



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TEMA: DETECCIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON
EL USO DE LOS MEDICAMENTOS EN PACIENTES
AMBULATORIOS CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

RAZIEL ESTEFANIA THOME RODRIGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: JASSO MARTINEZ CARLOS

VOCAL: BRAVO LEAL DAVID

SECRETARIO: DRA. MIRIAM DEL CARMEN CARRASCO PORTUGAL

1er. SUPLENTE: VARGAS NERI JESSICA LILIANA

2do SUPLENTE: GUERRERO SUÁREZ JOSÉ DANIEL

ASESOR DEL TEMA

DRA. MIRIAM DEL CARMEN CARRASCO PORTUGAL

SUPERVISOR TÉCNICO

DRA. ODALIS RODRÍGUEZ GANEN

SUSTENTANTE

RAZIEL ESTEFANIA THOME RODRIGUEZ

AGRADECIMIENTOS

Principalmente quiero agradecerle a Dios por permitirme este logro. A mis padres que siempre me han dado todo lo mejor y mucho más de lo que un hijo podría merecer, se los agradezco infinitamente no saben el gran orgullo que me da tener padres como ustedes, me han enseñado a nunca rendirme y a confiar en mí

A mis hermanos que adoro y que siempre han estado para cuidarme y darme ánimos en los momentos más difíciles, siempre han confiado en mí. También quiero agradecerle a mi abuelita Rosario o como yo la nombre Matayo, ella me enseñó muchísimas cosas importantes una y se que estaría muy orgullosa ya que le prometí dedicarle este gran logro en mi vida.

A mi novio Kevin Gomez Carmona por compartir su vida y grandes momentos conmigo además por siempre estar a mi lado en etapas complicadas ya que nunca dejó de creer en mi para lograr esta gran meta, gracias por ser uno de mis pilares.

A mis amigos a los cuales les agradezco el que estuvieran a mi lado en cualquier tipo de circunstancia, principalmente a Dafne García Lopez (que desde la preparatoria hemos estado juntas y te agradezco mucho el continuar a mi lado por tantos años) y Josefina Escalante Gonzalez (te conocí en la universidad y ha sido de mis mejores experiencias en esa etapa tan importante de mi vida).

A mis tutoras que sin su apoyo no hubiera sido posible llegar a esto, son grandes profesionales y seres humanos pero sobre todo les agradezco el ayudarme a darme cuenta sobre que ámbito profesional quiero desarrollarme.

“De modo que si te caes no te juzgues. No le des a tu Juez la satisfacción de convertirte en una víctima. No, se firme contigo mismo. Levántate y empieza de nuevo mañana y de nuevo al día siguiente. Puedes hacerlo.”

LOS CUATRO ACUERDOS, Dr. Miguel Ruíz

INDICE GENERAL

Contenido

Índice de tablas.....	6
Índice de ilustraciones	6
Índice de gráficas	7
Abreviaturas	8
1 Resumen	9
2 Introducción	10
3 Marco teórico	11
3.1 Fase pre-clínica.....	12
3.1.1 Estudios toxicológicos.....	13
3.2 Estudios clínicos o de fase I, II, III y IV.....	15
3.3 Aspectos legales del ensayo clínico.....	20
3.4 Desarrollo y Regulación de fármacos.....	21
3.5 Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos	21
3.6 La autoridad sanitaria en México (COFEPRIS)	22
3.6.1 Atribuciones, funciones y características de la COFEPRIS.....	23
3.7 La política farmacéutica que ha seguido México en los últimos cinco años:	23
3.8 Programa de Cooperación en Inspección Farmacéutica (PIC/S Scheme)	24
3.9 Introducción a los problemas relacionados con la medicación.....	28
3.9.1 Consideraciones de las necesidades relacionadas con la medicación y los Problemas Relacionados a los Medicamentos.....	33
3.10 Reacciones adversas.....	37
3.10.1 Clasificación de las reacciones adversas	39
3.10.2 Mecanismos por los cuales se pueden producir las Reacciones Adversas	40
3.11 Métodos de detección de las Reacciones Adversas. Farmacovigilancia	41
3.11.1 Análisis de causalidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, utilizando como herramienta el algoritmo de Naranjo	44

3.11.2 Farmacovigilancia en pacientes oncológicos	47
3.12 Cáncer.....	48
3.13 Generalidades del cáncer de pulmón de células pequeñas	49
3.13.1 Características clínicas del cáncer de pulmón de células pequeñas	49
3.14 Generalidades del cáncer de pulmón de células no pequeñas.	50
3.14.1 Características anatómicas	50
3.14.2 Características patológicas	51
3.15 Factores de riesgo para cáncer de pulmón (células pequeñas y no pequeñas)	52
3.16 Características clínicas (cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas)	53
3.17 Características moleculares (cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas)	54
3.18 Diagnóstico (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas)	54
3.19 Adenocarcinoma	55
3.20 Modalidades terapéuticas contra el cáncer.....	56
3.20.1 Quimioterapia citotóxica combinada (primera línea)	56
3.20.2 Inhibidores de la tirosina cinasa del Receptor del factor de crecimiento epidérmico [Epidermal Growth Factor Receptor] (primera línea)	58
3.20.3 Datos probatorios (inhibidores de la tirosina cinasa del Receptor del factor de crecimiento epidérmico [Epidermal Growth Factor Receptor]:	58
4 Justificación	59
5 Objetivos	59
6 Material.....	60
7 Metodología	60
7.1 Método del seguimiento a los pacientes ambulatorios	61
8 Resultados	63
8.1 Incidencia de Reacciones Adversas a los Medicamentos por Tratamiento	72
9 Discusión.....	73

10 Conclusión	75
11 Referencias.....	77

Índice de tablas

Tabla 1 Pruebas de seguridad en medicamentos	13
Tabla 2 Fases de los ensayos clínicos de investigación	15
Tabla 3 Procedimientos previos al inicio de un ensayo clínico.....	16
Tabla 4 Ejemplos de tipos de ensayos dependientes del tipo de respuesta esperada.	18
Tabla 5 Tipos de ensayo según su técnica.	19
Tabla 6 Algunas normas aplicadas en el área farmacéutica	26
Tabla 7 Nueva norma sobre Farmacovigilancia aprobada en 2017	27
Tabla 8 Categorías de Problemas Relacionados con la Medicación	34
Tabla 9 Reacciones adversas producidas por fármacos con graves consecuencias para las poblaciones expuestas	38
Tabla 10 Evaluación causal realizada con el algoritmo de naranjo.....	46
Tabla 11 Variables utilizadas con su equivalencia de acuerdo al grado presentado de la Reacción Adversa	64
Tabla 12 RAMs comunes de acuerdo a la literatura para cada terapia y las presentadas como graves en las terapias en estudio.	65
Tabla 13 Mecanismos de acción.....	66
Tabla 14 Número de pacientes y rango de edades para cada tratamiento en estudio .	67
Tabla 15 Número de pacientes por tratamiento y la incidencia de RAMs	72

Índice de ilustraciones

Ilustración 1 Formato de reporte a COFEPRIS para sospecha de reacciones adversas a medicamentos	43
Ilustración 2 Anatomía del sistema respiratorio	51
Ilustración 3 Primera versión del formato para RAMs.....	62
Ilustración 4 Algunos datos incluidos en la herramienta electrónica.....	63
Ilustración 5 Registro para medicamentos extras a la terapia	63
Ilustración 6 Registro de Reacciones Adversas y el grado presentado.....	63

Ilustración 7 Incidencia de RAMs por Tratamiento	72
--	----

Índice de gráficas

Gráfica 1 Reacciones Adversas por Docetaxel.....	68
Gráfica 2 Reacciones Adversas por Pemetrexed+Carboplatino.....	68
Gráfica 3 Reacciones Adversas por Doxorubicina	69
Gráfica 4 Reacciones Adversas por Paclitaxel+Carboplatino	69
Gráfica 5 Reacciones Adversas por Gemcitabina+Cisplatino.....	70
Gráfica 6 Reacciones Adversas por Nivolumab.....	70
Gráfica 7 Reacciones Adversas por Gefitinib.....	71

Abreviaturas

RNM	Resultados Negativos a la Medicación
EM	Errores de Medicación
RAM	Reacciones Asociadas a los Medicamentos
IM	Interacciones Medicamentosas
PDC	Plan de Desarrollo Clínico
PEI	Producto en Fase de Investigación
GMP	Good Manufacturing Practice (Buenas prácticas de fabricación)
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FDA	Food and Drug Administration (Agencia Regulatoria para la Administración de Alimentos y Medicamentos en E.U.A.)
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
PRM	Problemas Relacionados con la Medicación
AINE	Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos
PX	Paciente
CPCNP	Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
CPCP	Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas
SSP	Supervivencia sin Progresión
SG	Supervivencia General
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Red Nacional Integral de Cáncer)
QX	Quimioterapia
IX	Inmunoterapia
TD	Terapia Dirigida
TS	Timina Sintasa
DHFR	Dihidrofolato Reductasa
CRI	Cociente de riesgos instantáneos

1 Resumen

Con el presente trabajo se realiza una identificación y análisis de las Reacciones Adversas a los Medicamentos y los Errores de Medicación en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón tratados de manera ambulatoria con diferentes esquemas de tratamiento como son: Quimioterapia (Qx), Inmunoterapia (Ix) y Terapia dirigida (TD), todo lo anterior con la finalidad de destacar las reacciones adversas más comunes en estos tres tratamientos de una manera más eficiente y en un formato más amigable para poder facilitar la captura y su posterior análisis, así mismo optimizar los diferentes procesos involucrados en el estudio

El primer paso fue llevar a cabo la revisión bibliográfica de los tratamientos para el cáncer de pulmón y con esto llevar a cabo un análisis in situ de los mismos y la posterior elaboración de la herramienta electrónica para la captura de las variables en estudio.

Posteriormente se llevó a cabo la asistencia a consulta externa de oncología para entrevistar a los pacientes, en este punto se realizó una revisión del expediente y órdenes médicas (prescripción) y con esto se le otorgaron las indicaciones de tratamiento verificando los esquemas de tratamiento de acuerdo a guías internacionales como NCCN y manteniendo una comunicación efectiva con otros profesionales de la salud implicados en el proceso.

Posteriormente con los datos recolectados se llevó a cabo un análisis para evaluar la causalidad de las RAMs presentadas en los pacientes ambulatorios sometidos a los diferentes esquemas de tratamiento compuestos por Qx (Docetaxel, Premetrexed+Carboplatino, Doxorubicina, Paclitaxel+Carboplatino, Gemitabina+Cisplatino), Ix (Nivolumab) y TD (Gefitinib).

En el periodo de dos meses de estudio no se detectaron EM en el proceso, esto pudo deberse a la comunicación integral entre todo el equipo de salud implicado en el sistema de atención al paciente.

De modo que podemos afirmar que al llevar a cabo un buen flujo del manejo y uso de los medicamentos, hasta llegar a la administración se minimizan los EM,

dado que existen diversos filtros que contribuyen a que no se produzcan o a que se detecten oportunamente.

Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM): En el grupo de pacientes que recibieron Inmunoterapia la incidencia de RAMs fue de 71%, el grupo de Quimioterapia tuvo una incidencia de RAMs de 85% y el grupo que recibió terapia dirigida (TD) presentó la mayor incidencia de RAMs (89%), esto difiere a lo esperado ya que la TD supone ser un tratamiento mejor tolerado por los pacientes y por ende con menor incidencia de RAMs y la quimioterapia es considerada la terapia mas agresiva de estas tres que se comparan.

Se debe tener en cuenta que hasta este momento la población estudiada es poca por lo que al aumentar la N pudieran cambiar estos resultados, además existen muchos factores que ocasionan la diferencia en los resultados obtenidos en el análisis, tales como: el tiempo de estudio, tipo de población, lugar en el que se lleva a cabo el estudio y la comunicación efectiva entre el paciente y los profesionales de la salud involucrados en todo el proceso de atención al paciente.

2 Introducción

En el afán de mejorar la calidad de atención a los pacientes en las instituciones de salud se realizan actividades de farmacovigilancia enfocadas en la detección, reporte y análisis de las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs), mismas que se pueden presentar durante el uso apropiado de los medicamentos y la posibilidad de que estas RAMs se presenten aumenta cuando los pacientes reciben varios tratamientos. La experiencia ha demostrado que en el proceso que se sigue desde la prescripción, la dispensación y la utilización de un medicamento pueden surgir problemas que llevan a la incorrecta utilización de los mismos o a la aparición de efectos no deseados.

Para el caso de los pacientes con cáncer es un tema sumamente delicado ya que son considerados en su mayoría pacientes de alto riesgo y varios de los

tratamientos son tóxicos, por lo que el umbral para el reporte espontáneo de las RAMs es desafortunadamente bajo.

Por lo anterior el reporte de RAMs se considera como una herramienta importante para generar señales de riesgo y sobre todo en una población que no es tan a menudo estudiada como los pacientes ambulatorios, esto traerá como beneficio que se contará con información sobre medicamentos que en su mayoría son nuevos en el mercado.

Los farmacéuticos juegan un papel muy importante para poder llevar a cabo el desarrollo de iniciativas, estrategias o herramientas que ayuden a la prevención, análisis y registro de posibles errores en el uso de medicamentos, se debe tomar en cuenta que para una mejora en la calidad de la atención en los pacientes se requiere la participación de todo el personal de salud implicado en el proceso, para así dar soluciones integrales y poder fomentar la comunicación en beneficio a la mejora del paciente.

3 Marco teórico

Para que un medicamento pueda obtener un registro y salir al mercado debe cumplir con una serie de requerimientos dentro de los cuales están las fases de investigación para comprobar que es seguro, las cuales se describen a continuación.

3.1 Fase pre-clínica

Antes de la administración a seres humanos, un posible fármaco debe ser analizado en busca de toxicidad. Los compuestos también se evalúan en cuanto a su carcinogénesis, genotoxicidad y toxicidad reproductiva. Se utilizan animales en gran medida para estas pruebas. Por lo común se utiliza un roedor (Con mayor frecuencia ratones) y un animal no roedor (a menudo conejos). Se utilizan análisis *in vitro* y *ex vivo* cuando sea posible, para evitar el sacrificio de los animales y para reducir los costos. (Brunton et al, 2012)

También es el momento en que se consolida toda la documentación preclínica, para que junto con el plan de desarrollo clínico (PDC) sirvan de base para la obtención de la autorización del inicio de la investigación clínica por parte de las autoridades reguladoras. (Herrero et al, 2010)

Esta etapa se diseña para obtener la información necesaria y decidir si se justifican estudios más amplios en humanos, sin exponerlos a riesgos injustificados.

3.1.1 Estudios toxicológicos

TIPO DE PRUEBA	MÉTODO Y OBJETIVOS
Toxicidad aguda	Por lo general dos especies, dos vías. Se determinan la dosis sin efecto y la dosis máxima tolerada. Ciertos casos se determina la dosis aguda.
Toxicidad subaguda o subcrónica	Tres dosis, dos especies. Pueden ser pruebas durante dos semanas a tres meses antes de los estudios clínicos. Cuanto más prolongada sea la duración de la aplicación clínica esperada, más prolongada será la prueba subaguda. Se determinan los efectos bioquímicos y fisiológicos.
Toxicidad crónica	En roedores y por lo menos en una especie no roedora durante ≥ 6 meses. Necesarias si se pretende que el fármaco se utilice en seres humanos por periodos prolongados. Por lo general se llevan a cabo junto con los estudios clínicos. Mismos criterios que pruebas de toxicidad subaguda.
Efectos sobre la función reproductora	Dos especies, por lo regular un roedor y conejos. Se valoran los efectos en la conducta reproductora del animal, reproducción, parto, progenie, malformaciones congénitas y desarrollo posnatal.
Potencial carcinógeno	Dos años, dos especies. Se necesitan cuando se pretende utilizar el fármaco en seres humanos por periodos prolongados. Se determina la patología macroscópica e histológica.
Potencial mutágeno	Se valoran los efectos sobre la estabilidad genética y mutaciones en bacterias (prueba de Ames) o células de mamífero en cultivo; la prueba letal dominante y la plastogenicidad en los ratones.

