

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PLAN DE MINIMIZACION DE RIESGOS DE ATEZOLIZUMAB UTILIZADO  
PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON METASTASICO

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO DE  
ESEPECIALIZACION

PRESENTADO POR  
ALBA NUVIA CRUZ RAMIREZ  
KATY ESTEFANY DIMAS PINEDA

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

**SECRETARIO GENERAL**

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

**FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**

**DECANA**

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

**SECRETARIA**

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

**DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO**

**DIRECTORA GENERAL**

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

**TRIBUNAL EVALUADOR**

**ASESOR(A) DE AREA EN SALUD PUBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA**

Licda. Roxana María Miranda de Quintanilla

Dr. Carlos Alberto Galdámez

**TUTORA**

M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos principalmente a Dios por llegar a la meta, a nuestra tutora M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón, por su paciencia, constancia, su dedicación y sus virtudes, sin usted este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil, por sus palabras y correcciones precisas sin ellas no hubiera podido llegar a este momento tan anhelado, gracias por brindar sus conocimientos, dar la guía necesaria, por todos sus consejos, muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, gracias por sus orientaciones también, M.Sc. Francisco Bosco Antonio Cortez Morales y Dr. David Torres gracias por compartirnos sus conocimientos y sus consejos.

A la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador que nos dio la oportunidad de poder ser par de ella, que nos ha exigido tanto, pero al mismo tiempo nos ha permitido poder formarnos como profesionales y poder obtener el tan ansiado título.

A todos los docentes que nos impartieron clases, que nos enseñaron y aconsejaron, que nunca dejaron que nos diéramos por vencidas, gracias especialmente a Francisco Stanley Madrid (Q.D.D.G) que fue docente de matemáticas en la Facultad Multidisciplinaria de Oriente (FMO-UES) más conocido como Don Paco, sus consejos fueron de gran ayuda, a nuestros amigos y casi hermanos del MURO FMO- UES, que nos ayudaron en lo que estuvo a su alcance, motivarnos en todo momento, para salir adelante, a nuestros compañeros/as de la Universidad que nos aportaron su ayuda y conocimiento, que compartieron su tiempo con nosotras, muchas gracias.

Gracias a todas las personas que ayudaron a que nuestro sueño se hiciera posible, nos faltarían paginas para escribir a cada uno/a de ustedes, que nos apoyaron de alguna manera a lo largo de la carrera. Finalmente, a nuestras madres, sin ustedes no habiéramos llegado lejos.

**Alba Nuvia Cruz Ramírez y Katy Estefany Dimas Pineda**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de grado a mi familia especialmente a mi madre Gloria Ramírez, por haberme traído a este mundo, inculcarme buenos valores, por estar para mí siempre, su paciencia, su amor, por sus oraciones y sus bendiciones de cada día, sus consejos fueron efectivos y la educación ha sido de las mejores, no lo habría logrado sin su ayuda, me ha dado fuerzas para luchar por mis sueños, para no rendirme nunca, me apoyó en cada uno de mis pasos sin dudar, por creer en mí y motivarme siempre.

Eres un gran ejemplo a seguir, espero un día ser un poco más como usted, no lo habría logrado sin su ayuda, madre este logro también es suyo, la quiero mamá gracias por ser una mujer increíble, fuerte y luchadora, cada logro en mi vida es y serán gracias a usted. Familia Sanabria gracias por su amor y su cariño, tía Celia (Q.D.D.G) y tío Agustín S. (Q.D.D.G) y mis primos gracias.

Mi padre Leandro (Q.D.D.G) que siempre confió en mí, a mis hermanos y hermanas (Denis, Carlos, Rosario y Dora), mi abuela Colomba R. (Q.D.D.G) que estaba muy orgullosa de mi, que me quiso mucho, mi tía Anita Ramírez por ayudarme en todo momento, cuidarme y acogerme en su hogar, a mis primos por aguantarme todo este tiempo que me quede en su casa, a mi primo Milton (Q.D.D.G) que me cuida y me aconseja siempre, mi primo Fermely por cada cosa que hizo por mí, por estudiar conmigo aunque se desvelara largas noches a mi lado, dándome ánimos siempre.

**Alba Nuvia Cruz Ramírez**

## **DEDICATORIA**

A todos aquellos que han sido parte integral de mi camino académico y personal.

A mis padres, por su amor incondicional y por creer en mí desde el primer día. Por sus sacrificios y su apoyo constante que han sido la clave de mi éxito. A mis profesores y mentores, por su dedicación, pasión por la enseñanza y por guiarme en mi camino. A mis compañeros, y los momentos que compartimos juntos.

A mi querida Alma Mater y a todas las personas que la conforman les agradezco de todo corazón. No podría haber llegado hasta aquí sin su apoyo.

A mi madre María Eugenia Pineda, por usted he llegado lejos, su amor y apoyo me han mantenido a flote, a mis hermanos/as los quiero a pesar de nuestras peleas y los que partieron a la presencia de Dios, mi hermano y mi padre.

A mi padre querido Joaquín Dimas López, quien, aunque no está físicamente presente, sus enseñanzas siguen guiándome día a día.

Este logro es en tu honor, porque gracias a tu amor y dedicación que aprendí a nunca rendirme.

Mi corazón aún llora por tu ausencia, pero sé que estás orgulloso de mí desde donde estás y un día te volveré a ver, sé que estarás feliz, porque logré la meta, hasta entonces esperaré con ansias tu abrazo.

Te extraño profundamente y esta dedicatoria es mi pequeña forma de decirte que nunca te olvidaré.

**Katy Estefany Dimas Pineda**

## INDICE GENERAL

	Pág. N°
Resumen	10
Capítulo I	
1.0 Introducción	13
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	18
3.1 Generalidades de cáncer de pulmón metastásico	18
3.2 Tratamientos del cáncer mediante inmunoterapia	18
3.3 Fármaco Atezolizumab	18
3.4 Mecanismo de acción de atezolizumab	19
3.5 Reacciones adversas del Atezolizumab.	19
3.6 Reporte de reacciones adversas.	21
3.7 Los registros de reacciones adversas se consolidan en	21
3.8 Importancia de los reportes de RAM	22
3.9 Identificación de RAM importantes y potenciales	22
3.10 Riesgo	22
3.11 Tipos de riesgo de Interés	23
3.11.1 Riesgo importante identificado.	23
3.11.2 Riesgos potenciales Importantes.	23
3.12 Minimización de Riesgos	23
3.13 Plan de minimización de Riesgos	23
3.14 Plan de minimización de riesgos de Atezolizumab	25
3.14.1 Las actividades de rutina:	25
3.14.2 Actividades adicionales.	25

Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	28
4.1 Tipo de investigación	28
4.2 Investigación bibliográfica	29
Capítulo V	
5.0 Resultados y Discusión de Resultados	31
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	55
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	57
Bibliografía	58



## INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Notificaciones realizadas por pacientes clasificados por edades	35
2	Se muestra el género del cual se reciben más notificaciones sobre atezolizumab	36
3	Personas que hacen el reporte de las reacciones adversas sobre atezolizumab	37
4	Países en los que se ha hecho reporte de reacciones adversas relacionadas con atezolizumab	38
5	Países en los que se ha hecho reporte de reacciones adversas, donde se pueden observar los primeros tres lugares de reporte.	39

## RESUMEN

El Cáncer de Pulmón metastásico, es uno de los cánceres con resultados de supervivencia más limitado, los avances tecnológicos y estudios científicos han revolucionado al pasar del tiempo, los cuales consideran que el tratamiento más efectivo para cáncer de pulmón es por medio de la inmunoterapia, con fármacos del tipo monoclonal dentro de los cuales está el fármaco atezolizumab, no obstante, presenta riesgos importantes y potenciales para el paciente.

Se realizó una investigación de tipo bibliográfica, documental, descriptiva, transversal y retrospectiva, con información que contenía datos relacionados con el medicamento atezolizumab indicado para cáncer de pulmón metastásico, con el fin de identificar los problemas importantes identificados y riesgos potenciales que padecen por efectos secundarios a la utilización del medicamento, utilizando VigiLyze que es una herramienta que permite la exploración, de detalles de casos y medidas de desproporcionalidad, para realizar un análisis más detallado de los eventos, o riesgos relacionados a un medicamento.

En los resultados de la investigación se encontró que a nivel mundial el país que presenta más notificaciones RAM por atezolizumab es Estados Unidos con un 31.2% de los reportes y de El Salvador aparece el registro de dos casos. Es importante que se sigan vigilando las notificaciones de RAM y se mantenga activa la farmacovigilancia de este medicamento atezolizumab, razón por la cual en este trabajo se elaboró un plan de minimización de riesgos para el medicamento usado para el cáncer de pulmón.

El plan elaborado propone actividades de rutina y actividades complementarias, para reducir de alguna manera los riesgos importantes identificados, siendo esto de ayuda tanto a personal médico, como al paciente que recibe tratamiento.

