos axilares o mamarios internos. Diversos factores pronósticos y predictivos influyen en el tratamiento del cáncer de mama por que intervienen en la selección del tratamiento adyuvante. Los factores más importantes son la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios linfáticos auxiliares, tamaño del tumor, estado de los receptores hormonales, estado HER2/neu y edad o estado menopaúsico de la mujer.

Cáncer de mama metastásico

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama metastásico (MBC) se presenta con recurrencia después del tratamiento para el cáncer de mama en etapas tempranas. Menos del 10% se presenta con MBC al momento del diagnóstico inicial. Los sitios más comunes de recurrencia metastásica son huesos, pulmones, hígado y sistema nervioso central. La recurrencia local después de la mastectomía es por lo general en la pared del tórax o piel suprayacente.

4.4.5 Subtipos moleculares

Como se mencionó anteriormente en el numeral 4.4.3 es necesario conocer diversos factores para poder elegir el mejor tratamiento del cáncer de mama, entre dichos factores es necesario determinar el subtipo molecular de la enfermedad ya que esto sirve para predecir la efectividad del tratamiento.

Los subtipos moleculares de cáncer de mama son:

- *Lobulillar A* (Receptor Estrogénico positivo, Receptor Progestínico positivo, Her2neu negativo, Ki 67 menor al 14%). Responde muy bien a la hormonoterapia se beneficia muy poco con la quimioterapia.
- *Lobulillar B* (Receptor Estrogénico positivo, Receptor Progestínico puede ser positivo o negativo, Her2neu generalmente es negativo-en algunos casos puede ser positivo, Ki 67 mayor al 14%) Responde bien a la hormonoterapia puede beneficiarse de la quimioterapia.
- *Her2* (Receptor Estrogénico puede ser positivo o negativo), Receptor Progestínico puede ser positivo o negativo, Her2 positivo) se beneficia con el tratamiento para inhibir el Her2 (Trastuzumab o Lapatinib) asociado a quimioterapia u hormonoterapia.
- *Triple negativo* (Receptor Estrogénico negativo, Receptor Progestínico negativo, Her2 negativo). Es el subtipo molecular más agresivo sólo se beneficia con quimioterapia no son de utilidad ni la hormonoterapia ni los agentes para inhibir el Her2neu (Gil, 2014).

4.4.6 Estado HER2

El Factor de crecimiento epidérmico humano receptor-2 (HER2) es una glicoproteína transmembrana de la superfamilia de las glicoproteínas ErbB, que presenta una actividad tirosinasa (TK). Existen cuatro subtipos de Erb-B: a) Erb-B1 (HER-1) que es más conocido como EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), que se sobreexpresa en diversos tumores como cáncer colorrectal o carcinomas escamosos de cabeza y cuello; b) Erb-B2 (HER-2), que se asocia fundamentalmente a un subtipo especial de cáncer de mama; c) Erb-B3 (HER-3), es la única que carece de la actividad TK; y d) Erb-B4 (HER-4) (Khosravi & Pérez, 2006).

HER2 participa en las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento de células epiteliales, la diferenciación, la apoptosis y la metástasis (figura 9) (Thaer Khoury y cols, 2010). Un fundamental mecanismo de alteración genética

es la amplificación de la totalidad de las secuencias de genes que resulta en la sobreexpresión de un producto génico o proteína. Si el gen amplificado es un miembro de la familia de oncogenes y / o un regulador de la replicación del ADN o la progresión del ciclo celular, la sobreexpresión de esta oncoproteína puede dar lugar a ventajas de crecimiento mejoradas para estas células.

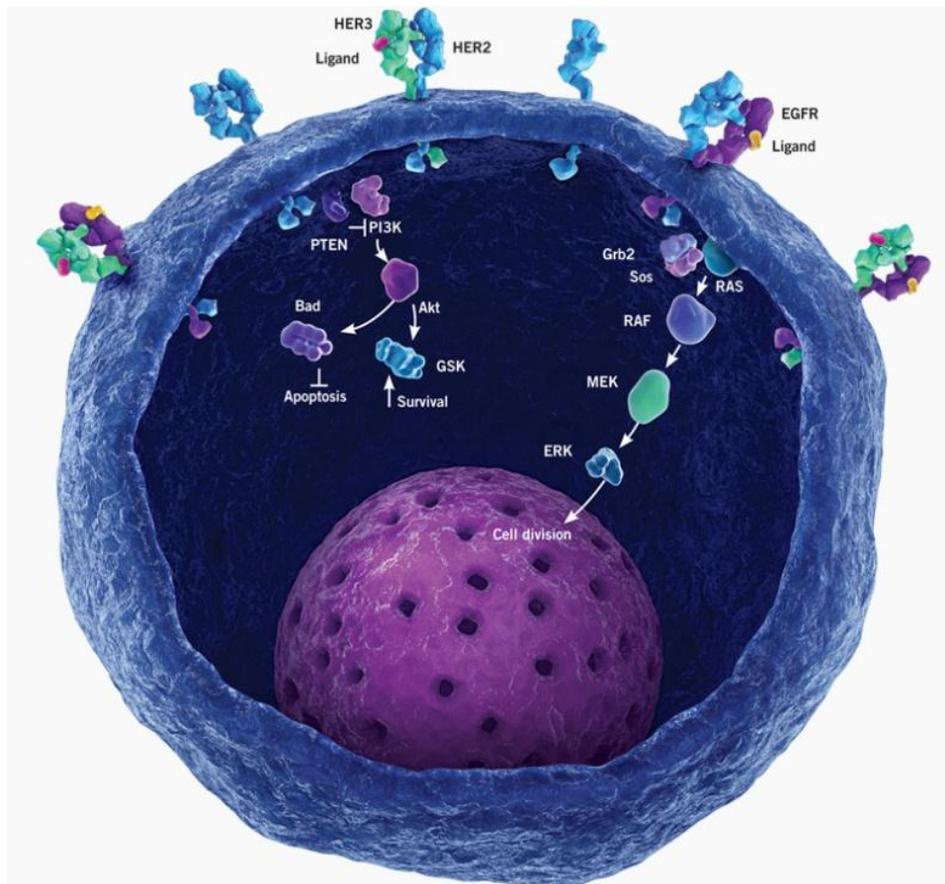


Figura 9. Vía de señalización donde participa HER2.

Una señalización inapropiada puede ocurrir como resultado de la sobreexpresión del receptor o la desregulación de la activación del receptor, lo que puede conducir a:

- El aumento de la proliferación celular / sin control.
- Disminución de la apoptosis (muerte celular programada).
- Incremento de la motilidad de células de cáncer.
- Angiogénesis.

Uno de los rasgos fundamentales de las células cancerosas es su capacidad para proliferar sin una entrada de señalización controlada. Esto se favorece con el aumento del número de receptores en la superficie celular. En estudios recientes se pone de manifiesto la capacidad de las células cancerosas para interrumpir los bucles de retroalimentación negativa que constituyen un mecanismo de seguridad para amortiguar una vía de señalización siempre que se hiperactiva una señal mitogénica. En la figura 10 se muestra que un incremento en el número de receptores como es el caso de HER aunado a la mutación de RAS (proteína G monomérica) conllevan a la proliferación de señalización sostenida en las células tumorales.

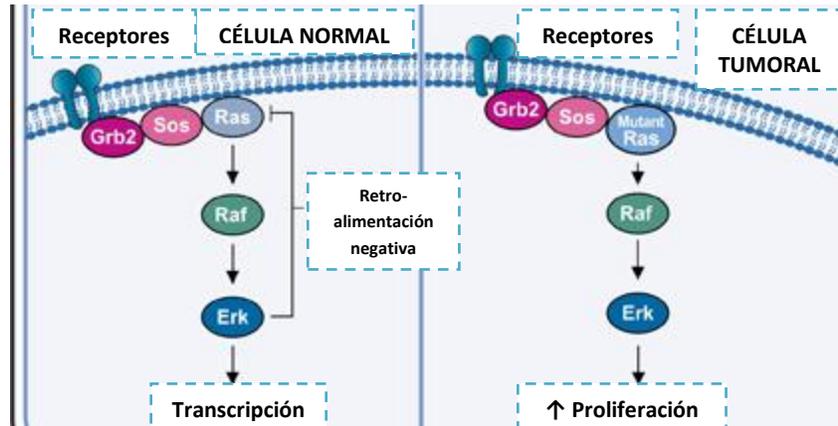


Figura 10. Mutación de RAS en células tumorales.

Otros ejemplos de este proceso incluyen la pérdida de función de las mutaciones en el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), que amplifican fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) de señalización.

PI3K se compone de una subunidad catalítica que confiere actividad a la enzima, y una subunidad reguladora, que se une a receptores de la superficie celular y a la proteína RAS.

La señalización PI3K anormal puede llevar a un aumento/proliferación incontrolada lo cual se observa en la figura 9.

La amplificación del oncogén HER-2/neu localizado en cromosoma 17 resulta en la sobreexpresión celular del receptor correspondiente (figura 11), se produce en etapas muy precoces del desarrollo tumoral (presente en la fase de carcinoma “in situ”) y confiere unas características biológicas específicas (tumores de alto grado, pobremente diferenciado, alto índice mitótico, invasión de ganglios linfáticos) (Khosravi & Pérez, 2006), pudiendo generar niveles de proteínas entre 10 y 100 veces más altos que su contraparte: las células normales.

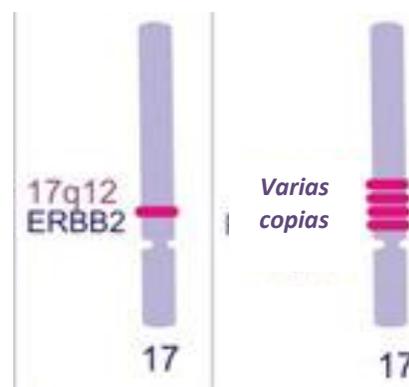


Figura 11. Cromosoma 17 normal y mutado para cáncer de mama HER2 (+).

La sobreexpresión del HER2 puede estar constitutivamente activa, es decir el receptor puede emitir señales sin necesidad del ligando; como consecuencia, se activan múltiples vías intracelulares de transducción de señales, que resultan en crecimiento celular no controlado y en la transformación oncogénica consiguiente que se asocia con un fenotipo más agresivo y con la disminución de supervivencia. La amplificación de uno de estos oncogenes, HER2 (neu, erbB-2), se presenta en hasta un 25% de los cánceres de mama y se asocia con un mal pronóstico, pero puede predecir la respuesta a diversas modalidades terapéuticas (Tsongalis & Ried, 2001; Aldecoa, 2001; Dean & Esteva, 2008).

Estudios han demostrado que la detección del dominio extracelular de HER2 en suero se asocia con el cáncer de mama en estadio tardío. Generalmente, los niveles séricos de HER2/neu se han medido entre 2 y 15ng/mL en normales y

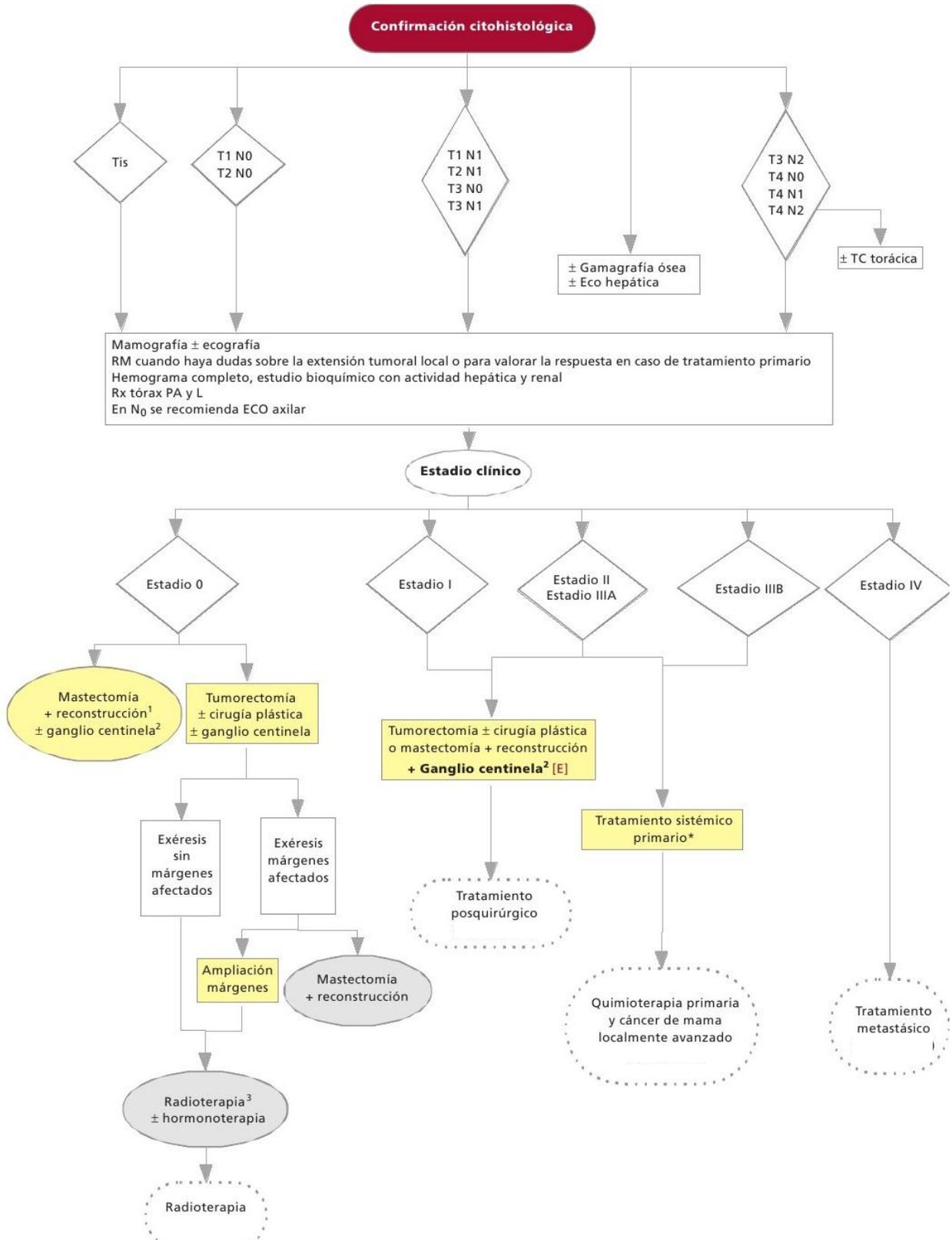
lesiones benignas de mama. Los pacientes con cáncer de mama tienen niveles elevados de 15 a 75ng/mL. Los niveles séricos de HER2 se asocian con la etapa de la enfermedad. Se han demostrado los siguientes sensibilidades en función del estadio de la enfermedad : 1,7 % en la etapa I , 3 % en la etapa II , 16,7 % en la etapa III , y 36-40 % en la etapa IV (Douglas, 2005).