Tabla 1 Pruebas de seguridad en medicamentos. (Katzung et al, 2012)

Los objetivos de los estudios preclínicos de toxicidad comprenden la identificación de posibles efectos tóxicos humanos, el diseño de pruebas para definir mejor los mecanismos tóxicos y el pronóstico de los efectos tóxicos más importantes que deben vigilarse en los estudios clínicos. Además de los estudios mostrados en el cuadro 5-1, son convenientes varias determinaciones cuantitativas. Estas son la dosis sin efecto: dosis máxima en la cual no se observa ningún efecto tóxico específico; la dosis letal mínima: la dosis más baja que produce la muerte de cualquier animal de experimentación; y si es necesario, la dosis letal media (LD50): la dosis que produce la muerte del 50% de los animales.

Al terminar la Fase de Estudios Pre-clínicos, continúa una Investigación de Tipo Clínica.

3.2 Estudios clínicos o de fase I, II, III y IV

Fase	Descripción del ensayo clínico	Finalidad del ensayo clínico
I	Administración del fármaco a humanos (por lo general voluntarios sanos).	a) Identificar las acciones farmacológicas y reacciones adversas relacionadas con la dosis. b) Proporcionar una primera idea del perfil farmacocinético/dinámico.
II	Administración del fármaco en poblaciones seleccionadas de pacientes.	a) Obtener datos de eficacia y seguridad específicos para una indicación o enfermedad b) Establecer las dosis a emplear en la siguiente fase.
III	Control exhaustivo de la eficiencia y seguridad farmacológica del medicamento antes de su aprobación para ser comercializado.	a) Dar seguimiento detallado de todos los efectos adversos, en especial los de la gravedad, duración, etc.
IV	Estudios clínicos realizados postcomercialización.	a) Identificar nuevas señales de seguridad del fármaco. b) Probar hipótesis.

Tabla 2 Fases de los ensayos clínicos de investigación. (Becerril et al, 2003)

El profesional de la salud debe saber acerca del riesgo que representa un medicamento para desarrollar una reacción adversa y debe ser capaz de detectar aquellos que representan un riesgo elevado. Así como ser consciente de que puede incrementarse el efecto en algunos pacientes. (Becerril et al, 2003)

El ensayo clínico podría considerarse como el estudio experimental de la eficacia y seguridad de los medicamentos, toda evaluación experimental de

una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos (farmacodinamia) o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano (farmacocinética).
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Los ensayos o experimentos preclínicos no garantizan la extrapolación de los datos de animales de laboratorio al ser humano. En cuanto a los efectos farmacológicos (farmacodinamia), la extrapolación suele ser mayor que respecto a los datos farmacocinéticos, en cuyo caso son más frecuentes las diferencias de especie.

La puesta en marcha de un ensayo clínico requiere que el medicamento que se está investigando obtenga de la Autoridad de Salud la calificación de *producto en fase de investigación* (PEI), una vez realizada una serie completa de estudios farmacológicos preclínicos sobre sus efectos tóxicos y su potencial terapéutico.

ETAPA	PROCEDIMIENTO
1º selección de la muestra	Permite la inclusión de sujetos idóneos, verifica su estado basal, orienta su posible estratificación. Es importante para el análisis estadístico.
2º lavado o blanqueo	Periodo de washout, se suspende toda medicación durante dos días o más si es éticamente posible.
3º pre-inclusión: placebo o fármaco activo	Comprueba la sensibilidad de las medidas y el cumplimiento del sujeto, establece medidas basales.
4º inicio de protocolo	Los sujetos se asignan aleatoriamente a cada grupo muestral, se constituye la muestra definitiva.

Tabla 3 Procedimientos previos al inicio de un ensayo clínico. (Velasco et al, 2004)

La primera vez que el medicamento se administra al ser humano es la *fase 1*, con el que se trata de establecer cuales son las condiciones de uso seguro del medicamento (la seguridad), adicionalmente se obtienen los efectos terapéuticos, el metabolismo y se establece el intervalo posológico para el ser humano. Se llevan a cabo en un número reducido de voluntarios sanos, salvo en caso de antineoplásicos.

Estudios de *fase 2* con un número reducido de voluntarios con la enfermedad que se pretende tratar, se pretende determinar el *potencial de eficacia y utilidad terapéutica* del fármaco. Se pueden obtener más datos farmacocinéticos especialmente sobre el metabolismo y la eliminación.

Ensayos de *fase 3* o de utilidad comparada. Se amplía el número de pacientes y se trata de determinar la seguridad y la eficacia del medicamento en comparación con otro medicamento bien conocido o el estándar de oro para el tratamiento que se está probando.

Los ensayos que pueden realizarse con medicamentos ya autorizados se consideran de *fase 4* y pueden tener diversos objetivos: comprobar nuevos usos posibles, verificar la eficacia y los efectos adversos en el inicio de su uso clínico masivo, y ampliar la información farmacocinética y farmacodinámica.

TIPO DE ENSAYO	DESCRIPCIÓN
Abierto	Sesgo pequeño en datos, respuestas objetivas, se conoce que tratamiento y se recogen datos directamente del grupo experimental.
Ciego	Si los datos mensurables son susceptibles de influencias subjetivas, se enmascara la asignación de grupos (control y experimental). Dos tipos; simple ciego en el cual solo el paciente desconoce el grupo asignado o doble ciego en el cual el paciente y experimentador desconocen el grupo.
No controlado	El medicamento no se compara en el ensayo con otro medicamento o tratamiento de referencia.
Controlado	Se compara con los efectos de la falta de tratamiento, con otro tratamiento o con un placebo que sirve de control.

Tabla 4 Ejemplos de tipos de ensayos dependientes del tipo de respuesta esperada. (Velasco et al, 2004)

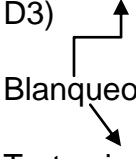
TIPO DE ENSAYO	DESCRIPCIÓN
<p>Paralelo(ensayo2x1)</p> <p>Tratamiento A (Dosis D1, D2, D3)</p>  <p>Blanqueo</p> <p>Tratamiento B (No tratado, tratamiento, Control)</p>	<p>Se comparan dos tratamientos en dos grupos de pacientes; uno con medicamento de prueba y otro el tratamiento control, placebo o sin tratamiento. Cada grupo recibe un único tratamiento. (Ej. Infarto agudo al miocardio, accidente cerebro vascular)</p>
<p>Cruzado (ensayo 2x2)</p> <p>Grupo 1 (Blanqueo--- Tratamiento A--- Blanqueo---- Tratamiento B)</p> <p>Grupo 2 (Blanqueo--- Tratamiento B---- Blanqueo--- Tratamiento A)</p>	<p>Se comparan dos tratamientos, se requieren dos grupos de pacientes y cada uno de ellos recibe en secuencia ambos tipos de tratamiento (A y B). Se intercala un periodo de lavado, esto significa que el paciente no recibe ningún medicamento en dos o mas días de ser posible. (Ej. Enfermedades crónicas estables como antihipertensivos).</p>
<p>Cruzado (4x4)</p> <p>GRUPO</p> <p>TRATAMIENTOS</p> <p>I A-----B-----C-----D</p> <p>II B-----D-----A-----C</p> <p>III C-----A-----D-----B</p> <p>IV D-----C-----B-----A</p> <p>(se utiliza el cuadrado latino equilibrado)</p>	<p>Para enfermedades crónicas y tratamiento continuo. Cuatro tratamientos diferentes en cuatro grupos con diferentes pacientes, uno puede ser el control. Los cuatro tratamientos (A, B, C, D) se aplican secuencialmente de forma que cada tratamiento se aplique antes y después de los otros a fin de verificar su influencia mutua. La asignación es aleatoria.(Ej.Reumatismo,HTA , Parkinson).</p>
<p>Secuenciales</p>	<p>Lleva un tratamiento estadístico que permite suspender el estudio cuando el resultado sea estadísticamente significativo. Se acorta el tiempo de estudio, el coste, se evita que el paciente reciba un tratamiento menos eficaz.</p>

Tabla 5 Tipos de ensayo según su técnica. (Velasco et al, 2004)

3.3 Aspectos legales del ensayo clínico

Los protocolos de ensayos clínicos deben de ser autorizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y con autorización previa del comité de Ética en investigación y el comité de Investigación, de acuerdo a la Ley General de Salud.

En estos protocolos se consideran la validez científica de la propuesta de ensayo, los objetivos que se desean alcanzar y la calificación de los investigadores. Se presta especial atención a la obtención de un consentimiento informado válido de los voluntarios sanos o pacientes que han de participar en el ensayo y que deben quedar cubiertos por un seguro frente a posibles accidentes o acontecimientos adversos. (Velasco et al, 2004)

En México existe una norma llamada NOM-012-SSA1-2016 que *Establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*. (NOM-012, 2016)

La cual contiene los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

En todo proyecto o protocolo, se deberá estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo estimado para su desarrollo.

Para los interesados se realizará el trámite ante la Secretaría utilizando el formato correspondiente y anexo a esto se deberán contener otros elementos entre ellos: título del proyecto, marco teórico, antecedentes, justificación,

hipótesis, objetivo, material, método, referencias bibliográficas, nombres de los investigadores entre otros.

3.4 Desarrollo y Regulación de fármacos

Solo del 10 al 15% de los nuevos compuestos que reciben aprobación para su comercialización representa avances importantes en seguridad y eficacia; los restantes son solo variantes moleculares (fármacos congéneres) de los verdaderos fármacos exitosos. El mercado global para los fármacos en 2007 se calculó en 712 000 millones de dólares y la recuperación de la inversión en la empresa farmacéutica es una de las más altas de todas las industrias. Esto se garantiza al establecer un precio muy alto de un fármaco importante nuevo y reducirlo solo cuando la competencia obliga a hacerlo.

Incluso Europa, donde los precios de los fármacos son más bajos que en Estados Unidos, las utilidades de la industria son equivalentes. (Velasco et al, 2004)

3.5 Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos

Las Buenas Prácticas de Fabricación (BFP) o GMP (good manufacturing practice) son un conjunto de principios y recomendaciones técnicas que se aplican en la fabricación de medicamentos y dispositivos médicos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia. Surgieron en respuesta a hechos graves relacionados con la falta de calidad, pureza y eficacia de alimentos y medicamentos.

Los antecedentes se remontan a 1906 cuando se creó el organismo Federal Food and Drugs Act, posteriormente en 1938 se promulgó el Acta sobre alimentos, drogas y cosméticos en donde se introdujo el término de inocuidad. Finalmente en 1962 se identificaron los efectos secundarios a los medicamentos por lo que se crea la “enmienda Kefauver-Harris y la primera guía de GMP.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que todos los países formulen y apliquen una política farmacéutica nacional e integral, basada en la armonización y vigilancia internacional.

México ha desarrollado una política farmacéutica encaminada a cumplir con las recomendaciones internacionales, a través de las buenas prácticas de manufactura en la industria y en su respectiva verificación.

Asimismo, es necesario ampliar la cobertura de verificación en los laboratorios que fabrican medicamentos para garantizar las buenas prácticas, además de dar seguimiento a su proceso de farmacovigilancia. De esta manera se promueve la notificación de reacciones adversas a medicamentos para incrementar la sensibilidad de la supervisión. (Flores, 2016)

3.6 La autoridad sanitaria en México (COFEPRIS)

El 5 de julio de 2001, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el “Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)” que estableció la organización y funcionamiento de un órgano administrativo desconcentrado de la Secretaría de Salud, con autonomía técnica, administrativa y operativa, responsable del ejercicio de las atribuciones en materia de regulación, control y fomento sanitario en los términos de la Ley General de Salud y demás disposiciones aplicables. Este nuevo órgano se integró por las Direcciones Generales de Medicamentos y Tecnologías para la Salud, Control Sanitario de Productos y Servicios, Salud Ambiental, el Laboratorio Nacional de Salud Pública y la Dirección de Control Sanitario de la Publicidad, unidades que se encontraban adscritas a la extinta Subsecretaría de Regulación y Fomento Sanitario.

Al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el Presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud; siendo la Secretaría de Salud quien supervisa a la COFEPRIS. (Sánchez, 2017)

3.6.1 Atribuciones, funciones y características de la COFEPRIS

Conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios en lo relativo al Art. 17 bis:

- El control y vigilancia de los establecimientos de salud.
- La prevención y el control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre.
- La salud ocupacional y el saneamiento básico.
- El control sanitario de productos, servicios y de su importación y exportación y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, y de los establecimientos dedicados al proceso de los productos.
- El control sanitario de la publicidad de las actividades, productos y servicios.
- El control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y sus componentes, células de seres humanos.
- La sanidad internacional.
- El control sanitario de las donaciones y trasplantes de órganos, tejidos células de seres humanos. (Sánchez, 2017)

3.7 La política farmacéutica que ha seguido México en los últimos cinco años:

Julio de 2012

Reconocimiento como autoridad reguladora nacional nivel IV: Definida como autoridad reguladora nacional competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos.

Agosto de 2014

La OMS reconoce a COFEPRIS como autoridad reguladora nacional de referencia regional de medicamentos y vacunas.

Diciembre 2014

México aplica ante el secretariado del Programa de Cooperación en Inspección Farmacéutica – PIC Scheme su solicitud de ingreso.

3.8 Programa de Cooperación en Inspección Farmacéutica (PIC/S Scheme)

El esquema PIC/S es un mecanismo de cooperación internacional que agrupa a las 48 agencias sanitarias más importantes del mundo, las cuales se intercambian –sólo entre ellas– los certificados de buenas prácticas de fabricación de medicamentos y principios activos; esto reduce los tiempos de autorización y los costos de los fármacos. Actualmente el PIC/S se compone por 48 autoridades participantes, la mayoría procedentes de Europa pero también de África (p. ej. Sudáfrica), América (p. ej. Argentina, Canadá, Estados Unidos), Asia (p. ej. Malasia, Singapur, Indonesia) y Australia.

El objetivo primordial para México es ingresar a este selecto grupo para facilitar el intercambio de certificados de buenas prácticas y, en consecuencia, mitigar

los tiempos de las autorizaciones y costos de los medicamentos, con el fin de beneficiar a la población en términos de salud y economía.

Para lograr que COFEPRIS se integre a este gremio, es necesario modificar las normas oficiales mexicanas de buenas prácticas de fabricación para fármacos y medicamentos.

En este sentido, la Secretaría de Salud publicó las Normas Oficiales Mexicanas NOM-164-SSA1-2015 de buenas prácticas de fabricación de fármacos y la NOM-059-SSA1-2015 de buenas prácticas de fabricación de medicamentos publicadas el 9 de septiembre del 2015. Dentro de las principales modificaciones a ambas normas se logró la actualización del Sistema de Gestión de Calidad Farmacéutico, Revisión Anual de Producto, Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución, Liberación paramétrica, Gestión de riesgos, entre otros.

Por lo que puede anticiparse que con la integración de COFEPRIS a PIC/S se fomentará significativamente la participación de México en los mercados internacionales, lo que se verá reflejado en el crecimiento económico de la industria farmacéutica. (Flores, 2016)

CLAVE	NOM-059-SSA1-2015
TEMAS	Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos
Temas	BUENAS PRACTICAS MEDICAMENTOS
Publicacion en el DOF	05/feb/2016
Entrada en vigor	03/agos/2016
Estado actual	VIGENTE
CLAVE	NOM-072-SSA1-2012
TITULO	Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios
Temas	MEDICAMENTOS Y REMEDIOS HERBOLARIOS ETIQUETADO
Publicacion en el DOF	21/nov/2012
Entrada en vigor	01/Abril/2013
Estado actual	VIGENTE
CLAVE	NOM-073-SSA1-2015
TITULO	Estabilidad de fármacos y medicamentos
Temas	MEDICAMENTOS
Publicacion en el DOF	07/jun/2016
Entrada en vigor	04/nov/2016
Estado actual	VIGENTE
CLAVE	NOM-249-SSA1-2010
TITULO	Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación.
Temas	MEDICAMENTOS
Publicacion en el DOF	04/marzo/2011
Entrada en vigor	31/agosto/2011
Estado actual	VIGENTE

Tabla 6 Algunas normas aplicadas en el área farmacéutica (COFEPRIS, 2017)

En México la regulación de la Farmacovigilancia ha empezado tiempo después a comparación de otros países, sin embargo a principios del año 2000 se

empezaron a regular las actividades de farmacovigilancia y actualmente se cuenta con la nueva versión de la NOM-220-SSA1-2016. Su primer versión 2002, actualizada en 2012 y en su última versión 2016.