Se recomienda que las autoridades encargadas del cuadro básico de medicamentos incluyan el medicamento monoclonal como tratamiento de cáncer

de pulmón metastásico, el cual presentó buenos resultados en pacientes que se trataron con este tipo de terapia.

La información utilizada para esta investigación, fue recolectada de la base de datos de artículos científicos, publicaciones, revistas científicas y de las notificaciones de atezolizumab desde el año 2017 a noviembre del 2022.

## **CAPITULO I**

### **INTRODUCCION**

## 1.0 INTRODUCCION

El cáncer de pulmón, es la primera causa de muerte entre los pacientes diagnosticados con enfermedad tumoral, las células del cuerpo comienzan a multiplicarse y cada año mueren muchas personas debido a ella.

En algunos casos que el cáncer es detectado a tiempo, aumenta la probabilidad de sobrevivir, y por tanto se puede optar por diferentes tipos de tratamientos, los cuales dependerán del diagnóstico, gravedad y la terapia a utilizar, siendo la más utilizada la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales.

Al pasar de los años se ha evidenciado el progreso en el tratamiento de Cáncer, con los anticuerpos monoclonales como lo es el atezolizumab, el cual ha demostrado ser una buena opción de tratamiento para el cáncer de pulmón metastásico.

Los anticuerpos monoclonales son un tipo de proteína elaborada en el laboratorio, que se une a ciertas dianas en el cuerpo, como los antígenos de la superficie de las células cancerosas. Hay muchos tipos de anticuerpos monoclonales, y cada anticuerpo monoclonal se produce para unirse a un antígeno específico único. También se usan para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades, se utilizan solos o para transportar medicamentos, toxinas o sustancias radiactivas directamente a las células cancerosas.

El atezolizumab presenta efectos adversos serios en vías aéreas y problemas vasculares, entre más se utiliza este fármaco, mayor número de efectos adversos se presentan, razón por la cual se han visto incrementadas las notificaciones en los últimos 5 años.

Existen factores como la edad entre otros que influyen desfavorablemente en la salud del paciente en el momento de utilizar el tratamiento con atezolizumab, además de que cada paciente puede reaccionar de forma diferente al

medicamento; razón por la cual se hace necesaria la implementación de medidas que disminuyan los problemas asociados al tratamiento.

En ésta investigación se presenta un plan de minimización de riesgos para el medicamento atezolizumab y que de acuerdo a su utilización provoca una variedad de RAM, el objetivo del plan es disminuir los riesgos, por el uso del medicamento atezolizumab en pacientes con cáncer de pulmón metastásico, para lo cual se proponen actividades de rutina y adicionales, para los efectos adversos importantes identificados y potenciales.

La metodología utilizada en esta investigación fue, descriptiva, observacional y bibliográfica, en los antecedentes investigados sobre este fármaco se describe el comportamiento frente al cáncer de pulmón metastásico.

Algunos casos reportados son de personas fallecidas debido a la administración del medicamento, razón por la cual resulta alarmante la cantidad de personas con efectos adversos serios del sistema respiratorio y sistema vascular.

## **CAPITULO II**

### **OBJETIVOS**

## 2.0 OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo General

Desarrollar un plan de minimización de riesgos aplicado al fármaco atezolizumab indicado para el manejo e cáncer de pulmón metastásico.

### 2.2. Objetivos Específicos

- 2.2.1 Identificar las especificaciones de seguridad de Atezolizumab, utilizado para tratamiento de cáncer de pulmón metastásico, haciendo uso de los datos de la VigiBase registrados desde el 2017 anoviembre 2022.
- 2.2.2 Establecer las actividades de rutina y adicionales, para la elaboración del plan de minimización de riesgos.
- 2.2.3 Establecer las actividades de rutina y adicionales para, disminuir los riesgos potenciales, en la realización del plan de minimización.
- 2.2.4 Elaborar el plan de minimización de riesgos para el uso de Atezolizumab en pacientes con cáncer de pulmón metastásico.



**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

## **3.0 MARCO TEORICO**

### **3.1 Generalidades de cáncer de pulmón metastásico**

La mayoría de los cánceres de pulmón solo causan síntomas cuando ya se han propagado, es decir generando una metástasis, lo cual consiste en la propagación de células cancerosas a otro órgano distinto al que se generó, dando origen a un tumor nuevo. Sin embargo, en unas pocas personas con cáncer de pulmón, los síntomas son evidentes en etapas tempranas, si acude al médico cuando inician las molestias, es posible que el cáncer se diagnostique en una etapa más temprana, es más probable que el tratamiento sea eficaz.

### **3.2 Tratamientos del cáncer mediante inmunoterapia**

Es un tratamiento contra el cáncer, el objetivo es potenciar el sistema inmune, ayudando a estimular las defensas naturales del cuerpo humano, y poder atacar las células cancerígenas, se han fabricado sustancias similares al sistema inmune, que son administradas como un refuerzo del sistema inmunológico para lograr la destrucción de las células del cáncer e impiden que el cáncer se disemine a otra parte del cuerpo. <sup>(1)</sup>

### **3.3 Fármaco Atezolizumab**

Atezolizumab es anticuerpo monoclonal con características similares al sistema inmunológico del cuerpo, que fue diseñado en un laboratorio para prevenir la interacción de PDL-1 y PD-1, evitando su interacción, resultando la inhibición de las respuestas inmunes observadas en algunos tipos de cáncer.

El Atezolizumab se usa en pacientes cuyos tumores se expresan en la PDL-1, es necesario resaltar su uso en, algunos pacientes que no pueden recibir

quimioterapia basada en platino, de igual manera se usa en tumores que no responden a la quimioterapia basada en platino. <sup>(2)</sup>

### 3.4 Mecanismo de acción de atezolizumab

Mecanismo de acción:

El ligando de muerte programada PD-L1 se expresa en células tumorales y/o células inmunitarias infiltrantes de tumores, ayuda a la inhibición de la respuesta inmunitaria antitumoral. Cuando se da la unión de PD-L1 a los receptores PD-1 y B7. que se encuentran en las células T y las células presentadoras de antígeno suprime la actividad de las células T citotóxicas, también la proliferación de células T y la producción de citoquinas.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal, que tiene unión en la PLD-1 y bloqueando la unión con los receptores PD-1 y B7.1 evitando su interacción, cuando esto sucede se da una disminución del crecimiento del tumor. <sup>(3)</sup>

### 3.5 Reacciones adversas del Atezolizumab.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran por clasificación de órganos del sistema (SOC) de MedDRA y se subdividen por términos preferenciales PT. Las reacciones adversas que se sabe que ocurren con atezolizumab o quimioterapias administradas solas pueden ocurrir durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación, incluso si estas reacciones no se informaron en ensayos clínicos con terapia combinada.

El MedDRA por sus siglas en inglés (Diccionario médico para actividades regulatorias) utilizada particularmente para la codificación de efectos adversos en base de datos de farmacovigilancia y en informes de estudios clínicos, facilitando las búsquedas dentro de esa base de datos. <sup>(4)</sup>

El SOC (clasificación de órganos) en el MEDRA nos facilita la ayuda para poder encontrar el termino preferencial (PT), con el cual se pueden encontrar la

frecuencia o recurrencia en la que se identificó que puede darse dicha reacción adversa del medicamento.

SOC: Trastornos hepatobiliares

PT: Hepatitis.

Siendo el sistema de órganos (SOC) los trastornos hepatobiliares y su término preferencial (PT) que corresponde a la Hepatitis.

A continuación, unos ejemplos más, de la clasificación sistema de órganos con términos preferenciales

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (SOC)
- Neumonitis (PT)
- Trastornos Gastrointestinales (SOC)
- Colitis y pancreatitis. (PT)
- Trastornos Endocrinos (SOC)
- Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus, hipófisis. (PT)
- Trastornos del sistema nervioso (SOC)
- Síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastémico/ miastenia gravis, meningoencefalitis. (PT)
- Trastornos cardiacos (SOC)
- Miocarditis (PT)
- Trastornos Renales y urinarios (SOC)
- Nefritis. (PT)
- Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo (SOC)
- Miositis. (PT)
- Trastornos del sistema inmunológico (SOC)
- Reacciones relacionadas con la perfusión. (PT)

### 3.6 Reporte de reacciones adversas.

El reporte de reacciones adversas de medicamento es el trámite que permite informar a la autoridad sanitaria de cualquier malestar causado por un medicamento (sospecha de reacción adversa) con la finalidad de dar seguimiento al perfil de seguridad de un medicamento.

Se pueden realizar de la siguiente manera:

- Llamada telefónica: generalmente viene escrito en el empaque del medicamento del laboratorio responsable
- Correo electrónico: farmacéutico responsable dentro El laboratorio farmacéutico fabricante.
- Hojas Amarillas en los hospitales:
- Doctores: identifican reacciones adversas a través del seguimiento terapéutico.
- Farmacéuticos: cuando son notificados de algún tipo de reacción adversa, por algún paciente.