4.4.7 Diagnostico

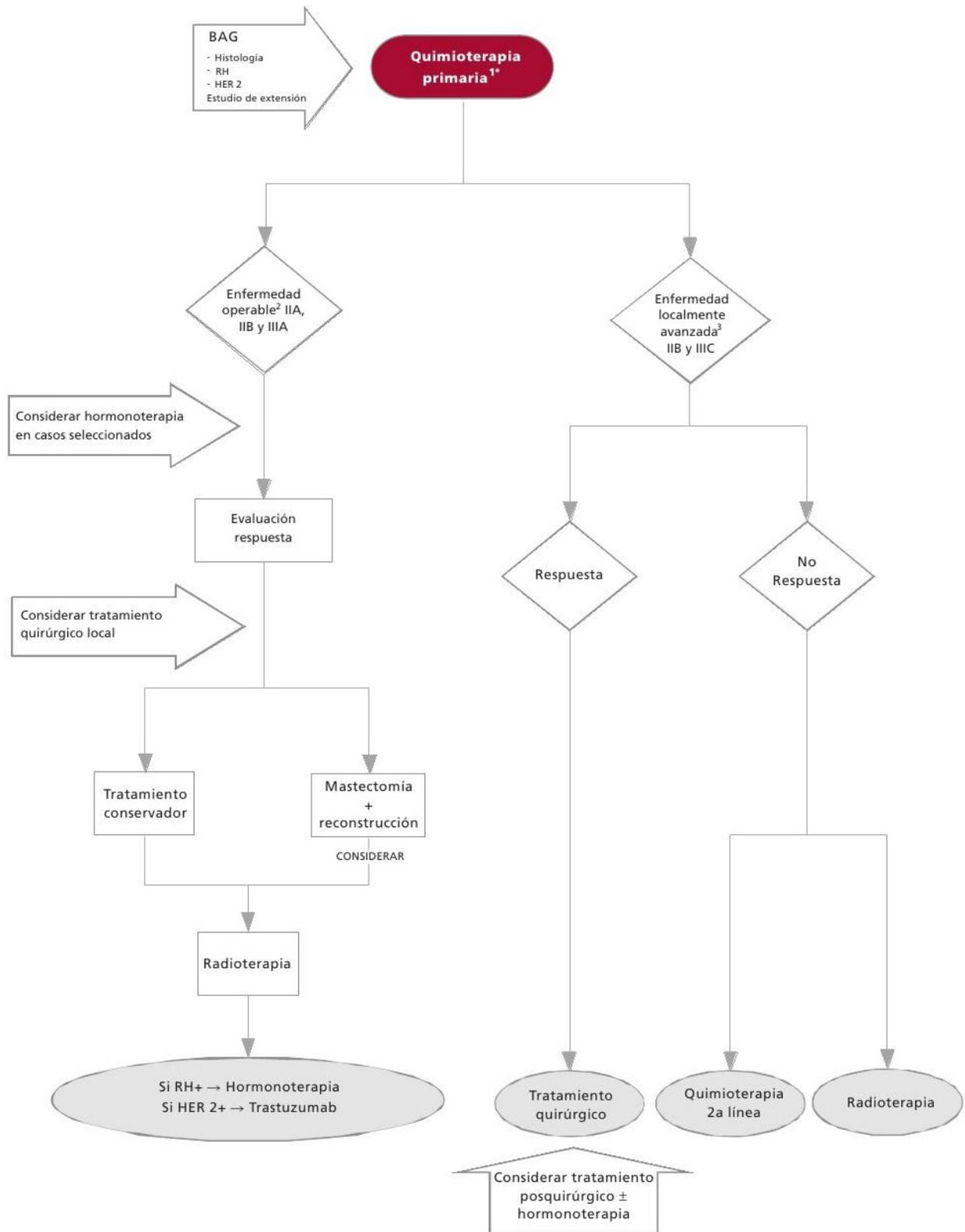
El cáncer mamario se diagnostica con más frecuencia por biopsia de una masa palpable o una anomalía por medio de mamografía. Se inicia pronto el trabajo de diagnóstico definitivo para cualquier anomalía mamaria y se sigue hasta su resolución. Actualmente el uso de algoritmos permite al médico aportar un diagnóstico más acertado para pacientes con cáncer de mama.

En todos los casos se valorará el grado de sospecha clínica y la necesidad de estudios complementarios (estudio citohistológico o resonancia magnética) si las pruebas de imagen habituales dan resultados negativos.

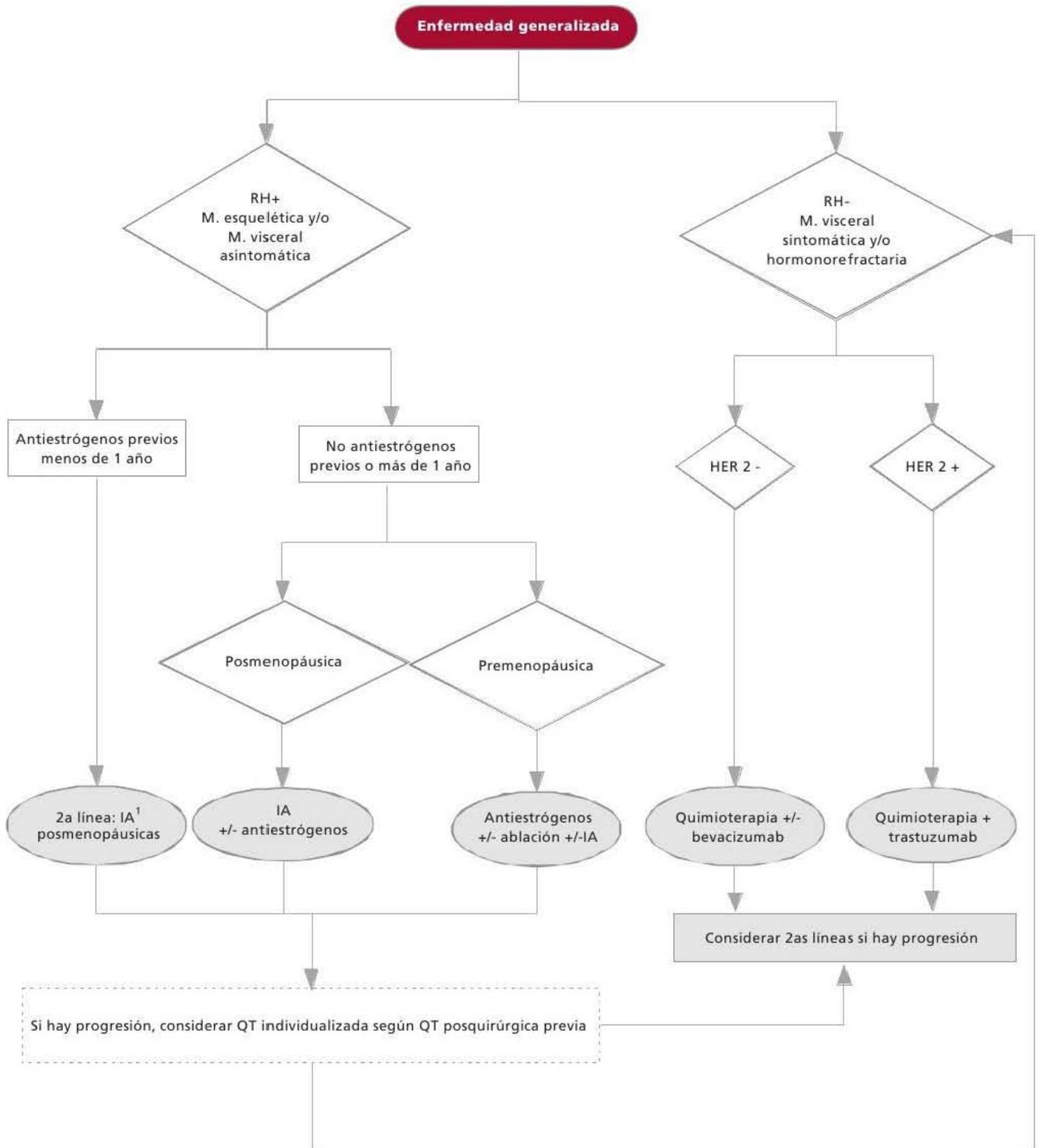
ALGORITMO 1. Estadificación y tratamiento del cáncer de mama



ALGORITMO 2. Quimioterapia primaria y cáncer de mama localmente avanzado



ALGORITMO 3. Cáncer de mama estadio metastático



La selección de los tratamientos inicial y subsecuente requiere la consideración de múltiples factores:

- Objetivos de la paciente.
- Apoyo social.
- ER, PR y estado del HER2.
- Sitio de la enfermedad.
- Trastornos comórbidos.
- Escala de desempeño (ECOG o Karnofsky).
- Efectos tóxicos del tratamiento.
- Velocidad de progresión de la enfermedad.
- Tratamientos previos y respuesta.
- Necesidad para terapia local y recurrente.
- Probabilidad de respuesta al tratamiento (Cigler & Ryan, 2009).

4.4.8 Sistema de Estadificación

El cáncer de mama se clasifica por lo común de acuerdo con el sistema TMN publicado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), fue modificado en 2002 (anexo 3). El sistema TNM se basa en el tamaño o extensión (alcance) del tumor primario (**T**), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) cercanos, y la presencia de metástasis (**M**) o de tumores secundarios que se formen por la diseminación de las células cancerosas a otras partes del cuerpo. Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor primario y el grado de diseminación del cáncer (Cigler & Ryan, 2009).

De acuerdo a las características antes mencionadas, el tumor se estadifica según su grado de extensión con el fin de planificar el tratamiento más adecuado.

Los estadios del cáncer de mama son los siguientes:

Estadio 0: Carcinoma *in situ*

Carcinoma *in situ* lobular (LCIS). Las células cancerosas se encuentran dentro del conducto del lóbulo. Raramente es un tumor invasivo, pero su presencia incrementa el riesgo de cancer en las dos mamas.

Carcinoma ductal *in situ* (DCIS). También denominado carcinoma intraductal. Las células cancerosas se encuentran dentro del conducto. En este estadio no invade las estructuras próximas, pero podría crecer y pasar a carcinoma invasivo si no se trata (figura 12).

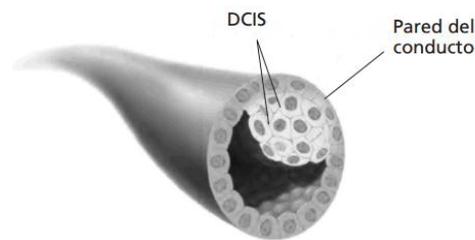


Figura 12. Carcinoma ductal *in situ*

Estadio I

En el estadio inicial del cáncer invasivo de mama. El tumor afecta las estructuras próximas pero no se ha extendido fuera de la mama. Tiene un tamaño aproximado no superior a 2cm y los ganglios no están afectados (figura 13).

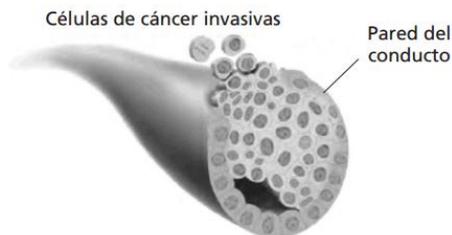


Figura 13. Células de cancer en estadio 1.

Estadio II

Se pueden dar diversas situaciones:

El tumor no es superior a 2 cm y se extiende a los ganglios linfáticos de la axila.

El tumor tiene un tamaño de 2 a 5 cm y puede estar diseminado o no en los ganglios de la axila. El tumor es superior a 5 cm, pero no se ha diseminado a los ganglios de la axila.

Estadio III

El tumor puede ser grande y estar diseminado en la misma mama y en los ganglios linfáticos de la axila. También denominado cáncer localmente avanzado, se puede dar una de las situaciones siguientes:

Estadio IIIA

El tumor es inferior a 5 cm y está diseminado en los ganglios de la axila, que están adheridos a estructuras cercanas.

El tumor es superior a 5 cm y está diseminado en los ganglios de la axila.

Estadio IIIB

El cáncer ha crecido y se ha extendido a la piel o a la pared torácica.

El cáncer se ha diseminado a los ganglios de la axila de forma masiva.

El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos mamaros internos o de la pared torácica.

Estadio IIIC

Se trata de un tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado por diferentes vías:

A los ganglios de la pared torácica y la axila.

A los ganglios supra e infraclaviculares

Estadio IV

La metástasis es a distancia. El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Cáncer recurrente: se produce cuando, pasado un tiempo tras haber tenido cáncer de mama, vuelve a aparecer localizado en la mama, en la pared torácica o en otra parte del cuerpo. Las tasas de supervivencia a 5 años se correlacionan con la etapa del tumor, variando de 99% para mujeres con etapa 0 a 14% para las mujeres que tienen etapa IV (Cigler & Ryan, 2009).

4.4.9 Esquemas terapéuticos utilizados en el tratamiento de cáncer de mama.

En las tablas 1 y 2 se muestran esquemas de quimioterapia comunes y representativos para el cáncer de mama.

Tabla 1. Esquemas de quimioterapia de combinación para el cáncer de mama metastásico.

| Esquema | Agente | Longitud del ciclo |
|----------------------------|--|--------------------|
| CAF | Ciclofosfamida 100mg/m ² VO días 1 a 14. Doxorrubicina 30mg/m ² IV días 1,8. 5-Fluorouracilo 500mg/m ² IV días 1,8. | 28 días |
| FAC | 5-Fluorouracilo 500mg/m ² IV días 1,8. Doxorrubicina 50mg/m ² día 1. Ciclofosfamida 500mg/m ² IV día 1. | 21 días |
| AC | Doxorrubicina 60mg/m ² IV día 1. Ciclofosfamida 600mg/m ² IV día 1. | 21 días |
| CMF | Ciclofosfamida 100mg/m ² VO días 1 a 14. Metotrexato 40mg/m ² IV días 1,8. 5-Fluorouracilo 600mg/m ² IV días 1,8. | 28 días |
| Docetaxel/ Capecitabina | Docetaxel 75mg/m ² IV día 1. Capecitabina 950mg/m ² VO dos veces al día, días 1 a 14. | 21 días |
| Docetaxel/ Carboplatino | Docetaxel 75mg/m ² IV día 1. Carboplatino AUC 6 IV día 1. | 21 días |
| GT | Paclitaxel 175mg/m ² IV día 1. Gemcitabina 1250mg/m ² IV días 1,8. | 21 días |
| FEC | 5-Fluorouracilo 500mg/m ² IV días 1,8. Epirubicina 50mg/m ² IV días 1,8. Ciclofosfamida 400mg/m ² IV días 1,8. | 28 días |
| Paclitaxel/ Bevacizumab | Paclitaxel 90mg/m ² días 1,8,15. Bevacizumab 10mg/Kg IV días 1,15. | 28 días |

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia dirigidos a HER2.

| | | |
|----------------------------|--|-------------------|
| Agentes únicos | Esquema | |
| Paclitaxel* | 175 mg/m ² IV días 1,8,15 cada 21 días u 80 mg/m ² semanal. | |
| Docetaxel* | 80 mg/m ² IV día 1, cada 21 días o 35 mg/m ² IV semanal. | |
| Vinorelbina* | 25 mg/m ² IV semanal. | |
| Trastuzumab | 4 mg/Kg IV día 1, seguido por 2mg/Kg IV semanal u 8mg/Kg IV día 1, seguido por 6mg/Kg IV cada 3 semanas. | |
| Capecitabina/ Lapatinib | Capecitabina 2000 mg/m ² VO días 1 a 14. 21 días. Lapatinib 1250 mg VO al día. | |
| Esquema de combinación | Agente | Longitud de ciclo |
| PCH* | Carboplatino AUC 6 IV día 1. Paclitaxel 175mg/m ² IV día 1. | 21 días |
| TCH* | Paclitaxel 80mg/m ² días 1,8,15. Carboplatino AUC de 2 IV días 1,8,15. | 28 días |

*Cada esquema de quimioterapia citado puede usarse a la semana o cada 3 semanas con trastuzumab como se muestra para monoterapia con éste (Cigler & Ryan, 2009).

4.5 Terapia biológica

Como se mencionó en el numeral 4.3.3 el tratamiento actual del cáncer se basa fundamentalmente en la aplicación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, la evolución en el conocimiento de la biología tumoral y las diferencias en el control de la proliferación de las células neoplásicas y de las no neoplásicas han abierto nuevas perspectivas en el tratamiento del cáncer. Las nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer tienen como objetivo actuar selectivamente a nivel de las células tumorales y evitar la exposición de las demás células al agente citotóxico (Carreras, 2001). La mejor selectividad contra las células malignas de estas terapias, en comparación con la quimioterapia convencional, da, a priori, al menos dos ventajas a los tratamientos biológicos:

menos efectos secundarios y un tratamiento más individualizado de cáncer dependiendo de las características moleculares del tumor (Sánchez y cols., 2009). Un ejemplo de estas terapias biológicas son los anticuerpos monoclonales cuyo objetivo es dirigir selectivamente el tratamiento antitumoral hacia antígenos presentes específicamente en las células tumorales, evitando así la exposición de las células no tumorales al agente citotóxico (Carreras, 2001).

4.5.1 Estructura y producción de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son un tipo de proteínas glicoproteínas que funcionan como la parte específica del complejo receptor de células B (BCR) reconociendo al antígeno a nivel de la membrana del linfocito B, y como moléculas circulantes secretadas por las células plasmáticas procedentes de la activación, proliferación y diferenciación de células B.

Estructuralmente están formados por dos cadenas polipeptídicas pesadas H y dos cadenas ligeras L unidas entre sí mediante enlaces covalentes. Las cadenas ligeras consisten en una región variable (VL) y una constante (CL) mientras que las pesadas presentan una región variable (VH) y tres constantes (CH1, CH2, CH3) como se muestra en la figura 14. Funcionalmente se pueden distinguir dos porciones en los anticuerpos: una de ellas implicada en el reconocimiento y unión al antígeno denominada región Fab (*antigen binding Fragment*) y otra implicada en las funciones de los anticuerpos y en su vida media en sangre, llamada región Fc (*crystallizable Fragment*).