CLAVE	NOM-220-SSA1-2016
TÍTULO	INSTALACIÓN Y OPERACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA
Tema	MEDICAMENTOS
Publicación en el DOF	19/JUL/2017
Entrada en vigor	15-ENERO-2018
Estado actual	VIGENTE

Tabla 7 Nueva norma sobre Farmacovigilancia aprobada en 2017. (Flores, 2016)

En E.U.A. la regulación se lleva a cabo por un organismo administrativo llamado **FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)** el cual nace en 1906.

El cual vigila el proceso de valoración de los fármacos en Estados Unidos y otorga la aprobación para la comercialización de los nuevos productos farmacológicos. Si no se ha demostrado mediante pruebas controladas de forma adecuada que un fármaco es “seguro y eficaz” no se puede comercializar en el mercado.

Algunas de las normas más importantes dentro de su regulación son:

-*Kefauver-Harris Amendments (Modificaciones 1962)*: La cual contiene los requisitos para pruebas de eficacia y seguridad de nuevos fármacos y para los fármacos aprobados desde 1938; directrices establecidas para comunicar la información sobre reacciones adversas, pruebas clínicas y publicidad de nuevos fármacos.

-*Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (Ley de Prevención y Control Integral del Abuso de Drogas) (1970)*: Contiene controles estrictos descritos para la fabricación, distribución y prescripción de fármacos que crean hábito; esquemas y programas de fármacos establecidos para evitar y tratar la toxicomanía.

-*Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (Ley de enmiendas de la administración de alimentos y medicamentos de 2007)*: Otorgó a la FDA más autoridad respecto a la comercialización de los fármacos, su información para prescribir y la publicidad dirigida de forma directa al consumidor; obligó a estudios realizados después de la aprobación, estableció sistemas de vigilancia activa. (Katzung et al, 2012)

En Europa de igual manera existe una entidad encargada de la regulación que lleva por nombre *EMA (European Medicines Agency) (Agencia Europea de Medicamentos)*.

La EMA protege y promueve la salud humana y animal mediante la evaluación y seguimiento de los medicamentos en la Unión Europea y el espacio económico Europeo (EEE).

Los cometidos de la agencia son:

- Facilitar el desarrollo de medicamentos y el acceso a ellos.
- Evaluar las solicitudes de autorización de comercialización.
- Dar seguimiento de la seguridad de los medicamentos a lo largo de todo su ciclo de vida.
- Proporcionar información a profesionales sanitarios y pacientes.

Cooperar estrechamente con reguladores nacionales en los países de la Unión Europea y con la dirección general de salud de la Comisión en una asociación conocida como la *Red Europea de Regulación de Medicamentos*. (Agencia Europea de Medicamentos, 2017)

3.9 Introducción a los problemas relacionados con la medicación

El segundo Consenso de Granada sobre PRM (Problemas Relacionados a los medicamentos), los define como problemas de salud derivados del uso inadecuado de la farmacoterapia, los cuales pueden conducir a resultados

negativos asociados a la medicación (RNM). Los RNM pueden ser prevenibles y no prevenibles. Entre los prevenibles se encuentran los derivados de EM (errores de medicación) o Interacciones medicamentosas (IM), mientras que serían no prevenibles las RAMs (Reacciones Adversas a Medicamentos). (Universidad de Granada, 2016)

El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define los errores de medicación como: “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización”². (NCCMERP, 2016)

Una RAM se define como cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades adecuados. Este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas, la falta de eficacia y las causadas por errores de medicación. (Centro Autónomo de Farmacovigilancia, 2016)

Al utilizar un medicamento el usuario está expuesto al riesgo de sufrir una RAM, se sabe que todo medicamento tiene la capacidad de causarlas, las cuales pueden variar desde ser muy leves molestias hasta aquellos efectos graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

Un medicamento es sometido a pruebas de validación y de evaluación de su seguridad mediante estudios en animales (estudios preclínicos) y en humanos (estudios clínicos o de fase). Estas pruebas son realizadas durante el periodo de pre-comercialización, la detección de RAMs durante este periodo tiene la desventaja de que la población que participa en los estudios es menor si se compara con aquella que efectivamente usará el medicamento una vez que

ingrese al mercado farmacéutico; por lo tanto las RAMs poco frecuentes o de lento desarrollo suelen aparecer con mayor probabilidad durante el periodo de comercialización.

La farmacovigilancia recolecta, registra y evalúa sistemáticamente información respecto a RAMs precisamente cuando el medicamento es usado (post-comercialización fase IV) por un gran número de población en condiciones naturales. En México el concepto de farmacovigilancia abarca la observación de todos los efectos benéficos y nocivos que produce un medicamento. (Becerril et al , 2003)

Hay varios aspectos de nuestros sistemas e industrias de asistencia sanitaria que han dificultado la aplicación de métodos eficaces destinados a abordar amplios efectos nocivos y consecuencias económicas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación.

Entre estos aspectos se encuentran los siguientes:

- 1) Las causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación son múltiples.
- 2) Existe poca coincidencia entre los diversos profesionales en cuanto a la atribución de causas a la morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación.
- 3) Los pacientes presentan una morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación a causa de fallos del sistema de uso de los medicamentos.

La atención farmacéutica es un ejercicio profesional en el que se asume la responsabilidad respecto a todas las necesidades del paciente en relación con la medicación y acepta este compromiso el cual da un enfoque específico del complejo problema de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la medicación.

Las responsabilidades específicas del profesional farmacéutico se pueden englobar en tres:

- 1) Asegurarse de que el tratamiento farmacológico del paciente tiene una indicación apropiada, es el más efectivo de que se dispone, es el más seguro posible y puede ser tomado tal como se pretende.
- 2) Identificar, resolver y prevenir los posibles problemas relacionados con la medicación que pudieran interferir en el primer grupo de responsabilidades.
- 3) Asegurarse de que se cumplen los objetivos de tratamiento del paciente y de que se obtiene un resultado óptimo.

La primera responsabilidad, es la más eficaz de que se dispone, es el más seguro posible y puede ser tomado tal como se pretende, es una tarea importante. Para llevarla a cabo el profesional debe ser capaz de tener en cuenta numerosas características del paciente que pueden influir en el resultado obtenido. El profesional debe ser consciente de que necesita la cooperación y participación no sólo del paciente sino de otros muchos profesionales de la asistencia sanitaria, el apoyo de los sistemas de información y muchas cosas más.

Pero tal vez lo más importante sea que la asunción de esta responsabilidad requiere del profesional que esté preparado y calificado para la toma de decisiones que pueden tener consecuencias extraordinariamente positivas o negativas. El proceso de toma de decisiones más eficaz que hemos encontrado es el proceso clínico que utilizan ya profesionales de la enfermería y medicina para asumir sus responsabilidades el cual se describe como Estudio del Tratamiento Farmacológico por parte del Farmacéutico y es la fuerza que organiza el proceso de atención al paciente en la atención farmacéutica. Sin embargo, para que este proceso tenga sentido es necesario explicar lo que es un problema relacionado con la medicación.

Un problema relacionado con la medicación (PRM) es cualquier evento indeseable que presenta el paciente, y en el que está involucrado o se sospecha que lo está el tratamiento farmacológico y que interfiere de manera real o en una evolución deseada del paciente.

En este contexto los farmacéuticos que prestan la atención farmacéutica utilizan el término *problema* para hacer referencia a un suceso relacionado con la medicación que puede ser detectado, tratado o prevenido. Un PRM tiene siempre dos componentes principales:

- 1) Un suceso indeseable o riesgo de un suceso, experimentado por el paciente. Este suceso puede adoptar la forma de una alteración médica, síntomas, diagnóstico, enfermedad, deterioro, discapacidad, o síndrome. Puede deberse a trastornos psicológicos, fisiológicos, socioculturales o económicos.
- 2) Debe existir alguna relación (o sospecha de su existencia) entre el suceso indeseable y la medicación. Esta relación puede ser (a) la consecuencia del tratamiento farmacológico, lo cual sugiere una asociación o incluso una relación de causa a efecto, o (b) un suceso que requiere tratamiento farmacológico para su resolución o prevención.

Aunque existen muchos miles de tratamientos farmacológicos diferentes, se han podido identificar siete grandes clases de problemas relacionados con la medicación mismos que se muestran en la tabla 8.

Los criterios tradicionales para clasificar los problemas relacionados con la medicación son la dosis, vía de administración, frecuencia y duración correctas del tratamiento, lo que hace que sea el medicamento y no el paciente el centro sobre el que gravitan los esfuerzos de solución de problemas que realiza el farmacéutico.

Es necesaria una relación terapéutica para que el paciente y el farmacéutico trabajen juntos para establecer y alcanzar los objetivos terapéuticos deseados.

3.9.1 Consideraciones de las necesidades relacionadas con la medicación y los Problemas Relacionados a los Medicamentos

Las necesidades relacionadas con la medicación comprenden toda preocupación, expectativas o falta de conocimiento identificadas por el paciente o por el profesional y relacionadas con una sustancia medicamentosa. Una sustancia medicamentosa puede ser cualquier producto obtenido mediante prescripción o adquirido como medicamento de venta libre.

Es importante identificar de manera efectiva y eficiente estas necesidades. Este es el motivo de que el establecimiento de una relación terapéutica con el paciente constituya la piedra angular de la entrevista de atención farmacéutica. El principal objetivo de la entrevista inicial con el paciente es el de determinar qué es lo que éste conoce del tratamiento farmacológico, qué expectativas tiene al respecto y que preocupaciones puede tener.

Es necesario traducir las necesidades del paciente en relación con los medicamentos a un formato de solución de problemas. Ello permite al farmacéutico abordar las necesidades del paciente utilizando los conocimientos, capacidades y experiencia de que dispone para determinar si existe algún problema relacionado con la medicación y prevenir la aparición de futuros problemas. Durante este paso de traducción, el farmacéutico debe evaluar si el paciente sabe por qué toma la medicación (indicación del medicamento), si las expectativas que tiene concuerdan con la efectividad atribuida al medicamento y si las preocupaciones que el paciente pueda tener con respecto al consumo del fármaco se atienen al perfil de seguridad del medicamento. Toda esta información del paciente será útil al farmacéutico para determinar si el paciente puede cumplir la pauta de tratamiento tal como se ha diseñado.

CATEGORIAS DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACION
1.-El paciente presenta un problema de salud que requiere la instauración de un tratamiento farmacológico o el empleo de un tratamiento adicional.
2.-El paciente está tomando una medicación que es innecesaria, dada su situación actual.
3.-El paciente presenta un problema de salud para el que está tomando un medicamento inadecuado.
4.-El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado baja del medicamento correcto.
5.-El paciente presenta un problema de salud debido a una reacción adversa a un medicamento.
6.-El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado alta del medicamento correcto.
7.-El paciente presenta un problema de salud debido a que no toma el medicamento de manera apropiada.

Tabla 8 Categorías de Problemas Relacionados con la Medicación. (Cipolle et al, 2000)

Cada uno de los siete tipos de problemas relacionados con la medicación puede formularse también como un problema potencial relacionado con la medicación que requiere asistencia, intervención y vigilancia para garantizar su prevención. La prevención debe ser el centro de interés principal en las actividades del profesional.

Un paciente puede presentar dos tipos de PRM y a su vez relacionados con la seguridad. En primer lugar, pueden producirse reacciones adversas al medicamento, utilizando el medicamento de manera correcta. En segundo lugar, se puede presentar cualquier tipo de EM, tratándose en este caso de problemas prevenibles y que deben ser detectados a tiempo.

Estos dos eventos corresponden a conceptos muy diferentes en el ámbito de la farmacoterapia y del ejercicio de la atención farmacéutica. Una reacción adversa es tan solo uno de los siete tipos de problemas relacionados con

medicamentos que pueden impedir que un paciente obtenga el beneficio pleno del tratamiento farmacológico.

Con frecuencia resulta difícil determinar si existe una relación causal entre el principio activo de un medicamento, los conservadores, los excipientes, los vehículos o los metabolitos, y el efecto no deseado que experimenta un paciente.

Es frecuente que la enfermedad subyacente, el trastorno u otros medicamentos tomados por el paciente puedan causar confusión a la hora de determinar una sospecha de reacción adversa. Los criterios utilizados para establecer si un paciente está experimentando una reacción adversa frente a un medicamento concreto son los siguientes:

- La relación temporal entre la exposición del paciente al supuesto agente causal y la aparición de la reacción adversa.
- El que el estado del paciente mejore al suspender la administración del medicamento.
- En algunas situaciones, el que la reacción adversa reaparezca cuando el paciente vuelve a ser expuesto al agente sospechoso.

Utilizando estos criterios, las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma:

- *Altamente probable*: una reacción que sigue una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco. La reacción sigue un patrón de respuesta conocido frente al fármaco sospechoso y ello se confirma con la mejoría observada al suspender o reducir la dosis del medicamento.
- *Probable*: una reacción que sigue una secuencia temporal razonable tras la administración del fármaco y que sigue un patrón de respuesta conocida frente al medicamento sospechoso, pero que podría haber sido producida por el trastorno clínico (enfermedad) del paciente o por otros tratamientos administrados a éste.

- *Remota*: cualquier reacción que no cumpla los criterios anteriores, en especial si el trastorno no ha presentado una relación temporal razonable con el empleo del medicamento.

Una comunicación satisfactoria requiere un vocabulario común entre el paciente y el profesional, los farmacéuticos a veces utilizan un lenguaje o terminología que no son claros o no son comprendidos por el paciente.

Los pacientes sopesan las ventajas e inconvenientes del tratamiento, los riesgos y beneficios, y comparan las molestias que tendrán que soportar por tener que modificar su propia conducta, con la probabilidad de un resultado positivo que consideran beneficioso.

Los farmacéuticos deben asumir el hecho de que las percepciones y las creencias en la asistencia sanitaria que tienen los pacientes son estímulos importantes que influyen finalmente en la decisión de solicitar o no asistencia y seguir o no las recomendaciones.

Hay varias causas frecuentes de cumplimiento inadecuado, entre las que se encuentran las siguientes:

- El producto que el paciente necesita no está disponible.
- El paciente no tiene medios para obtener la medicación necesaria.
- La formulación del medicamento no puede ser deglutida, no es tolerada o no puede administrarse.
- El paciente no comprende instrucciones.
- El paciente prefiere no tomar el medicamento por razones personales.
- El paciente olvida tomar la medicación.

Es preciso tener presente que la forma en que se aborda o describe un PRM puede influir de manera importante en la asistencia de un paciente. El afirmar simplemente que un paciente presenta una “toxicidad” por un tratamiento farmacológico no resulta muy útil.

La forma en la que se aborda un problema relacionado con la medicación determina el contenido del plan de atención farmacéutica.

La atención farmacéutica constituye un proceso racional de toma de decisiones del tratamiento farmacológico trabajando de la mano con el paciente y otros profesionales de la salud. (Cipolle et al, 2000)

3.10 Reacciones adversas

Desde que una sustancia es identificada por su posible valor terapéutico hasta que aparece en el mercado como medicamento, hay un largo recorrido en el cual ha de probarse no solamente que es eficaz, sino que además es segura.

El concepto de seguridad, no obstante, es relativo, pues no se acepta el mismo riesgo en una sustancia que vaya a utilizarse para el tratamiento de enfermedades como el cáncer o el SIDA, con una gran letalidad, que en sustancias que van a emplearse en procesos banales como una cefalea ocasional y pasajera o un proceso gripal. Conocer para qué sirve un determinado medicamento es necesario pero no suficiente, ha de conocerse igualmente en qué situaciones está contraindicado y qué problemas pueden aparecer durante su administración.