### 3.7 Los registros de reacciones adversas se consolidan en

A nivel local en la interfaz FACEDRA, mismos datos que se consolidan a nivel mundial, semana a semana se van actualizando en la VigiBase, estos datos están disponibles para el público a través de la VigiAcces, la información para los centros de farmacovigilancia y el ente regulador se hace a través de VigiLyze.

### 3.8 Importancia de los reportes de RAM

Es de suma importancia hacer la notificación de una RAM ya sea leve o grave, para poder identificar reacciones adversas no conocidas de un determinado medicamento o la frecuencia de RAM.

### 3.9 Identificación de RAM importantes y potenciales

Se define como reacción adversa a medicamentos (RAM) cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Las RAM constituyen una importante causa de morbimortalidad y de aumento de los costes sanitarios. Los sistemas de farmacovigilancia permiten la identificación y prevención de los riesgos asociados al uso de medicamentos, sobre todo de los fármacos de reciente comercialización. Se detectan señales a partir de datos del registro mundial de RAM y, además, dan soporte a las decisiones adoptadas por las agencias reguladoras de los diferentes países. Solo una minoría de los medicamentos comercializados se retiran del mercado: la hepatotoxicidad es la causa más frecuente.

La notificación espontánea de RAM es el método más utilizado, barato y sencillo para reconocer nuevos problemas de seguridad, si bien su principal limitación es la infra notificación. El futuro de la farmacovigilancia y de las RAM pasará por una mayor implicación de los pacientes, médicos, autoridades sanitarias y empresas farmacéuticas y por el uso de las nuevas tecnologías.

### 3.10 Riesgo

¿Qué es un riesgo? Es la condición latente o potencial de sufrir un daño, suceso de peligro inminente, que puede llegar a ser perjudicial para uno o más individuos, su nivel de gravedad dependerá del evento, al que fue sometida una persona o situación que le resulte desfavorable para su salud.

### 3.11 Tipos de riesgo de Interés

#### 3.11.1 Riesgo importante identificado.

Son todos aquellos riesgos importantes, que probablemente tengan un efecto negativo el balance riesgo/beneficio de un medicamento o implique un riesgo a la salud pública, es necesario resaltar que el riesgo identificar es del cual existen pruebas que las relacionan con un medicamento de interés.

#### 3.11.2 Riesgos potenciales Importantes.

Se caracteriza por ser el suceso médico no deseado, al evaluarse detalladamente y si se confirma, tendrían un impacto sobre el balance riesgo/beneficio del medicamento, hay factores que inciden en este riesgo como el uso al largo plazo, el uso en poblaciones no estudiadas, uso no indicado en la etiqueta, son aquellos efectos indeseables que están sustentados científicamente y que permite establecer una relación de causalidad con el medicamento.

### 3.12 Minimización de Riesgos

Es la medida o acción a tomar, para minimizar el riesgo que puede provocar la exposición a un evento que cause daño a la salud, los cuales estén debidamente identificados o caracterizados, para lo cual se realiza una planificación de medidas que permita disminuir los riesgos, a los que están expuesto las personas, con el fin de salvaguardar la salud, de la población de un determinado lugar o personas en general.

### 3.13 Plan de minimización de Riesgos

Este término significa un programa estratégico de seguridad para alcanzar metas, para minimizar los riesgos conocidos de los medicamentos mientras se preservan sus beneficios, tal como fue definido por la Conferencia Internacional de

Armonización (ICH E2E: Pharmacovigilance Planning). El desarrollo de un plan de minimización se aplica tanto en las fases preclínica, clínica y post comercialización de los medicamentos. Sólo con la información apropiada entre estos estudios, el intento de uso y población de aplicación se puede desarrollar un plan efectivo. <sup>(5)</sup>

En el diseño del plan, siempre se debe analizar caso por caso de acuerdo con el medicamento y teniendo en cuenta

La naturaleza y la relación beneficio/riesgo conocido. Hay que evaluar:

- Tipo, magnitud, y frecuencia de riesgos y beneficios.
- Poblaciones de mayor riesgo o las que tengan mayor beneficio.
- La existencia de tratamientos alternativos.
- La reversibilidad de los eventos adversos observados.
  
- La prevención de los eventos adversos:

Cuando están identificados, se limita su uso, dependiendo del tipo de problema que causa el medicamento.

- La probabilidad de beneficios.

También es importante que en el diseño de plan se evalúe durante su desarrollo y sus herramientas, para que sea realmente costo efectivo su resultado para mitigar los riesgos.

Cuando se tiene caracterizado el problema, se realiza un plan de farmacovigilancia y finalmente en el caso de esta investigación se elabora un plan de minimización de riesgos.



### 3.14 Plan de minimización de riesgos de Atezolizumab

Se deben de llevar a cabo ciertas actividades que ayuden a la minimización de riesgos para el fármaco monoclonal atezolizumab, dentro de las cuales tenemos: actividades de rutina y las actividades adicionales. <sup>(6)</sup>

#### 3.14.1 Las actividades de rutina:

Corresponden a estrategias que son aplicables a todos los medicamentos y se realizan de forma habitual.

En general se consideran actividades de rutina:

- Textos específicos en IPP
- Instructivo para el paciente
- Etiquetas, envases y marbetes
- Restricciones de uso en poblaciones específicas (leyendas de protección)
- Restricciones para la prescripción.

#### 3.14.2 Actividades adicionales.

Las actividades adicionales de minimización de riesgo están orientadas a reforzar el conocimiento de los riesgos tanto en los profesionales de la salud como en los pacientes. No se deberá mezclar con material promocional para el producto.

Algunos ejemplos de actividades adicionales de minimización de riesgos son las siguientes:

- Material didáctico para profesionales de la salud y pacientes
- Material de difusión (folletos, páginas de internet, tarjetas de alerta)
- Programas de acompañamiento
- Acciones de capacitación

- Carta dirigida a los profesionales de la salud

Para cada preocupación de seguridad sea riesgo identificado o Riesgo potencia, deberá establecerse una actividad de minimización de riesgos cuando así se requiera.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 DISEÑO METODOLOGICO

### 4.1 Tipo de investigación

#### - Observacional

Se realizó una búsqueda de datos relacionados con el Fármaco atezolizumab en los cuales no existe intervención en las circunstancias de los acontecimientos, solo se limita a observar el desarrollo de los hechos.

#### - Descriptivo

En este estudio se describen los datos que se encontraron en la plataforma de VigiBase, donde podemos obtener datos de las que tan frecuente son los reportes de reacciones adversas, evitando hacer una relación de causa.

#### -Transversal

La investigación se hizo en un periodo determinado, la investigación no busca establecer relación causa y efecto.

#### -Retrospectivo

Toda la información obtenida durante el desarrollo de la investigación, fue tomada de datos encontrados en documentos oficiales, archivos o revistas científicas sobre estudios realizados, dichos datos se utilizaron como referencia en su finalización.

-Estudio Documental

La investigación se basó en la obtención y análisis de datos, materiales impresos, documentos electrónicos, revistas científicas entre otros.

## 4.2 Investigación bibliográfica

Se realizó una búsqueda de datos de información relacionada al tema de interés, el cual fue la minimización de riesgos de Atezolizumab utilizado para el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico, haciendo uso principalmente fuentes digitales. se trata de dar respuesta, al problema a través de un enfoque técnico, el cual se fundamenta en una investigación exhaustiva bibliográfica.

Se realiza búsqueda en:

Google académico

PubMed

CBUES

OPEN ACCESS

Clinical trials

Science Direct

Portal web el Sevier

## **CAPITULO V**

### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

## 5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En primer lugar, se realizó la selección del tema en farmacovigilancia, plan de minimización de riesgos de atezolizumab utilizado para el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico.

Posteriormente a la selección del tema, se realizó una búsqueda de junio del año 2017 a noviembre de 2022, utilizando los datos de la plataforma de VigiBase, VigiLyze, utilizando palabras claves como: cáncer de pulmón metastásico, farmacovigilancia, anticuerpos monoclonales, reacciones adversas a medicamentos, efectos adversos de medicamentos, notificaciones de atezolizumab entre otras.

Se revisaron las especificaciones de seguridad del medicamento, para poder identificar los riesgos potenciales y los riesgos importantes identificados, obteniendo la siguiente información:

Atezolizumab es un medicamento monoclonal usado para el tratamiento del cáncer de pulmón Metastásico.

Atezolizumab código ATC L01FF05

L01: agentes antineoplásicos.

L01F: En este grupo se clasifican los anticuerpos monoclonales, que son indicados para el tratamiento del cáncer.