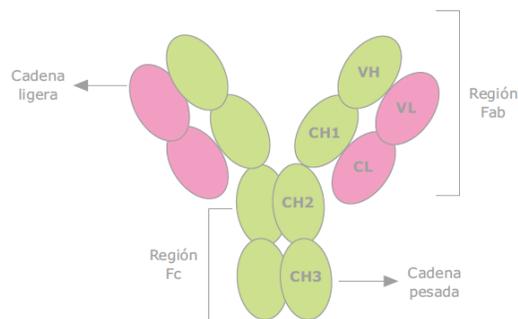


Figura 14. Estructura de un anticuerpo.

La principal función biológica de los anticuerpos es unirse a cualquier sustancia extraña o antígeno, que haya entrado al organismo, neutralizarlo y facilitar su eliminación (Ruiz, 2007).

Los anticuerpos monoclonales son glicoproteínas, producidas por las células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (antígenos). La producción de anticuerpos monoclonales se estableció con la tecnología creada en 1975 por Georges Köhler y César Milstein, que consistía en la generación de una línea celular estable, secretora de un isotipo determinado de inmunoglobulina contra un antígeno específico, producto de la fusión de dos células diferentes por medios físicos y químicos (polietilenglicol-centrifugación) (figura 15) (Machado, 2006).

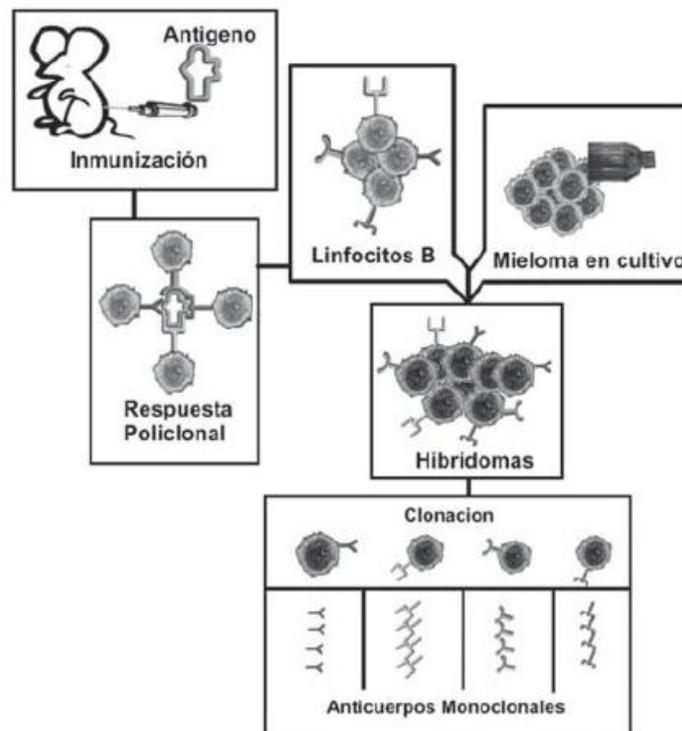


Figura 15. Producción de anticuerpos monoclonales por medio de la técnica de hibridación.

A través de la técnica de generación de hibridomas es posible producir anticuerpos de origen murino empleando los anticuerpos que normalmente producen las células del bazo del ratón. Así mismo, es posible la producción de

anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos mediante técnicas de Ingeniería genética que posibilitan la construcción de secuencias génicas híbridas de ratón y humana (figura 16). Tanto la generación de anticuerpos monoclonales quiméricos (proceso de quimerización) como el proceso de humanización son algunas de las estrategias utilizadas para disminuir la antigenicidad y mantener la afinidad y especificidad de unión de los anticuerpos.

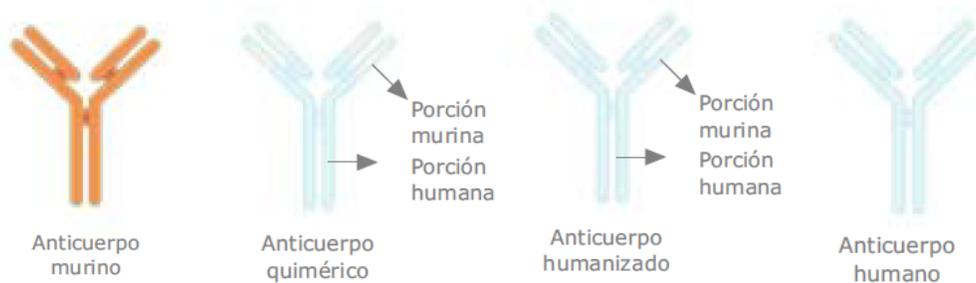


Figura 16. Tipos de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales pueden activar el sistema inmune (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos [ADCC], la citotoxicidad dependiente del complemento [CDC], la inducción de la inmunidad tumoral [red de idiotipo]). La ADCC parece ser una de las funciones más importantes efectoras inmunes. Los anticuerpos también pueden inducir la apoptosis, la detención del ciclo celular, la inhibición de la proliferación celular, así como la angiogénesis y la metástasis (Mellstedt, 2003).

4.5.2 Uso de anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (MAb's) pueden ser usados para reconocer segmentos proteicos específicos sobre la superficie celular de las neoplasias; por tanto, ofrecen el potencial enorme de la detección precisa en lesiones recurrentes u ocultas. Los antígenos de la superficie celular pueden ser específicos del tumor

o ser expresados en mayor volumen en los tumores que en las células normalmente diferenciadas (Aldecoa, 2001).

El efecto terapéutico de los anticuerpos monoclonales se debe, por un lado, a sus propiedades naturales como elementos efectores de la respuesta inmune, que incluyen la activación de células y por otro lado, pueden tener efectos derivados de la naturaleza de la molécula blanco. En este segundo caso, pueden desarrollar su actividad terapéutica bloqueando la actividad de moléculas. El bloqueo de la actividad de citocinas o factores de crecimiento es llevado a cabo mediante la unión específica de los anticuerpos a dichos factores o a sus receptores en la superficie de las células. Además, los anticuerpos pueden emplearse como transportadores de fármacos, toxinas, enzimas o bien átomos radiactivos con el fin de dirigir estas moléculas terapéuticas exclusivamente al tipo celular deseado disminuyendo así el riesgo de toxicidad sistémica.

Los anticuerpos monoclonales aprobados hasta la fecha tienen aplicaciones terapéuticas en áreas tan diversas como el cáncer, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas y el tratamiento del rechazo en los trasplantes. De todas ellas el cáncer es la enfermedad para la que se encuentran disponibles comercialmente un mayor número de anticuerpos monoclonales terapéuticos (Ruiz, 2007).

4.6 Trastuzumab

Para el tratamiento de cáncer de mama están disponibles en la actualidad protocolos que utilizan trastuzumab (Herceptin®), que es un anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo IgG1 (kappa) obtenido por ingeniería genética que se descubrió cuando las regiones hipervariables antígeno-específicas de un potente anticuerpo monoclonal murino anti-HER2 (muMAb 4D5) se colocaron en una IgG humanizada sin pérdida de especificidad. Este anticuerpo reconoce al receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), el cual se

sobre expresa en células de cáncer mamario (Aldecoa, 2001) y ayuda a desacelerar el crecimiento de las células cancerosas mediante un proceso de citotóxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (Komen, 2013).

Trastuzumab presenta una farmacocinética no lineal dosis-dependiente. El promedio de vida media sérica es de alrededor de 6 días, por lo cual se aconseja una administración semanal con una dosis de carga intravenosa de 4mg/kg por 90min de infusión, seguida de una dosis de mantenimiento semanal de 2mg/kg por 30 min de infusión. Las concentraciones de estado estable se logran entre 16 y 32 semanas después con concentraciones mínimas promedio de 79µg/mL y concentraciones máximas de 123µg/mL. La disposición del anticuerpo no se afecta por la edad o la función renal. La coadministración de taxanos da por resultado concentraciones mínimas más elevadas del anticuerpo (alrededor del 50% más elevado); otros medicamentos quimioterapéuticos usados en el cáncer de mama no alteran la depuración de trastuzumab.

Trastuzumab ha mejorado significativamente el pronóstico de cáncer de mama HER2 (+). Sin embargo, las pruebas de que la combinación de trastuzumab y quimioterapia, y en particular, la quimioterapia con antraciclina, han puesto de manifiesto una elevada incidencia de cardiotoxicidad en algunos pacientes, lo que no era evidente en los estudios de preclínica o clínica inicial. Es de señalar que la cardiotoxicidad es generalmente reversible y por lo general se puede controlar con tratamiento médico estándar (Bria y cols., 2008; Suter y cols., 2004).

4.6.1 Eficacia Clínica

La monoterapia con trastuzumab tiene una tasa de respuesta de cuando menos 35 y 18% como terapia de segunda elección, en pacientes HER2+ con sobreexpresión 3+ demostrada por inmunohistoquímica. La terapia de combinación de trastuzumab con un taxano, platino o vinorelbina presenta tasas

de respuesta mayores en comparación con la monoterapia. En el cáncer de mama temprano, la adición de trastuzumab a la quimioterapia auxiliar, reduce el índice de recurrencia en 50% y la mortalidad en 30% (Cigler & Ryan, 2009). El paclitaxel y trastuzumab tuvieron tasas de respuesta mayores (41 contra 17%), tiempo de progresión (6.9 contra 3 meses) y tendencias hacia la supervivencia general (22.1 contra 18.4 meses) en comparación con paclitaxel solo. El docetaxel combinado con trastuzumab es superior al docetaxel solo en pacientes HER2 (+).

El trastuzumab como agente solo no ha sido comparado con las combinaciones de taxanos dejando los esquemas de combinación como la elección preferida. Se mostraron tasas impresionantes de 50 a 60% con la combinación de trastuzumab y vinorelbina o con paclitaxel y carboplatino y estas son elecciones razonables para la terapia de elección. Es seguro el uso continuo de trastuzumab después de la progresión de la enfermedad y puede proveer algunos beneficios.

4.6.2 Seguridad Farmacoterapéutica

Las reacciones adversas de trastuzumab suelen ser raras. La reacción más habitual de inicio de la infusión de los anticuerpos humanos ocurre en 40% de pacientes bajo el tratamiento por primera vez. La incidencia de diarrea en pacientes es tan solo del 25%. El uso de trastuzumab con quimioterapia mielotóxica puede dar por resultado el aumento en la mielosupresión. Estos efectos secundarios son poco comunes y ocurren con menos frecuencia después de la primera dosis, pueden incluir fiebre y escalofríos, debilidad, náusea, vómito, tos, diarrea y dolor de cabeza (Komen, 2013).

La toxicidad más importante de trastuzumab es la insuficiencia cardíaca que ocurre en alrededor de 4% de los pacientes y afecta hasta 20% en un contexto de tratamiento pasado o simultáneo con antraciclinas. Los pacientes pueden presentar signos y síntomas usuales de la insuficiencia cardíaca como disnea, edema periférico y un galope S3 (signo derivado de la auscultación cardíaca, que se caracteriza por la presencia de un tercer ruido protodiastólico, sugerente de

disfunción sistólica). El riesgo de problemas cardiacos es mayor cuando el trastuzumab se administra con ciertos medicamentos de quimioterapia, tal como la doxorubicina (Adriamycin) y la epirubicina (Ellence). Por esta razón, se verifica regularmente la función cardiaca durante el tratamiento con trastuzumab (Komen, 2013). En general, trastuzumab presenta una inmunogenicidad baja (<5%) de pacientes que producen anticuerpos contra trastuzumab.

4.6.3 Resistencia al tratamiento

A pesar del éxito obtenido con trastuzumab, muchas mujeres no responden o bien, eventualmente progresan a pesar del tratamiento, adquiriendo una resistencia, por lo cual se buscan mejores tratamientos de combinación con agentes quimioterapéuticos u otras modalidades nuevas para aumentar su eficacia (Dean & Esteva, 2008; Suzuki & Toi, 2007).

La resistencia a trastuzumab se ha atribuido a diversos mecanismos donde el principal, es la activación de otros receptores de tirosina cinasa tales como el receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR). Estudios recientes han demostrado la interacción entre IGF-IR de señalización y HER2. Estos hechos han permitido desarrollar tratamientos para disminuir la función de IGF-IR que permiten tratar el cáncer de mama y ayudan en la reversión de la resistencia a trastuzumab restaurando la sensibilidad a Herceptin (Esparís y cols., 2008); (Chakraborty y cols., 2008). Sin embargo, debido a que la resistencia a trastuzumab es común, se han desarrollado nuevas moléculas con mecanismos complementarios y / o sinérgicos de acción, un ejemplo de esto es el bloqueo simultáneo de múltiples miembros de su familia.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado por la FDA en 2012, el cual inhibe la dimerización del receptor erbB-2 (HER2) al impedir estéricamente HER2 emparejamiento con otros receptores HER, incluyendo HER3 (figura 17) (Baselga & Albanel, 2001; Smith y cols., 2012). Los ensayos clínicos

demuestran mejores resultados, con un aumento mínimo de toxicidad con la adición de pertuzumab al trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, lo que indica la ventaja de bloqueo del receptor HER2 dual. Pertuzumab está aprobado como tratamiento de primera línea en combinación con trastuzumab y docetaxel para el cáncer de mama metastásico HER2-positivo, con oportunidades de futuro para investigar su eficacia en otras etapas del cáncer de mama, así como en el tratamiento de otros tumores malignos.

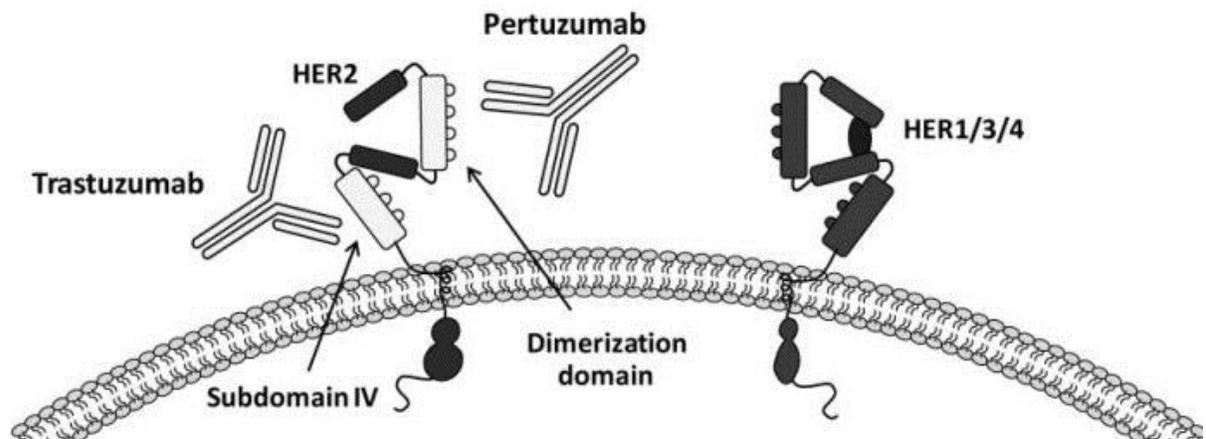


Figura 17. Mecanismo de acción de Trastuzumab y Pertuzumab.

Trastuzumab se une a la porción extracelular, yuxtamembrana del receptor HER2 y suprime la actividad de señalización de HER2, lo que resulta en la inhibición de las vías de señalización, inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, inhibición de angiogénesis y aumento de la citotoxicidad inducida por la quimioterapia (Albanell y cols., 2003; Sliwkowski y cols., 1999).

El trastuzumab inhibe el dominio extracelular de HER2 IV mientras que el pertuzumab se une al brazo de dimerización (dominio II) de HER2 con alta afinidad, impidiendo estéricamente la señalización de HER2 mediante la inhibición de las interacciones con HER3 (Smith y cols., 2012).

4.7 Aplicación del estudio de farmacovigilancia en pacientes oncológicos

Debido a la elevada incidencia de cáncer de mama en mujeres, el riesgo de la enfermedad, al alto grado de complejidad del sistema de utilización de medicamentos antineoplásicos y el elevado número de actuaciones sucesivas e interrelacionadas de los diferentes profesionales sanitarios, demanda comunicación horizontal para un óptimo manejo de los esquemas farmacoterapéuticos en el paciente oncológico, desde el diagnóstico e indicación, pasando por la preparación y hasta la administración y seguimiento del paciente por lo que son diferentes los profesionales de la salud comprometidos con el resultado en el paciente.

Los fármacos citotóxicos y citostáticos presentan un estrecho índice terapéutico que, por su acción no selectiva sobre células tumorales, condicionan la toxicidad, principalmente a nivel hematológico (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y gastrointestinal (emesis y diarrea), cada vez se buscan terapias más específicas y seguras que las quimioterapias ya existentes, como es el caso de trastuzumab (Herceptin®), que con su reciente uso en hospitales mexicanos hace necesario y de vital importancia un estudio de farmacovigilancia que demuestre la efectividad, la continuidad, la eficacia, la oportunidad, la accesibilidad, la eficiencia, la satisfacción y la idoneidad, que contribuirán de manera positiva al mejoramiento de la calidad de vida del paciente en primer instancia y posteriormente al aprovechamiento de recursos económicos del hospital donde se ejerce el estudio de farmacovigilancia (Jiménez y cols., 2008).