Desde un punto de vista estrictamente teórico, y puesto que casi todos los medicamentos producen numerosos efectos, pero sólo uno se considera como objetivo principal del tratamiento, el resto puede considerarse como colaterales; por ejemplo, la somnolencia que aparece en un paciente tratado por ansiedad con benzodiazepinas sería un efecto colateral, mientras que efecto secundario es aquel que se produce como consecuencia de la misma acción primaria del medicamento y resulta no deseado en cualquier situación, por ejemplo, la producción de disbacteriosis en un paciente tratado con un antibiótico.

Desde siempre se ha tenido constancia de que el uso de los Remedios para curar o, más modernamente, de los medicamentos, entraña un riesgo. El propio nombre de fármaco expresa una dualidad: procede del griego *pharmakon* que significa remedio, pero también veneno. (Velasco et al, 2004)

No obstante, la consideración actual del problema que suponen las reacciones adversas tiene su precedente inmediato en la denominada “tragedia de la talidomida”.

A comienzos de los años sesenta, la talidomida se utilizaba como somnífero y para suprimir los vómitos de las mujeres embarazadas. En aquellos mismos años se produjeron numerosos casos de focomelia, una malformación importante, hasta entonces prácticamente desconocida, que se caracteriza por la aparición rudimentaria o incluso la ausencia de extremidades. Miles de niños nacieron en Europa y en Japón con estas anomalías y en la mayor parte de los casos, pudo demostrarse la exposición de las madres a la talidomida durante el embarazo.

AÑO	FÁRMACO	REACCIÓN
1880	CLOROFORMO	Depresión cardíaca
1922	ARSENICALES	Necrosis hepática
1938	ELIXIR DE SULFANILAMIDA	Muerte
1953	FENACETINA	Daño renal y uremia
1954	STALINON	Elevación de la presión intratecal, secuelas neurológicas
1961	TALIDOMIDA	Malformaciones congénitas: Amelia y focomelia
1967	ISOPRENALINA EN AEROSOL A DOSIS ALTAS	Muerte en asmáticos jóvenes
1972	DIETILESTILBESTROL	Adenocarcinoma de vagina en mujeres jóvenes
1974	PRACTOLOL	Síndrome óculo-mucocutáneo
1982	BENOXAPROFENO	Reacciones hepáticas mortales
1983	ZOMEPIRACO	Reacciones anafilactoides mortales
1983	INDOMETACINA (FORMA DE LIBERACION LENTA)	Perforación intestinal

Tabla 9 Reacciones adversas producidas por fármacos con graves consecuencias para las poblaciones expuestas.(Velasco et al, 2004)

En la actualidad, se conoce mejor la dimensión del problema. Así, por ejemplo, se ha calculado que la cuarta parte de las urgencias de un hospital por motivos no quirúrgicos se debe a efectos adversos de los medicamentos; se estimó que en el año 1994 en EE.UU. Se produjeron 2.2 millones de reacciones adversas graves de las que 106 000 resultaron mortales. Una idea de la importancia epidemiológica de las reacciones adversas puede extraerse de los siguientes datos: se considera que entre el 20 y el 40% de las hemorragias digestivas altas, con una incidencia de 20/100 000 habitantes/año y una mortalidad del 10%, son debidas a los medicamentos, del mismo modo que el 80% de las agranulocitosis y entre el 5 y el 20% de las insuficiencias renales agudas.

3.10.1 Clasificación de las reacciones adversas

Una clasificación sencilla y práctica se basa en cuatro categorías: A, B, C y D.

- Tipo A. La denominación proviene de la palabra inglesa *augmented* (*augmentado*). Se trata de aquellas reacciones que se producen como consecuencia de un exceso de una o varias de las acciones farmacológicas de la sustancia en cuestión. Son dependientes de las dosis y puede decirse que desde el punto de vista clínico son previsibles. Ejemplo la hipotensión ortostática producida por las sustancias vasodilatadoras utilizadas como medicación antihipertensiva.
- Tipo B. De *bizarre* (extraño o raro). Son reacciones, efectivamente, raras que aparecen de forma inesperada. Son más graves que las anteriores y no están relacionadas con la dosis, es decir pueden aparecer en dosis bajas o incluso subterapéuticas. Se incluyen las denominadas reacciones de idiosincrasia debidas a características específicas del paciente, en ocasiones condicionadas de forma genética. La anemia hemolítica producida por algunos fármacos antipalúdicos en sujetos con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es un ejemplo de este tipo.
- Tipo C. La letra C en este caso proviene de *chronic* (crónico). Son las reacciones que se producen tras una exposición prolongada al fármaco,

es decir, que aparecen tras la administración continua durante meses, o incluso años del medicamento. Un ejemplo lo constituye la nefropatía por analgésicos.

- Tipo D o reacciones retardadas. La palabra *delayed* significa retraso, es decir, se designaría con esta letra a las reacciones que se producen tiempo después de la exposición a un fármaco. La exposición puede ser ocasional y no continua.

Por ejemplo, la administración de un fármaco en el primer trimestre del embarazo puede provocar el nacimiento de un recién nacido malformado. Además de las malformaciones congénitas (teratogenia), hay que incluir las reacciones de carcinogénesis. Los anticonceptivos orales se han asociado al aumento del riesgo de cáncer de mama.

3.10.2 Mecanismos por los cuales se pueden producir las Reacciones Adversas

Algunos de los mecanismos son los siguientes:

- a) Farmacéuticas: Pueden estar en el origen de las reacciones adversas de tipo A y dependen de la cantidad de medicamento contenido en una presentación o de su velocidad de liberación. Por ejemplo, se ha descrito una mayor toxicidad local directa en la mucosa gástrica de algunos AINE dependiendo del tipo de preparación y, más en concreto, si ésta era o no de liberación sostenida (perforación intestinal de indometacina en forma de liberación lenta).
- b) Idiosincrásicas: Son las que se manifiestan a causa de una reactividad anormal, estas respuestas anormales están producidas por mecanismos alérgicos o pseudoalérgicos, o pueden estar determinadas genéticamente. Los signos y síntomas pueden aparecer de manera inmediata, minutos después o incluso inmediatamente después de la administración (shock anafiláctico, urticaria, asma bronquial) días después (fiebre, eosinofilia, mialgias, leucocitopenia, dermatitis,

hemólisis). Se diferencian cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad aquí descritas.

- c) Carcinogénesis y teratogenia: Se deben a lesiones en el ADN celular.
- d) Toxicidad directa: Algunos fármacos pueden ocasionar lesiones tisulares por toxicidad directa, en función del daño producido, pueden ser irreversibles o no. Es posible establecer la distinción entre toxicidad local y toxicidad sistémica. La toxicidad local tiene que ver con el efecto lesivo en el que se produce el primer contacto, que puede ser la piel o la mucosa gástrica. La toxicidad sistémica requiere la absorción y la distribución de la sustancia por el organismo.
- e) Exposición crónica: La administración prolongada de algunos medicamentos puede ocasionar cambios estructurales en el organismo, de tal modo que al retirar la exposición al producto pueden producirse fenómenos tales como la farmacodependencia.
- f) Interacción fármaco-enfermedad: Este tipo de mecanismo causal de una reacción adversa es especialmente frecuente en los pacientes ancianos. Los enfermos de más edad suelen presentar varias afecciones concomitantes y es habitual que estén polimedicados. Un ejemplo es aumento de la presión arterial en hipertensos tratados con AINEs o Hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tratados con diuréticos o corticoides.

3.11 Métodos de detección de las Reacciones Adversas.

Farmacovigilancia

Desde los años sesenta, en gran parte como consecuencia de la tragedia de la talidomida, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó a todos los gobiernos el establecimiento de sistemas de detección de reacciones adversas, para valorar el riesgo real que entraña el uso de medicamentos por parte de la población. Es así como surge esta actividad encaminada a la identificación,

cuantificación y evaluación de las reacciones adversas que se conoce como farmacovigilancia.

Cuando los medicamentos se encuentran disponibles en el mercado es decir después de la comercialización, se llevan a cabo los métodos de farmacovigilancia. Son procedimientos de vigilancia epidemiológica y estudios específicos que abarcan toda la vida posterior del fármaco, el cual, aunque esté autorizado, siempre se considerará en <<libertad condicional>>, ya que nunca se debe descartar que se produzcan reacciones adversas. (Velasco et al, 2004)

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:

NOMBRES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO			EDAD		SEXO	ESTATURA (CM)	PESO (KG)
	AÑO	MES	DÍA	AÑOS	MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		

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 SEQUELA <input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> NO SE SABE <input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA <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 GENERAL	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR
NÚMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSES
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN INICIO TÉRMINO DÍA MES AÑO DÍA MES AÑO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSES? ¿CUÁNTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOLÓGICA? ¿CÓMO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
¿REAPARECÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SABE
SINO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERMANECIÓ 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	MES	AÑO	

Ilustración 1 Formato de reporte a COFEPRIS para sospecha de reacciones adversas a medicamentos. (Sánchez, 2017)

3.11.1 Análisis de causalidad de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, utilizando como herramienta el algoritmo de Naranjo

Ahora bien el establecimiento de la causalidad resulta por lo general difícil de conseguir, aunque Bradford-Hill, en un trabajo ya clásico, propuso nueve criterios para establecer una inferencia causal. Estos criterios son:

- 1) Fuerza: razón entre las incidencias en expuestos y no expuestos.
- 2) Consistencia: observación repetida de una misma asociación en diferentes estudios.
- 3) Especificidad: una causa que produzca un único efecto.
- 4) Secuencia temporal: la causa ha de preceder siempre al efecto.
- 5) Gradiente biológico: se refiere a la presencia de una curva de dosis-respuesta.
- 6) Posibilidad: existencia de acuerdo con los conocimientos biológicos.
- 7) Coherencia: una interpretación de causa y efecto para una asociación no debe entrar en conflicto con lo que se sabe de la evolución natural y la biología de la enfermedad.
- 8) Evidencia experimental: pocas veces se puede obtener en poblaciones humanas.
- 9) Analogía: por ejemplo, si un fármaco es teratogénico, otro similar quizás también lo sea.

En definitiva, el medicamento que ha generado esa sospecha puede tener respecto a ella un mayor o menor grado de relación causal. Para establecerlo se utilizan algoritmos.

Existen diversos diseños de algoritmos, sistemas de preguntas secuenciales y objetivas que el evaluador va puntuando de acuerdo con unas pautas previamente establecidas, analiza sistemáticamente los factores que se deben

evaluar para establecer una asociación causal entre el o los medicamentos y las RAM's observadas.

La relación causa/efecto entre el acontecimiento o evento y la medicación administrada se puede determinar utilizando el *Algoritmo de Naranjo (1981)*.

El método o Algoritmo de Naranjo es de los más utilizados debido a que resulta ser uno de los más sencillos, propone cuatro grados convencionales para calificar la Reacción Adversa (Definida, Probable, Posible y Dudosa).

En su algoritmo se pregunta por la secuencia temporal, la respuesta conocida, la mejoría al retirar el medicamento, por la reaparición tras la reexposición al medicamento o placebo y la existencia de una explicación causal alternativa. (Gervas, 1987)

En la siguiente página se muestra cómo se llevó a cabo la *EVALUACIÓN CAUSAL REALIZADA CON EL ALGORITMO DE NARANJO*.

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

CAUSALIDAD	PUNTUACIÓN
Definida	> 9
Probable	5-8
Posible	1-4
Dudosa	< 0

Tabla 10 Evaluación causal realizada con el algoritmo de naranjo. (Gervas, 1987)

3.11.2 Farmacovigilancia en pacientes oncológicos

La Farmacovigilancia encaminada a la detección de RAMs asociadas a agentes antineoplásicos en Pacientes (Px) con cáncer requiere de programas y proyectos frecuentemente actualizados, puesto que la oncología es uno de los campos con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Los enfermos con cáncer son considerados en su mayoría pacientes de alto riesgo y varios de los tratamientos son tóxicos, por lo que el umbral para el reporte espontáneo de las RAMs es desafortunadamente bajo.

Por otro lado es relativamente frecuente que el oncólogo tienda a subvalorar la importancia de reportar cualquier RAMs, puesto que el establecimiento de la relación con la enfermedad no es sencillo en este tipo de pacientes y de por sí son complejos en su manejo y el oncólogo generalmente tiende a inclinarse por atribuir la RAM a otra enfermedad subyacente o a progresión tumoral.

En la sociedad varias autoridades entre ellas la FDA, EMA y las autoridades de registro sanitario en México y otros países han acelerado procesos para la aprobación de medicamentos contra el cáncer utilizando sistemas como por ejemplo el de FV intensiva en México.

Las regulaciones de Aprobación acelerada (AA) fueron establecidas por la FDA en 1992. Estas regulaciones son diseñadas para mejorar el acceso a medicamentos para enfermedades mortales, iniciando la comercialización para identificar mejorías en resultados indirectos como en la tasa de respuesta o la supervivencia libre de progresión que pueden contribuir a predecir beneficios clínicos.

En 1996 se da la iniciativa para expandir el uso del proceso de AA para terapias contra el cáncer y así los comercializadores comiencen con la búsqueda de nuevas entidades moleculares en oncología (NMEs).

Estas regulaciones requieren de patrocinadores para conducir los estudios confirmatorios para la verificación de la eficacia. Una característica importante de AA es que el registro de las pruebas puede ser en fase 2 o 3 del diseño. (Richey et al, 2009)

El balance entre riesgo y beneficio cambia ya que por ejemplo, si un nuevo medicamento es examinado en pacientes que han recibido de 3-5 líneas antes de ingresar en el estudio clínico y que por lo tanto presentan un alto nivel de deterioro sumando a todo esto historias clínicas a menudo complicadas, resulta difícil explicar la evolución natural de la enfermedad con el tratamiento examinado.

Por lo anterior el reporte de RA se considera como una herramienta importante para generar señales de riesgo, con el beneficio de que se contará con información en un futuro, lo cual es una base para una nueva tendencia a la que se denomina *Medicina Traslacional* la cual requiere particularmente precauciones en la evaluación de causalidad y la identificación del riesgo durante la experiencia generada directamente con el uso de los medicamentos tras la comercialización. (Athié, 2015)

3.12 Cáncer

El Cáncer es una enfermedad caracterizada por pérdida de los mecanismos de control normales que rigen la supervivencia, proliferación y diferenciación celulares. Las células que han experimentado transformación neoplásica suelen expresar antígenos de superficie celular que pueden ser de tipo fetal normal, pueden mostrar otros signos de inmadurez manifiesta y pueden causar alteraciones cromosómicas cualitativas o cuantitativas, lo que incluye diversas translocaciones y la aparición de secuencias génicas amplificadas.

La incidencia, la distribución geográfica y el comportamiento de tipos específicos de Cáncer están relacionados con múltiples factores, los cuales son género sexual, edad, raza, predisposición genética y exposición a carcinógenos ambientales. De estos factores, la exposición ambiental es tal vez la más importante.

Se han implicado varios virus en la etiología de diversas neoplasias malignas humanas. Por ejemplo, el VIH se relaciona con linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.

3.13 Generalidades del cáncer de pulmón de células pequeñas

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) constituye cerca del 15% de los carcinomas broncogénicos.

En el momento del diagnóstico, casi 30% de los pacientes de CPCP presentarán tumores confinados al hemitórax, el mediastino o los ganglios linfáticos supraclaviculares. A estos pacientes se les designa como portadores de enfermedad en estadio limitado (EL). Se dice que los pacientes con tumores que se han diseminado más allá del área supraclavicular presentan enfermedad en estadio diseminado (ED).

El CPCP responde mejor ante la quimioterapia y la radioterapia que los cánceres de pulmón con otros tipos de células, sin embargo, la cura resulta difícil de lograr debido a que el CPCP cuenta con una mayor tendencia a la diseminación extensa en el momento del diagnóstico.

3.13.1 Características clínicas del cáncer de pulmón de células pequeñas

El síntoma más común en el momento de presentación inicial es una tos que empeora la dificultad respiratoria y disnea. Otros síntomas son los siguientes:

- Dolor torácico.
- Ronquera.
- Malestar generalizado.
- Anorexia.
- Pérdida de peso.
- Hemoptisis.