L01FF: PD-1 / PDL-1 (Proteína de muerte celular programada 1/ ligando de muerte 1)

Resumen del perfil de seguridad de Atezolizumab

La seguridad del medicamento en uso en mono terapia, se basa en datos que se agruparon en 4.349 pacientes con tumores de diferentes tipos. <sup>(7)</sup>

- Las reacciones adversas más frecuentes (> 10%)
- fueron fatiga (30,1%),

- disminución del apetito (21,3%)
- náuseas (20,0%)
- erupción cutánea (19,3)
- pirexia (19,0%)
- tos
- (18,6%)
- diarrea (18,0%)
- disnea (17,2%)
- artralgia (16,7%)
- astenia (13,2%)
- dolor de espalda
- (12,8%)
- vómitos (12,5%)
- infección del tracto urinario (11,5%)
- y cefalea (10,3%).

En combinación con otros medicamentos

Resultaron ser en 4.535 pacientes con tumores de varios tipos. Teniendo así que

- las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ )
- fueron anemia (36,8%)
- neutropenia (36,6%)
- náuseas (35,5%)
- fatiga (33,1%)
- alopecia (28,1%)
- erupción cutánea (27,8%)
- diarrea (27,6%), trombocitopenia (27,1%)
- estreñimiento (25,8%)
- disminución del apetito (24,7%)
- y neuropatía periférica (24,4%)



Riesgos importantes identificados.

Hepatitis

Neumonitis

Colitis

Pancreatitis

Hipotiroidismo

Hipertiroidismo

Hipertiroidismo

Insuficiencia suprarrenal

Diabetes mellitus

síndrome de guillain-Barré

Síndrome miastémico

Meningoencefalitis

Miocarditis

Nefritis

Miositis

Dentro de las cuales los trastornos respiratorios y torácicos, en el que se encuentra la neumonitis presento 137 pacientes que reportaron haber sufrido un evento adverso.

Riesgos potenciales importantes:

#### Toxicidad Embriofetal

No hay datos disponibles sobre el uso de TECENTRIQ en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado que la inhibición de la vía PD-L1/PD-1 puede aumentar el riesgo de rechazo del feto en desarrollo relacionado con el sistema inmunológico y provocar la muerte fetal, pero podría causar daño fetal según el mecanismo de acción del medicamento. <sup>(8)</sup>

#### Inmunogenicidad.

Es la capacidad de una determinada sustancia, en este caso son los medicamentos biológicos, para poder generar respuestas inmunes, un ejemplo, eventos adversos o problemas en la efectividad del medicamento. La efectividad puede disminuir en el momento que se generan anticuerpos frente al medicamento biológico que da como resultado la neutralización de su acción o aceleran su eliminación. Las vacunas producen una inmunogenicidad que es el evento que se desea lograr. Es decir que se espera que las vacunas produzcan inmunogenicidad para que el organismo y de esta manera se defiende frente a virus o bacterias que generan una enfermedad específica en el cuerpo. <sup>(9)</sup>

En base a los datos tomados de la plataforma de VigiLyze, con forme a la fecha de 11 de noviembre del 2022, de los cuales un porcentaje cercano al 30% de los pacientes oscilan entre la edad de 45-64 años, mientras que le siguen de cerca los pacientes adulto mayor con edades de 65-74 años con un porcentaje de 27.5%, generalmente el cáncer aparece o es diagnosticado de los 40 años en adelante, siendo 45 a 64 años de edad los pacientes que más reportaron efectos adversos de atezolizumab en comparación con las demás edades. Muchas personas no se dan cuenta de que tienen cáncer, por no presentar ningún síntoma o molestia, suelen aparecer síntomas cuando el cáncer está muy

avanzado, donde se vuelve difícil su tratamiento, los tipos de terapia a utilizar se ven reducidas y quedan pocas opciones de tratamiento, muchas personas mueren cada año por causa de cáncer que presenta metástasis, donde no se ve únicamente comprometido un órgano, debido a que las células migran del punto de origen hasta otros órganos y se propagan rápidamente. A continuación, se muestra las edades de los pacientes que reportaron efectos adversos por edades. (Ver Figura N°1)

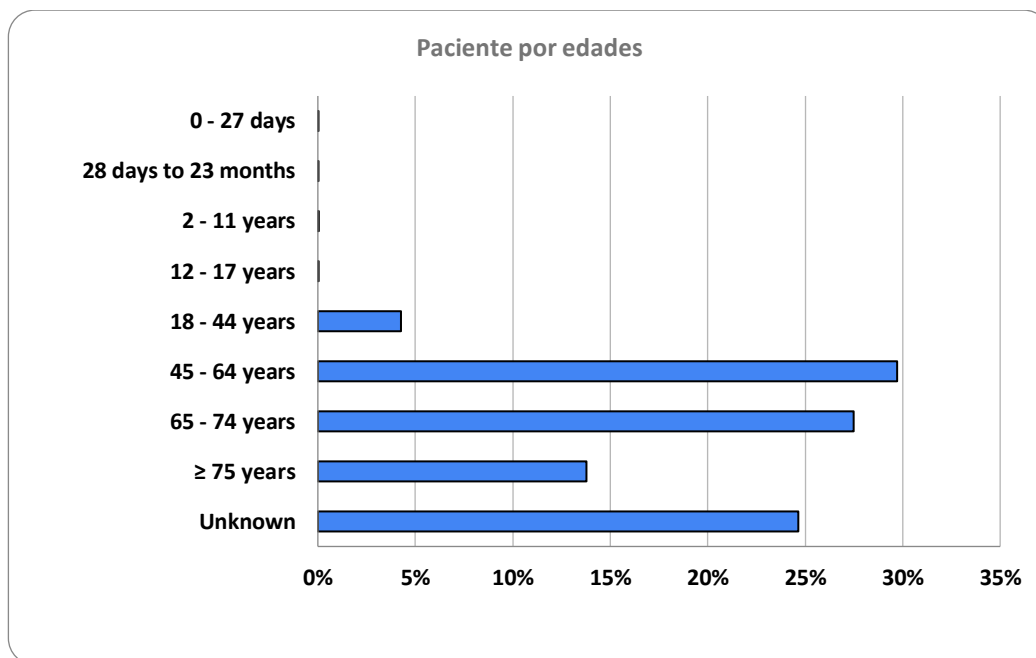


Figura N°1 Notificaciones realizadas por pacientes en el cual se clasificados por edades. Año 2022. <sup>(10)</sup>

Los pacientes clasificados por género, de los cuales presentaron mayor notificación fueron los pacientes del sexo masculino con un porcentaje de 52.5%, las mujeres que reportaron efectos adversos por atezolizumab, su porcentaje fue de 38.6% menor que el de los hombres y una menor cantidad de reportes pertenece a otro grupo de personas que no especificaron su género, pero que, si realizaron el reporte de efecto adverso del medicamento

atezolizumab, como se detalla en la Figura N° 2 Se muestra el género del cual se reciben más notificaciones sobre atezolizumab

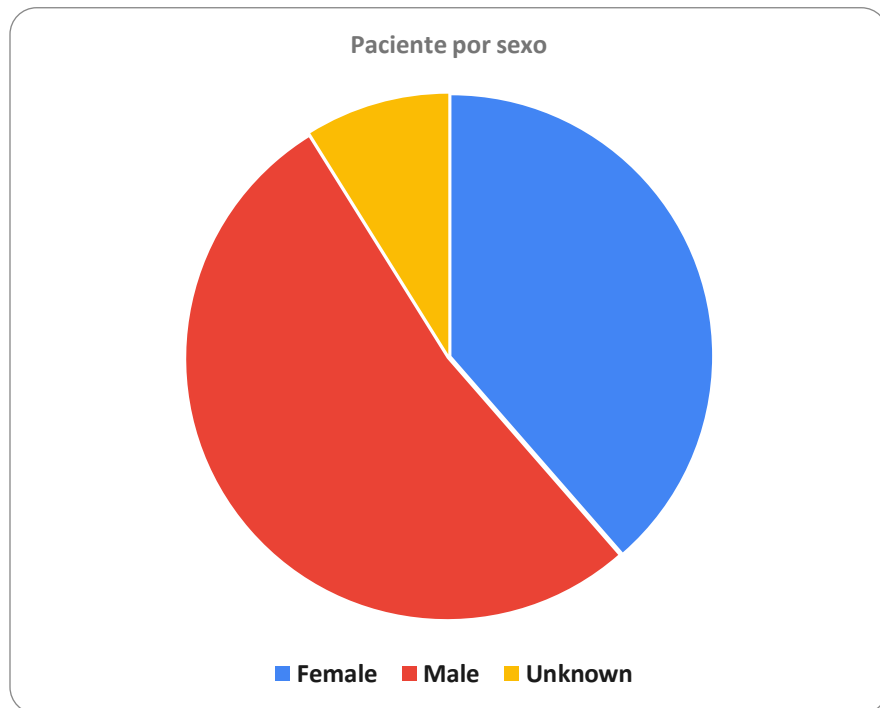


Figura N°2 Se detalla el género del cual se reciben más notificaciones sobre efectos adversos, año 2022. <sup>(10)</sup>