5. METODOLOGÍA

1. Se seleccionaron los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: 33 Mujeres diagnosticadas con cáncer de mama HER2(+) en cualquier estadio, de edad adulta de entre 31 y 70 años que asistieron a un hospital privado de México D.F, entre los meses de Enero 2013 a Junio 2014 y a las cuales se les haya administrado trastuzumab como monoterapia o parte de algún esquema terapéutico y que tengan una historia clínica de por lo menos 3 meses.

Criterios de exclusión: Pacientes masculinos, pacientes que no estén bajo la administración de trastuzumab en el periodo de estudio y pacientes con cáncer de mama de tipo diferente a HER2 (+).

2. Se revisó la información contenida en los perfiles farmacoterapéuticos e historias clínicas de cada paciente, mediante el uso de bases de datos que utiliza el hospital para la recolección de datos de interés.
3. Se contabilizaron y clasificaron las reacciones adversas medicamentosas, así como las interacciones farmacológicas entre medicamentos antineoplásicos y concomitantes al esquema utilizado, determinando cuales son las de mayor frecuencia.
4. Se relacionó el número de medicamentos concomitantes administrados así como su indicación terapéutica de estos, para evaluar la seguridad de cada esquema terapéutico utilizado.
5. Se analizó la forma de administración de trastuzumab como medicamento en monoterapia y de combinación para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo avanzado y metastásico, comparándola con la indicación aprobada por la FDA y determinando su idoneidad, entendiéndose lo anterior como el uso

correcto del medicamento cumpliéndose con la indicación terapéutica, dosis, frecuencia, duración del tratamiento y vía de administración adecuada.

6. Se compararon los esquemas utilizado en el hospital privado que fueron utilizados durante el periodo de estudio en base a su eficacia (idoneidad) y seguridad (disminución de medicamentos concomitantes, IF'sy RAM's).
7. Se concluyó en estudio seleccionando el esquema terapéutico más eficaz y seguro y dando recomendaciones para prevenir PRM.

6. RESULTADOS

De 327 pacientes que ingresaron al área de oncología entre los meses de Enero 2013- Julio 2014 por diagnóstico de cáncer de mama, solo 67 mujeres presentaron resultados positivos para la detección de HER2, en la figura 18 se muestra la incidencia porcentual del estado HER2.

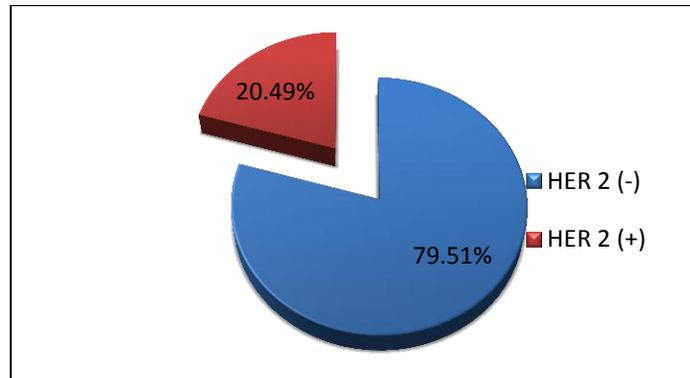


Figura 18. Incidencia de HER2.

De las 67 pacientes antes mencionadas con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo, 33 cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio, en la figura 19 se muestra el número de pacientes que presenta estado HER2 por rango de edad, se observa que este tipo de cáncer es menos común en pacientes jóvenes y de mayor incidencia en mujeres entre 51 y 70 años de edad.

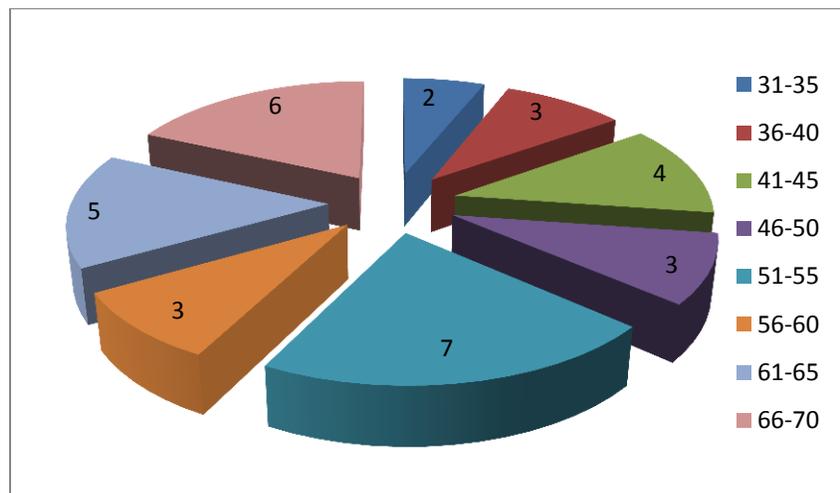


Figura 19. Grupo etario con cáncer de mama HER2(+).

Tanto las historias clínicas como los perfiles farmacoterapéuticos fueron revisados y analizados con la finalidad de determinar las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes en las pacientes con cáncer de mama, en la figura 20 se muestra la frecuencia en la presencia de estas reacciones, estos resultados no especifican que tratamiento es el causal.

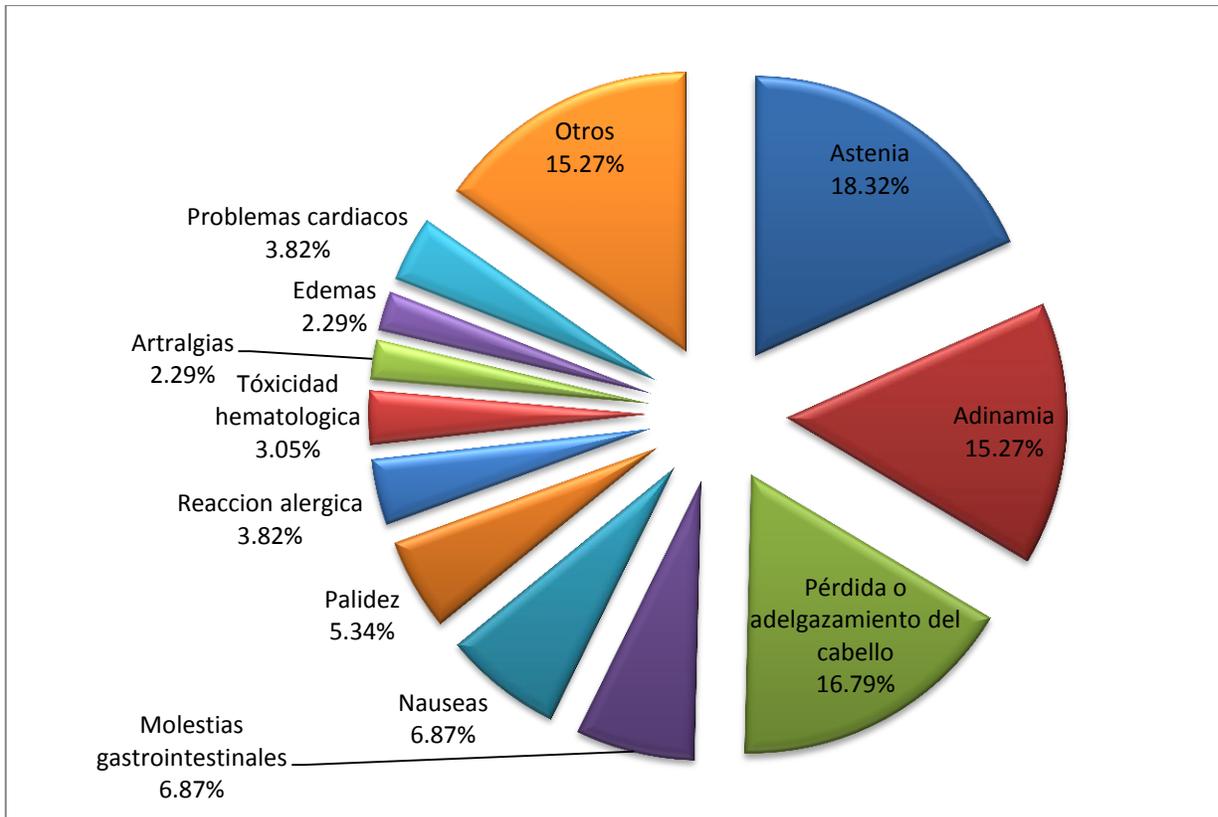


Figura 20. Frecuencia de RAM's presentes en las pacientes bajo tratamiento quimioterapeutico.

Sin embargo, no todas las RAMs tienen la misma clasificación ni la misma gravedad en la tabla 3 se muestra dicha clasificación para cada síntoma encontrado en las pacientes. La mayor parte de las RAMs son de tipo A y de leve gravedad 54% (figura 21).

Tabla 3. Clasificación de las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM's).

| Reacciones adversas medicamentosas | Tipo | Gravedad |
|--------------------------------------|------|----------|
| Pérdida o adelgazamiento del cabello | A | Leve |
| Adinamia | A | Leve |
| Aftas | A | Leve |
| Ansiedad | A | Leve |
| Artralgias | B | Moderada |
| Astenia | A | Leve |
| Cefalea | A | Moderada |
| Depresión | A | Leve |
| Descamación de plantas | A | Leve |
| Disnea | A | Grave |
| Dolor en miembros pélvicos | A | Moderada |
| Edemas | A | Moderada |
| Eritema | B | Moderada |
| Fiebre | A | Moderada |
| Hiperexia | A | Leve |
| Hiperosmia | A | Leve |
| Hiperpigmentación | A | Leve |
| Hiporexia | A | Leve |
| Mialgias | B | Moderada |
| Molestias gastrointestinales | A | Moderada |
| Nauseas | A | Leve |
| Palidez | A | Leve |
| Problemas cardiacos | A | Moderada |
| Reacción alérgica | B | Grave |
| Telangiectasis | A | Leve |
| Toxicidad hematológica | B | Grave |

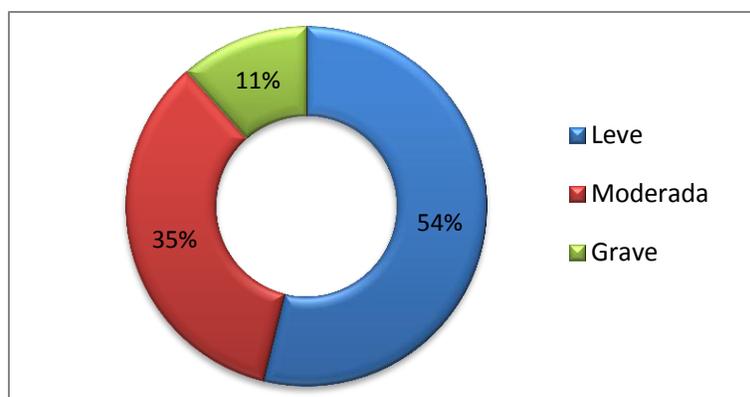


Figura 21. Clasificación de RAM's.

Las RAMs que se encuentran en cualquier paciente deben ser reportadas ante instituciones nacionales e internacionales que llevan a cabo un control de farmacovigilancia de los medicamentos (post marketing), la institución Nacional encargada de lo anterior en México es la COFEPRIS quien pone a disposición de cualquier persona un formato de aviso de sospechas de reacciones adversas (anexo 1). De las RAMs que se detectaron en este estudio, ninguna fue reportada como lo indica la NOM-220-SSA1-2002 sin embargo, a continuación se muestra un ejemplo del llenado del formato (formato de aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos) establecido por la COFEPRIS , la paciente presentó taquicardia, edema facial y rubor importante relacionados a la administración de Bristaxol (Paclitaxel), en el formato se establece la información sobre el aviso de sospecha como es el número de notificación, los datos del paciente, los datos de la sospecha de la reacción adversa, indicando síntomas, medicamento relacionado, presentación y marca, así como la forma farmacéutica, vía de administración, dosis y acciones tomadas a la presencia del síntoma, información sobre el medicamento sospecho, farmacoterapia concomitante, datos importantes de la historia clínica y la procedencia de la información.

Formato de aviso de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (los datos personales expuestos no corresponden a ningún paciente por motivos de confidencialidad).



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



| | |
|---|----------|
| No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS) | NO. RUPA |
|---|----------|

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA

| 1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS: | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|
| No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen) | No. DE NOTIFICACIÓN (general) | No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio) |

| 2 DATOS DEL PACIENTE: | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------------|-----|-----|------|-------|---------------------------------------|----------------------------|---------------|-----------|
| INICIALES DEL PACIENTE | FECHA DE NACIMIENTO | | | EDAD | | SEXO | | ESTATURA (cm) | PESO (kg) |
| MDFJ | 62 | 11 | 23 | 51 | 5 | <input checked="" type="checkbox"/> F | <input type="checkbox"/> M | 158 | 72 |
| | AÑO | MES | DÍA | AÑOS | MESES | | | | |

| 3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA: | | |
|--|---|-------------------------------------|
| FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN | 25 FEBRERO 2014 | |
| | DÍA MES AÑO | |
| DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO) | | |
| <p>SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA: LA PACIENTE PRESENTA TAQUICARDIA, EDEMA FACIAL Y RUBOR IMPORTANTE RELACIONADO A LA ADMINISTRACIÓN DE BRISTAXOL (PACLITAXEL) 137MG EN 250ML DE DX 5% EN INFUSIÓN CONTINUA POR 3 HORAS. SE DETIENE LA INFUSIÓN DEL MEDICAMENTO Y SE MEDICA CON HIDROCORTISONA 200MG POR VIA INTRAVENOSA Y CLORFENAMINA 10MG POR VIA INTRAVENOSA, POSTERIORMENTE SE REINICIA LA INFUSIÓN DE PACLITAXEL CON MONITOREO ESTRECHO.</p> | | |
| CONSECUENCIAS DEL EVENTO | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA | <input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA | <input type="checkbox"/> NO SE SABE |
| <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA | <input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO | |
| <input type="checkbox"/> NO RECUPERADO | <input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO | |

| 4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO: | | | | | |
|--|--|--|---|------------------------|--|
| NOMBRE GENÉRICO | DENOMINACIÓN DISTINTIVA | LABORATORIO PRODUCTOR | | | |
| PACLITAXEL | BRISTAXOL | BRISTOL-MYERS DE MEXICO | | | |
| NÚMERO DE LOTE | FECHA DE CADUCIDAD | DOSIS | | | |
| HK345J4 | 01/06/2017 | 137MG | | | |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN | | | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN | |
| INTRAVENOSA | INICIO | TÉRMINO | | CANCER DE MAMA | |
| | 24/02/2014 | 25/02/2014 | | | |
| | DÍA MES AÑO | DÍA MES AÑO | | | |
| ¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO? | <input checked="" type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE | | |
| ¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO? | <input checked="" type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE | | |
| ¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS? | <input type="checkbox"/> SI | <input checked="" type="checkbox"/> NO | | | |
| ¿QUANTO? | _____ | | | | |
| ¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA? | <input type="checkbox"/> SI | <input checked="" type="checkbox"/> NO | | | |
| ¿CUAL? | _____ | | | | |
| ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input checked="" type="checkbox"/> NO SABE | | |
| SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input checked="" type="checkbox"/> NO SABE | | |

| 5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE: | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|------------------------|--------|-----|---------|-----|------------------------|
| MEDICAMENTO | DOSIS | VÍAS DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS | | | | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN |
| | | | INICIO | | TÉRMINO | | |
| | | | DÍA | MES | AÑO | DÍA | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

| |
|---|
| 6 DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA: |
| Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio |
| CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE |

| | | |
|---|---|---|
| 7 PROCEDENCIA DE LA INFORMACIÓN: | | |
| NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INFORMANTE (LABORATORIO PRODUCTOR O PROFESIONAL). | | TELÉFONO 72482940 |
| Fecha de recepción en el laboratorio (a) Día _____ Mes _____ Año _____ | ¿Informado en el período estipulado? (a) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO | ¿Informó esta reacción al laboratorio productor? (b) <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO |
| ORIGEN Y TIPO DEL INFORME | | |
| LABORATORIO PRODUCTOR | | PROFESIONAL |
| TIPO DE INFORME: <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO <input type="checkbox"/> ESTUDIO | | TIPO DE INFORME: <input checked="" type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO |
| ORIGEN: PROFESIONAL DE LA SALUD <input type="checkbox"/> PACIENTE <input type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> HOSPITAL <input type="checkbox"/> | | ORIGEN: HOSPITAL <input checked="" type="checkbox"/> ASISTENCIA EXTRAHOSPITALARIA <input type="checkbox"/> |
| NOTA: EL ENVÍO DE ESTE INFORME NO CONSTITUYE NECESARIAMENTE UNA ADMISIÓN DE QUE EL MEDICAMENTO CAUSÓ LA REACCIÓN ADVERSA. | | |

(a) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA AL LABORATORIO PRODUCTOR.
 (b) EN CASO DE QUE EL INFORMANTE SEA UN PROFESIONAL.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS? SI NO

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE CONTACTO CIUDADANO (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-386-24-66 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2393, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

Las RAMs pueden ser clasificadas con el uso del algoritmo de Naranja (anexo 2) que nos indica si la sospecha es definida, probable, posible o dudosa. Para el caso anterior se aplicó dicho algoritmo (tabla 4), donde se responden preguntas que permiten clasificar nuestra RAM por Paclitaxel como probable.