Exite por otro lado el cáncer de pulmón de células no pequeñas en el cual nos enfocaremos y se describe a continuación.

3.14 Generalidades del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se refiere a cualquier tipo de cáncer de pulmón epitelial con excepción del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Los tipos más comunes de CPCNP son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma, pero hay varios tipos adicionales que se presentan con menos frecuencia; y todos los tipos se presentan con variantes histológicas poco habituales. Aunque el CPCNP se relaciona con el humo del cigarrillo, los adenocarcinomas se pueden presentar en pacientes que nunca han fumado. La clase denominada CPCNP es relativamente insensible a la quimioterapia y la radioterapia en comparación con el CPCP. Los pacientes con enfermedad resecable se pueden curar con cirugía o cirugía seguida de quimioterapia. El control local se puede lograr con radioterapia en una gran cantidad de pacientes con enfermedad no resecable, pero solo un pequeño grupo de pacientes logra curarse. Los pacientes con enfermedad local avanzada irresecable pueden alcanzar una supervivencia prolongada con la radioterapia combinada con quimioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica avanzada pueden lograr una mejora en la supervivencia y paliación de los síntomas con quimioterapia, fármacos dirigidos y otras medidas de apoyo.

3.14.1 Características anatómicas

El CPCNP surge de las células epiteliales pulmonares desde los bronquios principales hasta los alvéolos terminales. El tipo histológico de CPCNP se correlaciona con el sitio de origen, reflejando una variación en el epitelio del tracto respiratorio desde los bronquios hasta los alvéolos. Por lo general, el carcinoma de células escamosas se inicia cerca de un bronquio principal. El adenocarcinoma y el carcinoma bronquioalveolar habitualmente se originan en el tejido periférico del pulmón.

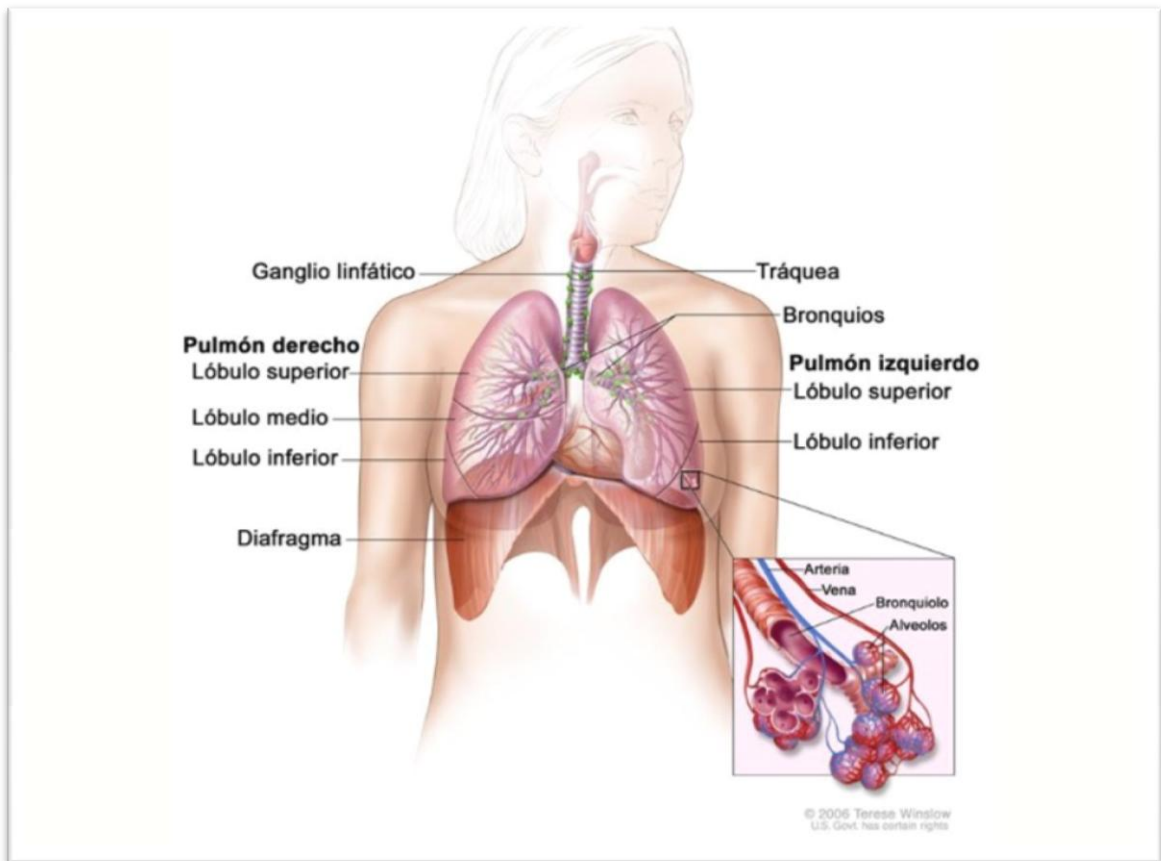


Ilustración 2 Anatomía del sistema respiratorio. (Instituto Nacional del Cáncer, 2016)

3.14.2 Características patológicas

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye un conglomerado heterogéneo de características histológicas. Las más comunes son las siguientes:

- Carcinoma de células epidermoides o escamosas.
- Adenocarcinoma.
- Carcinoma de células grandes.

Estas características histológicas a menudo se clasifican juntas porque los métodos de diagnóstico, la estadificación, el pronóstico y el tratamiento son similares.

3.15 Factores de riesgo para cáncer de pulmón (células pequeñas y no pequeñas)

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de los cánceres. Otros factores de riesgo del cáncer de pulmón son los siguientes:

1. Antecedentes o consumo actual de tabaco: cigarrillos, pipas y cigarros.
2. Exposición pasiva a las sustancias causantes de cáncer del humo ambiental de tabaco.
3. Exposición ocupacional al amianto, arsénico, cromo, berilio, níquel u otras sustancias.
4. Exposición a cualquiera de las siguientes fuentes de radiación:
5. Radioterapia dirigida a la mama o el tórax.
6. Exposición al radón en el hogar o en el lugar de trabajo.
7. Pruebas médicas con imágenes, como las exploraciones por tomografía computarizada (TC).
8. Radiación de una bomba atómica.
9. Residencia en un área con contaminación ambiental.
10. Antecedentes familiares de cáncer de pulmón.
11. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
12. Complementos de betacaroteno en personas que fuman mucho.

El factor de riesgo más importante para la aparición del cáncer de pulmón es fumar. Para los fumadores, el riesgo de cáncer de pulmón es, en promedio, 10 veces más alto de por vida que para los no fumadores (definidos como personas que fumaron <100 cigarrillos durante toda su vida). El riesgo aumenta con la cantidad de cigarrillos, la duración y la edad en que se inició el hábito.

El abandono del hábito de fumar resulta en una disminución de las lesiones precancerosas y una reducción del riesgo de presentar cáncer de pulmón. Los exfumadores siguen teniendo un riesgo elevado de cáncer de pulmón durante años después de dejar de fumar. La exposición al amianto puede ejercer un efecto sinérgico con el hábito de fumar cigarrillos en relación con el riesgo de cáncer de pulmón.

3.16 Características clínicas (cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas)

El cáncer de pulmón se puede presentar con síntomas o de manera fortuita en una prueba con imágenes del tórax. Los síntomas y signos pueden ser el efecto de la ubicación de la invasión local primaria o la compresión de estructuras torácicas adyacentes, metástasis a distancia o fenómenos paraneoplásicos. Los síntomas más comunes al momento de la presentación son tos o dolor torácico que tienden a empeorar. Otros síntomas son los siguientes:

- ✓ Hemoptisis.
- ✓ Malestar.
- ✓ Pérdida de peso.
- ✓ Disnea.
- ✓ Ronquera o carraspera.

Los síntomas pueden surgir por invasión local o compresión de las estructuras torácicas adyacentes como las que comprometen el esófago y causan disfagia, compresiones que comprometen los nervios de la laringe ocasionando ronquera o las que comprometen la vena cava superior y causan edema facial, y distensión de las venas superficiales de la cabeza y el cuello. Puede haber síntomas por metástasis a distancia que incluyen defectos neurológicos y cambios en la personalidad debido a metástasis encefálicas o dolor debido a metástasis óseas. Muy pocas veces, los pacientes pueden exhibir síntomas y signos de enfermedades paraneoplásicas como osteoartropatía con hipocratismo digital o hipercalcemia a partir de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea. Un examen físico puede identificar una linfadenopatía supraclavicular agrandada, derrame pleural o colapso lobar, neumonía no resuelta o signos relacionados con enfermedades tales como enfermedad pulmonar crónica obstructiva o fibrosis pulmonar.

3.17 Características moleculares (cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas)

La identificación de mutaciones en el cáncer de pulmón llevó a formular la terapia molecular dirigida para mejorar la supervivencia de subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica. (Pao y Girard, 2011)

En particular, ahora es posible definir subgrupos de adenocarcinoma por mutaciones específicas en los genes que codifican componentes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), así como las vías de transducción de señales de proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK) secuencia abajo y de fosfatidilinositol 3-cinasa (FI3Q). Estas mutaciones pueden definir los mecanismos de sensibilidad a los fármacos, y la resistencia primaria o adquirida a los inhibidores de la cinasa.

Otras anomalías genéticas de posible importancia para las decisiones con respecto al tratamiento incluyen traslocaciones que involucran la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)- receptor de la tirosina cinasa, que son sensibles a los inhibidores ALK y una amplificación del MET (factor de transición epitelio-mesenquimatoso), que codifica el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos. La amplificación del MET se relacionó con resistencia secundaria a los inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR.

3.18 Diagnóstico (cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas)

Las investigaciones sobre pacientes de los que se sospecha que presentan un CPCNP así como el CPCP se enfocan en la confirmación del diagnóstico y en la determinación del grado de la enfermedad. Las características histológicas, el estadio, y la salud general y comorbilidades del paciente determinan las opciones de tratamiento.

Los procedimientos que se usan para determinar la presencia de cáncer son los siguientes:

1. Antecedentes.
2. Examen físico.
3. Evaluaciones rutinarias de laboratorio.
4. Radiografía de tórax.
5. Exploración con TC del tórax con infusión de material de contraste.
6. Biopsia.

Antes de que el paciente empiece su tratamiento de cáncer, un patólogo experimentado sobre el cáncer de pulmón debe revisar el material patológico. Esto es de suma importancia debido a que el CPCP, que responde bien a la quimioterapia y que por lo general no se trata con cirugía, se puede confundir durante el examen microscópico con un CPCNP. La inmunohistoquímica y el uso del microscopio electrónico son técnicas muy valiosas para el diagnóstico y subclasificación, pero la mayoría de los tumores cancerígenos se pueden clasificar mediante criterios microscópicos sencillos. (Travis et al, 1999)

3.19 Adenocarcinoma

El adenocarcinoma es ahora el subtipo histológico predominante en muchos países y su subclasificación es muy importante. Uno de los problemas mayores con los adenocarcinomas de pulmón es la frecuente heterogeneidad histológica. De hecho, es más común la mezcla de subtipos histológicos de adenocarcinoma que los tumores que consisten puramente en una sola estructura acinar, papilar, bronquioloalveolar y el adenocarcinoma sólido con formación mucinosa.

3.20 Modalidades terapéuticas contra el cáncer

Con los métodos actuales de tratamiento, alrededor de un tercio de los pacientes se curan mediante estrategias de tratamiento local, como cirugía o radioterapia, cuando el tumor está circunscrito al momento del diagnóstico. En los casos restantes, las micrometástasis iniciales son una manifestación característica de estas neoplasias, lo que implica que se necesita un método sistemático con quimioterapia para el tratamiento eficaz del cáncer.

En los pacientes con afección avanzada local, la quimioterapia suele combinarse con radioterapia para permitir la resección quirúrgica y el tratamiento combinado ha dado lugar a mejores resultados clínicos. La quimioterapia del cáncer puede ser curativa en un pequeño subgrupo de personas que presentan enfermedad avanzada.

La quimioterapia **neoadyuvante** designa el empleo de quimioterapia en pacientes que presentan cáncer circunscrito para el cual se dispone de tratamientos locales alternativos, como el quirúrgico, pero para los que no son del todo eficaces.

Una de las aplicaciones más importantes de la quimioterapia del cáncer es, como complemento de las modalidades de tratamiento local como la cirugía o la radioterapia, la denominada quimioterapia **adyuvante**. El objetivo es reducir la frecuencia de recidiva local y sistémica y mejorar la supervivencia global de los pacientes.

3.20.1 Quimioterapia citotóxica combinada (primera línea)

En ensayos controlados y aleatorizados, así como en metanálisis quimioterapéuticos, se evaluaron extensamente el tipo y el número de medicamentos para el tratamiento de pacientes de CPCNP.

En varios ensayos aleatorizados se evaluaron distintos medicamentos combinados con cisplatino o carboplatino en pacientes de CPCNP avanzado no

tratados anteriormente. A partir de los metanálisis de los ensayos, se pueden sacar las siguientes conclusiones:

-Ciertas combinaciones de tres fármacos que añaden las llamadas sustancias dirigidas, podrían dar un resultado superior.

-Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) podrían beneficiar a determinados pacientes con mutaciones EGFR.

-La quimioterapia de mantenimiento después de cuatro ciclos de quimioterapia combinada con platino puede mejorar la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia general (SG).

-Las combinaciones de platino con vinorelbina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, irinotecán, paclitaxel unido a una proteína y pemetrexed producen mejoras similares en la supervivencia. Los tipos y frecuencia de los efectos tóxicos difieren y estos pueden determinar el régimen preferido para un paciente en particular. Los pacientes con adenocarcinoma se pueden beneficiar del pemetrexed.

-El cisplatino y el carboplatino proporcionan mejorías similares en los resultados con diferentes manifestaciones tóxicas. Algunos ensayos y metanálisis de los ensayos, pero no todos, indican que los resultados con cisplatino pueden ser superiores, aunque con un riesgo mayor de ciertos efectos secundarios como náuseas y vómitos.

-Las combinaciones sin platino no ofrecen ventaja alguna sobre la quimioterapia a base de platino y algunos estudios demuestran inferioridad.

-Las combinaciones de tres fármacos de los que generalmente se usan en quimioterapia no dan lugar a una supervivencia superior y son más tóxicas que las combinaciones de dos medicamentos.

3.20.2 Inhibidores de la tirosina cinasa del Receptor del factor de crecimiento epidérmico [Epidermal Growth Factor Receptor] (primera línea)

Determinados pacientes se pueden beneficiar de los inhibidores de la tirosina cinasa (EGFR) de un solo fármaco. En ensayos controlados aleatorizados con pacientes de CPCNP, a los que no se les administró quimioterapia y con mutaciones de EGFR, se observó que los inhibidores de EGFR mejoraron la SSP, pero no la SG y tuvieron perfiles de toxicidad favorables en comparación con la quimioterapia combinada. (Instituto Nacional del Cáncer, 2016)

3.20.3 Datos probatorios (inhibidores de la tirosina cinasa del Receptor del factor de crecimiento epidérmico [Epidermal Growth Factor Receptor]:

Un ensayo aleatorizado multicéntrico en fase III comparó gefitinib con carboplatino más paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes determinados clínicamente en el este asiático que presentaron adenocarcinoma pulmonar avanzado y no habían fumado nunca o fumaban de forma ocasional. (Martini et al, 1992)

En el estudio se alcanzó el objetivo principal que era demostrar la superioridad del gefitinib comparado con la combinación de carboplatino y paclitaxel para la SSP ((CRI de progresión o defunción) = 0.74; IC 95 %, 0.65—0.85; P < 0.001).

La mediana de SSP fue 5.7 meses en el grupo de gefitinib y 5.8 meses en el grupo carboplatino-paclitaxel.

Después de discontinuar la quimioterapia, mientras se continuaba con el gefitinib, las curvas de la SSP se separaron de forma clara y favorecieron al gefitinib.