Con los datos obtenidos de la plataforma, se muestra según la notificación de reportes, las personas que están calificados para poder brindar o hacer un reporte de reacción adversa de cualquier medicamento, personas que hacen reportes de reacciones adversas. (Ver Figura N° 3)

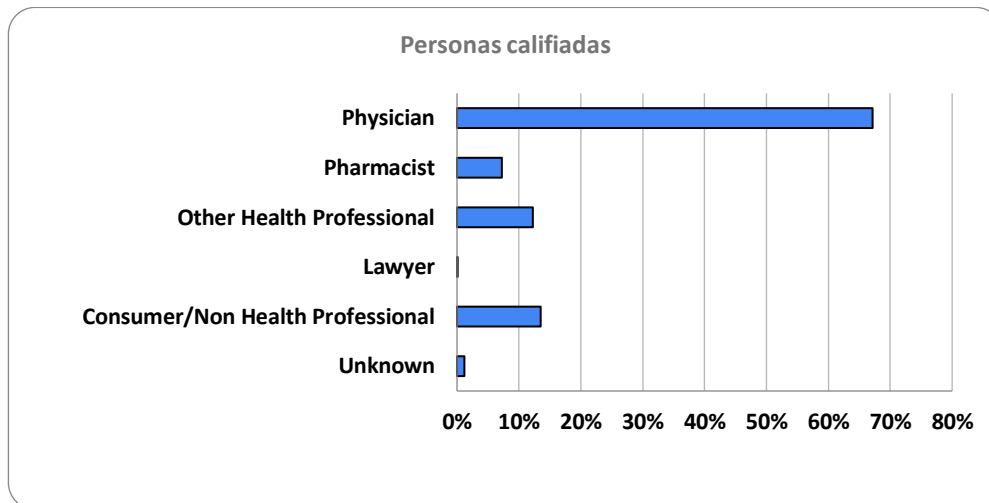


Figura N°3 personas calificadas que hacen el reporte de las reacciones adversas, año 2022. <sup>(10)</sup>

se observa que la mayoría fueron reportes hechos por médicos con un 67.1%, algo muy importante el porcentaje que se realizó por el consumidor no profesional de la salud que fue de 13.5%, seguido por otros profesionales de la salud con un 12.3%, y por ultimo tenemos al profesional farmacéutico con un 7.2% de los reportes realizados, es curioso observar como un buen porcentaje lo conforman los paciente que usan el medicamento y el personal farmacéutico tiene menor cantidad de reporte, en otros países incentivan a la población a realizar cualquier tipo de efecto adverso que tenga a causa de un medicamento, esto resulta ser de mucha importancia, para poder identificar si es un efecto ya descrito que se encuentre en el prospecto o se trate de una señal, esto quiere decir que sea un efecto advero no descrito por la literatura del fármaco.

Uno de los países con la mayor cantidad de notificaciones realizadas de reacciones adversas es Estados Unidos con un porcentaje de 31.2 % de la notificaciones, Fracia reporto un total de 8.0 % de notificaciones, seguido de India con un 7.4%, otro que reporto cercano a india fue el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte con 6.0 % de los reportes. (Ver Figura N°4)

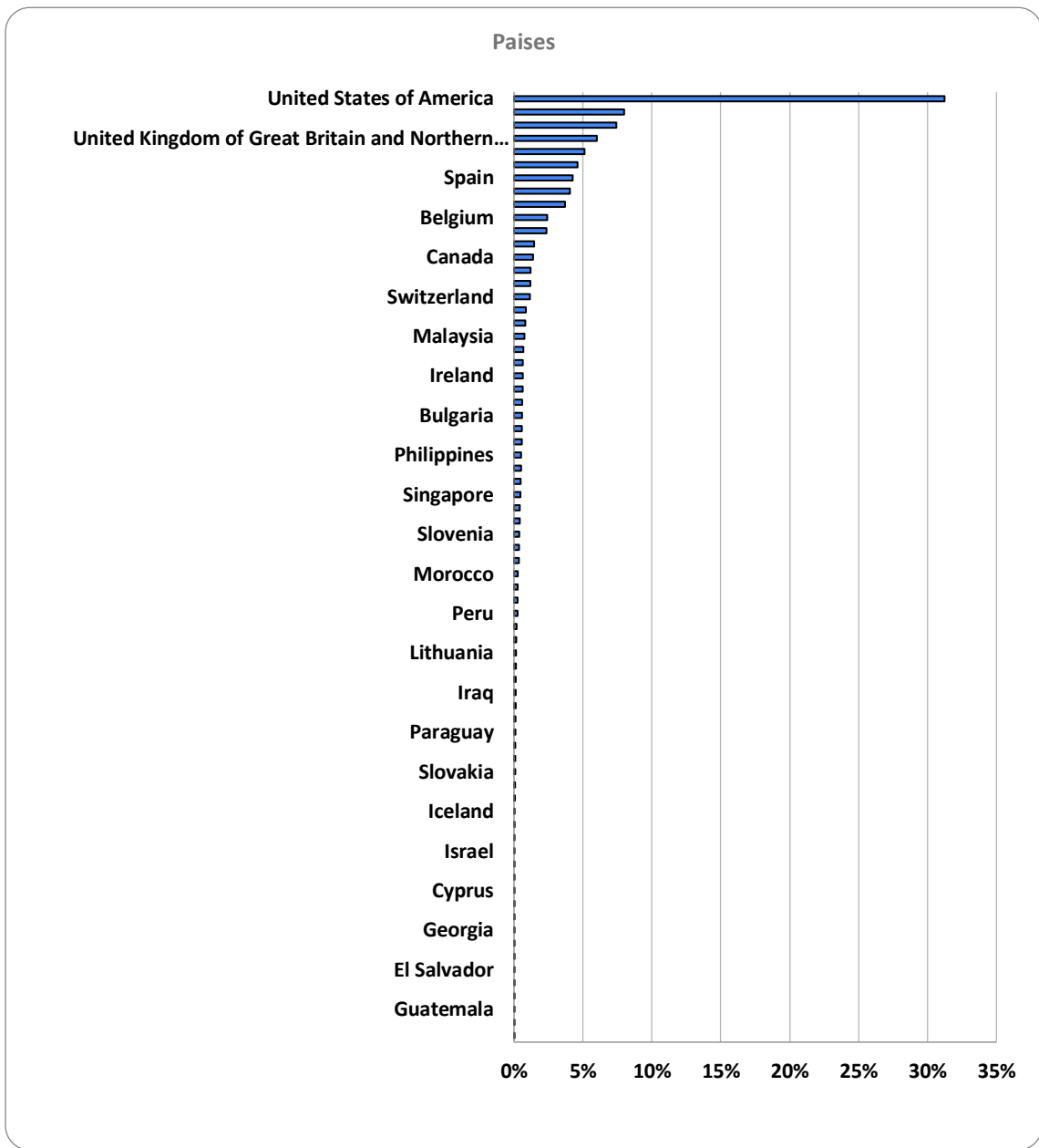


Figura N° 4 Países en los que se ha hecho reporte de reacciones adversas relacionadas con atezolizumab, año 2022 <sup>(10)</sup>

Algo muy importante que se debe destacar, es que casi en el final se puede observar que El Salvador realizó 2 notificaciones de efectos adversos al medicamento atezolizumab.

De los pacientes a los que se les administró el fármaco figuran solamente dos reportes, el medicamento esta en uso en nuestro país, razón por la cual implementar un plan de minimización de riesgo es importante.

Un acercamiento mas detallado en el cual se puede apreciar Francia en segundo lugar con las notificaciones, tercer lugar India. (Ver Figura N°5)

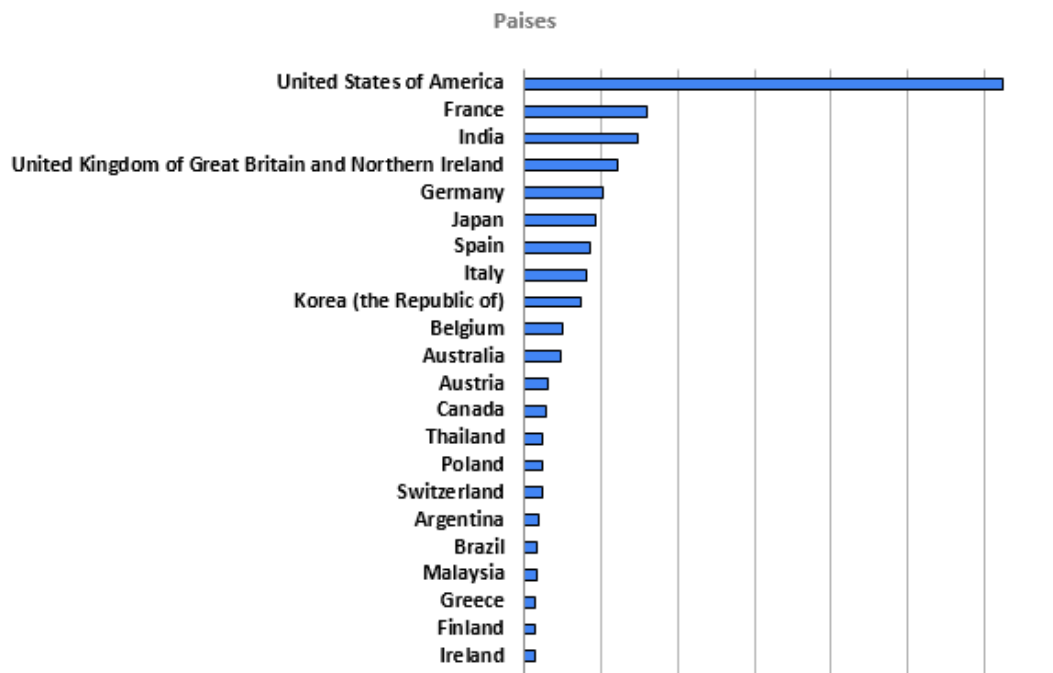


Figura N° 5 Países en los que se ha hecho reporte de reacciones adversas, donde se pueden observar los primeros tres lugares de reporte. Año 2022. (10)