Tabla 4. Algoritmo de naranjo.

| ALGORITMO DE NARANJO | SI | NO | NO SE SABE | PUNTOS |
|--|-----------|-----------|-------------------|---------------|
| 1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción? | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso? | 2 | -1 | 0 | 2 |
| 3. ¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico? | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco? | 2 | -1 | 0 | 0 |
| 5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma? | -1 | 2 | 0 | 0 |
| 6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo? | -1 | 1 | 0 | 0 |
| 7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas? | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla? | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior? | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva? | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | | | |
| PUNTUACION TOTAL | | | | 5 |
| Puntuación: | | | | |
| Definida: 9 ó más puntos. | | | | |
| Probable: 5-8 puntos | | | | |
| Posible: 1-4 puntos | | | | |
| Dudosa: 0 ó inferior | | | | |

SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA: PROBABLE

En la figura 22 se muestra el número y tipo de esquemas quimioterapéuticos que se administraron con la finalidad de dar una idea al lector de la cantidad de medicamentos a los que está expuesto cada paciente, demostrando así que cáncer es una enfermedad que requiere de largos tratamientos que hacen necesario un control de seguridad clínica para cada paciente.

Las RAMs son más frecuentes en las politerapias por eso los pacientes oncológicos son más propensos, ya que reciben una serie de esquemas quimioterapéuticos citotóxicos con sus respectivos medicamentos concomitantes, es necesario identificar que parte del tratamiento es la causal (antineoplásico, concomitante, alimento o algún otro factor). En la figura 23 se muestran los esquemas quimioterapéuticos y el porcentaje de pacientes administrados que presentaron las RAMs. Medicamentos que incluían trastuzumab no tuvieron síntomas de relevancia, sin embargo, se puede observar que el esquema menos seguro fue el FEC al presentar un mayor porcentaje de RAMs.

En general los esquemas quimioterapéuticos que incluían trastuzumab tuvieron menor incidencia de RAMs que los que no lo incluían (figura 24).

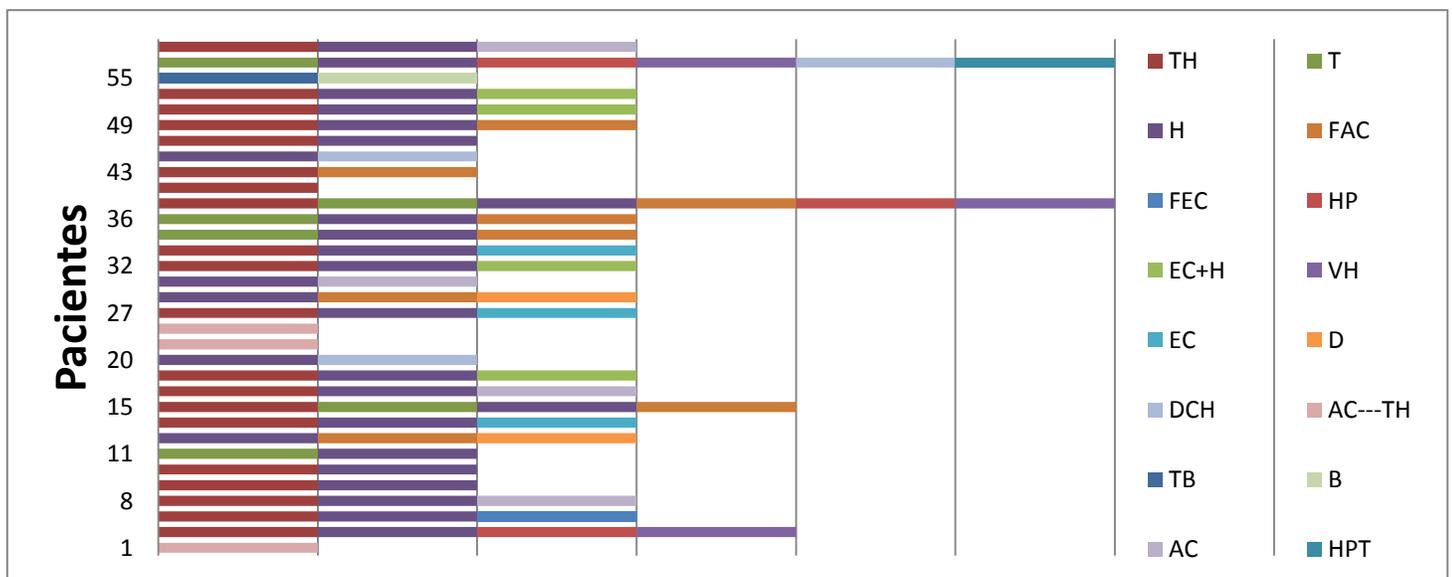


Figura 22. Esquemas quimioterapéuticos utilizados por cada paciente, donde se observa la cantidad de tratamientos a los que es expuesto cada paciente a lo largo de su terapia. TH: Paclitaxel-Trastuzumab; T: Paclitaxel; H: Trastuzumab; FAC: 5-FU-Doxorrubicina-Ciclofosfamida; FEC: 5-Fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida; HP: Trastuzumab-Pertuzumab; VH: Vinorelbina-Trastuzumab; EC: Epirubicina-Ciclofosfamida; D: Docetaxel; DCH: Docetaxel-Carboplatin-Trastuzumab; TB: Paclitaxel-Bevacizumab; B: Bevacizumab; AC: Doxorrubicina-Ciclofosfamida; HPT: Trastuzumab-Pertuzumab-Paclitaxel.

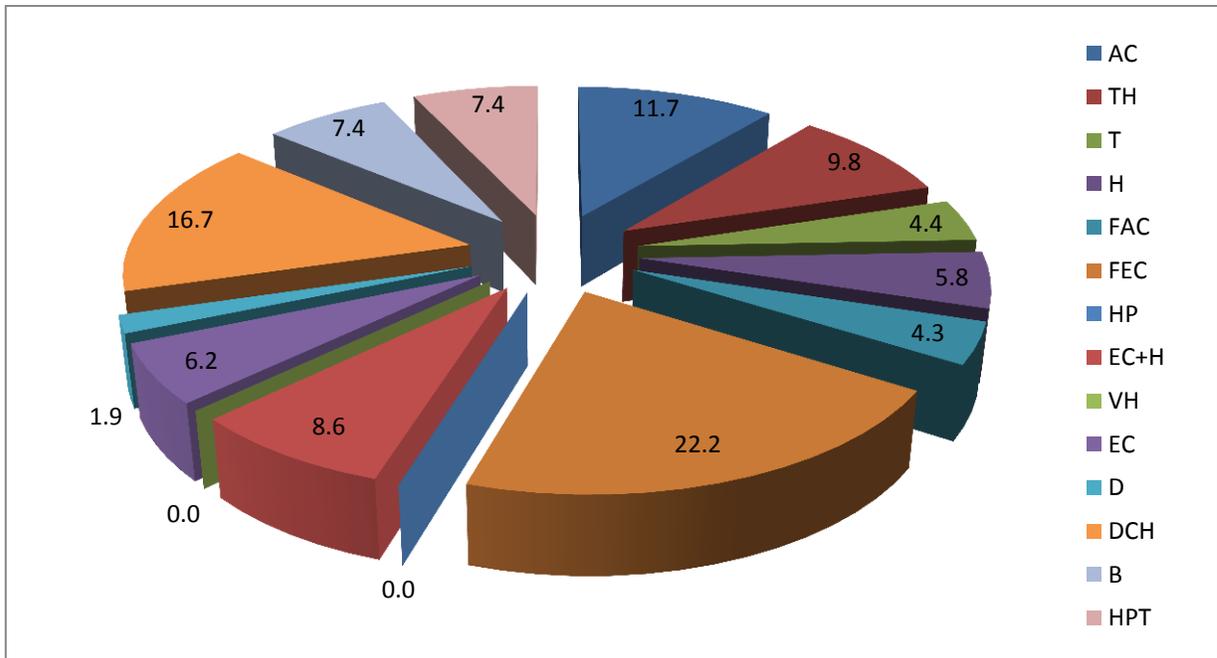


Figura 23. Porcentaje de RAM's presentes por cada esquema. TH: Paclitaxel-Trastuzumab; T: Paclitaxel; H: Trastuzumab; FAC: 5-FU-Doxorrubicina-Ciclofosfamida; FEC: 5-Fluorouracilo-Epirrubicina-Ciclofosfamida; HP: Trastuzumab-Pertuzumab; VH: Vinorelbina-Trastuzumab; EC: Epirrubicina-Ciclofosfamida; D: Docetaxel; DCH: Docetaxel-Carboplatin-Trastuzumab; TB: Paclitaxel-Bevacizumab; B: Bevacizumab; AC: Doxorrubicina-Ciclofosfamida; HPT: Trastuzumab-Pertuzumab-Paclitaxel.

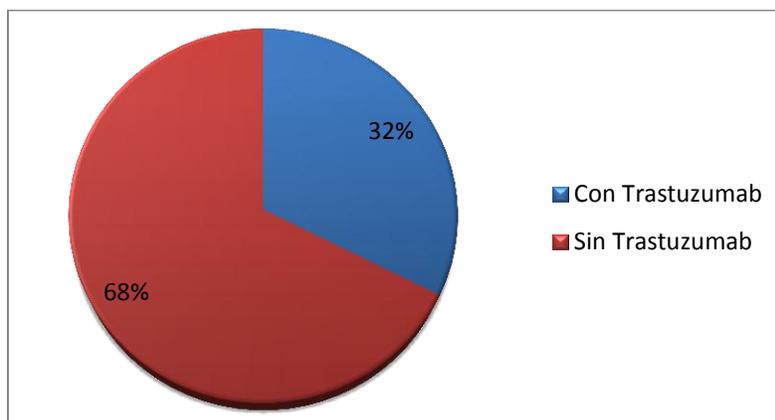


Figura 24. Presencia de RAM's en pacientes con y sin trastuzumab como parte de su farmacoterapia.

La seguridad clínica de un paciente se basa fundamentalmente en la ausencia de RAMs así como en la disminución de interacciones farmacológicas que puedan impactar negativamente en la salud del paciente. Por tal motivo se hace indispensable que profesionales de la salud lleven a cabo un seguimiento de toda la farmacoterapia administrada a cada paciente sin embargo, existen interacciones entre los medicamentos que se utilizan de manera positiva como es el caso de doxorubicina con ciclofosfamida, interacción farmacológica más frecuente en el presente estudio (figura 25).

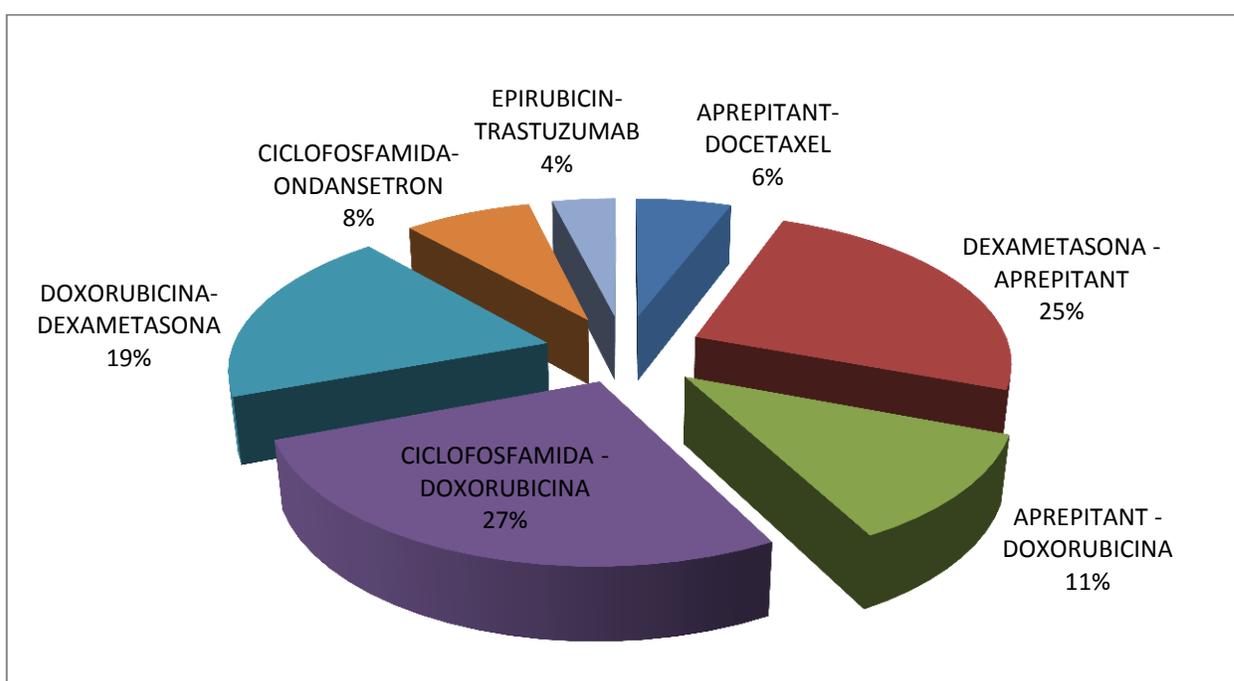


Figura 25. Interacciones farmacológicas entre medicamentos antineoplásicos y concomitantes.

Cada IF se clasifica según su farmacología en interacciones farmacodinámicas (si el mecanismo de acción es el responsable de la interacción) farmacocinéticas (si la interacción se da en absorción, distribución, biotransformación o eliminación). En la tabla 5 se muestran las interacciones farmacológicas encontradas así como su clasificación farmacológica por grado de severidad, su mecanismo de acción probable y el manejo clínico recomendado.