Las tasas de SSP a 12 meses fueron de 24.9% con el grupo de gefitinib y 6.7 en el grupo carboplatino-paclitaxel.

Más de 90% de los pacientes en el ensayo que presentaban mutaciones tenían ya sea mutaciones del exón 19 o 21 L858R, las cuales han mostrado sensibilidad a los inhibidores EGFR. (Instituto Nacional de Cáncer, 2016)

4 Justificación

La incidencia RAMs y Errores de Medicación (EM) en los pacientes con cáncer en el medio ambulatorio está menos documentada que en pacientes hospitalizados. Existen diversos factores que influyen en que se den estas situaciones, como son: enfermedades concomitantes y polimedicación, contacto esporádico con el médico en relación con las enfermedades crónicas, escasa comunicación por parte de los pacientes.

5 Objetivos

OBJETIVO GENERAL. Identificar y analizar las RAMs y los EM en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de pulmón tratados de manera ambulatoria.

Objetivos específicos:

- ▶ Crear una herramienta para facilitar la captura de las variables requeridas en el estudio.
- ▶ Cuantificar la incidencia de RAMs y EM en el tratamiento oncológico.
- ▶ Analizar las causas o factores que favorecen la incidencia de las RAMs y los EM.
- ▶ Generar y aplicar estrategias que permitan la prevención de Problemas Relacionados con la Medicación (PRM).
- ▶ Evaluar la herramienta utilizada en esta investigación.

6 Material

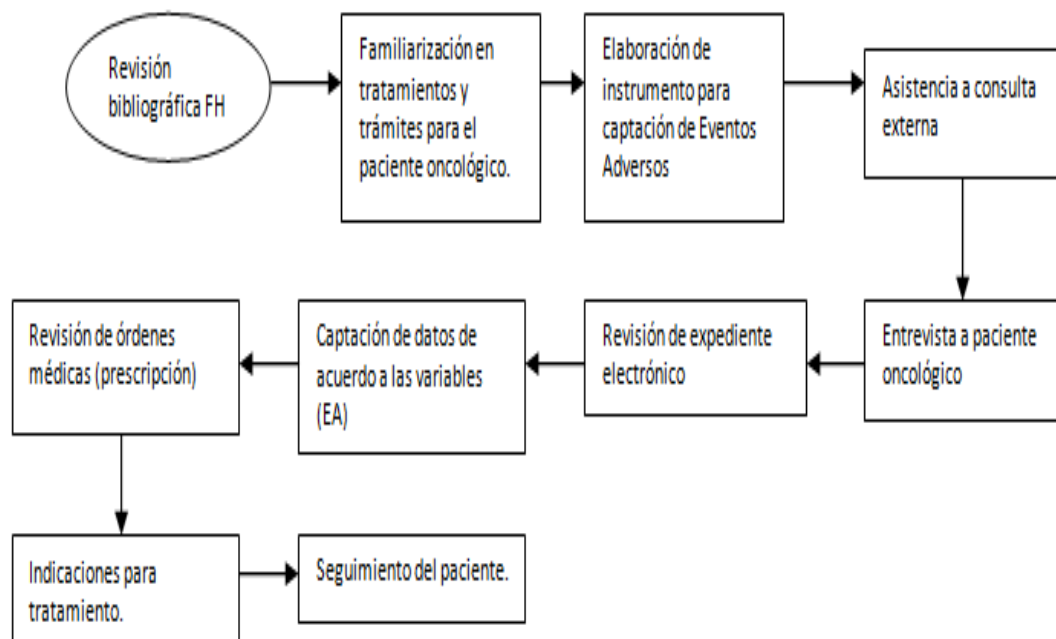
Instrumentos de recolección de datos:

- ▶ Expediente clínico
- ▶ Formato de recolección de PRM
- ▶ Formato eventos adversos asociados a la medicación (seguimiento de datos clínicos)

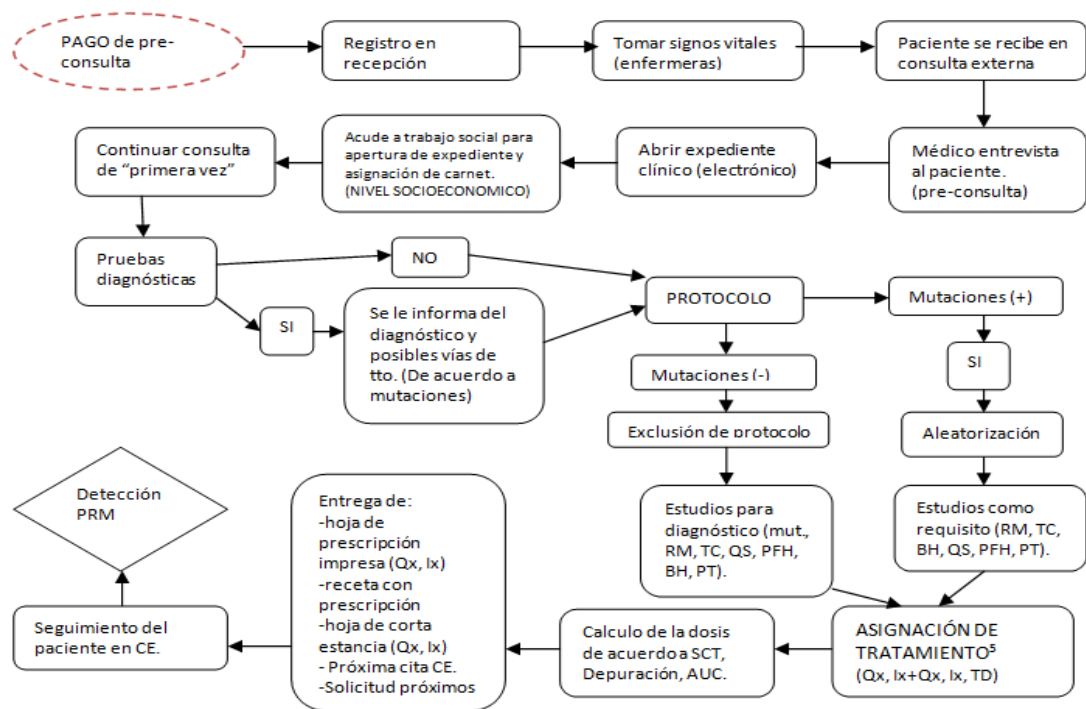
Instrumentos para llevar a cabo el análisis:

- ▶ Orden médica de quimioterapia
- ▶ Expediente clínico (electrónico y físico)
- ▶ Base de datos “Micromedex”
- ▶ NCCN
- ▶ Entrevista con el paciente
- ▶ Algoritmo de Naranjo

7 Metodología



7.1 Método del seguimiento a los pacientes ambulatorios



Significado Abreviaturas: tto.= tratamiento, RM=resonancia magnética, TC= tomografía computarizada, QS=química sanguínea, BH= biometría hemática, PT: perfil tiroideo, PFH= pruebas de funcionamiento hepático, Qx= quimioterapia, lx=inmunoterapia, TD= terapia dirigida, SCT= superficie corporal total CE=consulta externa, AUC= área bajo la curva, PRM= Problemas relacionados con los medicamentos.

El diagrama mostrado fue por elaboración propia y se desarrolló de acuerdo a la entrevista llevada a cabo en la consulta externa.

Las RAM que presentaron los paciente en este estudio fueron analizadas con una herramienta llamada “algoritmo de Naranjo”, con el fin de determinar la causalidad de una RAM y esto se realiza con un cuestionario como se muestra en la tabla 10 “Evaluación causal realizada con el algoritmo de Naranjo”.

A continuación se muestran dos formatos, el previo a la versión final y la versión final en el que se capturó la información de los pacientes necesaria para su posterior análisis.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS (INER)						
SEGUIMIENTO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO EN CONSULTA EXTERNA						
Paciente: 0			Fecha:		Fecha de nacimiento:	
Registro:	Peso:	Talla:	Edad:	Diagnóstico:		
Tipo de Terapia:		Radioterapia	Quimioterapia	Inmunoterapia	Terapia dirigida	
Medicamentos prescritos:				Medicación crónica:		
Soln. Para reconstitución:			Linea de tto:		Ciclo:	
Alergias:						
Suspensión de medicación		Reducción de dosis		Ajuste de dosis:		
Hospitalización/observación		Tiempo:		Indicación de Nvo. Tto.		
EVENTOS ADVERSOS						
Gastrointestinales		Hematológico		Neurológico		
Náuseas		Anemia		Cansancio/fatiga		
Vómito		Leucocitopenia		Dolor de cabeza		
Diarrea		Neutropenia		Encefalitis		
Estreñimiento		Trombocitopenia		Neuropatía periférica		
Colitis		Hemorragia		Hepático		
Anorexia		Neutropenia febril		Incremento Bb		
Perforación intestinal		Renal		Hepatitis		
Elevación enz. Pancreáticas		Insuficiencia renal		Elevación enz. Hepáticas		
Dermatológico		Cistitis(hematuria, disuria)		Musculoesquelético		
Rash		Respiratorio		Artralgias		
Prurito		Tos		Mialgias		
Alopecia		Disnea		Endócrino		
Vitiligo		Dolor en pecho		Hiperkalemia		
Cardiovascular		Neumonitis		Hipocalcemia		
Hipertensión		Enf. Pulmonar intersticial		Hiponatremia		
Trombosis		Neumonía		Hipertrigliceridemia		
Arritmias		Resfriado		Hipotiroidismo		
Infarto al miocardio		Embolismo pulmonar				
OTROS:						

Ilustración 3 Primera versión del formato para RAMs (National Cancer Institute, 2010)

- ❖ Este tipo de formato era completo pero a la vez poco práctico para la captura de los datos ya que se requería uno por cada paciente que acudiera a la consulta externa. Por lo cual se modificó para tener el siguiente formato que fue el que se utilizó.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
REGISTRO	Paciente	fecha de inicio	Fecha de término	edad	peso (Kg)	talla (M)	Diagnostico	M1	Dosis prescrita	Dosis recomendada

Ilustración 4 Algunos datos incluidos en la herramienta electrónica (Elaboración propia a partir del expediente físico y electrónico, (2016).

Medicamentos adicionales anteriores			Medicamentos adicionales recetados						
A1	A2	A3	AR1	AR2	AR3	Náuseas	Vómito	Dism.Apetito	Diarrea

Ilustración 5 Registro para medicamentos extras a la terapia (Elaboración propia, 2016)

Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG
1							
2	Náuseas	Vómito	Dism. Apetito	Diarrea	Estreñimiento	Fatiga	Tos
3	0	0					0
4	1	1					1
5	1	1					1
6	2	1					2
7							0
8							1
9							1
10							1
11							1
12	1	1					1
13	1	1					1
14	1	1				0	0
15	0	1					0
16							2
17	1						1
18		2					2

Ilustración 6 Registro de Reacciones Adversas y el grado presentado (Elaboración propia a partir de entrevista al paciente en consulta externa, 2016)

8 Resultados

Para este estudio los resultados obtenidos se sometieron a un análisis para evaluar la causalidad de las reacciones adversas presentadas en los pacientes ambulatorios sometidos a diferentes esquemas de tratamiento como quimioterapia, inmunoterapia y terapia dirigida.

Variables	Variables	Variables	Variables	Variables
Vómito	Náuseas	Diarrea	Anemia	Leucocitopenia
0 (ningún episodio)	0 (sin alteración)	0 (sin alteración)	0 (+ 13mg/dl)	0 (+ ó =3000 mm ³)
1 (1-2 episodios)	1 (pérdida de apetito)	1(4 deposic.)	1 (10-13 mg/dl)	1 (3000/mm ³)
2 (3-5 episodios)	2 (disminución en ingesta)	2(5-6 deposic.)	2 (8- 9.9 mg/dl)	2 (3000-2000 mm ³)
3 (más de 6)	3 (ingesta insuficiente, req. sonda)	3(7-10 deposic.)	3 (6- 7.9 mg/dl)	3 (2000-1000 mm ³)
4 (pone en riesgo)	4 y 5 (no asignados)	4(+10 deposic.)	4 (- 6 mg/dl)	4 (-1000 mm ³)

Variables	Variables	Variables	Variables	Variables
Neutropenia	Trombocitopenia	AST/ALT	T.bili	Disnea
0(+ 2000)	0 (+ 150(M)mm ³)	0(sin alteración)	0(sin alteración)	0(esfuerzo máximo)
1 (1900-1500PMN)	1 (75-150(M)mm ³)	1(x>ULN-3xULN)	1(x>ULN-1.5xULN)	1(caminar rapido/pendiente)
2 (1400-1000PMN)	2 (50-75(M)mm ³)	2(x>3 a x≤5xULN)	2(1.5<x≤3xULN)	2(detención ocasional)
3 (900-500PMN)	3 (25-50(M)mm ³)	3-4(x>5xULN*)	3-4(x>3xULN)	3(descanso repetido)
4 (menor a 500PMN)	4 (-25(M)mm ³)			4(impide salir)

Tabla 11 Variables utilizadas con su equivalencia de acuerdo al grado presentado de la Reacción Adversa (National Cancer Institute, 2010)

*ULN: Upper limit of Normal (limite superior normal), el cual esta establecido como ALT (TGP): 15-41UI/L, AST (TGO): 17-63 UI/L. Los valores fueron asignados de acuerdo al laboratorio de estudios clínicos del INER.

REACCIONES ADVERSAS	GRAVES (grado 3)	TERAPIA
Náuseas	X	
Vómito	G	Terapia Dirigida
Disminución del apetito	X	
Diarrea	X	
Estreñimiento	X	
Fatiga	G	Quimioterapia
Tos	X	
Disnea	X	
Astenia	X	
Dolor general	X	
Lipasa(0-160UI/L)	X	
Amilasa(23-85UI/L)	X	
TGO(14-64UI/L)	G	Terapia Dirigida
TGP(15-41UI/L)	G	Terapia Dirigida
Bb total (0.2-1mg/dL)	X	
Fosfatasa alcalina(50-136U/L)	X	
Albumina(3.4-5U/L)	X	
Anemia	X	
Leucocitopenia	X	
Neutropenia	X	
Trombocitopenia	G	Inmunoterapia
Rash	X	
Prurito	X	
Alopecia	X	
Vitiligo	X	
Hemorragia	X	
Neutropenia febril	X	
Creatinina(0.71.2mg/dL)	X	

Tabla 12 RAMs comunes de acuerdo a la literatura para cada terapia y las presentadas como graves en las terapias en estudio. (Diedra et al, 2013; Brahmer et al, 2015; Dhillon, 2015)

Para el análisis de las reacciones adversas de cada tratamiento se realizó una gráfica en la cual se muestra la cantidad de pacientes tratados y la RAM presentada, hay que destacar que no en todos los casos se presentaron RAMs y se menciona la proporción de pacientes que presentan y los que no.

A continuación se muestra un resumen del mecanismo de acción para cada una de las terapias incluidas en el estudio:

Fármaco	Mecanismo de Acción
Nivolumab	Anticuerpo monoclonal anti-PD1 (receptor de muerte programada)
Gefitinib	Inhibidor selectivo de tirosina cinasa (EGFR TKI)
Carboplatino y Cisplatino	Forman enlaces cruzados intracatenarios e intercatenarios en el DNA; se une a proteínas nucleares y citoplásmicas.
Pemetrexed	Inhibe a la Timina Sintasa, la Dihidrofolato reductasa y la síntesis de nucleótido de purina
Gemcitabina	Inhibe síntesis y reparación de DNA
Docetaxel y Paclitaxel	Inhiben la mitosis
Doxorrubicina	Inhibe a la topoisomerasa II; se intercala en el DNA

Tabla 13 Mecanismos de acción. (Katzung et al, 2012; Brahmer et al, 2015; Dhillon, 2015)

Con los resultados obtenidos se hizo un cálculo del porcentaje de RAMs con respecto al tratamiento utilizado en los pacientes.