Se buscó información a nivel nacional, de casos reportados de efecto adversos al medicamento e información relacionada, luego a nivel internacional, contando con mayor información de artículos científicos de personas tratadas con el medicamento monoclonal, el medicamento fue aprobado por la FDA, gracias a

respuesta que este presentaba frente a el cáncer, no solo de tipo metástasis, sino también en etapas tempranas, resultando ser un fármaco más efectivo en comparación, con medicamentos semejantes del tipo monoclonal y otros fármacos utilizados para el cáncer.

Existe información sobre el atezolizumab, indicando que su uso es más eficaz, en comparación con otro medicamento, según investigaciones y artículos científicos, a continuación, se muestra información relacionada al fármaco y al cáncer de pulmón, seguido de actividades de rutina y adicionales, en último lugar el plan de minimización de riesgos.

En pacientes que presentan cáncer de Pulmón Metastásico Tecentriq (nombre comercial del medicamento) es más eficaz que Docetaxel, un estudio de pacientes que no habían recibido quimioterapia con cáncer de pulmón metastásico, los pacientes tratados con Atezolizumab vivieron una mediana de supervivencia 20,2 meses en comparación con quimioterapia basada en platino y pemetrexed o gemcitabina, la mediana de supervivencia fue de 14,7. <sup>(11)</sup>

Cada año aumentan las muertes de personas que padecen Cáncer de pulmón en el mundo, en España más del 50% de los pacientes son de edad avanzada tienen 70 años, el riesgo de mortalidad operatoria es del 6,8% en donde la supervivencia absoluta ronda en un porcentaje que es menor del 10% por Cáncer de pulmón en muchos países. <sup>(12)</sup>

La terapia en la cual se utiliza el atezolizumab es llamada terapia inmunitaria, diseñada para mejorar dirigir o restaurar la función del sistema inmunitario, usa materiales producidos ya sea por el cuerpo o en el laboratorio, pero diferentes tipos de terapia inmunitaria tienen diferentes tipos de efectos adversos, así como cualquier tratamiento que se le sea administrado al paciente, por lo cual se deben tomar precauciones para su uso.



Eficacia de los anticuerpos monoclonales del tratamiento de cáncer de pulmón.

Las terapias usadas para el tratamiento de cáncer de pulmón, no responde de manera eficaz, no obstante, los anticuerpos monoclonales suponen ser una revolución en el tratamiento con inmunoterapia, para cáncer de pulmón de células no pequeñas, en los cuales se utilizan tres anticuerpos monoclonales en los cuales se encuentra el atezolizumab.

Publicaciones científicas

Un ensayo que se realizó por la AURORA, abierta en fase II tratados con Atezolizumab en pacientes con carcinoma de tracto urinario, se pretende demostrar la hipótesis de la eficacia, tolerable, y segura en este tipo de pacientes.

Basado en un ensayo abierto, en fase II con el fármaco atezolizumab en pacientes que presentan carcinoma de células escamosas en tracto urinario, es necesario resaltar, en el ensayo se probará la hipótesis, cuando se usa la inmunoterapia con atezolizumab, el fármaco inhibe el PDL-1, resulta clínicamente eficaz, tolerable y segura, en pacientes que presentan carcinoma de células escamosas del tracto urinario (UTSCC). <sup>(13)</sup>

Mediante el uso de los criterios de valoración trasnacionales, el objetivo será determinar las características de respuesta al uso de inmunoterapia con atezolizumab.

Un estudio de fase 1 para evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de atezolizumab en la fibrosis pulmonar idiopática.

La Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), es una condición donde los pulmones se cicatrizan progresivamente y se tornan rígidos, dificultando la respiración, afecta principalmente a personas de 60 años en adelante. Debido a esto es necesario poder identificar terapias que ayuden a detener el avance de la FPI. Hasta la fecha no existe un medicamento específico, que detenga la progresión de la

enfermedad, los estudios preclínicos de esta investigación sugieren que el uso del fármaco atezolizumab que inhibe el punto de control inmunitario, puede detener la progresión de dicha enfermedad.

Las personas que cumplan con criterios de inclusión/exclusión, que estén dentro del rango de edades entre 50 y 80 años con la enfermedad FPI, serán elegibles para el estudio, en el cual el objetivo es, la evaluación de seguridad y tolerabilidad del atezolizumab, en pacientes con la enfermedad pulmonar. <sup>(14)</sup>

Un estudio de atezolizumab y bevacizumab en carcinoma hepatocelular y cáncer de pulmón de células no pequeñas con metástasis hepáticas.

Este estudio se realiza para evaluar qué tan efectivo es el medicamento atezolizumab, con o sin el medicamento bevacizumab, con respecto a la supervivencia libre de progresión respecto al estándar de tratamiento de sorafenil, para las personas con cáncer de hígado inoperable o cáncer de pulmón de células no pequeño que se diseminó al hígado. Esto se hará observando la duración del tiempo desde que se comienzan a tomar los medicamentos del estudio hasta que el cáncer empeora en los participantes del estudio.

Se recolectará muestras de sangre y tejido tumoral de los participantes para observar los cambios en su(s) tumor(es) antes y después de recibir atezolizumab y/o bevacizumab.

El grupo atezolizumab bevacizumab, se presentan eventos adversos de cualquier grado con un porcentaje de 98.2% y 98.7% con respecto al grupo de sorafenil, para la tasa de supervivencia global y SLP () fueron significativamente mayores para el grupo atezolizumab, bevacizumab en comparación del grupo sorafenil. <sup>(15)</sup>

Revista de patología respiratoria.

Se ha usado la quimioterapia (QT) para tratar el cáncer de pulmón avanzado, que no posea mutaciones adicionales. Por otra parte, La inmunoterapia (IT) con anticuerpos que inhiben los puntos de control inmune, estos actúan sobre las células T, la respuesta a los inhibidoras de puntos de control inmunitarios (IPCI), pueden resultar duraderas y profundas, por lo tanto, ha revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón, de este modo se obtiene una supervivencia prolongada del paciente. Por ello se revisan las bases moleculares, el uso de IPCI obteniendo la evidencia que proporciona al usar la terapia en personas con cáncer de pulmón, teniendo una perspectiva futura en relación con los anticuerpos PD-1 y PLD-1. <sup>(16)</sup>

Eficacia de los anticuerpos monoclonales del tratamiento de cáncer de pulmón.

Las terapias usadas para el tratamiento de cáncer de pulmón, no responde de manera eficaz, no obstante, los anticuerpos monoclonales suponen ser una revolución en el tratamiento con inmunoterapia, para cáncer de pulmón de células no pequeñas, en los cuales se utilizan tres anticuerpos monoclonales en los cuales se encuentra el atezolizumab. <sup>(17)</sup>

Atezolizumab versus el medicamento Docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Es una investigación en la cual se realizó un ensayo aleatorio, abierto de fase 3, en diferentes centros oncológicos académicos o comunitarios, en diferentes países siendo un total de 31 países exactos. Se inscribieron pacientes que tenían 18 años o más, que tenían cáncer de pulmón de células pequeñas escamoso o no escamoso, tenían enfermedades medibles según los criterios de evaluación. Los pacientes que participaron habían recibido uno o dos regímenes previos con quimioterapia citotóxica ya sea uno o más tratamientos combinados basado en la terapia con platino. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de

terapia autoinmune y aquellos que habían recibido tratamientos previos con Docetaxel, para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIB o IV.

Se recluto un total de 1225 pacientes, de los cuales la población primaria fue de 425, que fueron asignados al azar para recibir tratamiento con el medicamento atezolizumab y otros 425 para ser tratados con Docetaxel. Cabe destacar que la supervivencia global fue significativamente mayor con atezolizumab en población con ITT (población con intención a tratar) y expresión de PD-L1.