Tabla 5. Mecanismo y manejo clínico de las Interacciones Farmacológicas

| INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA | TIPO DE INTERACCIÓN | MECANISMO PROBABLE | GRADO DE SEVERIDAD | MANEJO CLÍNICO |
|---|--------------------------------------|--|--------------------|--|
| <u>APREPITANT- DOCETAXEL</u> | Farmacocinética de biotransformación | Inhibición del metabolismo mediado por CYP3A4 de docetaxel por aprepitant | ALTA | Aunque aprepitant se considera un inhibidor de CYP3A4 débil a moderado (y dosis-dependiente), se debe considerar una vigilancia estrecha de la toxicidad y la reducción de la dosis de docetaxel si el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 administrados por vía sistémica es justificado clínicamente. |
| <u>DEXAMETHASONE -- APREPITANT</u> | Farmacocinética de biotransformación | Inhibición del metabolismo del citocromo P450 3A4 mediada de dexametasona por aprepitant | MODERADA | Las dosis orales de dexametasona deben reducirse aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con aprepitant. |
| <u>APREPITANT -- DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE</u> | Farmacocinética de biotransformación | Inhibición del metabolismo de doxorubicina mediado por CYP3A4 | ALTA | La dosis de este medicamento no se ajusta para suprimir las interacciones farmacológicas potenciales. Sin embargo, se recomienda precaución y puede ser apropiado aumentar la vigilancia en los pacientes que reciban esos medicamentos |
| <u>CYCLOPHOSPHAMIDE - - DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE</u> | Farmacodinamia sinérgica de suma | Aumento aditivo o sinérgico potencial el riesgo de cardiomiopatía | ALTA | Ajuste de dosis |
| <u>DOXORUBICIN -- DEXAMETHASONE</u> | Farmacocinética de biotransformación | Inducción del metabolismo de doxorubicina mediado por CYP3A4 | ALTA | Ajuste de dosis de doxorubicina |
| <u>CYCLOPHOSPHAMIDE - - ONDANSETRON</u> | Farmacocinética | Desconocido | MODERADA | La exposición sistémica de la ciclofosfamida es disminuido por el ondansetron. Ajuste de dosis |
| <u>EPIRUBICIN-- TRASTUZUMAB</u> | Farmacodinámica | Desconocido | ALTA | La interrupción del tratamiento con trastuzumab se debe considerar seriamente en pacientes que desarrollen una disminución clínicamente significativa en la función ventricular izquierda. |

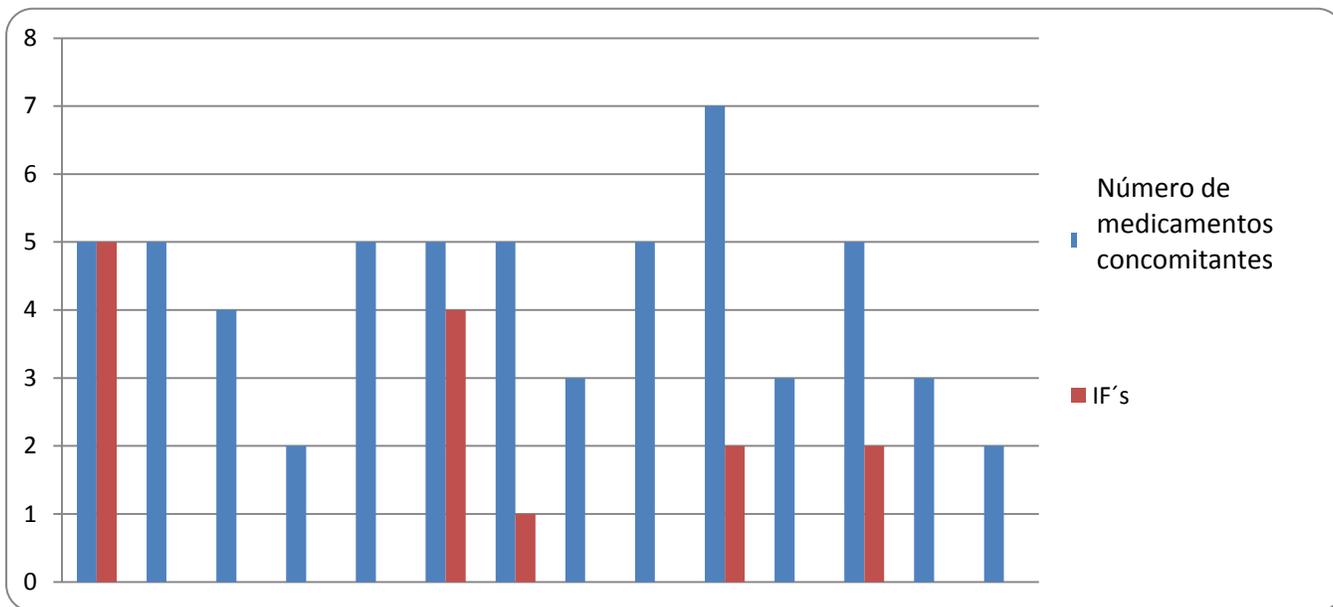


Figura 26. Cantidad de medicamentos concomitantes Vs IF's., donde se muestra la relación del uso de medicamentos concomitantes con la presencia de interacciones farmacológicas observándose que no existe ninguna relación.

El tipo de concomitantes se selecciona de acuerdo a las reacciones adversas esperadas así como la capacidad ematógena del esquema, en la tabla 6 se muestran los diferentes esquemas estudiados en este trabajo, así como su perioricidad, el número de ciclos que requiere, su indicación terapéutica y su capacidad ematógena.

Tabla 6. Indicación terapéutica de los esquemas utilizados.

| Esquema | Periodicidad (días) | Periodicidad variable (días) | Máximo de Ciclos | Indicación Terapéutica | Capacidad ematógena |
|---------|---------------------|------------------------------|------------------|---|---------------------|
| AC | 21 | - | 4 | Adyuvante, Neoadyuvante (quimio sola o quimio-radioterapia) | Alta |
| TH | 21 | - | 4 | Adyuvante | Moderada |
| T | 7 | - | 12 | Adyuvante 2da línea (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |
| H | 21 | - | 15 | Adyuvante 2da línea (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |
| H Carga | 21 | - | 1 | Adyuvante 2da línea (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |
| FAC | 21 | - | 15 | Adyuvante, Neoadyuvante (quimio sola o quimio-radioterapia) | Muy Alta |
| FEC | 21 | - | 6 | Adyuvante, Neoadyuvante (quimio sola o quimio-radioterapia) | Alta |
| HP | 21 | - | 16 | Adyuvante 2da, 3ra, 4ta y posteriores (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |
| VH | 7 | - | 15 | Adyuvante 2da línea (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |
| EC | 21 | - | 6 | Adyuvante 1ra línea (Enfermedad avanzada o metastásica), Neoadyuvante (quimio sola o quimio-radioterapia) | Alta |
| D | 21 | - | 4 | Adyuvante 1ra y 2da línea (Enfermedad avanzada o metastásica), Neoadyuvante (quimio sola o quimio-radioterapia) | Baja |
| DCH | 21 | 2 | 5 | Adyuvante 2da línea (Enfermedad avanzada o metastásica) | Moderada |
| TB | 28 | - | 6 | 1ra línea (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |
| B | 21 | 3 | 15 | 1ra, 2da, 3ra, 4ta y posteriores (Enfermedad avanzada o metastásica) | Baja |

Los esquemas quimioterapéuticos se prescriben según la indicación terapéutica de cada uno, por lo tanto es necesario conocer el tipo de cáncer a tratar. En la figura 27 se muestra que la mayor parte de la población fue diagnosticada con estadio clínico IIA y una población mínima presento metástasis.

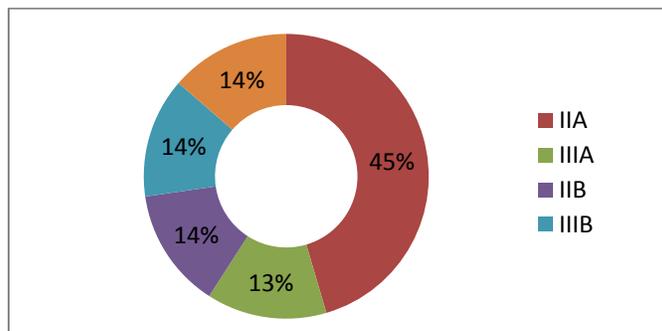


Figura 27. Estadio Clínico.

Sin embargo, a pesar de los beneficios obtenidos con las quimioterapias, estas presentan riesgos a la salud del paciente por lo cual en la práctica, el médico prescribe dosis por debajo de lo aprobado, manteniendo dosis efectivas y seguras. En la tabla 7 se muestran las variaciones en las dosis administradas por paciente observándose lo antes mencionado, a diferencia del esquema de trastuzumab el cual tiene una variación más amplia en su dosificación.

Tabla 7. Variación de dosis en los fármacos administrados

| Fármaco | Dosis | | |
|----------|-------------|---------|---------------|
| | Disminución | Aumento | Mantenimiento |
| A | 14 | 1 | 1 |
| C | 24 | 1 | 1 |
| F | 6 | 1 | 1 |
| T | 30 | 1 | 5 |
| H | 30 | 14 | 15 |
| B | - | 1 | - |
| E | 5 | 2 | - |
| V | 1 | - | - |
| P | 2 | - | 2 |

7. DISCUSIÓN

Mundialmente, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad y en México el cáncer de mamá es la primera causa de neoplasias malignas en mujeres, en las cuales alrededor del 20% el gen HER2 se torna anormal y expresa demasiadas copias de sí mismo (amplificación del gen HER2).

Para la detección de la expresión del gen se realiza un análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH) el cual “mapea” el material genético presente en las células de una persona. Este análisis puede servir para visualizar genes o porciones de genes específicos. El análisis por FISH se realiza sobre tejido de cáncer de mama extirpado durante la biopsia con el fin de determinar si las células poseen copias adicionales del gen HER2 o no. Cuanto mayor sea la cantidad de copias del gen HER2, mayor será la cantidad de receptores HER2 que poseen las células. Estos receptores de HER2 reciben señales que estimulan la multiplicación de células del cáncer de mama.

Los resultados del análisis por FISH pondrán en evidencia si el cáncer es “positivo” o “negativo” para HER2. En el presente estudio se encontraron con resultado positivo a un total de 67 pacientes de 327 que fueron diagnosticadas durante el año 2013 y primer semestre del 2014 (BREASTCANCER.ORG, 2013).

En la figura 19 se observa que la incidencia del cáncer de mama y en especial el HER2+ se presenta mayoritariamente en mujeres de entre 51 y 70 años de edad, esto es debido a que el cáncer de mama es una enfermedad resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que produce la degeneración de las células. La incidencia del cáncer se relaciona directamente con la edad, ya que las personas están más tiempo expuestas a factores causales relacionados con esta enfermedad. Esta patología esta asociadas al envejecimiento, al retraso en el inicio de la vida reproductiva y a los

estilos de vida; además, representa un problema de salud pública, debido al incremento gradual de dicha enfermedad (INEGI, 2011).

El cáncer ha demostrado ser una de las enfermedades con mayor incidencia de mortalidad que no tiene cura completa. Sólo puede ser tratada a una cierta etapa, después de lo cual no hay manera de revertir el daño. Una de las formas más efectivas de tratar el cáncer es la terapia antineoplásica o mejor conocida como quimioterapia. Aunque la quimioterapia se administra para destruir las células del cáncer, también daña las células normales. Las células normales que con más probabilidades resultan dañadas son aquellas que se dividen rápidamente, por ejemplo:

- Células sanguíneas/de la médula ósea.
- Células de los folículos pilosos.
- Células del recubrimiento del tracto digestivo.
- Células del recubrimiento del tracto reproductor (American Cancer Society, 2013).

El daño a estas células es la causa de muchos de los efectos secundarios de los medicamentos quimioterapéuticos entre los cuales se presentaron con mayor frecuencia astenia y alopecia presentes en el 18.32 y 16.79% respectivamente, seguido por la adinamia con una incidencia del 15.27%.

La astenia (fatiga) se encontró relacionada con la adinamia (falta de movimiento o actividad) debido al mecanismo de acción, teniendo un gran impacto sobre la función física y psicosocial diaria del paciente y en su calidad de vida global, de modo que este síntoma se encuentra entre aquellos que generan más angustia en los enfermos.

Con frecuencia, estos síntomas persisten durante meses e incluso años frente a un tratamiento contra el cáncer. Los mecanismos que finalmente generan el cansancio en el paciente implican la participación de diversos sistemas fisiológicos y bioquímicos. Entre los mecanismos propuestos como causantes de astenia se encuentra la desregulación de diversos neurotransmisores como la 5-HT; la

activación de vías vagales aferentes; alteraciones en el metabolismo muscular y el ATP; disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; cambios en el ritmo cardíaco, alteraciones en varias citocinas, entre otros. Entre el tratamiento farmacológico, sin lugar a dudas el empleo de agentes eritropoyéticos ha sido el campo de más desarrollo a la hora de tratar la astenia provocada por la anemia relacionada con el tratamiento antineoplásico. Otros agentes empleados y de los que existe diversa evidencia en la literatura son los corticoides y los psicoestimulantes. Sin embargo, también existen intervenciones no farmacológicas que pueden mostrarse de utilidad en el control de la sintomatología. Este tipo de intervenciones pueden incluir ejercicio físico, soporte psicosocial, control del estrés, terapia nutricional, mejora del sueño, etc. (Rodríguez, 2008).

Probables factores desencadenantes en las pacientes oncológicas:

Dolor

El dolor mal controlado puede tener una relación directa con el grado de fatiga existente. El dolor crónico en el paciente con cáncer puede provocar la reducción de actividades, disminución del apetito, alteraciones del sueño e incluso depresión. Todo ello puede contribuir a la aparición de fatiga.

Alteraciones emocionales

La sensación de pérdida de la salud puede provocar estados emocionales que van desde la tristeza a la ansiedad y/o depresión.

El miedo al diagnóstico, al tratamiento y al pronóstico provoca un mayor grado de ansiedad, la pérdida de interés por las cosas, la dificultad de atención y concentración, la astenia y el sentimiento de tristeza pueden causar síntomas físicos de fatiga que a menudo se confunden con el síndrome de fatiga crónica.

Alteraciones en el sueño

El cambio en el ritmo del sueño es una respuesta frecuente a la enfermedad, al tratamiento y a las modificaciones del entorno. El insomnio y la falta de descanso

aumenta cualquier problema de fatiga existente, así pues reduciendo este síntoma se mejora la calidad de vida del paciente.

Nutrición

Mantener un adecuado equilibrio nutricional en los pacientes oncológicos resulta complicado. La propia enfermedad y los efectos secundarios relacionados con el tratamiento provocan déficits nutricionales que contribuyen a aumentar la debilidad y la fatiga en estos pacientes.

Inactividad física

La disminución de la actividad física a la que se ve obligado el paciente debido a su enfermedad provoca un desequilibrio entre reposo y actividad que puede incrementar la sensación de fatiga.

Otras patologías

La presencia de patologías concomitantes además del cáncer o como consecuencia del mismo, pueden agravar la sintomatología del paciente oncológico.

Por lo anterior al encontrar en los pacientes síntomas de adinamia y astenia es necesario establecer los siguientes objetivos:

1. Manejo de la energía: regulación del uso de la energía para tratar o evitar la fatiga y mejorar la capacidad funcional del paciente
2. Mantener el estado nutricional del paciente.
3. Fomento del ejercicio: Facilitar regularmente la realización de ejercicios físicos con el fin de mantener o mejorar el estado físico y el nivel de salud. Aumentar la tolerancia a la actividad.
4. Manejo de la medicación: facilitar la utilización segura y efectiva de los medicamentos prescritos.

5. Manejo del dolor: Alivio o disminución del dolor a un nivel de tolerancia que sea aceptable para el paciente.
6. Promover el autocuidado del paciente dentro de sus posibilidades (Morales, 2004).

Por otro lado la pérdida parcial o total del cabello (alopecia) es una reacción adversa muy relacionada socialmente con pacientes oncológicos. Este síntoma es muy angustiante para los pacientes y en especial para las mujeres, sucede porque los folículos pilosos son una de las células de más rápido crecimiento al igual que las células cancerosas y por lo tanto se convierten también en una víctima de los fármacos quimioterapéuticos los cuales las atacan y destruyen. De ahí la persona se dará cuenta de la pérdida excesiva del cabello dos o tres semanas después del inicio de la terapia. La pérdida de cabello es temporal y el pelo comenzará a crecer en dos o tres meses después de que la terapia ha terminado. La diferencia es que las células normales se reparan a sí mismas, lo que hace que estos efectos secundarios sean temporales.

En la actualidad, no se conoce un método para prevenir la caída del cabello causada por la quimioterapia sin embargo, para contrarrestarlo se utilizan comúnmente métodos estéticos como el uso de pelucas o gorros (The Scott Hamilton Cares Initiative, 2002).

Es importante resaltar que no todas las reacciones adversas tienen el mismo impacto en el paciente, en la tabla 3 se muestran las RAM's observadas en el presente estudio así como su clasificación, donde se muestra que la mayoría (54%) de las RAM's presentadas fueron de carácter leve donde los síntomas son fácilmente tolerables, moderadas (35%) que se pueden contrarrestar con la administración de algún medicamento y tan solo el 11% fueron de carácter grave (figura 21).

Las RAM's no incluidas en las "precauciones y advertencias" del medicamento deben reportarse como sospechas de reacción adversa, deben reportarse los eventos adversos graves donde el resultado en el paciente es:

- Muerte
- Amenaza para la vida
- Intervención quirúrgica
- Discapacidad permanente o importante o incapacidad total
- Prolongación de la hospitalización del paciente

Reporte incluso si:

- Usted no está seguro de que el producto haya causado el evento.
- No tiene todos los detalles del evento.

El reporte puede hacerse en la página de COFEPRIS <http://www.cofepris.gob.mx/> utilizando el *FORMATO PARA EL AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS* que el Centro Nacional de Farmacovigilancia pone a disposición del público en general.

Como ejemplo tenemos el caso de una paciente que presentó una reacción alérgica la cual no fue notificada sin embargo, el reporte debió haberse hecho con el formato antes mencionado.

También se puede llenar el formato en línea para pacientes y/o familiares en la siguiente dirección electrónica

<http://201.147.97.100:8080/ReaccionesAdversas/Pac1>

Y para Profesionales de la Salud, Centros Estatales, Centros Institucionales y Laboratorios en <http://189.254.115.246:8080/ReaccionesAdversas/Prof1>

Para evaluar la causalidad de una RAM se puede aplicar un algoritmo de naranjo, siguiendo con el ejemplo de la tabla 4 la *SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA* es *PROBABLE*.