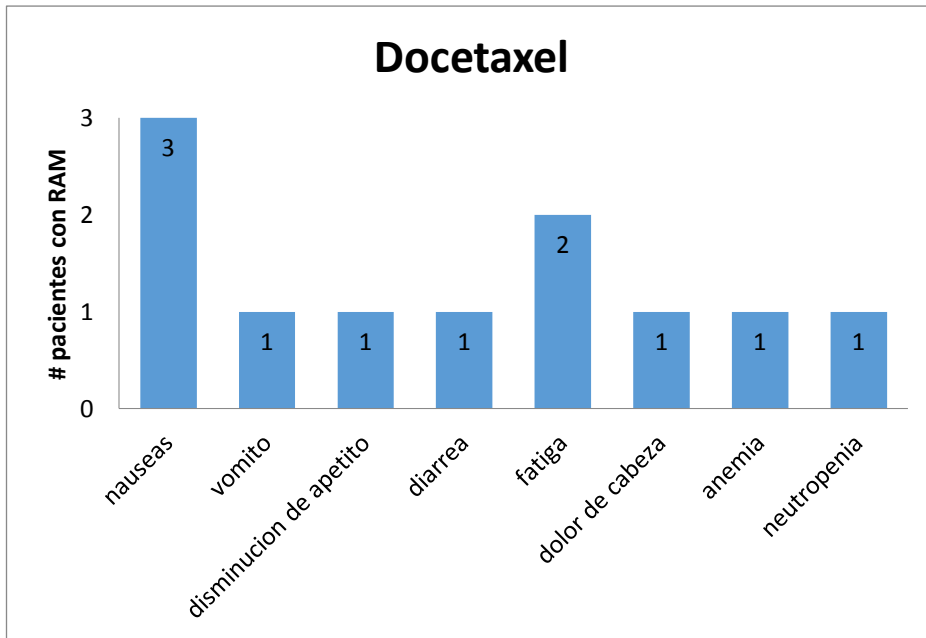
Se integraron al análisis un total de 71 pacientes en el periodo de 2 meses, de los cuales el 28% recibió Quimioterapia (Qx), el 34% Inmunoterapia (Ix) y el 38% Terapia dirigida (TD).

Variables	Quimioterapia	Inmunoterapia	Terapia dirigida
Mujeres	9	9	19
Hombres	11	15	8
Rango de edad	41-84 años	38-88 años	50-83 años

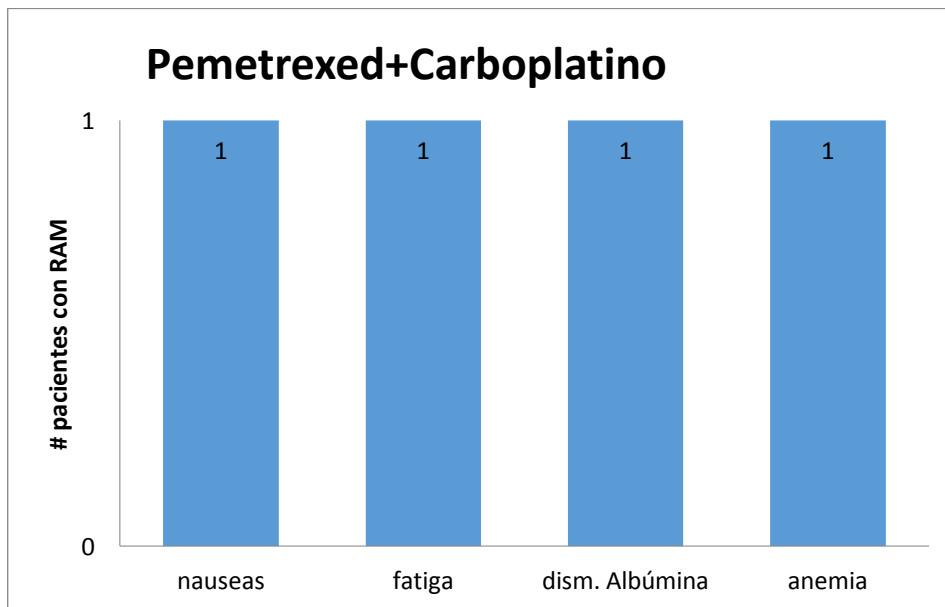
Tabla 14 Número de pacientes y rango de edades para cada tratamiento en estudio (Elaboración propia, datos extraídos de la herramienta electrónica elaborada, 2016).

El 48% de los pacientes fueron hombres y el 52% mujeres, en el grupo que recibió la inmunoterapia se encuentran los extremos de edades, es decir, el menor y el mayor de los pacientes.

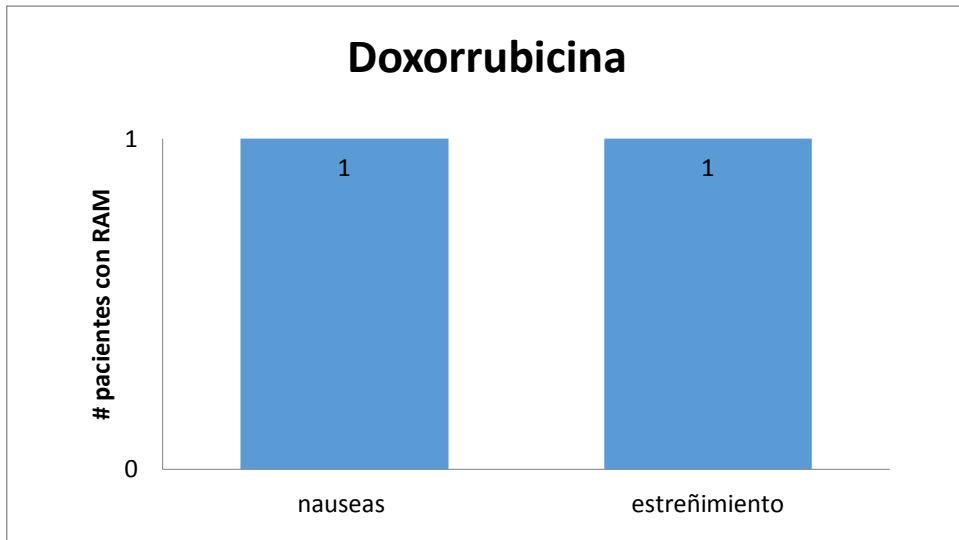
Durante el periodo de estudio no se detectaron EM (Errores de medicación). Se identificaron un total de 147 RAMs, es decir hubo una media de 2 RAMs por paciente. Se pudo observar que en cada una de las terapias en estudio el mayor número de RAMs detectadas por paciente fue de 7 y en el caso de el menor número de RAMs presentada fue de cero en todos las terapias por igual, cabe destacar que en la Qx se ingresaron pacientes con diferentes esquemas de tratamiento, dentro de los cuales uno que incluye Paclitaxel+Carboplatino el cual no ocasionó RAMs en algunos de los pacientes tratados.



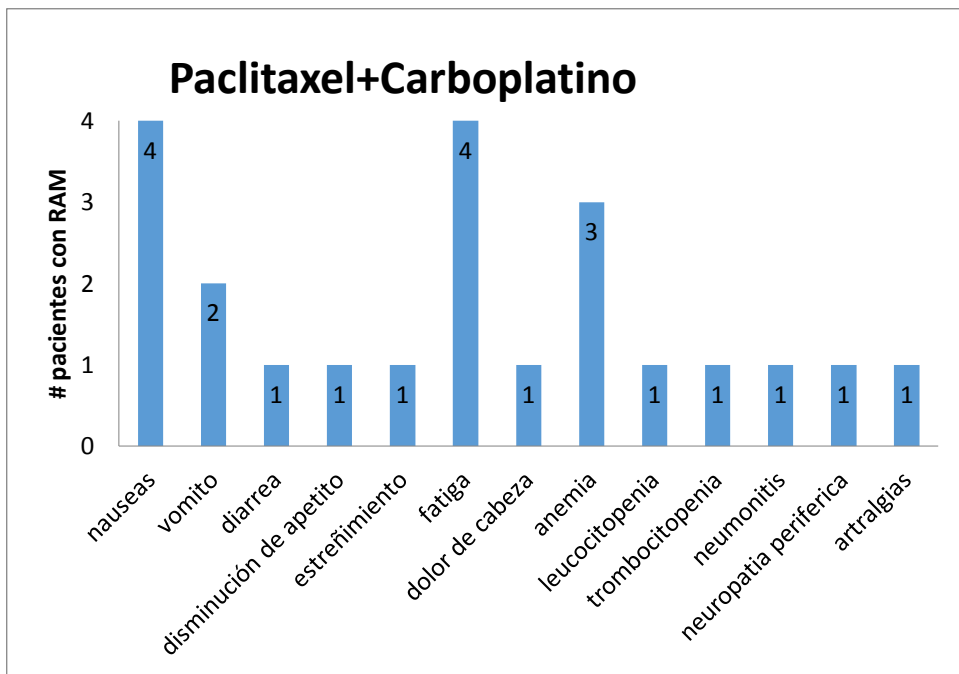
Gráfica 1 Reacciones Adversas por Docetaxel (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)



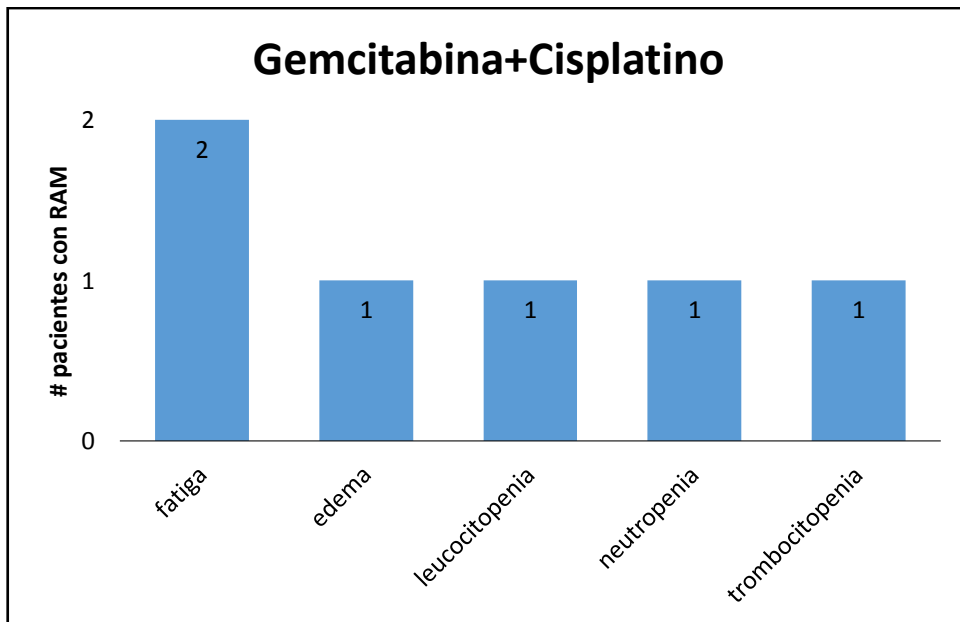
Gráfica 2 Reacciones Adversas por Pemetrexed+Carboplatino (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)



Gráfica 3 Reacciones Adversas por Doxorubicina (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)

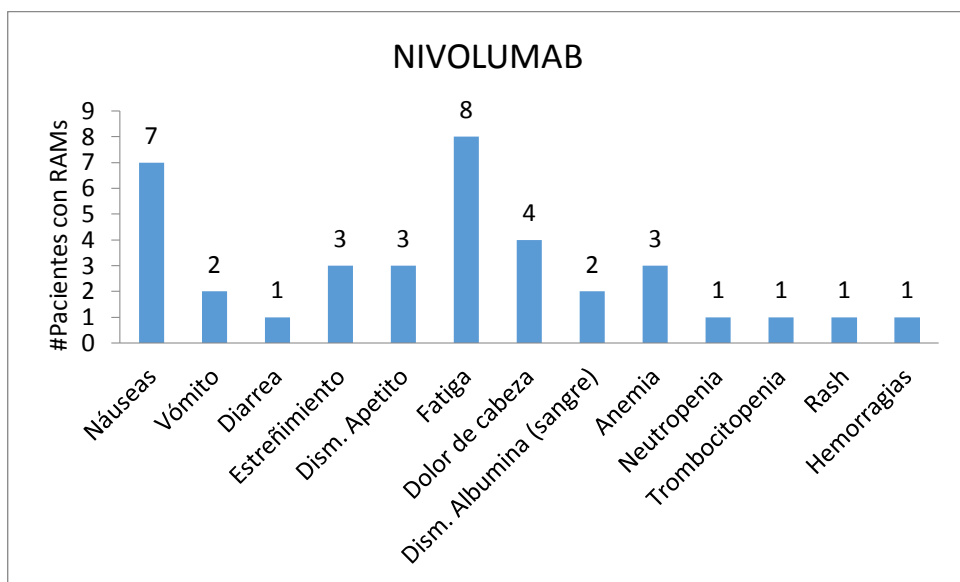


Gráfica 4 Reacciones Adversas por Paclitaxel+Carboplatino (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)



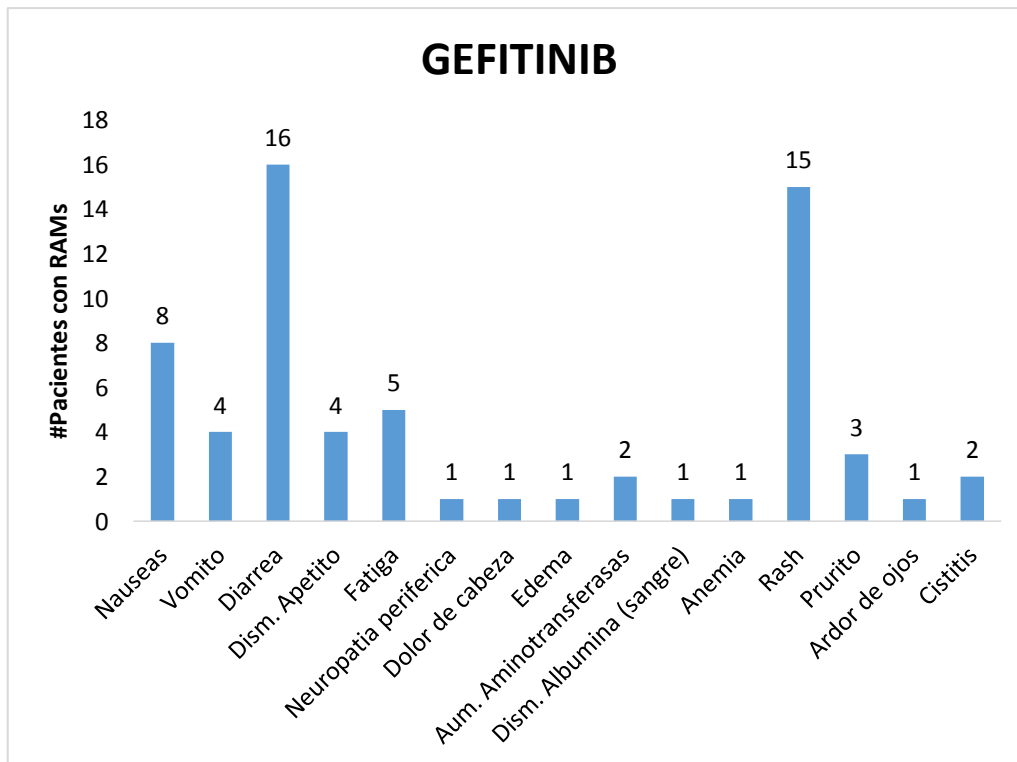
Gráfica 5 Reacciones Adversas por Gemcitabina+Cisplatino (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)

Para el tratamiento con los diferentes esquemas de Quimioterapia hubo un total de 3/20 pacientes sin RAMs que corresponde al 15% de los pacientes.



Gráfica 6 Reacciones Adversas por Nivolumab (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)

7/24 pacientes no presentaron RAMs, lo que corresponde al 29%. En este grupo se presentaron 37 RAMs.



Gráfica 7 Reacciones Adversas por Gefitinib (Elaboración propia, datos obtenidos a partir de la herramienta elaborada, 2016)

3/27 pacientes no presentaron RAMs, es decir un 11% de este grupo no tuvo RAMs, en un total de 65 RAMs presentadas en este grupo.