En la investigación la supervivencia global de la población con TC1/2/3 o IC1/2/3 (células tumorales en estadios o células infiltrantes de tumores) mejoro con atezolizumab en comparación con Docetaxel, de igual manera menos pacientes tuvieron eventos adversos de grado 3 o 4 relacionados con medicamentos atezolizumab versus Docetaxel. Lastimosamente se notificó una muerte relacionada con el tratamiento por una infección del tracto respiratorio en el grupo de pacientes tratados con docetaxel. <sup>(17)</sup>

Atezolizumab neo adyuvante en melanoma cutáneo.

En este estudio se pretende demostrar la seguridad del atezolizumab, antes de que las personas sean sometidas a una cirugía, para tratar los melanomas, que aún no se han diseminado, el cual se puede eliminar mediante cirugía, pero, tiene la probabilidad de reaparecer, después de la cirugía. Cuando se presenta una enfermedad en el cuerpo humano, la primera línea de defensa es el sistema inmunológico, pero las células cancerosas logran producir señales, que les permiten evadir los ataques del sistema inmunológicos, las células al no ser detectadas pueden seguir aumentando sin que nadie las moleste. <sup>(18)</sup>

Eficacia de los anticuerpos monoclonales del tratamiento de cáncer de pulmón.

Las terapias usadas para el tratamiento de cáncer de pulmón, no responde de manera eficaz, no obstante, los anticuerpos monoclonales suponen ser una

revolución en el tratamiento con inmunoterapia, para cáncer de pulmón de células no pequeñas, en los cuales se utilizan tres anticuerpos monoclonales en los cuales se encuentra el atezolizumab. <sup>(19)</sup>

Las actividades de rutina y actividades adicionales.

Las actividades de rutina, se aplican a todos los medicamentos, se realizan de forma habitual, relacionados con, el resumen de características del medicamento o ficha técnica, que está dirigida a los profesionales de la salud.

En general se consideran actividades de rutina:

- Textos específicos en IPP
- Instructivo para el paciente
- Etiquetas, envases y marbetes
- Restricciones de uso en poblaciones específicas (leyendas de protección)
- Restricciones para la prescripción.

Actividades adicionales.

Las actividades adicionales de minimización de riesgo están orientadas a reforzar el conocimiento de los riesgos tanto en los profesionales de la salud como en los pacientes, aumentando la información en el prospecto y en el resumen de las características del producto. No se deberá mezclar con material promocional para el producto.

Algunos ejemplos de actividades adicionales de minimización de riesgos son las siguientes:

- Material didáctico para profesionales de la salud y pacientes
- Material de difusión (folletos, páginas de internet, tarjetas de alerta)
- Programas de acompañamiento

- Acciones de capacitación
- Carta dirigida a los profesionales de la salud

Para cada preocupación de seguridad sea riesgo identificado o Riesgo potencial, deberá establecerse una actividad de minimización de riesgos cuando así se requiera.

Actividades de rutina y adicionales para riesgos potenciales.

- Inmunogenicidad

La inmunogenicidad es la propiedad de un fármaco de provocar una respuesta inmunitaria contra sí mismo. Una especie de “rechazo” a las drogas. Con la excepción de las vacunas, este es un fenómeno indeseable debido principalmente a los productos biológicos. Una respuesta inmune a un fármaco puede tener o no consecuencias clínicas que pueden comprometer su eficacia y/o seguridad.

Actividad de rutina

Modificar el prospecto de literatura del medicamento atezolizumab en la parte de Efectos adversos o de advertencias y precauciones para que el paciente esté debidamente informado.

Actividad adicional

Preparar material de difusión para dar a conocer o alertar a las entidades competentes sobre el riesgo potencial al utilizar el medicamento.

- Toxicidad Embriofetal

Puede producir daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del posible riesgo para el feto y que deben usar un método anticonceptivo eficaz.

Puede dañar al feto. Asesorar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto y sobre el uso de métodos anticonceptivos efectivos. Actuación de rutina: Cambiar el prospecto de atezolizumab por contraindicaciones para informar adecuadamente al paciente y limitar el uso del fármaco en determinadas poblaciones, en este caso mujeres embarazadas.

#### Actividad de rutina

Modificar el prospecto de literatura del medicamento atezolizumab en la parte de contraindicaciones, para que el paciente esté debidamente informado y restringir el uso del medicamento en determinado tipo de población en este caso en mujeres embarazadas.

Debido a su mecanismo de acción la administración de atezolizumab puede causar daño fetal, incluidos en las tasas de aborto o de fetos nacidos muertos.

#### Actividad adicional

Preparar mediante capacitaciones a los profesionales de salud sobre el riesgo potencial que podría existir al utilizar el medicamento.

Fuente: Elaboración propia (actividad de rutina y adicional, para Inmunogenicidad y Toxicidad Embriofetal)

**PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS DE ATEZOLIZUMAB UTILIZADO  
PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON METASTASICO**

Tomando en cuenta la información de las especificaciones de seguridad y el plan de farmacovigilancia, se desarrolla el plan de minimización de riesgos del Atezolizumab. (Riesgos identificados importantes)

Cuadro N° 1 Propuesta de un plan de minimización de riesgos, para efectos adversos de trastornos cardiacos.

Evento adverso	Actividad de minimización de riesgo de rutina	Actividad de minimización de riesgo adicional
Trastornos Cardíacos		
Embolia pulmonar:	Colocar textos específicos en la información para prescribir el medicamento (IPP)	Realizar o preparar material de difusión de dicho evento adverso relacionado al medicamento atezolizumab
Se produce por un coágulo de sangre que obstruye y detiene el flujo de sangre hacia una arteria en los pulmones.		
La miocarditis es la inflamación del músculo cardíaco (miocardio). La inflamación puede reducir la capacidad del corazón de bombear sangre.		

Fuente: Elaboración propia



Cuadro N.º 2 Propuesta de un plan de minimización de riesgos, para efectos adversos de trastornos respiratorios.

Evento adverso	Actividad de minimización de riesgo de rutina	Actividad de minimización de riesgo adicional
IRA: Insuficiencia respiratoria aguda	<p>Agregar en la sección de advertencias y precauciones o donde se presenten los posibles efectos adversos en el prospecto de literatura del medicamento dirigido al paciente.</p>	<p>Capacitar a los profesionales de salud sobre la utilización de atezolizumab y dicho evento adverso.</p>
<p>Es la incapacidad del sistema respiratorio de cumplir su función básica, que es el intercambio gaseoso de oxígeno y dióxido de carbono entre el aire ambiental y la sangre circulante, ésta debe realizarse en forma eficaz y adecuada a las necesidades metabólicas del organismo, teniendo en cuenta la edad, los antecedentes y la altitud en que se encuentra el paciente.</p>		
HEMOPTISIS:	<p>Modificar la sección de Posibles eventos o efectos adverso en el prospecto de literatura del medicamento o darle un instructivo al paciente para que este informado sobre el medicamento que se le va a administrar.</p>	<p>Cata dirigida a los profesionales de salud informando sobre dicho efecto adverso de atezolizumab.</p>
<p>es la emisión de sangre desde el aparato respiratorio, generalmente junto a un esputo. Puede ser sangre roja o herrumbrosa.</p>		

Fuente: Elaboración propia

Cuadro N° 3 Propuesta de un plan de minimización de riesgos, para efectos adversos de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Evento adverso	Actividad de minimización de riesgo de rutina	Actividad de minimización de riesgo adicional
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Neumotórax y Derrame pleural	<p data-bbox="732 856 1065 1066">Agregar en la sección de advertencias y precauciones o donde se presenten los posibles efectos adversos en el prospecto de literatura del medicamento dirigido al paciente.</p>	<p data-bbox="1091 905 1424 1024">Realizar o preparar material de difusión de dicho evento adverso relacionado al medicamento atezolizumab.</p>
<p data-bbox="313 730 711 850">El neumotórax consiste en un acúmulo de aire en el espacio pleural y puede ser espontáneo o traumático.</p>		
<p data-bbox="342 930 682 1018">El derrame pleural es una acumulación de líquido en el espacio pleural.</p>		
<p data-bbox="313 1119 711 1270">Neumonitis es un término general para la inflamación pulmonar. Puede causar dificultad respiratoria y, a menudo, está acompañada de tos.</p>		
Trastornos hepatobiliares	<p data-bbox="732 1423 1065 1665">Darle un instructivo al paciente para que este informado sobre el medicamento que se le va a administrar y que sea de su conocimiento los riesgos a los cuales podría estar expuesto.</p>	<p data-bbox="1091 1423 1424 1665">·Realizar o preparar material de difusión del evento adverso relacionado al medicamento atezolizumab para que los profesionales de salud puedan saber cómo manejar las situaciones.</p>
<p data-bbox="313 1528 711 1648">La hepatitis es una inflamación del hígado que puede causar una serie de problemas de salud y puede ser mortal.</p>		