La cantidad de las reacciones adversas medicamentosas generalmente aumentan con la polifarmacia de los pacientes, y dado que el cáncer es una enfermedad crónico-degenerativa el uso de medicamentos concomitantes y de esquemas quimioterapéuticos de combinación son de vital importancia. Para objeto del estudio es importante denotar que a cada paciente se le administra más de un esquema quimioterapéutico en ciclos del tratamiento, que al terminarse, se para o se cambia por otro para permitir que la paciente descanse y su cuerpo se recupere de los efectos citotóxicos de la quimioterapia así como, para evitar efectos de resistencia ya que cada tratamiento tiene un diverso mecanismo de acción para interrumpir la división y la proliferación rápida de las células.

En la figura 22 se muestra la cantidad y tipo de esquemas que fueron administrados a cada paciente solo con el propósito de ejemplificar lo anterior, se observa que hay pacientes que recibieron desde 1 hasta 6 esquemas quimioterapéuticos diferentes a lo largo de su tratamiento sin embargo, los pacientes incluidos en este estudio tienen una enfermedad avanzada o metastásica (figura 27) por lo cual el uso de un solo esquema solo se justifica por el tiempo que ha estado en tratamiento la paciente, generalmente los de reciente ingreso.

Con los perfiles farmacoterapéuticos y las historias clínicas de cada paciente se pudo relacionar cada esquema quimioterapéutico utilizado con la presencia de las RAM's. Se observa que las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes en los esquemas farmacoterapéuticos que incluyen trastuzumab como parte del tratamiento, fueron de mayor a menor proporción astenia, adinamia, perdida o adelgazamiento de cabello, nauseas, molestias gastrointestinales y disnea sin

embargo, esta última presente en el esquema HPT no incluye antraciclinas (Daunorubicina, Epirubicina y/o Idarubicina) factor de riesgo.

En la figura 23 se puede observar que el esquema que presentó mayor cantidad de reacciones adversas fue el FEC (5-Fluorouracilo-Epirubicina-Ciclofosfamida) y por el contrario H (Trastuzumab) y VH (Vinorelbina-Trastuzumab) fueron los de mayor seguridad clínica es decir, los esquemas que incluían trastuzumab presentaron menor porcentaje de RAM's que los que no lo incluían (figura 24), a diferencia de los anticuerpos monoclonales los fármacos antineoplásicos no son específicos y generalmente sobre el DNA de las células, por lo cual generan mayor número de RAMs, el 5-fluorouracilo interviene en la síntesis de ADN e inhibe en poco grado la formación de ARN. Ambas acciones se combinan para promover un desequilibrio metabólico que resulta en la muerte celular. La actividad inhibitoria del fármaco, por su analogía con el ácido nucleico uracilo, tiene afectación sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico. Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales y por su parte la epirubicina es un antibiótico antraciclino que ejerce sus efectos sobre las células cancerosas en dos maneras distintas:

Intercalación: en su papel como agente alquilante, este fármaco encaja entre las bases de ADN y bloquea su transcripción y replicación.

Inhibición de la enzima: este agente inhibe la actividad de una enzima, la topoisomerasa II. Esto lleva a rompimientos en el ADN genómico y por su parte la ciclofosfamida es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman

unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula.

Los pacientes oncológicos generalmente llevan una polifarmacia basada en los antineoplásicos pertenecientes a cada determinado esquema y a los medicamentos concomitantes que son administrados para disminuir o evitar los síntomas de malestar que causan estos tratamientos sin embargo, debido al uso conjunto de más de dos fármacos, es de gran importancia revisar además de las RAM's, las interacciones farmacológicas (IF's) que conlleva cada terapia para poder hablar de una seguridad clínica.

En la figura 25 se observan las interacciones farmacológicas presentes en las pacientes de estudio, tomando en cuenta solo los medicamentos pertenecientes y concomitantes de cada esquema dando como resultado que los fármacos de mayor interacción son ciclofosfamida y doxorubicina con 27% de incidencia en las pacientes, esta interacción está referida al esquema AC (Doxorrubicina-Ciclofosfamida) y al FAC (5-FU-Doxorrubicina-Ciclofosfamida) sin embargo, no todas las interacciones son perjudiciales, comúnmente dado que los fármacos son citotóxicos éstos se utilizan en interacción para generar el mismo efecto a menor dosis.

En la tabla 5 se muestran las IF's encontradas en el estudio así como sus mecanismos de interacción y el manejo clínico para evitar o contrarrestar el efecto.

En la figura 26 se demuestra que el uso de medicamentos concomitantes en esquemas quimioterapéuticos de pacientes oncológicos no es proporcional con el número de interacciones farmacoterapéuticas, los medicamentos concomitantes más frecuentes fueron:

- Antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃ (setrones): Ondansetron y Palonosetron forman parte del grupo de antieméticos más potente disponible para vómitos de quimioterapia, y posiblemente muy eficaces

también en vómitos postoperatorios y por radioterapia. Los 5-HT₃ receptores están presentes en varios sitios críticos involucrados en la emesis, incluyendo vagalesaferentes, el núcleo del tracto solitario (STN), y la propia área postrema. La serotonina es liberada por las entero cromafines células del intestino delgado en respuesta a quimioterápicos agentes y puede estimular las fibras aferentes vagales (vía 5-HT₃ receptores) para iniciar el reflejo del vómito. Los 5-HT₃ antagonistas de los receptores suprimen los vómitos y las náuseas por la inhibición de la serotonina la unión a los 5-HT₃ receptores.

- Inhibidores específicos de la bomba de protones: Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol) son medicamentos cuya acción principal es la reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido en el jugo gástrico. Este grupo de fármacos ha sustituido a otros con efecto similar pero con un mecanismo de acción diferente llamados antagonistas de receptor de H₂. Los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando irreversiblemente la ATPasa (H⁺/K⁺ ATPasa) de membrana, una enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica, llamada también bomba de protones. Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción de protones en el estómago, y es directamente responsable de la secreción de iones H⁺ al lumen del estómago, haciéndola una diana ideal para la inhibición de la secreción ácida.
- Glucocorticoides: La dexametasona es un glucocorticoide que posee grandes propiedades antiinflamatorias la cual equivale a 25 o 30 veces la obtenida con cortisona. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la inhibición de los depósitos de fibrina, dilatación capilar, inhibición de la migración de los leucocitos al área inflamada. También inhibe la actividad fagocítica, la proliferación de los fibroblastos y el depósito de colágeno. La combinación ondansetrón/dexametasona proporciona la potencia antiemética más alta en la actualidad. En uso intermitente no se manifiestan

los efectos secundarios típicos de los corticoides y no parece tampoco que favorezca la evolución tumoral.

- Antagonista selectivo de los receptores NK1: El aprepitant es un antagonista selectivo de los receptores NK1 de las neurocininas, cuyo principal ligando natural es la sustancia P, la cual es capaz por sí misma de inducir una intensa emesis. El aprepitant, asociado a una terapia estándar de corticosteroide y antagonista 5-HT₃ (dexametasona-ondansetrón), es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emotógena, como es la basada en el empleo de derivados del platino (cisplatino, especialmente).
- Antagonistas de la histamina a nivel de receptores H₁: La clorfenamina es el fármaco concomitante utilizado en los esquemas quimioterapéuticos. Es un derivado de la propilamina, que compite con la histamina por los receptores H₁ presentes en las células efectoras. Por consiguiente, evitan pero no revierten las respuestas mediadas sólo por la histamina. Las acciones antimuscarínicas producen un efecto secante en la mucosa oral. Atraviesa la barrera hematoencefálica y produce sedación debida a la ocupación de receptores H₁ cerebrales, que están implicados en el control de los estados de vigilia. Impide las respuestas a la acetilcolina mediadas por receptores muscarínicos.
- Antagonistas de la histamina H₂: La ranitidina fue el fármaco usado de este grupo, inhibe de forma competitiva la unión de la histamina a los receptores de la membrana basolateral de las células parietales gástricas (denominados receptores H₂) reduciendo la secreción de ácido basal.

Tanto el uso de fármacos concomitantes como la ausencia de RAMs e IFs son criterios para calificar un tratamiento como seguro o no para el paciente, se observa que el Trastuzumab en monoterapia (H) o junto con otros medicamentos como es el Paclitaxel (TH) y Vinorelbina (VH) u otros anticuerpos monoclonales como es el caso de Pertuzumab (HP) no presentaron interacciones farmacológicas.

La idoneidad de los esquemas que incluyen trastuzumab como parte de la quimioterapia, determinan la eficacia del tratamiento ya que entre menor sea la desviación a la indicación que fue aprobada por la FDA en los estudios clínicos correspondientes mejores serán los resultados obtenidos.

El tratamiento a elegir para el manejo del cáncer de mama depende especialmente del estadio clínico que presente cada paciente, en el gráfico 10 se muestra que el 45% de las mujeres fueron diagnosticadas con ECIIA en el cual no se encuentra tumor en la mama, pero sí en los ganglios linfáticos axilares, o bien el tumor mide 2 cm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, por el contrario tan solo el 14% de las mujeres presento metástasis.

En la metástasis el trastuzumab está aprobado para la terapia de primera línea en combinación con taxanos y, en segunda línea, en combinación con capecitabina o lapatinib. La terapia neoadyuvante se introdujo a principios de la década de 1970 como parte de un tratamiento integrado del cáncer de mama inoperable localmente avanzado. De manera neoadyuvante la combinación de trastuzumab y quimioterapia ha sido evaluada en diversos estudios de fase II, trastuzumab puede proporcionar un beneficio clínico adicional al incrementar la tasa de cirugía conservadora, reducir la tasa de metástasis distantes e incrementar la probabilidad de alcanzar una respuesta patológica completa (Arce C. , 2011).

Tras la eliminación del tumor mediante cirugía sigue habiendo células con la potencialidad de migrar y crear metástasis en otras partes del cuerpo. La terapia adyuvante tiene como finalidad la de destruir las células (microscópicas) que pueden haber quedado en el cuerpo una vez extirpado por vía quirúrgica el tumor conocido y prevenir una posible reaparición del cáncer (Silva, 2011).

El principal esquema quimioterapéutico adyuvante utilizado en este estudio es el que se presenta a continuación:

| Estudio | Tratamiento |
|----------------|------------------------------|
| HERA | Quimioterapia + H secuencial |

Actualmente trastuzumab está indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresen HER2, en combinación y posteriormente en monoterapia (mantenimiento qw x 1 año) en pacientes que hayan recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia, los esquemas quimioterapéuticos precedentes encontrados en las pacientes fueron TH, AC, EC, T, D, FAC, EC+H y DCH.

El cáncer de mama metastásico constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en cáncer, en el presente estudio solo 3 pacientes (14% figura 26) presentaron este estado clínico, la supervivencia media tras el diagnóstico de enfermedad metastásica se sitúa en 24 meses, con ciertas variaciones dependiendo de diferentes factores pronósticos, como la localización de las metástasis, las características biológicas y clínicas y el tratamiento recibido sin embargo, la terapia para el cáncer de mama metastásico continúa siendo paliativa. Son diversos los tratamientos utilizados para retardar la progresión de la enfermedad, disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida de las pacientes. El número creciente de opciones terapéuticas que pueden utilizarse tanto en monoterapia como en combinación puede permitir adaptar el tratamiento a las características de la paciente y de la enfermedad. El objetivo clave es diseñar tratamientos más individualizados que permitan conseguir una mejor eficacia, un mejor perfil de seguridad, una mejor relación coste-eficacia y, especialmente, una mejor calidad de vida de las pacientes.

Trastuzumab fue administrado a una dosis de carga de 4mg/Kg mediante infusión intravenosa durante 90 minutos y a dosis semanales posteriores de 2mg/Kg mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. En general, las pacientes reciben la combinación de quimioterapia con trastuzumab durante 3 meses y, si la enfermedad es estable, se continúa el tratamiento con trastuzumab sólo hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (Lázaro, 2011).

En la tabla 6 se pueden observar las indicaciones terapéuticas, periodicidad y número de ciclos que son indicados para cada esquema quimioterapéutico utilizado para el tratamiento de cáncer de mama.

En la tabla 7 se observa que todos los esquemas quimioterapéuticos son indicados para el tratamiento de cáncer de mama avanzado o metastásico por lo cual el 100% de las indicaciones son acertadas sin embargo, en la tabla 8 se muestra que generalmente los medicamentos antineoplásicos se administran en una dosis menor a la recomendada esto debido a que como son altamente tóxicos se prefiere utilizar la menor dosis que asegure un efecto farmacológico buscando el menor daño a las células normales (figura 28), a diferencia de trastuzumab (H) que al ser un anticuerpo monoclonal más específico que los otros medicamentos, la dosis varía a consideración del médico tratante.

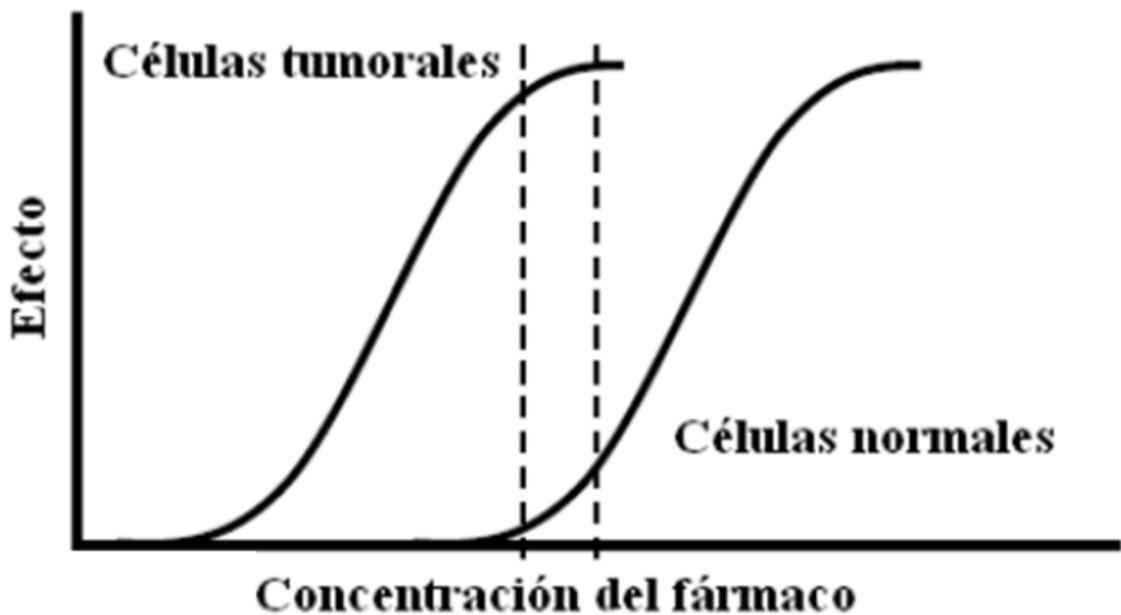


Figura 28. Concentración de fármaco ideal, donde se obtiene un máximo efecto sobre las células tumorales y una menor toxicidad hacia las células normales.

Los factores que pueden alterar las dosis indicadas para cada paciente son:

- Peso
- Tolerancia
- Toxicidad
- Resistencia
- Progresión

En la última década hemos presenciado un notable progreso en la terapia del cáncer de mama con sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) con la disponibilidad de trastuzumab tanto en el contexto de enfermedad avanzada como en el tratamiento adyuvante. Sin embargo, la resistencia primaria y adquirida a trastuzumab sigue siendo todo un reto.

Una estrategia para superar lo anterior a trastuzumab es mediante el bloqueo concurrente de múltiples receptores de la familia HER. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano se activa mediante la formación de homodímeros con otros receptores HER2 o heterodímeros con otros miembros de receptores de la familia HER.

Pertuzumab es un anticuerpo utilizado en este estudio en combinación con trastuzumab en mujeres con cáncer de mama metastásico y en pacientes que terminaron el esquema HERA con duración de un año. Pertuzumab se une al dominio extracelular de HER2 en un epítipo totalmente diferente al que se une a trastuzumab y con un mecanismo de acción complementario a éste que conlleva una actividad antitumoral incrementada al actuar en combinación.

Pertuzumab inhibe la dimerización del receptor HER2, tanto la homodimerización como la heterodimerización con otros receptores de su familia y la traducción de señales mediadas por HER2 (González, 2011).

8. CONCLUSIONES

HER2 positivo es un tipo de neoplasia altamente agresiva presente en el 20% de las mujeres que padecen cáncer de mama, donde trastuzumab demostró ser más seguro y eficaz en base a su riesgo-beneficio presentando una menor incidencia de reacciones adversas medicamentosas e interacciones farmacológicas así como un menor uso de medicamentos concomitantes en comparación a otros esquemas quimioterapéuticos utilizados para el tratamiento de cáncer de mama HER2(+).