En pacientes oncológicos es muy complicado que puedan llevar el tratamiento sin interrupciones y esto es una parte crucial de la mejora del paciente.

Para todas las RAM detectadas se llevó a cabo el análisis de causalidad con el algoritmo de Naranjo (previamente descrito en el punto 6.4. de esta tesis).

Para las RAMs reportadas en cada uno de los tratamientos se obtuvo un valor de 8 lo que las clasifica como probables de acuerdo a su causalidad.

Variables	Quimioterapia	Inmunoterapia	Terapia dirigida
Pacientes con RAM por tratamiento (tto).	17	17	24
Pacientes expuestos al tto.	20	24	27
Incidencia de RAMs	85%	71%	89%

Tabla 15 Número de pacientes por tratamiento y la incidencia de RAMs (Elaboración propia, valores obtenidos de acuerdo a los pacientes contabilizados por tratamiento, 2016)

8.1 Incidencia de Reacciones Adversas a los Medicamentos por Tratamiento

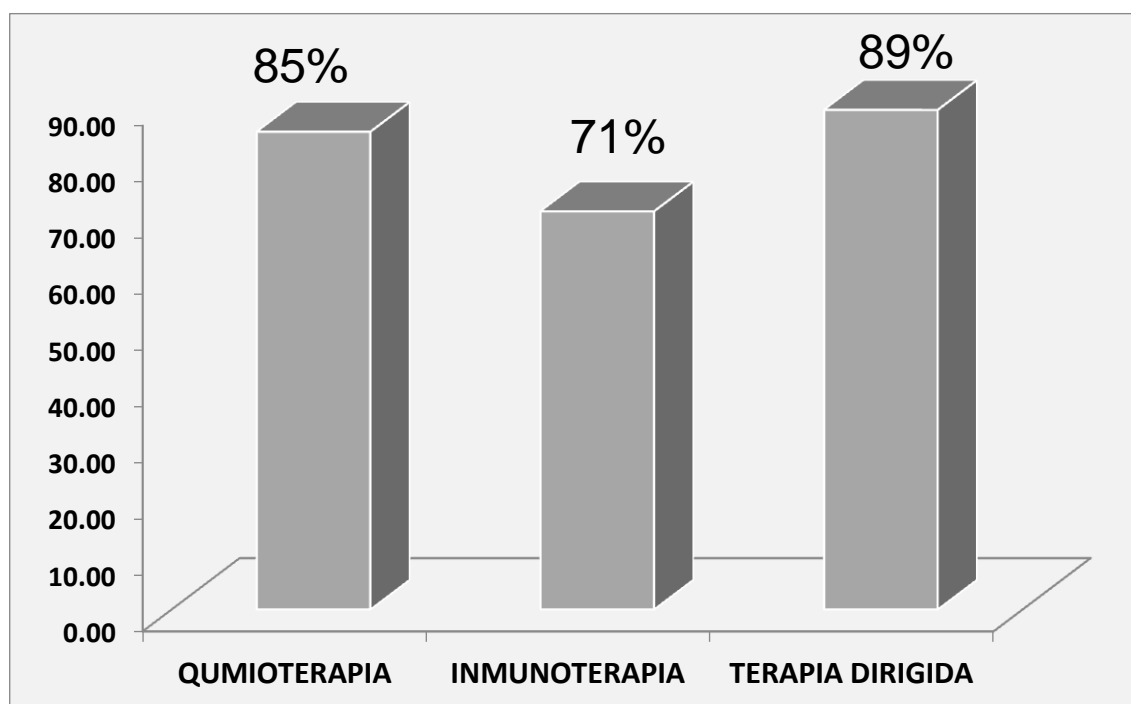


Ilustración 7 Incidencia de RAMs por Tratamiento [Incidencia=(Paciente con RAM/Pacientes expuestos) x 100] (Elaboración propia, obtención a partir de los datos registrados en la herramienta electrónica, 2016)

Dentro del grupo de pacientes que recibieron Inmunoterapia hubo una menor incidencia de RAMs (71%), el grupo que recibió Terapia Dirigida presentó la mayor incidencia de RAMs (89%) y el grupo de Quimioterapia tuvo una incidencia de RAMs de 85%.

En los pacientes que presentaron RAMs menores a grado 3, se les recetaron medicamentos para la mejora de los síntomas. En el caso de los pacientes que presentaron RAMs de grado 3-4 se realizó un ajuste de dosis o en su caso un cambio de tratamiento para evitar comprometer la vida del paciente, es importante mencionar que en el presente estudio no se presentaron muertes.

En este estudio únicamente 4 pacientes presentaron RAMs de grado 3 en las terapias mencionada a continuación: Fatiga (Qx), Aumento en los niveles de Aminotransferasas (TD), vómito (TD), Trombocitopenia (Ix) en los cuales se tomaron las medidas pertinentes para la disminución de estas RAM's para lo que se llevó a cabo un ajuste de dosis o suspensión momentánea del mismo tratamiento y su posterior evaluación mediante estudios de laboratorio (correspondiente a un periodo de 1-2 semanas) para revisión de resultados y valoración para continuar con el tratamiento.

9 Discusión

Es importante realizar actividades enfocadas a evaluar la funcionalidad de los tratamientos en los pacientes con cáncer, en ese sentido pudimos observar que durante el seguimiento de este estudio se tuvo una buena comunicación entre los profesionales de la salud que participaron en su ejecución y de esta manera a pesar de tratarse de medicamentos de alto riesgo por el grado de toxicidad, no se presentaron errores de medicación, sin embargo la aparición de RAMs relacionadas con este tipo de medicamentos es muy frecuente como era de esperarse.

Se evaluaron tres diferentes terapias y en cada una de ellas se encontraron pacientes que no presentaron RAMs.

La incidencia de RAMs es alta en los tres tipos de terapia, en la TD se tuvo una incidencia cercana al 89%, en la Qx del 85% y en la Ix un 71%. Estos resultados contrastan con lo reportado en la literatura ya que se ha descrito que la quimioterapia es el tratamiento que presenta una mayor incidencia de RAMs, la razón por la cual se obtuvieron estos resultados permanece aún desconocida, sin embargo se dará un mayor seguimiento a este tipo de pacientes para verificar esta tendencia.

En el caso de la quimioterapia se observó que sólo fue en el esquema de Paclitaxel+Carboplatino donde hubo pacientes que no presentaron RAMs.

Al comparar las RAMs obtenidas en este estudio con las señaladas en la literatura se observó que las RAMs más comunes son las relacionadas con el sistema gastrointestinal siendo náusea y vómito las principales, seguidas por las hematológicas (Trombocitopenia y Neutropenia principalmente) y finalmente las relacionadas con la nefrotoxicidad, en contraste también con lo reportado en la literatura ya que consideran a las relacionadas con nefrotoxicidad como las más comunes. Pero al realizar el análisis por órganos y sistemas son más las reacciones de tipo gastrointestinal.

En cuestión de gravedad la RAM con mayor grado fue la fatiga, la cual generalmente no se considera como una de las RAMs con mayor incidencia en este tipo de tratamientos, sin embargo pudiera estar relacionado con el padecimiento respiratorio, por lo que es necesario continuar estudiando a este tipo de pacientes para analizar si se mantiene esta tendencia.

Para la terapia dirigida, la literatura reporta que las RAMs más comunes son las relacionadas con las reacciones en piel (rash), sistema gastrointestinal y elevación en el valor de las enzimas hepáticas lo cual podemos decir que se corrobora con lo obtenido en el estudio ya que las RAMs con mayor grado fueron aumento en los niveles de aminotransferasas y vómito en un grado 3 en los cuales se realizó una suspensión momentánea de tratamiento, seguida de estudios clínicos para vigilancia de los niveles de las enzimas en cuestión.

En cuanto a la Inmunoterapia, las RAMs que tienen una mayor incidencia según lo descrito en la literatura, son las hematológicas, seguidas de las relacionadas con el sistema nervioso y el sistema gastrointestinal. En el estudio

realizado las RAMs con mayor incidencia fueron las de tipo gastrointestinal seguidas de las relacionadas con el sistema nervioso y finalmente las hematológicas lo cual varía con lo reportado en estudios previos, pero al observar la RAM con el mayor grado presentado tenemos Trombocitopenia lo cual si es consistente.

Adicionalmente se realizó el análisis de la causalidad de las RAMs utilizando como herramienta el algoritmo de Naranjo, se realizó un análisis para cada RAM encontrada en el estudio y el resultado obtenido en todos los casos fue del tipo probable, con valores obtenidos entre 5 y 8.

10 Conclusión

Se estudió el comportamiento de las RAMs presentadas en tres terapias: Quimioterapia, Terapia dirigida e Inmunoterapia. Las variables obtenidas fueron recabadas en una herramienta electrónica de Excel elaborada especialmente para el ingreso de las RAMs detectadas en cada uno de los tratamientos incluidos en el estudio. Con las variables recabadas se obtuvo la incidencia de RAMs para cada una de las terapias en estudio

Es importante destacar que en el caso del tratamiento con Gefitinib (TD) se obtuvo una mayor incidencia de RAMs contrario a lo reportado en estudios previos en donde la Quimioterapia presentó la mayor incidencia de RAMs.

Las principales RAMs observadas con este tratamientos fueron el Rash y la diarrea, lo cual es muy similar a lo reportado en estudios anteriores.

En este mismo sentido en la quimioterapia las principales RAMs presentadas fueron gastrointestinales contrario a lo reportado en la literatura en donde consideran las relacionadas con la nefrotoxicidad como las principales.

Finalmente en la Inmunoterapia se destacaron las RAMs de tipo gastrontestinal seguidas de las relacionadas con el istema nervioso y hematológico, contradictorio con otros estudios ya que el orden es contrario.

Referente a esto se debe tener en cuenta que hay muchos factores que ocasionan la diferencia en los resultados obtenidos en el análisis, tales como: el tiempo de estudio, el tipo de población, el lugar en el que se lleva a cabo el estudio y sobre todo un punto muy importante es la comunicación entre el paciente y el especialista de la salud.

Uno de los puntos más importantes para la prevención de Problemas Relacionados con los Medicamentos es el correcto seguimiento a los pacientes en el cual se deben integrar diferentes profesionales de la salud para así poder brindar una atención más completa y adecuada, así mismo el contar con una herramienta como la diseñada para este estudio facilita la captura de los datos requeridos y su correspondiente análisis; a su vez facilita la comunicación entre los diferentes especialistas dejando antecedente de las RAMs presentadas en los distintos tratamientos.

Finalmente todo esto debe llevarse a cabo con la finalidad de mejorar la calidad de la atención a los pacientes e inculcar la cultura del reporte de RAMs con el fin de evitar cualquier problema relacionado con el uso de medicamentos.

11 Referencias

- ▶ “Buenas prácticas de fabricación de fármacos”, Norma Oficial Mexicana, NOM-164-SSA1-2015, 4 de febrero de 2016.
- ▶ “Buenas prácticas de fabricación de medicamentos”, Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2015, 5 de febrero de 2016.
- ▶ “En materia de medicamentos biotecnológicos”, Norma Oficial Mexicana, NOM-257-SSA1-2014, 11 de diciembre de 2014.
- ▶ “Estabilidad de fármacos y medicamentos”, Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-2015, 7 de junio de 2016.
- ▶ “Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios”, Norma Oficial Mexicana, NOM-072-SSA1-2012, 21 de noviembre de 2012.
- ▶ “Instalación y operación de la farmacovigilancia”, Norma Oficial Mexicana, NOM-220-SSA1-2016, 19 de julio de 2017.
- ▶ “Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación”, Norma Oficial Mexicana, NOM-249-SSA1-2010, 4 de marzo de 2011.
- ▶ “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.” Norma Oficial Mexicana, NOM-177-SSA1-2013, 20 de septiembre de 2013.
- ▶ “Que establecen los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos”, Norma Oficial Mexicana, NOM-012-SSA3-2012, 4 de enero de 2013.
- ▶ Agencia Europea de Medicamentos, (2017), “Que hace la Agencia Europea de Medicamentos”, *EMA* [En línea]. México, disponible en: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es.

- ▶ Athié A. (2015). “Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente” en *Gaceta Mexicana de Oncología* [En línea] 14(2) 71-74, Elsevier, disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.06.012>
- ▶ Becerril, C. et al (2003), *Introducción a la farmacovigilancia*, México, Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- ▶ Brahmer J. et al. (2015), “Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer”, en *The New England Journal of Medicine* [En línea], 373:123-135, PubMed, disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504627> (RAMs y mecanismo de acción)
- ▶ Brunton L., et al (2012), *Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12ed, México, Mc Graw Hill.
- ▶ Centro Autonómico de Farmacovigilancia , Principado de Asturias. (2016) “Notificación de sospechas de Reacciones Adversas a los Medicamentos” *Astur salud* [En línea], España, disponible en: <https://ww.astursalud.es/documents/31867/36150/TRIPTICO.pdf/d259f95a-7e3c-5003-fe8c-be9187ddc536>
- ▶ Cipolle J., et al, (2000), *El ejercicio de la atención farmacéutica*, Madrid, McGraw Hill.
- ▶ Dhillon S. (2015), “Gefitinib: a review of its use in adults with advanced non-small cell lung cancer”, en *Targeted Oncology* [En línea], 10:153-170, PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637458>.(mecanismo de acción)
- ▶ Diedra L., et al, (2013), *Drug information handbook for oncology*, 12ed, Hudson, Lexicomp.(RAMs)
- ▶ Flores R.,(2016),”Antecedentes de las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos”,*Canifarma* [En línea].México, disponible en: <http://codigof.mx/antecedentes-de-las-buenas-practicas-de-fabricación-de-medicamentos/>
- ▶ Gervas J., (1987), *Los sistemas de registro en la atención primaria de salud*, Madrid, Ediciones Díaz de Santos.
- ▶ Herrero G.,et al (2010), *Tratado de medicina farmacéutica*, México, Panamericana

- ▶ Instituto Nacional del Càncer (2016), “Càncer de pulmón”, *NCI* [En línea]. México, disponible en: <https://www.càncer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro>
- ▶ Katzung B., et al, (2012), *Farmacología Bàsica y Clínica*, 12ed, México, Mc. Graw Hill.(mecanismo QX)
- ▶ Martini N, Burt ME, Bains MS, et al. (1992), “Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer” en *Elsevier* [En línea] 54 (3):460-5, PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1324654>
42
- ▶ National Cancer Institute (2010), “Common terminology criteria for Adverse Events (CTCAE)”, en *Department of health and human services* [En línea], volumen 4.03: junio 2010, NCI, disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- ▶ National Comprehensive Cancer Network (2016), “NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF CANCER BY SITE”, *NCCN* [En línea], EEUU, disponible en <https://www.nccn.org/> (esquemas de tratamiento)
- ▶ NCCMERP (2016). “Medication errors”, *National coordinating Council for Mecation Error Reporting and Prevention* [En línea], EEUU, Disponible en : <http://www.nccmerp.org/>
- ▶ Pao W, Girard N. (2011), “New driver mutations in non-small-cell lung cancer”, en *The Lancet Oncology* [En línea] 12 (2): 175-80, PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277552> 28
- ▶ Richey E. et al. (2009). “Accelerated Approval of Cancer Drugs: Improved Access to Therapeutic Breakthroughs or Early Release of Unsafe and Ineffective Drugs?” en *Journal of Clinical Oncology* [En línea], 27(26):4398-4405, PubMed, disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636013>
- ▶ Sánchez J.,(2017), “historia”, *Cofepris*, [En línea]. México, disponible en : www.cofepris.gob.mx
- ▶ Travis WD. et al., (1999), *Histological typing of lung and pleural tumours*. 3ed, Berlin, Springer-Verlag.27
- ▶ Universidad de Granada, Grupo de investigación en Farmacología (CTS-131, 259, 164), 2016, “Segundo consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos”. *Ars Pharmaceutica* [En

línea]. España, disponible en: <http://www.ugr.es/~ars/abstract/43-179-02.pdf> [Accesado en el mes de agosto de 2016]

- ▶ Velasco M., et al, (2004), *Farmacología clínica y terapéutica médica*, Madrid, Mc Graw Hill.