Fuente: Elaboración propia

Cuadro N.º 4: Continuación propuesta de un plan de minimización de riesgos, para efectos adversos de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Evento adverso	Actividad de minimización de riesgo de rutina	Actividad de minimización de riesgo adicional
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Trastornos Gastrointestinales	<p>Modificar la sección de posibles eventos o efectos adverso en el prospecto de literatura del medicamento para dar a conocer al paciente más información y que se tenga la debida precaución al momento de utilizar el medicamento.</p>	<p>Capacitar a los profesionales de salud sobre la utilización del medicamento atezolizumab y dicho evento adverso el cual podría suceder a largo o corto plazo.</p>
<p>La colitis se caracteriza por la inflamación del revestimiento interno del colon. La colitis puede ser un síntoma de una enfermedad que afecta a otras partes del cuerpo, y que puede causar fiebre, escalofríos, fatiga y deshidratación.</p>		
<p>La pancreatitis es una inflamación del páncreas. El páncreas es una glándula grande detrás del estómago.</p>		
Trastornos renales y urinarios	<p>Darle un instructivo al paciente para que este informado sobre el medicamento que se le va a administrar y que sea de su conocimiento los riesgos a los cuales el paciente podría estar expuesto.</p>	<p>Realizar o preparar material de difusión de dicho evento adverso relacionado al medicamento atezolizumab para dar más conocimiento y poder usar de manera racional el medicamento.</p>
<p>Nefritis: Afección por la que se inflaman los tejidos del riñón y se dificulta la filtración de los desechos de la sangre. Las causas de la nefritis son infecciones, afecciones inflamatorias (como el lupus), ciertas afecciones genéticas y otras enfermedades o afecciones.</p>		

Fuente: Elaboración propia

Cuadro N.º 5: Propuesta de un plan de minimización de riesgos, para efectos adversos en trastornos endocrinos.

Evento adverso	Actividad de minimización de riesgo de rutina	Actividad de minimización de riesgo adicional
Trastornos Endocrinos	Colocar textos específicos en la información para prescribir el medicamento (IPP)	Capacitar a los profesionales de salud sobre la utilización del medicamento atezolizumab y dicho evento adverso el cual podría suceder a largo o corto plazo.
El hipertiroidismo ocurre cuando la glándula tiroides produce demasiada cantidad de hormona tiroidea.		
El hipotiroidismo es el cuadro clínico que se deriva de una reducida actividad de la glándula tiroides.		
La insuficiencia suprarrenal es un trastorno que se presenta cuando las glándulas suprarrenales no producen la cantidad suficiente de ciertas hormonas.		

Fuente: Elaboración propia

Cuadro N.º 6 Continuación propuesta de un plan de minimización de riesgos, para efectos adversos de trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo, también del sistema nervioso.

Evento adverso	Actividad de minimización de riesgo de rutina	Actividad de minimización de riesgo adicional
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo.	Agregar en la sección de advertencias y precauciones o donde se presenten los posibles efectos adversos en el prospecto de literatura del medicamento dirigido al paciente.	Cata dirigida a los profesionales de salud informando sobre dicho efecto adverso de atezolizumab.
La Miositis, que significa inflamación muscular, es un grupo de enfermedades crónicas que provocan una debilidad muscular que suele ser dolorosa.		
Trastornos del Sistema Nervioso	Modificar la sección de posibles eventos o efectos adverso en el prospecto de literatura del medicamento para dar a conocer al paciente más información.	Capacitar a los profesionales de salud sobre la utilización del medicamento atezolizumab y sobre los eventos adversos que podrían suceder a largo o corto plazo.
El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno poco frecuente en el cual el propio sistema inmunitario de una persona daña sus neuronas y causa debilidad muscular y a veces parálisis.		
El síndrome miastémico de Lambert-Eaton (SMLE) es un trastorno poco frecuente en el cual la comunicación defectuosa entre los nervios y los músculos lleva a que se presente debilidad muscular.		
La meningoencefalitis se define como la inflamación de las meninges y el encéfalo, cuya etiología es variable, en la que predominan los agentes infecciosos.		

Fuente: Elaboración propia

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. Es importante implementar un plan para minimizar los riesgos asociados al uso de atezolizumab en los centros de salud para reducir la posibilidad de reacciones adversas.
2. Es crucial seguir notificando a la entidad regulatoria de medicamentos (DNM) sobre los efectos secundarios para mejorar la seguridad del uso del medicamento.
3. A partir de esta investigación se evidencia, la efectividad del medicamento en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, convirtiéndose así en un fármaco de gran utilidad en el abordaje de esta patología.
4. El medicamento Atezolizumab presenta riesgos importantes, por esta razón, es necesario llevar a cabo un proceso de farmacovigilancia por parte del personal de salud para la seguridad y eficacia en la población.
5. El químico farmacéutico es quien menos reporta y quien más reportes de efectos adversos realiza es el médico, en comparación con las demás personas.
6. En este estudio se han propuesto actividades de rutina y complementarias, para reducir de alguna manera los riesgos importantes identificados, siendo esto de ayuda tanto a personal médico, como el paciente que recibe tratamiento.
7. Es importante que el personal médico tenga los conocimientos necesarios, para diferenciar un efecto adverso versus una RAM

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**



## 7.0 RECOMENDACIONES

1. Capacitar e informar a los profesionales de salud para que tengan más conocimiento sobre atezolizumab, al revisar el prospecto de literatura del medicamento para que al paciente se le brindé una atención de calidad, para darle un uso adecuado, saber sus cuidados y las advertencias que se deben tener.
2. Se deben realizar las notificaciones de reacciones adversas, a la entidad regulatoria de medicamento para mantener una farmacovigilancia activa.
3. Los laboratorios fabricantes de Atezolizumab, deben de contar con un área de farmacovigilancia dentro de dicha empresa que se asegure de poner los aspectos importantes.
4. Se recomienda a las autoridades encargadas del sistema de salud incluir el atezolizumab en el cuadro básico de medicamentos, esto representa una gran ayuda para la población enferma, que necesite el tratamiento y también disminuir el gasto implicado en la adquisición del medicamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cáncer de pulmón de células pequeñas - Tipos de tratamiento [Internet]. Cancer.Net. 2017 [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/tipos-de-tratamiento>
2. Atezolizumab [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11595>
3. Nader R, Tannoury E, Rizk T, Ghanem H. Atezolizumab-induced encephalitis in a patient with metastatic breast cancer: a case report and review of neurological adverse events associated with checkpoint inhibitors. Autopsy Case Rep [Internet]. 2021 [citado 19 de julio de 2022];11. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5760/576067146025/>
4. MedDRA y farmacovigilancia: una herramienta compleja y poco evaluada [Internet]. [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb201701/mebdra\\_06](https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb201701/mebdra_06)
5. guia\_bpf.pdf [Internet]. [citado 7 de octubre de 2022]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/guia\\_bpf.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/guia_bpf.pdf)
6. index.pdf [Internet]. [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010)
7. FT\_1171220001.pdf [Internet]. [recuperado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT\\_1171220001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171220001/FT_1171220001.pdf)

8. tecentriq-hcc-preguntas.pdf [Internet]. [recuperado 7 de mayo de 2023].  
Disponible en:  
<https://www.tecentriq.com/content/dam/gene/tecentriq/hcc/pdfs/tecentriq-hcc-preguntas.pdf>
9. abc-inmunogenicidad.pdf [Internet]. [recuperado 7 de mayo de 2023].  
Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-inmunogenicidad.pdf>
10. Centre UM. Your window to a world of global safety insights [Internet]. [citado 16 de julio de 2023]. Disponible en: <https://who-umc.org/pv-products/vigilyze/>
11. EMA. European Medicines Agency. 2018 [citado 2 de mayo de 2023].  
Tecentriq. Disponible en:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>
12. Sánchez De Cos Escuín J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamiento actuales. Arch Bronconeumol. 1 de julio de 2009;45(7):341-8.
13. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Atezolizumab in Patients With Urinary Tract Squamous Cell Carcinoma: a Single Arm, Open Label, Multicentre, Phase II Clinical Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 sep [citado 30 de abril de 2023]. Report No.: NCT05038657. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05038657>
14. Zaman T. A Phase I Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Atezolizumab in Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 ene [citado 30 de abril de 2023]. Report No.: NCT05515627. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05515627>

15. Atezolizumab y bevacizumab en carcinoma hepatocelular irreseccable – Gastroenterología Latinoamericana [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://gastrolat.org/gastrolat2021001-08/>
16. Fox B, Calles A. Inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de pulmón. 2019;22:15.
17. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 21 de enero de 2017;389(10066):255-65.
18. Esnaola N. Neoadjuvant Atezolizumab in Patients With Non-Metastatic Resectable High-Risk Cutaneous Melanoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 dic [citado 30 de abril de 2023]. Report No.: NCT04020809. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04020809>
19. Herrero Garcia E. Eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer de pulmón. 2019 [citado 2 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/40652>