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes en pacientes oncológicos fueron astenia, adinamia, alopecia, pérdida de cabello, náuseas y molestias gastrointestinales.

El trastuzumab se administró como tratamiento adyuvante de primera línea en combinación con paclitaxel para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (enfermedad avanzada o metastásica) y posteriormente en monoterapia de mantenimiento.

9. REFERENCIAS

- Albanell J, Codony J, Rovira A, Mellado B, Gascón P.(2003). Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies: scientific update on trastuzumab and 2C4. *Adv Exp Med Biol.* , 253-68.
- Aldecoa, F. Anticuerpos Monoclonales como Terapia Antineoplásica Anales de la Facultad de Medicina, vol. 62, núm. 1, 2001, pp. 31-43, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú
- American Cancer Society (2013) Principios de la quimioterapia. Un análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer. Recuperado el 1 de Agosto de 2014 de <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf.pdf>
- Arce, C. (2011). Trastuzumab en neoadyuvancia. En J. Silva, *Eficacia y seguridad de trastuzumab en cáncer de mama HER2 +: Selección del paciente e importancia de la respuesta* (pág. 48). Barcelona: Publicaciones Permanter.
- Arce, C. (2011). Cáncer de mama. *OncoGuía*, 77-86.
- Baselga, J., & Albanell, J. (2001). Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Ann Oncol. 12 Suppl 1*, 35-41.
- BREASTCANCER.ORG. (2013). Recuperado el 22 de Julio de 2014, de <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/diagnostico/her2>
- Bonal, J. (2003). Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. *FARMACIA HOSPITALARIA*, 275-293.
- Bria E, Cuppone F, Milella M, Verma S, Carlini P, Nisticò C, Vaccaro V, Rossi A, Tonini G, Cognetti F, Terzoli E.(2008). Trastuzumab cardiotoxicity: biological hypotheses and clinical open issues. *Expert Opin Biol Ther.*8(12), 1963-71.
- Camargo y cols. (2004). El cáncer: Aspectos basicos sobre su biología, clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento. *Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.*

- Carreras, M. (2001). NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER. *FORMACIÓN CONTINUADA PARA FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL 1.4*.
- Chakraborty AK, Liang K, DiGiovanna MP.(2008). Co-targeting insulin-like growth factor I receptor and HER2: dramatic effects of HER2 inhibitors on nonoverexpressing breast cancer. *Cancer Res.* 68(5):1538-45
- Cigler, T., & Ryan, P. (2009). Manual de oncología. En B. Chabner, T. Lynch, & D. Longo, *Manual de oncología* (págs. 511-536). México D.F.: Mc Graw Hill.
- Climente, M., & Jiménez, V. (2005). *Manual para la atención farmacéutica*. España: AFAHPE. Hospital Universitario Dr Peset.
- Comité de consenso GIAF-UGR, G.-U. G.-U. (2007). Third Consensus of Granada on Drug Related Problems (DRP) and Negative Outcomes associated with Medication (NOM). *Ars Pharm;* 48 (1), 5-17.
- Dean, C. W., & Esteva, F. (2008). Her2-positive breast cancer: herceptin and beyond. *Eur J Cancer.*44(18), 2806-12.
- Douglas, P. (2005). Screening and Early Detection, Serum and Nipple Aspirates, Routine and Molecular Methods Including Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, and Proteomics. En J. Ross, & G. Hortobagyi, *Molecular oncology of breast cancer* (págs. 60-80). Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.
- Esparís-Ogando, A. Ocaña, R. Rodríguez-Barrueco, L. Ferreira, J. Borges and A. Pandiella, (2008) Synergic antitumoral effect of an IGF-IR inhibitor and trastuzumab on HER2-overexpressing breast cancer cells. *Annals of Oncology* Volume 19, Issue 11 Pp. 1860-1869.
- FIP, F. I. (2006). *POSICIONAMIENTO POLÍTICO DE LA FIP SOBRE EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA FARMACOVIGILANCIA*. PO Box 84200, 2508 AE The Hague, The Netherlands.
- Franco E. y cols. (2010). *Trastuzumab: 10 años de experiencia en cáncer de mama*. Publicaciones Permanyer. Roche .
- Gil, E. (2014). *INSTITUTO ONCOLOGICO HENRRY MOORE*. Recuperado el 12 de MARZO de 2014, de <http://www.hmoore.com.ar/Cancerdemama.php>

- González, C. (2011). Estrategias ante HER2 en un futuro próximo. En J. Silva, *Eficacia y seguridad de trastuzumab en cáncer de mama HER2 +: Selección del paciente e importancia de la respuesta* (pág. 48). Barcelona: Publicaciones Permanyer.
- INEGI. (2011). Recuperado el 22 de Julio de 2014, de ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER DATOS NACIONALES:
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?c=2781&ep=51>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization (2013) Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. PRESS RELEASE N° 223
- Jiménez, V., Albert, A., Almenar, D., Vandenbroucke, J. (2008) La Seguridad del Paciente Oncológico. Estándares Internacionales para el Manejo de Citotóxicos. *REAL ACADEMIA NACIONAL de FARMACIA*
- Khosravi, P., & Pérez, G. (2006). La relevancia clínica de la sobreexpresión de HER-2 en el cáncer de mama. *ANUALES DE MEDICINA INTERNA*, Vol. 23. N.º 3 pp. 103-104.
- Komen, S. (2013). Cáncer de seno (mama). *American Cancer Society*.
- Lázaro, J. (2011). Trastuzumab en el cáncer de mama metastásico. En J. Silva, *Eficacia y seguridad de trastuzumab en cáncer de mama HER2 +: Selección del paciente e importancia de la respuesta* (pág. 48). Barcelona: Publicaciones Permanyer.
- Machado, N. P. (2006). Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA VOL. 10 - 3,*, 186-197.
- Mellstedt, H. (2003). Monoclonal antibodies in human cancer. *Drugs Today (Barc)*. 39 Suppl C, 1-16.
- Morales, P. (2004). *Fatiga crónica en el paciente oncológico*. NURE Investigación. NOM-220-SSA1-2002, I. y. (s.f.).
- OMS. (2003). Comites de Farmacoterapia: Guía práctica . 163.

OMS. (2010). N° 338.

Rodriguez, C. (2008). *Vivir mejor* . Recuperado el 20 de Julio de 2014, de <http://www.vivirmejor.com/astenia-relacionada-con-el-cancer>

Ruiz, G. (2007). Anticuerpos monoclonales terapéuticos. *Informe de Vigilancia Tecnológica*.

Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Jiménez B, Ribelles N, Márquez A, García-Ríos I, Alba Conejo E.(2009). Targeted therapy of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.*, 643-50.

Sikic, B. I. (1999). New approaches in cancer treatment. *Ann Oncol.10 Suppl 6*, 149-53.

Silva, A. (2011). *Eficacia y seguridad de trastuzumab en cáncer de mama HER2 +: Selección del paciente e importancia de la respuesta*. Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA (1999). Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol. 26(4 Suppl 12)*, 60-70.

M.B. Smith, J. Reardon, and E.M. Olson (2012). Pertuzumab for the treatment of patients with previously untreated her2-positive metastatic breast cancer. *Drugs of today 48 (11)*, 713-722

Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. (2004). Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast. 13(3)*., 173-83.

Suzuki, E., & Toi, M. (2007). Improving the efficacy of trastuzumab in breast cancer. *Cancer Sci. 98(6)*, 767-71.

The Scott Hamilton Cares Initiative. (2002). Recuperado el 15 de Julio de 2014, de Caída del cabello y quimioterapia: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/caiacuteda-del-cabello-y-quimioterapia.aspx#.U834meN5NXR>

Tsongalis, G., & Ried, A. (2001). HER2: the new prognostic marker for breast

Taniguchi, H. (2013). Los 5 tipos de cáncer que más afectan a mexicanos. *CNNMéxico*.

Thaer Khoury, Kazunori Kanehira, Dan Wang, Foluso Ademuyiwa, Wilfrido Mojica, Richard Cheney, Carl Morrison, Jeffrey Conroy, Norma Nowak and Song Liu (2010) Breast carcinoma with amplified *HER2*: a gene expression signature specific for trastuzumab resistance and poor prognosis *Modern Pathology* 23, 1364–1378

Vega, D. (2012). *Manual de Medicamentos Oncológicos*. México .

Weiss, M. (2010). *Su guía para el informe de patología del cáncer de seno*. BREATCANCER.

10. ANEXOS

Anexo 1. Algoritmo de naranja

| ALGORITMO DE NARANJO | SI | NO | NO SE SABE | PUNTOS |
|--|----|----|------------|--------|
| 1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción? | 1 | 0 | 0 | |
| 2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso? | 2 | -1 | 0 | |
| 3. ¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico? | 1 | 0 | 0 | |
| 4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco? | 2 | -1 | 0 | |
| 5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma? | -1 | 2 | 0 | |
| 6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo? | -1 | 1 | 0 | |
| 7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas? | 1 | 0 | 0 | |
| 8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla? | 1 | 0 | 0 | |
| 9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior? | 1 | 0 | 0 | |
| 10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva? | 1 | 0 | 0 | |
| | | | | |
| PUNTUACION TOTAL | | | | |
| Puntuación: | | | | |
| Definida: 9 ó más puntos. | | | | |
| Probable: 5-8 puntos | | | | |
| Posible: 1-4 puntos | | | | |
| Dudosa: 0 ó inferior | | | | |

Anexo 2. Formato Oficial para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



| |
|---|
| No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS) |
|---|

| |
|----------|
| NO. RUPA |
|----------|

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUIA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA.

| 1 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS: | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|
| No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen) | No. DE NOTIFICACIÓN (general) | No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio) |

| 2 DATOS DEL PACIENTE: | | | | | | |
|------------------------|---------------------|---------------|-----|-----------|-------|---|
| INICIALES DEL PACIENTE | FECHA DE NACIMIENTO | | | EDAD | | SEXO |
| | AÑO | MES | DÍA | AÑOS | MESES | <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M |
| | | ESTATURA (cm) | | PESO (kg) | | |

| 3 DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA: | |
|---|---|
| FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN | _____ DÍA _____ MES _____ AÑO |
| DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO) | |
| CONSECUENCIAS DEL EVENTO | |
| <input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SECUELA | <input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA |
| <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SECUELA | <input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO |
| <input type="checkbox"/> NO RECUPERADO | <input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO |
| <input type="checkbox"/> NO SE SABE | |

| 4 INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO: | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| NOMBRE GENÉRICO | DENOMINACIÓN DISTINTIVA | LABORATORIO PRODUCTOR | |
| NÚMERO DE LOTE | FECHA DE CADUCIDAD | DOSIS | |
| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN | |
| | INICIO | TÉRMINO | |
| | DÍA MES AÑO | DÍA MES AÑO | |
| ¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| ¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| ¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | |
| ¿CUÁNTO? | _____ | | |
| ¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | |
| ¿CUÁL? | _____ | | |
| ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |
| SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO. ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN? | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO | <input type="checkbox"/> NO SABE |

| 5 FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE: | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|------------------------|--------|-----|---------|-----|------------------------|
| MEDICAMENTO | DOSIS | VÍAS DE ADMINISTRACIÓN | FECHAS | | | | MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN |
| | | | INICIO | | TÉRMINO | | |
| | | | DÍA | MES | AÑO | DÍA | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Anexo 3. Sistema TMN (Tumor, Nudo Linfático, Metástasis) para la estadificación del cáncer de mama

De acuerdo a las características del tumor primario (T) ganglios (N) y metástasis (M) se clasifica de la siguiente manera.

TUMOR PRIMARIO (T)

| | |
|-------|--|
| Tx | ↪ Tumor primario que no se puede evaluar |
| T0 | ↪ Sin pruebas de tumor primario |
| Tis | ↪ Carcinoma <i>in situ</i> , carcinoma ductal <i>in situ</i> , carcinoma lobulillar <i>in situ</i> o enfermedad de Paget del mugrón sin tumor asociado. [Nota: la enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica según el tamaño del tumor.] |
| T1 | ↪ Tumor de 2,0 cm o menos en la dimensión mayor |
| T1mic | ↪ Microinvasión de 0,1 cm o menos en la dimensión mayor |
| T1a | ↪ Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm en la dimensión mayor |
| T1b | ↪ Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1,0 cm en la dimensión mayor |
| T1c | ↪ Tumor de más de 1,0 cm pero no más de 2,0 cm en la dimensión mayor |
| T2 | ↪ Tumor de más de 2,0 cm pero no más de 5,0 cm en la dimensión mayor |
| T3 | ↪ Tumor de más de 5,0 cm en la dimensión mayor |
| T4 | ↪ Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: a) pared torácica o b) piel, sólo como se describe más adelante |
| T4a | ↪ Extensión a la pared torácica, sin incluir el músculo pectoral |
| T4b | ↪ Edema (incluye piel de naranja), ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados en la misma mama |
| T4c | ↪ T4a y T4b conjuntamente |
| T4d | ↪ Carcinoma inflamatorio |

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

| | |
|-----|--|
| Nx | ↪ Ganglios linfáticos regionales que no se puedan evaluar (p. ej., previamente resecados) |
| N0 | ↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales |
| N1 | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos axilares móviles ipsolaterales |
| N2 | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsolaterales, fijos o agrupados, o en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares |
| N2a | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsolaterales, agrupados o fijos, a otras estructuras |
| N2b | ↪ Metástasis sólo en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen y en ausencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares |
| N3 | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares, o en los ganglios de la mamaria interna ipsolateral por imagen y en presencia de metástasis clínicas en los ganglios linfáticos axilares; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares o de la mamaria interna |
| N3a | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares ipsolaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares |
| N3b | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsolaterales con afectación de los ganglios linfáticos axilares |
| N3c | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales |

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA (pN)

| | |
|-----------------------|--|
| pNx | ↪ Ganglios linfáticos regionales que no se puedan evaluar (p. ex., previamente resecaados o no resecaados para estudio patológico) |
| pN0 | ↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, sin examen adicional por células tumorales aisladas (CTA) |
| pN0 _(y-) | ↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica negativa |
| pN0 _(y+) | ↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, inmunohistoquímica positiva, sin un agregado de CTA mayor de 0,2 mm |
| pN0 _(mol-) | ↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares negativos (TI-PCR) |
| pN0 _(mol+) | ↪ Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales por la histología, hallazgos moleculares positivos (TI-PCR) |
| pN1 | ↪ Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o en los ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela, pero no por imagen |
| pN1mi | ↪ Micrometástasis (mayor de 0,2 mm, pero ninguna mayor de 2,0 mm) |
| pN1a | ↪ Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares |
| pN1b | ↪ Metástasis en los ganglios de la cadena mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela pero no por imagen |
| pN1c | ↪ Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en los ganglios de la mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia del ganglio centinela pero no por imagen |
| pN2 | ↪ Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en los ganglios de la cadena mama interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares |
| pN2a | ↪ Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm) |
| pN2b | ↪ Metástasis en los ganglios de la cadena mama interna por imagen en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares |
| pN3 | ↪ Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, en los ganglios linfáticos infraclaviculares o en los ganglios de la mama interna ipsolateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en los ganglios de la mama interna o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales |
| pN3a | ↪ Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (como mínimo un depósito tumoral mayor de 2,0 mm) o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares |
| pN3b | ↪ Metástasis en los ganglios de la cadena mama interna ipsolateral por imagen y en presencia de una o más metástasis en los ganglios linfáticos axilares o en más de 3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas detectadas por el ganglio centinela, pero clínicamente negativas en los ganglios de la mama interna |
| pN3c | ↪ Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales |

Metástasis a distancia (M)

| | |
|----|---|
| Mx | Metástasis a distancia que no se pueden evaluar |
| M0 | Sin metástasis a distancia |
| M1 | Metástasis a distancia |

Estadificación

| | |
|--------------|-----------------------------|
| Estadio 0 | Tis N0 M0 |
| Estadio I | T1 N0 M0 |
| Estadio IIA | T0 N1 M0 |
| | T1 N1 M0 |
| | T2 N0 M0 |
| Estadio IIB | T2 N1 M0 |
| | T3 N0 M0 |
| Estadio IIIA | T0 N2 M0 |
| | T1 N2 M0 |
| | T2 N2 M0 |
| | T3 N1 M0 |
| | T3 N2 M0 |
| Estadio IIIB | T4 N0 M0 |
| | T4 N1 M0 |
| | T4 N2 M0 |
| Estadio IIIC | Cualquier T N3 M0 |
| Estadio IV | Cualquier T, Cualquier N M1 |